



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

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

(11)



1-0025620

(51)⁷ C07D 401/02; A61K 31/506; C07D
471/04; A61K 31/437; A61P 35/00

(13) B

(21) 1-2017-01767

(22) 25/07/2012

(62) 1-2014-00219

(86) PCT/GB2012/051783 25/07/2012

(87) WO2013/014448 31/01/2013

(30) 61/512,061 27/07/2011 US; 61/591,363 27/01/2012 US

(45) 25/09/2020 390

(43) 25/04/2014 313A

(73) ASTRAZENECA AB (SE)

SE-151 85 Södertälje, Sweden

(72) BUTTER WORTH, Sam (GB); FINLAY, Maurice, Raymond, Verschoye (GB);

WARD, Richard, Andrew (GB); KADAMBAR, Vasantha, Krishna (IN);

CHINTAKUNTLA, Chandrasekhara, Reddy (IN); MURUGAN, Andiappan (IN);

REDFEARN, Heather, Marie (GB); CHUAQUI, Claudio Edmundo (CA).

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

(54) HỢP CHẤT 2-(ANILINO ĐƯỢC THẾ Ở VỊ TRÍ 2,4,5)PYRIMIDIN VÀ MUỐI
CỦA NÓ, ĐƯỢC PHẪM CHỨA NÓ DÙNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH UNG THƯ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất 2-(anilino được thế ở vị trí 2,4,5)pyrimidin và các muối được dụng của chúng, có tác dụng điều trị hoặc phòng bệnh hoặc tình trạng bệnh lý do một số dạng đột biến của thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu bì (ví dụ đột biến kích hoạt L858R, đột biến kích hoạt do khuyết đoạn Exon19 và đột biến kháng thuốc T790M) gây ra. Các hợp chất này và muối của chúng có tác dụng điều trị hoặc phòng một số bệnh ung thư khác nhau. Sáng chế còn đề cập đến được phẩm chứa các hợp chất nêu trên và các muối của chúng, đặc biệt là các dạng thù hình hữu ích của các hợp chất và các muối này, các hợp chất trung gian dùng để điều chế các hợp chất nêu trên, các được phẩm này có thể dùng để điều trị các bệnh do nhiều dạng EGFR khác nhau gây ra.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến một số hợp chất 2-(anilino được thế ở 2,4,5)pyrimidin và các muối được dụng của chúng là hữu ích trong việc điều trị hoặc phòng bệnh hoặc tình trạng bệnh lý qua trung gian một số dạng thụ thể của yếu tố sinh trưởng biểu mô đột biến (ví dụ đột biến điểm L858R kích hoạt thụ thể, đột biến khuyết đoạn Exon19 kích hoạt thụ thể và đột biến điểm T790M gây tính kháng thuốc). Các hợp chất này và các muối của chúng có thể có tác dụng điều trị hoặc phòng một số bệnh ung thư khác nhau. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất này và các muối của chúng, đặc biệt là các dạng thù hình hữu ích của các hợp chất và muối này, các hợp chất trung gian được dùng để điều chế các hợp chất này. Dược phẩm chứa các hợp chất này và các muối của chúng có thể dùng để điều trị các bệnh do các dạng EGFR khác nhau gây ra.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu bì (epidermal growth factor receptor: EGFR) là thụ thể enzym tyrosin kinaza xuyên màng, một thành viên trong họ thụ thể erbB. Khi gắn kết với phối tử là yếu tố sinh trưởng như yếu tố sinh trưởng biểu bì (epidermal growth factor: EGF), thì thụ thể này có thể tạo dime đồng nhất với phân tử EGFR khác hoặc tạo dime khác loại với một thành viên khác của họ trên như erbB2 (HER2), erbB3 (HER3), hoặc erbB4 (HER4).

Việc tạo dime đồng nhất và/hoặc khác loại của thụ thể erbB gây phosphoryl hóa gốc tyrosin quan trọng trong miền nội bào và làm kích thích nhiều đường truyền tín hiệu nội bào tham gia vào quá trình tăng sinh và sống sót tế bào. Sự mất điều hoà của quá trình truyền tín hiệu họ thụ thể erbB thúc đẩy quá trình tăng sinh, xâm nhập, di căn, tạo mạch, và sống sót của tế bào khối u và hiện tượng này đã được nhận thấy ở nhiều ca bệnh ung thư ở người, bao gồm bệnh ung thư phổi, đầu và cổ và ung thư vú.

Do đó, họ erbB là đích hợp lý để phát triển các thuốc trị bệnh ung thư và một số tác nhân hướng đích EGFR hoặc erbB2 đang được sử dụng trong lâm sàng, bao gồm

gefitinib (IRESSATM), erlotinib (TARCEVATM) và lapatinib (TYKERBTM, TYVERBTM). Bàn luận chi tiết về quá trình truyền tín hiệu của thụ thể erbB và vai trò của nó trong sự phát sinh khối u được nêu trong tài liệu *New England Journal of Medicine* (2008) Vol. 358, 1160–74 và *Biochemical and Biophysical Research Communications* (2004) Vol. 319, 1–11.

Năm 2004, đã có báo cáo (*Science* [2004] Vol.304, 1497–500 và *New England Journal of Medicine* [2004] Vol. 350, 2129–39) cho thấy rằng đột biến kích hoạt của EGFR có ảnh hưởng đến đáp ứng của phép trị liệu dùng gefitinib trong bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (non-small-cell lung cancer: NSCLC). Các đột biến kích hoạt EGFR phổ biến nhất, là L858R và delE746_A750, làm tăng ái lực đối với các chất ức chế tyrosin kinaza phân tử nhỏ như gefitinib và erlotinib và làm giảm ái lực đối với adenosin triphosphat (ATP) so với EGFR WT (wild type: kiểu đại). Cuối cùng, xuất hiện tính kháng thuốc thu nhận trong phép trị liệu bằng gefitinib hoặc erlotinib, ví dụ khi gây đột biến gốc đóng vai trò gen gác cổng T790M, mà theo báo cáo thì hiện tượng này được nhận thấy ở 50% số bệnh nhân kháng thuốc lâm sàng. Đột biến này không được cho là làm cản trở sự gắn kết không gian của gefitinib hoặc erlotinib với EGFR, mà chỉ làm biến đổi ái lực với ATP đến mức tương đương với EGFR WT.

Xét thấy rằng đột biến này có ý nghĩa quan trọng trong sự xuất hiện tính kháng thuốc khi dùng các phương pháp trị liệu hướng đích EGFR hiện nay, các tác giả sáng chế tin rằng các tác nhân có thể ức chế EGFR mang đột biến ở gen gác cổng có thể là đặc biệt hữu ích trong việc điều trị bệnh ung thư.

Cần tìm ra các hợp chất có thể vừa thể hiện profin công hiệu hữu ích đối với EGFR WT đồng thời có tác dụng cản trở dạng thụ thể EGFR có đột biến kích hoạt (ví dụ đột biến EGFR L858R, hoặc đột biến delE746_A750 hoặc đột biến EGFR khuyết đoạn Exon19) và /hoặc các dạng đột biến kháng thuốc của EGFR (ví dụ đột biến EGFR T790M), và/hoặc có tính chọn lọc đối với các thụ thể enzym khác, chúng sẽ là các hợp chất đặc biệt hứa hẹn để phát triển làm tác nhân trị liệu. Cụ thể, cần tìm ra các hợp chất có khả năng ức chế ở mức cao hơn một số dạng đột biến kích hoạt hoặc kháng thuốc của EGFR mà đồng thời vẫn có tác dụng ức chế tương đối thấp EGFR WT. Cho rằng các hợp

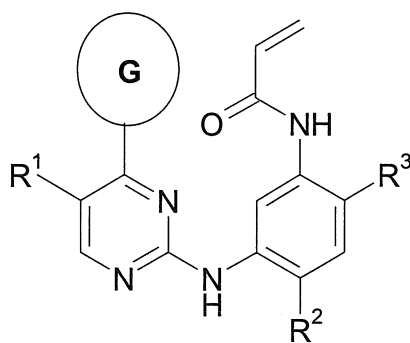
chất như vậy có thể là tác nhân trị liệu thích hợp hơn, đặc biệt là để điều trị bệnh ung thư, do giảm được độc tính phát sinh do ức chế EGFR WT. Các phản ứng độc tính này đã được biết đến là các biểu hiện ở người như chứng phát ban da và/hoặc tiêu chảy. Các tác giả đã bất ngờ phát hiện được rằng một hoặc nhiều hợp chất 2-(anilino được thế ở 2,4,5)pyrimidin có công hiệu cao với một số dạng EGFR đột biến, trong khi vẫn có tác dụng ức chế tương đối thấp EGFR WT.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể có các đặc tính vật lý có lợi (ví dụ, độ tan trong nước cao hơn, độ thấm thấu cao hơn, và/hoặc sự gắn kết với protein trong huyết tương thấp hơn) và/hoặc profin độc tính thuận lợi hơn (ví dụ giảm khả năng phong bế hERG) và/hoặc profin trao đổi chất thuận lợi hơn so với các chất ức chế EGFR/EGFR đột biến đã biết. Do đó, (các) hợp chất như vậy có thể là đặc biệt hữu ích trong việc điều trị bệnh liên quan đến EGFR và/hoặc dạng đột biến kích hoạt của EGFR và/hoặc dạng đột biến kháng thuốc của EGFR, ví dụ để điều trị bệnh ung thư.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất (và muối dược dụng của nó) hữu hiệu để điều trị bệnh ung thư do một số dạng EGFR đột biến nhất định bao gồm L858R, Exon19 khuyết đoạn và T790M gây ra, ví dụ bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, và đề xuất dược phẩm và thuốc chứa các hợp chất này để điều trị bệnh ung thư phổi cho động vật máu nóng như người.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó:

G được chọn từ 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl, 1*H*-indol-3-yl, 1-metyl-1*H*-indol-3-yl và pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl;

R¹ được chọn từ hydro, flo, clo, metyl và xyano;

R² được chọn từ metoxy và metyl; và

R³ được chọn từ (3*R*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, (3*S*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, 3-(dimethylamino)azetidin-1-yl, [2-(dimethylamino)etyl]-(metyl)amino, [2-(methylamino)etyl](metyl)amino, 5-metyl-2,5-diazaspiro[3.4]oct-2-yl, (3*aR*,6*aR*)-5-methylhexa-hydro-pyrol[3,4-*b*]pyrol-1(2*H*)-yl, 1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 4-metyl piperizin-1-yl, 4-[2-(dimethylamino)-2-oxoetyl]piperazin-1-yl, metyl[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etyl]amino, metyl[2-(morpholin-4-yl)etyl]amino, 1-amino-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl và 4-[(2*S*)-2-aminopropanoyl]piperazin-1-yl;

hoặc muối được dụng của chúng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Tất cả các hình vẽ đề cập đến dạng rắn của hợp chất: *N*-(2-{2-dimethylaminoetyl-methylamino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit (“Hợp chất X”) hoặc muối mesylat của nó được gọi là (“muối mesylat Y”).

- Fig. 1: Mẫu nhiễu xạ bột tia X - dạng A
- Fig. 2: Biểu đồ nhiệt của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân DSC - dạng A
- Fig. 3: Mẫu nhiễu xạ bột tia X - dạng B
- Fig. 4: Biểu đồ nhiệt của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân DSC - dạng B
- Fig. 5: Mẫu nhiễu xạ bột tia X - dạng C
- Fig. 6: Biểu đồ nhiệt của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân DSC - dạng C
- Fig. 7: Mẫu nhiễu xạ bột tia X - dạng D (Monohydrat)
- Fig. 8: Biểu đồ nhiệt của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân DSC - dạng D monohydrat
- Fig. 9: Biểu đồ nhiệt TGA - dạng D monohydrat
- Fig. 10: Mẫu nhiễu xạ bột tia X - dạng E (dạng được hydrat hoá)
- Fig. 11: Biểu đồ nhiệt của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân DSC - dạng E (dạng được hydrat hoá)

- Fig. 12: Biểu đồ nhiệt TGA - dạng E (dạng được hydrat hoá)
 Fig. 13: Phép phân tích nhiễu xạ bột tia X - dạng F (dạng được hydrat hoá)
 Fig. 14: Biểu đồ nhiệt của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân DSC - dạng F (dạng được hydrat hoá)
 Fig. 15: Biểu đồ nhiệt TGA - dạng F (dạng được hydrat hoá)
 Fig. 16: Mẫu nhiễu xạ bột tia X - dạng K
 Fig. 17: Biểu đồ nhiệt của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân DSC - dạng K
 Fig. 18: Mẫu nhiễu xạ bột tia X - muối mesylat dạng A
 Fig. 19: Biểu đồ nhiệt của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân DSC – muối mesylat dạng A
 Fig. 20: Mẫu nhiễu xạ bột tia X - muối mesylat dạng B
 Fig. 21: Biểu đồ nhiệt của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân DSC – muối mesylat dạng B

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), như được thể hiện trên đây, trong đó:

G được chọn từ 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl, 1*H*-indol-3-yl, 1-metyl-1*H*-indol-3-yl và pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl;

R¹ được chọn từ hydro, flo, clo, metyl và xyano;

R² được chọn từ metoxy và metyl; và

R³ được chọn từ (3*R*)-3-(dimetyl-amino)pyrrolidin-1-yl, (3*S*)-3-(dimetyl-amino)pyrrolidin-1-yl, 3-(dimetyl-amino)azetidin-1-yl, [2-(dimetyl-amino)etyl]-(metyl)amino, 5-metyl-2,5-diazaspiro[3.4]oct-2-yl, (3*aR*,6*aR*)-5-metylhexa-hydro-pyrol[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-yl, 1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 4-metylpiperizin-1-yl, 4-[2-(dimetyl-amino)-2-oxoetyl]piperazin-1-yl, metyl[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl]amino, metyl[2-(morpholin-4-yl)etyl]amino, 1-amino-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl và 4-[(2*S*)-2-aminopropanoyl]piperazin-1-yl;

hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), như được thể hiện trên đây, trong đó:

G được chọn từ 1*H*-indol-3-yl, 1-metyl-1*H*-indol-3-yl và pyrazolo[1,5-*a*]-pyridin-3-yl;

R¹ được chọn từ hydro, flo, clo, metyl và xyano;

R² được chọn từ metoxy và metyl; và

R³ được chọn từ (3*R*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, (3*S*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, 3-(dimethylamino)azetidin-1-yl, [2-(dimethylamino)etyl]-(metyl)amino, 5-metyl-2,5-diazaspiro[3.4]oct-2-yl, (3*aR*,6*aR*)-5-metylhexa-hydro-pyrol[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-yl, 1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 4-metylpiperizin-1-yl, 4-[2-(dimethylamino)-2-oxoetyl]piperazin-1-yl, metyl[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl]amino, metyl[2-(morpholin-4-yl)etyl]amino, 1-amino-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl và 4-[(2*S*)-2-aminopropanoyl]piperazin-1-yl;

hoặc muối được dụng của chúng.

Muối được dụng thích hợp của hợp chất có công thức (I), ví dụ, là muối cộng axit. Ví dụ, muối cộng axit có thể được tạo ra bằng cách sử dụng axit vô cơ hoặc hữu cơ. muối cộng axit có thể được tạo ra bằng cách sử dụng các axit vô cơ được chọn từ axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric và axit phosphoric. muối cộng axit có thể được tạo ra bằng cách sử dụng axit hữu cơ được chọn từ axit trifloaxetic, axit xitric, axit maleic, axit oxalic, axit axetic, axit formic, axit benzoic, axit fumaric, axit suxinic, axit tartric, axit lactic, axit pyruvic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic và axit *p*-toluensulfonic.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất muối mesylat của *N*-(2-{2-dimethylamino-etyl-methylamino}-4-metoxo-5-{[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)-prop-2-enamit.

Sẽ được hiểu rằng hợp chất có công thức (I), và các muối được dụng của chúng, có thể tồn tại ở dạng solvat hóa và dạng không được solvat hóa. Ví dụ dạng G được solvat hóa có thể là dạng G được hydrat hoá. Cần hiểu là sáng chế bao gồm tất cả dạng G được solvat hóa và dạng không được solvat hóa như vậy.

Hợp chất có công thức (I) có thể được cấp ở dạng tiền dược chất mà chất này sẽ thay đổi cấu trúc ở cơ thể người hoặc động vật để tạo ra hợp chất có công thức (I). Ví dụ về các tiền dược chất bao gồm este có thể thủy phân *in-vivo* của hợp chất có công thức (I). Este có thể thủy phân *in-vivo* có thể được tạo ra bằng cách este hóa nhóm hydroxyl trong hợp chất có công thức (I). Các dạng tiền dược chất khác nhau đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ về các dẫn xuất tiền dược chất như vậy, xem các ấn phẩm:

- a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 “Design and Application of Prodrugs”, by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
- d) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); and N. Kakeya, *et al.*, Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) ức chế một hoặc nhiều đột biến hoạt hoá hoặc kháng thuốc của EGFR, ví dụ đột biến kích hoạt L858R, đột biến kích hoạt EGFR do khuyết đoạn Exon19 và đột biến kháng thuốc T790M. Tốt hơn nếu các hợp chất như vậy có thể là hữu ích để điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân đã phát triển, hoặc có thể có nguy cơ phát triển mức kháng thuốc với phép trị liệu hiện tại trên cơ sở chất ức chế EGFR.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) thể hiện mức ức chế dạng đột biến hoạt hoá hoặc kháng thuốc EGFR cao hơn EGFR WT. Các hợp chất như vậy có thể được cho là thích hợp hơn dùng làm tác nhân trị liệu, đặc biệt để điều trị bệnh ung thư, do làm giảm độc tố học liên quan đến ức chế EGFR WT. Các phản ứng độc tính như vậy đã được biết đến là các biểu hiện ở người như chứng phát ban da và/hoặc tiêu chảy.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), như đã được thể hiện trên đây, trong đó:

G được chọn từ 1*H*-indol-3-yl;

R¹ được chọn từ hydro, clo, methyl và xyano;

R² là metoxy; và

R³ được chọn từ (3*R*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, (3*S*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, 3-(dimethylamino)azetidin-1-yl, [2-(dimethylamino)ethyl](methyl)amino, 5-methyl-2,5-diazaspiro[3.4]oct-2-yl, (3*aR*,6*aR*)-5-methylhexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-yl, 1-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl; 4-methylpiperizin-1-yl, 4-[2-(dimethylamino)-2-oxoethyl]piperazin-1-yl, methyl[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]amino, methyl[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino, 1-amino-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl và 4-[(2*S*)-2-amino-propanoyl]piperazin-1-yl;

hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), như đã được thể hiện trên đây, trong đó:

G được chọn từ 1*H*-indol-3-yl;

R¹ được chọn từ hydro, clo, methyl và xyano;

R² là metoxy; và

R³ được chọn từ (3*R*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, 3-(dimethylamino)-azetidin-1-yl, [2-(dimethylamino)ethyl](methyl)amino, 1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl và 4-methylpiperizin-1-yl;

hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), như đã được thể hiện trên đây, trong đó:

G là 1-methyl-1*H*-indol-3-yl;

R¹ được chọn từ hydro, clo, methyl và xyano;

R² là metoxy; và

R^3 được chọn từ (3*R*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, (3*S*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, 3-(dimethylamino)azetidin-1-yl, [2-(dimethylamino)ethyl]-(metyl)amino, 5-metyl-2,5-diazaspiro[3.4]oct-2-yl, (3*aR*,6*aR*)-5-metyl-hexahydro-pyrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-yl, 1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 4-metyl-piperizin-1-yl, 4-[2-(dimethylamino)-2-oxoethyl]piperazin-1-yl, metyl[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)ethyl]amino, metyl[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino, 1-amino-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl và 4-[(2*S*)-2-aminopropanoyl]piperazin-1-yl;

hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), như đã được thể hiện trên đây, trong đó:

G là 1-metyl-1*H*-indol-3-yl;

R^1 được chọn từ hydro, clo, metyl và xyano;

R^2 là metoxy; và

R^3 được chọn từ (3*R*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, 3-(dimethylamino)-azetidin-1-yl, [2-(dimethylamino)ethyl](metyl)amino và 4-metyl-piperizin-1-yl;

hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), như đã được thể hiện trên đây, trong đó:

G là pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl;

R^1 được chọn từ hydro, clo, metyl và xyano;

R^2 là metoxy; và

R^3 được chọn từ (3*R*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, (3*S*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, 3-(dimethylamino)azetidin-1-yl, [2-(dimethylamino)ethyl]-(metyl)amino, 5-metyl-2,5-diazaspiro[3.4]oct-2-yl, (3*aR*,6*aR*)-5-metylhexahydro-pyrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-yl, 1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 4-metyl-piperizin-1-yl, 4-[2-(dimethylamino)-2-oxoethyl]piperazin-1-yl, metyl[2-(4-

methylpiperazin-1-yl)ethyl]amino, methyl[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino, 1-amino-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl và 4-[(2*S*)-2-aminopropanoyl]piperazin-1-yl;

hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), như đã được thể hiện trên đây, trong đó:

G là pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl;

R¹ được chọn từ hydro, clo, methyl và xyano;

R² là metoxy; và

R³ được chọn từ (3*R*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, (3*S*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, 3-(dimethylamino)azetidin-1-yl, [2-(dimethylamino)-ethyl](methyl)amino, 5-methyl-2,5-diazaspiro[3.4]oct-2-yl, (3*aR*,6*aR*)-5-methyl-hexahydropyrol[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-yl, 1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 4-methylpiperizin-1-yl, 4-[2-(dimethylamino)-2-oxoethyl]piperazin-1-yl, methyl[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]amino, methyl[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino, 1-amino-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl và 4-[(2*S*)-2-aminopropanoyl]piperazin-1-yl;

hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), như đã được thể hiện trên đây, trong đó:

G là 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl;

R¹ được chọn từ hydro, clo, methyl và xyano;

R² là metoxy; và

R³ được chọn từ [2-(dimethylamino)-ethyl](methyl)amino, (3*aR*,6*aR*)-5-methyl-hexahydropyrol[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-yl, (3*R*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, 1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 3-(dimethylamino)azetidin-1-yl, 5-methyl-2,5-diazaspiro[3.4]oct-2-yl;

hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), như đã được thể hiện trên đây, trong đó:

G là 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl;

R¹ là hydro;

R² là metoxy; và

R³ được chọn từ [2-(dimethylamino)-etyl](metyl)amino, (3*aR*,6*aR*)-5-metyl-hexahydropyrol[3,4-*b*]pyrol-1(2*H*)-yl, (3*R*)-3-(dimethylamino)pyrolidin-1-yl, 1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 3-(dimethylamino)azetidin-1-yl, 5-metyl-2,5-diazaspiro[3.4]oct-2-yl;

hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), như được thể hiện trên đây, trong đó:

G là 1*H*-indol-3-yl hoặc 1-metyl-1*H*-indol-3-yl;

R¹ là hydro;

R² là metoxy; và

R³ là [2-(dimethylamino)etyl]-(metyl)amino hoặc [2-(metylamino)etyl](metyl)amino;

hoặc muối được dụng của chúng.

Một số nghĩa của các nhóm biến đổi là như sau. Các nghĩa như vậy có thể được sử dụng kết hợp với nghĩa bất kỳ nêu trong định nghĩa, các khía cạnh hoặc các phương án được xác định trong bản mô tả này để tạo ra các phương án khác nữa của sáng chế:

G là 1*H*-indol-3-yl.

G là 1-metyl-1*H*-indol-3-yl.

G là pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl.

G là 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl.

R^1 là hydro.

R^1 là clo.

R^1 là metyl.

R^1 là xyano.

R^2 là metoxy.

R^3 là (3*R*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl.

R^3 là (3*S*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl.

R^3 là 3-(dimethylamino)azetidin-1-yl.

R^3 là [2-(dimethylamino)etyl](metyl)amino.

R^3 là [2-(methylamino)etyl](metyl)amino.

R^3 là 5-metyl-2,5-diazaspiro[3.4]oct-2-yl.

R^3 là (3*aR*,6*aR*)-5-methylhexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-yl.

R^3 là 1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl.

R^3 là 4-methylpiperizin-1-yl.

R^3 là 4-[2-(dimethylamino)-2-oxoetyl]piperazin-1-yl.

R^3 là metyl[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etyl]amino.

R^3 là metyl[2-(morpholin-4-yl)etyl]amino.

R^3 là 1-amino-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl.

R^3 là 4-[(2*S*)-2-aminopropanoyl]piperazin-1-yl.

Theo một phương án khác, theo sáng chế, liên quan đến phương án bất kỳ của hợp chất có công thức (I) được mô tả hoặc có thể thu được dựa trên bản mô tả này, hoặc muối được dụng của chúng, sáng chế đề xuất các hợp chất như được nêu trong phương án như vậy nhưng loại trừ một trong số các hợp chất được nêu trong phần Ví dụ thực hiện của đơn này. Để tránh sự không rõ ràng, các hợp chất được nêu trong phần Ví dụ thực

hiện là các hợp chất được liệt kê như là Ví dụ 1, Ví dụ 2, v.v., trong phần thử nghiệm sau đây.

Do đó, ví dụ, theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), như được thể hiện trên đây, trong đó:

G được chọn từ 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl, 1*H*-indol-3-yl, 1-metyl-1*H*-indol-3-yl và pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl;

R¹ được chọn từ hydro, flo, clo, metyl và xyano;

R² được chọn từ metoxy và metyl; và

R³ được chọn từ (3*R*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, (3*S*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, 3-(dimethylamino)azetidin-1-yl, [2-(dimethylamino)etyl]-(metyl)amino, [2-(methylamino)etyl](metyl)amino, 5-metyl-2,5-diazaspiro[3.4]oct-2-yl, (3*aR*,6*aR*)-5-methylhexa-hydro-pyrol[3,4-*b*]pyrol-1(2*H*)-yl, 1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 4-metyl piperizin-1-yl, 4-[2-(dimethylamino)-2-oxoetyl]piperazin-1-yl, metyl[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etyl]amino, metyl[2-(morpholin-4-yl)etyl]amino, 1-amino-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl và 4-[(2*S*)-2-aminopropanoyl]piperazin-1-yl;

hoặc muối được dụng của chúng,

trong đó hợp chất có công thức (I) không phải là *N*-(2-{2-dimethylaminoetyl-methylamino}-4-metoxo-5-{[4-(1-metyl-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), như được thể hiện trên đây, trong đó:

G được chọn từ 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl, 1*H*-indol-3-yl, 1-metyl-1*H*-indol-3-yl và pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl;

R¹ được chọn từ hydro, flo, clo, metyl và xyano;

R² được chọn từ metoxy và metyl; và

R³ được chọn từ (3*R*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, (3*S*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, 3-(dimethylamino)azetidin-1-yl, [2-(dimethylamino)etyl]-(metyl)amino, 5-metyl-2,5-diazaspiro[3.4]oct-2-yl, (3*aR*,6*aR*)-5-methylhexa-hydro-

pyrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-yl, 1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 4-metylpiperizin-1-yl, 4-[2-(dimethylamino)-2-oxoetyl]piperazin-1-yl, metyl[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl]amino, metyl[2-(morpholin-4-yl)etyl]amino, 1-amino-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl và 4-[(2*S*)-2-aminopropanoyl]piperazin-1-yl;

hoặc muối được dụng của chúng,

trong đó hợp chất có công thức (I) không phải là *N*-(2-{2-dimethylaminoetyl-metyl-amino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metyl-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit.

Do đó, theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), như được thể hiện trên đây, trong đó:

G được chọn từ 1*H*-indol-3-yl, 1-metyl-1*H*-indol-3-yl và pyrazolo[1,5-*a*]-pyridin-3-yl;

R¹ được chọn từ hydro, flo, clo, metyl và xyano;

R² được chọn từ metoxi và metyl; và

R³ được chọn từ (3*R*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, (3*S*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, 3-(dimethylamino)azetidin-1-yl, [2-(dimethylamino)etyl]-(metyl)amino, 5-metyl-2,5-diazaspiro[3.4]oct-2-yl, (3*aR*,6*aR*)-5-metylhexa-hydro-pyrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-yl, 1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 4-metylpiperizin-1-yl, 4-[2-(dimethylamino)-2-oxoetyl]piperazin-1-yl, metyl[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl]amino, metyl[2-(morpholin-4-yl)etyl]amino, 1-amino-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl và 4-[(2*S*)-2-aminopropanoyl]piperazin-1-yl;

hoặc muối được dụng của chúng,

trong đó hợp chất có công thức (I) không phải là *N*-(2-{2-dimethylaminoetyl-metyl-amino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metyl-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit.

Theo các phương án tiếp theo, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong các hợp chất nêu trong phần Ví dụ, (như được đặt tên sau đây trong phần thử nghiệm, ở dạng bazơ tự do của nó).

Theo các phương án tiếp theo, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong các hợp chất nêu ở phần Ví dụ (được đặt tên sau đây trong phần thử nghiệm ở dạng bazơ tự do của nó), hoặc muối được dụng của chúng.

Do đó, ví dụ về chỉ một số phương án được đề cập trên đây được nêu ra sau đây:

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N*-(5-{[5-clo-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-2-{(3*R*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl}-4-metoxypheyl)prop-2-enamit.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N*-(5-{[5-clo-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-2-{2-dimetyl-aminoetyl-metyl-amino}-4-metoxypheyl)prop-2-enamit, hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N*-(5-{[5-clo-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-2-{2-dimetyl-aminoetyl-metyl-amino}-4-metoxypheyl)-prop-2-enamit.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N*-(5-{[5-xyano-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-4-metoxy-2-{4-metyl-piperazin-1-yl}phenyl)prop-2-enamit, hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N*-(5-{[5-xyano-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-4-metoxy-2-{4-metyl-piperazin-1-yl}phenyl)prop-2-enamit.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N*-(2-{2-dimetyl-aminoetyl-metyl-amino}-4-metoxy-5-{[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit, hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N*-(2-{2-dimetyl-aminoetyl-metyl-amino}-4-metoxy-5-{[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N*-(5-{[5-xyano-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-2-{2-dimetyl-aminoetyl-metyl-amino}-4-metoxypheyl)prop-2-enamit, hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N*-(5-{[5-xyano-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-2-{2-dimetylaminoethyl-metylamino}-4-metoxypheyl)prop-2-enamit.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N*-{5-[(5-xyano-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino]-2-[2-dimetylaminoethyl-metylamino]-4-metoxypheyl}prop-2-enamit, hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N*-{5-[(5-xyano-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino]-2-[2-dimetylaminoethyl-metylamino]-4-metoxypheyl}prop-2-enamit.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N*-{5-[(5-xyano-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino]-2-[3-dimetylaminoazetidin-1-yl]-4-metoxypheyl}prop-2-enamit, hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N*-{5-[(5-xyano-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino]-2-[3-dimetylaminoazetidin-1-yl]-4-metoxypheyl}prop-2-enamit.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N*-(2-{2-dimetylaminoethyl-metylamino}-4-metoxy-5-{[4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N*-(2-{2-dimetylaminoethyl-metylamino}-4-metoxy-5-{[4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit, hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N*-{2-[2-dimetylaminoethyl-metylamino]-4-metoxy-5-[(4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino]phenyl}prop-2-enamit.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N*-{2-[2-dimetylaminoethyl-metylamino]-4-metoxy-5-[(4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino]phenyl}prop-2-enamit, hoặc muối được dụng của nó.

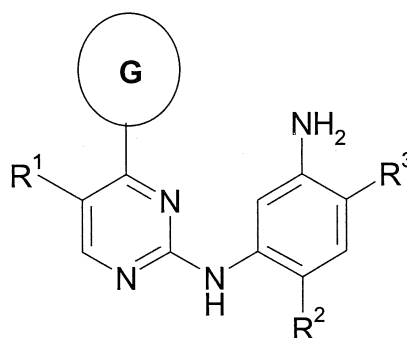
Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N*-(2-[2-dimetylaminoethyl-metylamino]-5-{[4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-4-metoxypheyl)prop-2-enamit.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N*-(2-[2-dimetylaminoethyl-metylamino]-5-{{4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-4-metoxypheyl)prop-2-enamit, hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N*-(4-metoxi-5-{{4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-2-[metyl-(2-metylaminoetyl)amino]phenyl)prop-2-enamit, hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N*-(4-metoxi-5-{{4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-2-[metyl-(2-metylaminoetyl)amino]phenyl)prop-2-enamit.

Các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (II):



(II)

hoặc muối của chúng, (trong đó G, R¹, R² và R³ là như được xác định trong bản mô tả này) phản ứng với dẫn xuất axit acrylic hoạt hoá (ví dụ acrolyl clorua hoặc este được hoạt hoá tương ứng), trong dung môi như CH₂Cl₂, tetrahydrofuran, *N,N*-dimetylformamit hoặc *N,N*-dimetylaxetamit. Các hợp chất trung gian có công thức (II) do đó đưa ra một khía cạnh nữa của sáng chế.

Do đó, theo một khía cạnh tiếp theo sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II), (như được thể hiện trên đây) trong đó:

G được chọn từ 1*H*-indol-3-yl, 1-metyl-1*H*-indol-3-yl và pyrazolo[1,5-*a*]-pyridin-3-yl;

R¹ được chọn từ hydro, clo, metyl và xyano;

R^2 là metoxy; và

R^3 được chọn từ (3*R*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, (3*S*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, 3-(dimethylamino)azetidin-1-yl, [2-(dimethylamino)ethyl]-(metyl)amino, 5-metyl-2,5-diazaspiro[3.4]oct-2-yl, (3*aR*,6*aR*)-5-metylhexahydropyrol[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-yl, 1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 4-metylpiperizin-1-yl, 4-[2-(dimethylamino)-2-oxoethyl]piperazin-1-yl, metyl[2-(4-metylpiperazin-1-yl)ethyl]amino, metyl[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino, 1-amino-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl và 4-[(2*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)amino-propanoyl]piperazin-1-yl;

hoặc muối của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II), (như được thể hiện trên đây) trong đó:

G được chọn từ 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl, 1*H*-indol-3-yl, 1-metyl-1*H*-indol-3-yl và pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl;

R^1 được chọn từ hydro, clo, metyl và xyano;

R^2 là metoxy; và

R^3 được chọn từ (3*R*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, (3*S*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, 3-(dimethylamino)azetidin-1-yl, [2-(dimethylamino)ethyl]-(metyl)amino, 5-metyl-2,5-diazaspiro[3.4]oct-2-yl, (3*aR*,6*aR*)-5-metylhexahydropyrol[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-yl, 1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 4-metylpiperizin-1-yl, 4-[2-(dimethylamino)-2-oxoethyl]piperazin-1-yl, metyl[2-(4-metylpiperazin-1-yl)ethyl]amino, metyl[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino, 1-amino-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl và 4-[(2*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)amino-propanoyl]piperazin-1-yl;

hoặc muối của chúng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II), (như được thể hiện trên đây) trong đó:

G được chọn từ 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl, 1*H*-indol-3-yl, 1-metyl-1*H*-indol-3-yl và pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl;

R¹ được chọn từ hydro, clo, metyl và xyano;

R² là metoxy; và

R³ được chọn từ (3*R*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, (3*S*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, 3-(dimethylamino)azetidin-1-yl, [2-(dimethylamino)etyl]-(metyl)amino, [2-(methylamino)etyl](metyl)amino, 5-metyl-2,5-diazaspiro[3.4]oct-2-yl, (3*aR*,6*aR*)-5-methylhexa-hydro-pyrol[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-yl, 1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 4-metyl-piperizin-1-yl, 4-[2-(dimethylamino)-2-oxoetyl]piperazin-1-yl, metyl[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)etyl]amino, metyl[2-(morpholin-4-yl)etyl]amino, 1-amino-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl và 4-[(2*S*)-2-aminopropanoyl]piperazin-1-yl; hoặc muối của chúng.

Theo các phương án tiếp theo, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất trung gian, (được đặt tên sau đây trong phần thử nghiệm, ở dạng bazơ tự do của nó).

Theo các phương án tiếp theo, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất trung gian (được đặt tên sau đây trong phần thử nghiệm ở dạng bazơ tự do của nó), hoặc muối được dụng của chúng.

Do đó, ví dụ về chỉ một số phương án được đề cập trên đây là được nêu ra sau đây:

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian 100, hoặc muối của nó.

Do đó, trong trường hợp này, sáng chế đề xuất *N*¹-(2-dimethylaminoetyl)-5-metoxymetyl-*N*⁴-[4-(1-metylinol-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,2,4-triamin, hoặc muối của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N*¹-(2-dimethylaminoetyl)-5-metoxymetyl-*N*⁴-[4-(1-metylinol-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,2,4-triamin.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian 168, hoặc muối của nó.

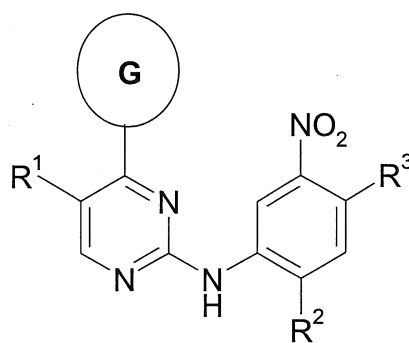
Do đó, trong trường hợp này sáng chế đề xuất N^1 -(2-dimethylaminoethyl)- N^4 -[4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-5-metoxymethylbenzen-1,2,4-triamin hoặc muối của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất N^1 -(2-dimethylaminoethyl)- N^4 -[4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-5-metoxymethylbenzen-1,2,4-triamin.

Các hợp chất amin có công thức (II) có thể được điều chế bằng cách khử các hợp chất nitro tương ứng. Khi G là indol-3-yl thì nguyên tử nitơ của nhóm indol có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ nitơ thích hợp, ví dụ nhóm bảo vệ phenylsulfonyl. Ví dụ về các nhóm bảo vệ, bao gồm các nhóm bảo vệ thích hợp để bảo vệ nguyên tử nitơ (cũng như cách tạo ra và khử bảo vệ thực tế), xem T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Second Edition, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Các hợp chất trung gian tiếp theo này là khía cạnh nữa của sáng chế.

Do đó, theo một khía cạnh nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (III):



(III)

trong đó:

G được chọn từ 1*H*-indol-3-yl, 1-methyl-1*H*-indol-3-yl an 1-(*N*-nhóm bảo vệ)-indol-3-yl và pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl;

R¹ được chọn từ hydro, clo, methyl và xyano;

R² là metoxy; và

R³ được chọn từ (3*R*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, (3*S*)-3-(dimethylamino)-pyrrolidin-1-yl; 3-(dimethylamino)azetidin-1-yl, [2-(dimethylamino)etyl]-(metyl)amino, 5-metyl-2,5-diazaspiro[3.4]oct-2-yl, (3*aR*,6*aR*)-5-metylhexa-hydropyrol[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-yl, 1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 4-metylpiperizin-1-yl, 4-[2-(dimethylamino)-2-oxoetyl]piperazin-1-yl, metyl[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl]amino, metyl[2-(morpholin-4-yl)etyl]amino, 1-amino-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl và 4-[(2*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)amino-propanoyl]piperazin-1-yl;

hoặc muối của chúng.

Theo một phương án của khía cạnh này, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (III), như được thể hiện trên đây, trong đó:

G được chọn từ 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl, 1*H*-indol-3-yl, 1-metyl-1*H*-indol-3-yl an 1-(*N*-nhóm bảo vệ)-indol-3-yl và pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl;

R¹ được chọn từ hydro, clo, metyl và xyano;

R² là metoxy; và

R³ được chọn từ (3*R*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, (3*S*)-3-(dimethylamino)-pyrrolidin-1-yl; 3-(dimethylamino)azetidin-1-yl, [2-(dimethylamino)etyl]-(metyl)amino, 5-metyl-2,5-diazaspiro[3.4]oct-2-yl, (3*aR*,6*aR*)-5-metylhexa-hydropyrol[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-yl, 1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 4-metylpiperizin-1-yl, 4-[2-(dimethylamino)-2-oxoetyl]piperazin-1-yl, metyl[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl]amino, metyl[2-(morpholin-4-yl)etyl]amino, 1-amino-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl và 4-[(2*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)amino-propanoyl]piperazin-1-yl;

hoặc muối của chúng.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (III), như được thể hiện trên đây, trong đó:

G được chọn từ 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl, 1*H*-indol-3-yl, 1-metyl-1*H*-indol-3-yl an 1-(*N*-nhóm bảo vệ)-indol-3-yl và pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl;

R¹ được chọn từ hydro, clo, metyl và xyano;

R^2 là metoxy; và

R^3 được chọn từ (3*R*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, (3*S*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, 3-(dimethylamino)azetidin-1-yl, [2-(dimethylamino)ethyl]-(metyl)amino, [2-(methylamino)ethyl](metyl)amino, 5-metyl-2,5-diazaspiro[3.4]oct-2-yl, (3*aR*,6*aR*)-5-metylhexa-hydro-pyrol[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-yl, 1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 4-metyl piperizin-1-yl, 4-[2-(dimethylamino)-2-oxoethyl]piperazin-1-yl, metyl[2-(4-metyl piperazin-1-yl)ethyl]amino, metyl[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino, 1-amino-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl và 4-[(2*S*)-2-aminopropanoyl]piperazin-1-yl; hoặc muối của chúng.

Một ví dụ về ‘nhóm bảo vệ *N*’ trong ‘1-(nhóm bảo vệ *N*)-indol-3-yl’ là nhóm phenylsulfonyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian 101, hoặc muối của nó.

Do đó, trong trường hợp này, sáng chế đề xuất *N'*-(2-dimethylaminoethyl)-2-metoxo-*N'*-metyl-*N*-[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-5-nitrobenzen-1,4-diamin, hoặc muối của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N'*-(2-dimethylaminoethyl)-2-metoxo-*N'*-metyl-*N*-[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-5-nitrobenzen-1,4-diamin.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian 169, hoặc muối của nó.

Do đó, trong trường hợp này sáng chế đề xuất *N'*-(2-dimethylaminoethyl)-*N*-[4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-2-metoxo-*N'*-metyl-5-nitrobenzen-1,4-diamin, hoặc muối của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N'*-(2-dimethylaminoethyl)-*N*-[4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-2-metoxo-*N'*-metyl-5-nitrobenzen-1,4-diamin.

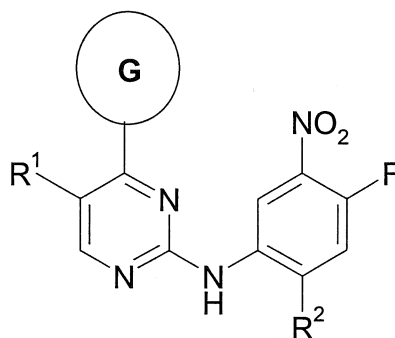
Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian 175, hoặc muối của nó.

Do đó, trong trường hợp này sáng chế đề xuất N^4 -(2-dimetylaminoetyl)-2-metoxymetyl- N^1 -[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-5-nitro-benzen-1,4-diamin, hoặc muối của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất N^4 -(2-dimetylaminoetyl)-2-metoxymetyl- N^1 -[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-5-nitro-benzen-1,4-diamin.

Một số hợp chất có công thức (III) có nhóm R^3 gắn với nhân phenyl có công thức (III) thông qua nguyên tử nitơ của nhóm R^3 : Các hợp chất này có thể được điều chế bằng cách cho amin thích hợp phản ứng với hợp chất flo thích hợp. Các hợp chất trung gian như vậy là khía cạnh nữa theo sáng chế.

Do đó, theo một khía cạnh tiếp theo sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IV):



(IV)

trong đó:

G được chọn từ 1*H*-indol-3-yl, 1-metyl-1*H*-indol-3-yl và pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl;

R¹ được chọn từ hydro, clo, metyl và xyano; và

R² là metoxy;

hoặc muối của chúng.

Theo một phương án của khía cạnh này, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IV), như được thể hiện trên đây, trong đó:

G được chọn từ 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl, 1*H*-indol-3-yl, 1-metyl-1*H*-indol-3-yl và pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl;

R^1 được chọn từ hydro, clo, metyl và xyano; và

R^2 là metoxy;

hoặc muối của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian 68, hoặc muối của nó.

Do đó, trong trường hợp này sáng chế đề xuất *N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin, hoặc muối của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian 129, hoặc muối của nó.

Do đó, trong trường hợp này sáng chế đề xuất *N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-(1-metylinol-3-yl)pyrimidin-2-amin, hoặc muối của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-(1-metylinol-3-yl)pyrimidin-2-amin.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian 176, hoặc muối của nó.

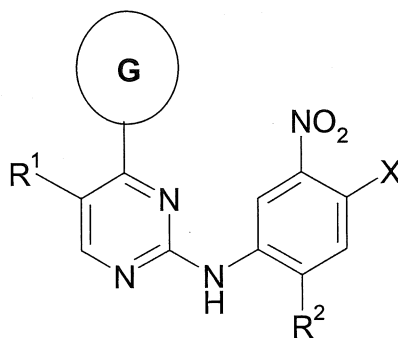
Do đó, trong trường hợp này sáng chế đề xuất *N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitro-phenyl)-4-(1-metylinol-3-yl)-pyrimidin-2-amin, hoặc muối của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitro-phenyl)-4-(1-metylinol-3-yl)-pyrimidin-2-amin.

Một số hợp chất có công thức (III) có nhóm R^3 gắn với nhân phenyl có công thức (III) thông qua nguyên tử cacbon của nhóm R^3 . Các hợp chất này có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất hữu cơ chứa bo thích hợp (ví dụ hợp chất este boronat) phản ứng với hợp chất aryl bromua hoặc aryl clorua thích hợp. Ví dụ, hợp chất hữu cơ chứa bo có

thể là (4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-R³. Các hợp chất trung gian này là khía cạnh nữa của sáng chế.

Do đó, theo một khía cạnh tiếp theo sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (V):



(V)

trong đó:

X là bromo hoặc clo;

G được chọn từ 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl, 1*H*-indol-3-yl, 1-metyl-1*H*-indol-3-yl và pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl;

R¹ được chọn từ hydro, clo, metyl và xyano; và

R² là metoxy;

hoặc muối của chúng.

Theo một phương án với hợp chất có công thức (V), X là bromo.

Theo một phương án với hợp chất có công thức (V), X là clo.

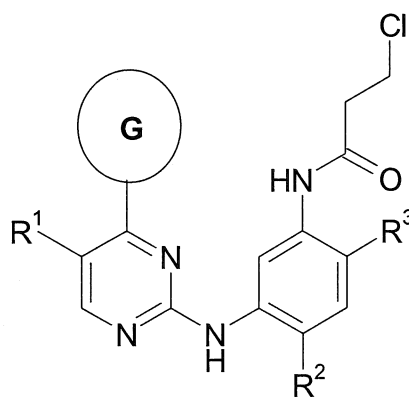
Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian 145.

Do đó, trong trường hợp này sáng chế đề xuất *N*-(4-bromo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-amin, hoặc muối của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất *N*-(4-bromo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-amin.

Tốt hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với 3-clopropanoyl clorua với sự có mặt của bazơ (ví dụ

bazơ cacbonat của kim loại kiềm, ví dụ kali cacbonat, trong một dung môi thích hợp, ví dụ axeton. Do đó, hợp chất trung gian có công thức (VI) được tạo ra, mà có thể được phân tách dưới dạng chất rắn (ở dạng bazơ tự do hoặc muối), hoặc có thể được giữ trong dung dịch và được xử lý bằng bazơ (ví dụ hydroxit kim loại kiềm, như NaOH), để chuyển hoá hợp chất có công thức (VI) thành hợp chất có công thức (I) tương ứng. Do đó, các hợp chất có công thức (VI), và các muối của chúng là các hợp chất trung gian hóa học hữu ích trong sự tạo ra các hợp chất có công thức (I). Do đó, theo một khía cạnh tiếp theo sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VI):



(VI)

hoặc muối của chúng, trong đó G, R¹, R² và R³ là như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VI), như được thể hiện trên đây, hoặc muối của chúng, trong đó:

G được chọn từ 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl, 1*H*-indol-3-yl, 1-metyl-1*H*-indol-3-yl và pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl;

R¹ được chọn từ hydro, flo, clo, metyl và xyano;

R² được chọn từ metoxy và metyl; và

R³ được chọn từ (3*R*)-3-(dimetylamino)pyrrolidin-1-yl, (3*S*)-3-(dimetylamino)pyrrolidin-1-yl, 3-(dimetylamino)azetidin-1-yl, [2-(dimetylamino)etyl]-(metyl)amino, [2-(metylamino)etyl](metyl)amino, 5-metyl-2,5-diazaspiro[3.4]oct-2-yl, (3*aR*,6*aR*)-5-metylhexa-hydro-pyrol[3,4-*b*]pyrol-1(2*H*)-yl, 1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 4-metyl piperizin-1-yl, 4-[2-(dimetylamino)-2-oxoetyl]piperazin-1-

yl, methyl[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]amino, methyl[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino, 1-amino-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl và 4-[(2*S*)-2-aminopropanoyl]piperazin-1-yl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VI), như được thể hiện trên đây, hoặc muối của chúng, trong đó:

G được chọn từ 1*H*-indol-3-yl, 1-methyl-1*H*-indol-3-yl và pyrazolo[1,5-*a*]-pyridin-3-yl;

R¹ được chọn từ hydro, flo, clo, methyl và xyano;

R² được chọn từ metoxy và methyl; và

R³ được chọn từ (3*R*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, (3*S*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl, 3-(dimethylamino)azetidin-1-yl, [2-(dimethylamino)ethyl]-(methyl)amino, 5-methyl-2,5-diazaspiro[3.4]oct-2-yl, (3*aR*,6*aR*)-5-methylhexa-hydro-pyrol[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-yl, 1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 4-methylpiperizin-1-yl, 4-[2-(dimethylamino)-2-oxoethyl]piperazin-1-yl, methyl[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]amino, methyl[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino, 1-amino-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl và 4-[(2*S*)-2-aminopropanoyl]piperazin-1-yl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian 174, hoặc muối của nó.

Do đó, trong trường hợp này, sáng chế đề xuất 3-clo-*N*-[2-[2-dimethylaminoethyl-(methyl)amino]-4-metoxo-5-[[4-(1-methylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]phenyl]-propanamit, hoặc muối của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất 3-clo-*N*-[2-[2-dimethylaminoethyl-(methyl)amino]-4-metoxo-5-[[4-(1-methylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]phenyl]-propanamit.

Các hợp chất trung gian khác là hữu ích để điều chế một số hợp chất có công thức (I). Do đó, ví dụ, theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian 170, hoặc muối của chúng. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian 171 hoặc muối của chúng. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian

172, hoặc muối của chúng. Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian 144, hoặc muối của chúng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, như được xác định trên đây ở bản mô tả này cùng với chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng thích hợp để sử dụng qua đường miệng (ví dụ dưới dạng viên nén, viên thuốc ngậm, viên nang cứng hoặc mềm, huyền phù trong nước hoặc dầu, nhũ tương, bột hoặc hạt phân tán được, xi rô hoặc cồn thuốc ngọt), để dùng khu trú (ví dụ dưới dạng kem, thuốc mỡ, gel, hoặc dung dịch hoặc huyền phù trong nước hoặc trong dầu), dùng để hít (ví dụ dưới dạng bột được nghiền mịn hoặc dạng sol khí lỏng), dùng để phun (ví dụ dưới dạng bột được nghiền mịn) hoặc để dùng ngoài đường tiêu hóa (ví dụ dung dịch trong nước hoặc trong dầu vô trùng để dùng trong tĩnh mạch, dưới da, qua bắp hoặc qua cơ hoặc dưới dạng thuốc đạn để dùng qua đường trực tràng).

Có thể bào chế dược phẩm theo sáng chế theo các quy trình thông thường bằng cách sử dụng các tá dược được phẩm thông thường, đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Do đó, dược phẩm dự định để dùng qua đường miệng có thể chứa, ví dụ, một hoặc nhiều chất màu, chất tạo ngọt, chất điều vị và/hoặc chất bảo quản.

Hợp chất có công thức (I) thường được cấp cho động vật máu nóng ở liều đơn vị nằm trong khoảng 5-5000mg/m² diện tích cơ thể của động vật, tức là vào khoảng 0,1-100mg/kg, và khoảng này thường là liều có tác dụng trị liệu. dạng liều đơn vị như viên nén hoặc viên nang thường chứa, ví dụ 1-250mg hoạt chất. Liều lượng mỗi ngày cần phải thay đổi tùy vào chủ thể cần điều trị, đường dùng cụ thể, và mức độ nghiêm trọng của bệnh cần được điều trị. Do đó, thầy thuốc là người điều trị cho bệnh nhân cụ thể bất kỳ có thể xác định được liều lượng tối ưu.

Trong nội dung bản mô tả này, thuật ngữ “phép trị liệu” cũng bao gồm “phòng ngừa” trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác đi. Các thuật ngữ “trị liệu” và “bằng cách trị liệu” cũng được hiểu theo cách đó.

Như được sử dụng ở bản mô tả này, thuật ngữ “điều trị” được dự định là có nghĩa thông thường hàng ngày là để xử lý bệnh làm thuyên giảm toàn bộ hoặc một phần một, một số hoặc tất cả các triệu chứng của bệnh, hoặc để hiệu chỉnh hoặc điều hòa quá trình bệnh.

Như được sử dụng ở bản mô tả này, thuật ngữ “phòng ngừa” được dự định là có nghĩa thông thường hàng ngày và bao gồm phòng ngừa tiên khởi để ngăn sự phát triển của bệnh và phòng ngừa cấp hai khi bệnh đã phát triển và bệnh nhân được bảo vệ tạm thời hoặc vĩnh viễn chống lại sự quá mức trầm trọng hoặc nặng thêm của bệnh hoặc sự phát triển của các triệu chứng mới liên quan đến bệnh.

Do có hoạt tính ức chế đối với đột biến EGFR L858R, đột biến EGFR T790M và đột biến kích hoạt do khuyết đoạn Exon19, hợp chất có công thức (I), và các muối được dụng của chúng, được cho là hữu ích để điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý chỉ qua trung gian hoặc phần nào qua trung gian hoạt tính đột biến EGFR, ví dụ bệnh ung thư. Các dạng bệnh ung thư mà có thể được điều trị bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc các muối được dụng của chúng, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn trong số bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư ruột kết-trực tràng, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tuyến tụy, u thần kinh đệm, u nguyên bào đệm, khối u ác tính, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư bạch cầu, u bạch huyết, u bạch huyết không Hodgkins, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh ung thư dạ dày, u mô đệm dạ dày-ruột (GIST), bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư ống dẫn mật, bệnh ung thư áo niêm mạc tử cung, bệnh ung thư thận, u bạch huyết tế bào lớn do tự ghép, bệnh ung thư bạch cầu dạng tủy cấp (AML), đa u tủy, khối u ác tính và u trung biểu mô.

Dự tính rằng đối với các phương pháp điều trị bệnh ung thư được đề cập trong bản mô tả này, hợp chất có công thức (I) sẽ được cấp cho động vật có vú, đặc biệt hơn là người. Tương tự, để dùng hợp chất có công thức (I) trong điều trị bệnh ung thư được đề cập trong bản mô tả này, dự tính rằng hợp chất có công thức (I) sẽ được cấp cho động vật có vú, đặc biệt hơn là người.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, do đó sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được xác định trên đây, hoặc muối được dụng của chúng, để dùng làm thuốc.

Theo một khía cạnh nữa của sáng chế, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được xác định trên đây, hoặc muối được dụng của chúng, dùng để điều trị bệnh qua trung gian đột biến EGFR L858R và/hoặc đột biến kích hoạt EGFR T790M và/hoặc đột biến kích hoạt do khuyết đoạn Exon19. Theo một phương án, theo sáng chế, bệnh qua trung gian đột biến EGFR L858R và/hoặc đột biến EGFR T790M và/hoặc đột biến kích hoạt do khuyết đoạn Exon19 nêu trên là bệnh ung thư.

Theo một khía cạnh nữa của sáng chế, các tác giả sáng chế mô tả hợp chất có công thức (I) như được xác định trên đây, hoặc muối được dụng của chúng, dùng để bào chế thuốc điều trị bệnh qua trung gian đột biến EGFR L858R và/hoặc đột biến EGFR T790M và/hoặc đột biến kích hoạt do khuyết đoạn Exon19. Theo một phương án, theo sáng chế, bệnh qua trung gian đột biến EGFR L858R và/hoặc đột biến EGFR T790M và/hoặc đột biến kích hoạt do khuyết đoạn Exon19 nêu trên là bệnh ung thư.

Theo một khía cạnh nữa của sáng chế, các tác giả sáng chế mô tả hợp chất có công thức (I) như được xác định trên đây, hoặc muối được dụng của chúng, dùng để bào chế thuốc điều trị bệnh ung thư.

Theo một khía cạnh nữa của sáng chế, các tác giả sáng chế mô tả hợp chất có công thức (I) như được xác định trên đây, hoặc muối được dụng của chúng, dùng để điều trị bệnh ung thư.

Bản mô tả sáng chế này cũng mô tả phương pháp mang lại hiệu quả chống bệnh ung thư ở động vật máu nóng, như người, cần đến điều trị như vậy, bao gồm việc cấp cho động vật nêu trên một lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, như được xác định trong bản mô tả này.

Bản mô tả sáng chế này cũng mô tả phương pháp điều trị cho người mắc bệnh bệnh mà trong đó việc ức chế đột biến EGFR L858R và/hoặc đột biến EGFR T790M và/hoặc đột biến kích hoạt do khuyết đoạn Exon19 là có lợi, bao gồm bước cấp cho người cần sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu của hợp chất có công thức (I) như được xác định

trên đây, hoặc muối được dùng của chúng. Theo một phương án của sáng chế, bệnh mà trong đó việc ức chế đột biến EGFR L858R và/hoặc đột biến EGFR T790M và/hoặc đột biến kích hoạt do khuyết đoạn Exon19 có lợi là bệnh ung thư.

Theo khía cạnh hoặc phương án bất kỳ được đề cập trong bản mô tả này khi mà bệnh ung thư được đề cập đến với nghĩa chung, thì bệnh ung thư này có thể chọn từ bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư ruột kết-trực tràng, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tuyến tụy, u thần kinh đệm, u nguyên bào đệm, khối u ác tính, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư bạch cầu, u bạch huyết, u bạch huyết không Hodgkins, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh ung thư dạ dày, u mô đệm dạ dày-ruột (GIST: gastrointestinal stromal tumour), bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư ống dẫn mật, bệnh ung thư áo niêm mạc tử cung, bệnh ung thư thận, u bạch huyết tế bào lớn do tự ghép, bệnh ung thư bạch cầu dạng tủy cấp (AML: acute myeloid leukaemia), đa u tuỷ, khối u ác tính và u trung biểu mô.

Theo khía cạnh hoặc phương án bất kỳ của sáng chế mà trong đó bệnh ung thư được đề cập đến với nghĩa chung, thì có thể là các phương án sau:

Theo một phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư buồng trứng.

Theo một phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư cổ tử cung.

Theo một phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư ruột kết-trực tràng.

Theo một phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư vú.

Theo một phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư tuyến tụy.

Theo một phương án, bệnh ung thư này là u thần kinh đệm.

Theo một phương án, bệnh ung thư này là u nguyên bào đệm.

Theo một phương án, bệnh ung thư này là khối u ác tính.

Theo một phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Theo một phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư bạch cầu.

Theo một phương án, bệnh ung thư này là u bạch huyết.

Theo một phương án, bệnh ung thư này là u bạch huyết không Hodgkins.

Theo một phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư dạ dày.

Theo một phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư phổi.

Theo một phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ.

Theo một phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư tế bào gan.

Theo một phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư dạ dày.

Theo một phương án, bệnh ung thư này là u mô đệm dạ dày-ruột (GIST).

Theo một phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư tuyến giáp.

Theo một phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư ống dẫn mật.

Theo một phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư áo niêm mạc tử cung.

Theo một phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư thận.

Theo một phương án, bệnh ung thư này là u bạch huyết tế bào lớn do tủy ghép.

Theo một phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư bạch cầu dạng tủy cấp (AML).

Theo một phương án, bệnh ung thư này là đa u tủy.

Theo một phương án, bệnh ung thư này là khối u ác tính.

Theo một phương án, bệnh ung thư này là u trung biểu mô.

Tác dụng điều trị bệnh ung thư được mô tả trên đây có thể được dùng như là phép trị liệu đơn lẻ hoặc có thể bao gồm, ngoài việc dùng hợp chất theo sáng chế, là phép phẫu thuật thông thường hoặc phép trị liệu phóng xạ hoặc phép trị liệu hoá chất hoặc trị liệu miễn dịch. Phép trị liệu bằng hoá chất như vậy có thể được dùng vào cùng một lúc, đồng thời, liên tiếp hoặc riêng rẽ với việc điều trị bằng hợp chất theo sáng chế và có thể bao gồm một hoặc nhiều nhóm chất trị khối u sau:

(i) thuốc chống tăng sinh/chống u tân sinh và kết hợp của chúng, được sử dụng trong bệnh ung thư, như các chất alkyl hoá (ví dụ *cis*-platin, oxaliplatin, carboplatin, cyclophosphamid, mù tạc nitơ, melphalan, chlorambucil, busulphan, temozolamid và nitrosoure); chất chống chuyển hoá (ví dụ gemxitabin và các chất kháng folat ví dụ flopyrimidin như 5-flouraxil và tegafur, raltitrexed, methotrexat, xytosin arabinosit, và hydroxyure); các chất kháng sinh kháng u (ví dụ các anthracyclin như adriamycin, bleomycin, doxorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin và mithramycin); các tác nhân chống phân bào (ví dụ vinca alkaloid như vincristin, vinblastin, vindesin và vinorelbin và các taxoid như taxol và taxoter và các chất ức chế polokinaza); và các chất ức chế topoisomeraza (ví dụ epipodophyllotoxin như etoposit và teniposit, amsacrin, topotecan và camptothecin);

(ii) các chất kìm hãm tế bào như thuốc kháng estrogen (ví dụ tamoxifen, fulvestrant, toremifene, raloxifene, droloxifene và iodoxifene), chất kháng androgen (ví dụ bicalutamit, flutamit, nilutamit và cyproterone axetat), các chất đối kháng LHRH hoặc các chất chủ vận LHRH (ví dụ goserelin, leuprorelin và buserelin), các progestogen (ví dụ megestrol axetat), các chất ức chế aromataza (ví dụ như anastrozol, letrozol, vorazol và exemestan) và các chất ức chế 5 α -reductaza như finasterit;

(iii) chất điều trị ung thư chống xâm lấn [ví dụ các chất ức chế họ c-Src kinaza như 4-(6-clo-2,3-metylendioxyanilino)-7-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]-5-tetrahydropyran-4-yloxyquinazolin [AZD0530 (saracatinib); WO01/94341], *N*-(2-clo-6-metylphenyl)-2-{6-[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]-2-metylpyrimidin-4-ylamino}thiazol-5-carboxamid (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) và bosutinib (SKI-606), và các chất ức chế proteinaza chứa kim loại như marimastat, các chất ức chế chức năng thụ thể chất hoạt hoá urokinaza plasminogen hoặc kháng thể với Heparanase];

(iv) các chất ức chế chức năng yếu tố sinh trưởng: ví dụ các chất ức chế như vậy bao gồm kháng thể của yếu tố sinh trưởng và kháng thể thụ thể yếu tố sinh trưởng (ví dụ kháng thể kháng erbB2 trastuzumab [HerceptinTM], kháng thể kháng EGFR panitumumab, kháng thể kháng erbB1 cetuximab [Erbix, C225] và kháng thể yếu tố

sinh trưởng hoặc thụ thể yếu tố sinh trưởng bất kỳ được bộc lộ trong Stern *et al.* Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29); các chất ức chế như vậy còn bao gồm các chất ức chế tyrosin kinaza, ví dụ các chất ức chế họ yếu tố sinh trưởng biểu bì (ví dụ các chất ức chế tyrosin kinaza họ EGFR như *N*-(3-clo-4-flophenyl)-7-metoxo-6-(3-morpholinopropoxy)-quinazolin-4-amin (gefitinib, ZD1839), *N*-(3-etylnylphenyl)-6,7-bis(2-metoxyetoxo)quinazolin-4-amin (erlotinib, OSI-774) và 6-acrylamido-*N*-(3-clo-4-flophenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)-quinazolin-4-amin (CI 1033), erbB2 các chất ức chế tyrosin kinaza như lapatinib); các chất ức chế họ yếu tố sinh trưởng tế bào gan; các chất ức chế họ yếu tố sinh trưởng insulin; các chất ức chế họ yếu tố sinh trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu như imatinib và/hoặc nilotinib (AMN107); các chất ức chế serin/threonin kinaza (ví dụ các chất ức chế quá trình truyền tín hiệu Ras/Raf như các chất ức chế farnesyl transferaza, ví dụ sorafenib (BAY 43-9006), tipifarnib (R115777) và lonafarnib (SCH66336)), các chất ức chế quá trình truyền tín hiệu tế bào thông qua MEK và/hoặc AKT kinaza, các chất ức chế c-kit, các chất ức chế abl kinaza, các chất ức chế PI3 kinaza, các chất ức chế Plt3 kinaza, các chất ức chế CSF-1R kinaza, các chất ức chế kinaza thụ thể IGF (yếu tố sinh trưởng tương tự insulin); các chất ức chế aurora kinaza (ví dụ AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 và AX39459) và các chất ức chế kinaza phụ thuộc cyclin như các chất ức chế CDK2 và/hoặc CDK4;

(v) các chất chống hình thành mạch như các chất ức chế tác động của yếu tố sinh trưởng nội mô mạch, [ví dụ kháng thể kháng yếu tố sinh trưởng tế bào nội mô mạch bevacizumab (Avastin™) và ví dụ, chất ức chế tyrosin kinaza thụ thể VEGF như vandetanib (ZD6474), vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) và 4-(4-flo-2-metylindol-5-yloxy)-6-metoxo-7-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)quinazolin (AZD2171; Ví dụ 240 trong WO 00/47212), các hợp chất như được bộc lộ trong WO97/22596, WO97/30035, WO97/32856 và WO98/13354 và các hợp chất hoạt động theo cơ chế khác (ví dụ linomit, các chất ức chế chức năng integrin $\alpha v \beta 3$ và angiostatin)];

(vi) các chất phá hủy mạch như Combretastatin A4 và các hợp chất được bộc lộ trong WO99/02166, WO00/40529, WO00/41669, WO01/92224, WO02/04434 và WO02/08213;

(vii) chất đối kháng thụ thể endothelin, ví dụ zibotentan (ZD4054) hoặc atrasentan;

(viii) phương pháp trị liệu đối nghĩa, ví dụ các chất hướng đến các đích được liệt kê trên đây, như ISIS 2503, là gen đối nghĩa anti-ras;

(ix) phương pháp trị liệu bằng gen, bao gồm ví dụ phương pháp thay thế gen bất thường như p53 bất thường hoặc BRCA1 hoặc BRCA2 bất thường, các phương pháp GDEPT (phép trị liệu tiền được chất enzym định hướng gen) như các phương pháp sử dụng xytosin deaminaza, thymidin kinaza hoặc enzym nitroreductaza vi khuẩn và các phương pháp làm tăng dung nạp của bệnh nhân với phép trị liệu hoá chất hoặc phép trị liệu phóng xạ như phép trị liệu gen kháng nhiều thuốc; và

(x) phương pháp trị liệu miễn dịch, bao gồm ví dụ các phương pháp *ex-vivo* và *in-vivo* làm tăng tính sinh miễn dịch của tế bào khối u bệnh nhân, như gây nhiễm bằng xytokin như intolokin 2, intolokin 4 hoặc yếu tố kích thích khuẩn lạc bạch cầu hạt-đại thực bào, phương pháp làm giảm tính không dị ứng tế bào T, phương pháp sử dụng tế bào miễn dịch được gây nhiễm như tế bào dạng nhánh được gây nhiễm bằng xytokin, phương pháp sử dụng dòng tế bào khối u gây nhiễm bằng xytokin, phương pháp sử dụng kháng thể kháng idiotyp, phương pháp làm giảm chức năng của tế bào ức chế miễn dịch như tế bào T điều hoà, tế bào ức chế có nguồn gốc từ tủy hoặc tế bào dạng nhánh biểu hiện IDO (indolamin 2,3,-đeoxyaza), và phương pháp sử dụng vacxin ung thư bao gồm protein hoặc peptit thu được từ kháng nguyên có liên hệ với khối u như NY-ESO-1, MAGE-3, WT1 hoặc Her2/neu.

Do đó, theo một khía cạnh tiếp theo sáng chế đề xuất sản phẩm được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) như được xác định trên đây, và hợp chất kháng u bổ sung, như được xác định trên đây, dùng để điều trị kết hợp bệnh ung thư.

Theo khía cạnh như vậy, sáng chế đề xuất sản phẩm được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, như được xác định trong bản mô tả này, và chất kháng u bổ sung, như được xác định trên đây, để điều trị kết hợp bệnh ung thư.

Trong bản mô tả này, trong đó thuật ngữ “điều trị kết hợp” được sử dụng dùng để chỉ điều trị tổ hợp, cần hiểu là điều trị này có thể là điều trị đồng thời, riêng rẽ hoặc theo trình tự. Cụm từ “việc cấp kết hợp” cũng được hiểu theo cách tương tự. Theo một khía cạnh của sáng chế, “điều trị kết hợp” dùng để chỉ việc cấp đồng thời. Theo một phương án khác của sáng chế, “điều trị kết hợp” dùng để chỉ việc cấp riêng biệt. Theo một khía cạnh tiếp theo của sáng chế, “điều trị kết hợp” dùng để chỉ việc cấp theo trình tự. Khi cấp theo trình tự hoặc riêng rẽ, sự trễ trong việc cấp thành phần thứ hai không được xem như là làm mất hiệu quả có được từ việc sử dụng kết hợp. Do đó, theo một phương án, điều trị theo trình tự bao gồm việc cấp mỗi thành phần của kết hợp trong vòng 11 ngày. Theo một phương án khác, thời gian này là 10 ngày. Theo một phương án khác, thời gian này là 9 ngày. Theo một phương án khác, thời gian này là 8 ngày. Theo một phương án khác, thời gian này là 7 ngày. Theo một phương án khác, thời gian này là trong 6 ngày. Theo một phương án khác, thời gian này là trong vòng 5 ngày. Theo một phương án khác, thời gian này là trong vòng 4 ngày. Theo một phương án khác, thời gian này là trong vòng 3 ngày. Theo một phương án khác, thời gian này là trong vòng 2 ngày. Theo một phương án khác, thời gian này là trong vòng 24 giờ. Theo một phương án khác, thời gian này là trong vòng 12 giờ.

Do đó, theo một phương án, các tác giả sáng chế mô tả việc dùng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, như được xác định trong bản mô tả này, và chất kháng u bổ sung để điều trị kết hợp bệnh ung thư.

Theo một phương án, các tác giả sáng chế mô tả việc dùng có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, như được xác định trong bản mô tả này, và chất kháng u bổ sung để điều trị bệnh ung thư đồng thời, riêng rẽ hoặc theo trình tự.

Bản mô tả sáng chế cũng mô tả phương pháp tạo hiệu quả chống bệnh ung thư ở động vật máu nóng, như người, là đối tượng cần đến điều trị như vậy, bao gồm việc cấp cho động vật có vú nêu trên hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng,

và cấp kết hợp với chất kháng u bổ sung cho động vật có vú nêu trên, trong đó lượng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, và chất kháng u bổ sung có hiệu quả bổ sung để mang lại tác dụng chống bệnh ung thư.

Bản mô tả sáng chế cũng mô tả phương pháp tạo ra hiệu quả chống bệnh ung thư ở động vật máu nóng, như người, là đối tượng cần đến điều trị như vậy, bao gồm việc cấp cho động vật có vú nêu trên hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, và cấp đồng thời, riêng rẽ hoặc theo trình tự cho động vật có vú nêu trên chất kháng u bổ sung, trong đó lượng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, và chất kháng u bổ sung có hiệu quả bổ sung để mang lại tác dụng chống bệnh ung thư.

Khi bào chế chế phẩm thuốc, điều quan trọng là dược chất phải ở dạng có thể được xử lý và chế biến một cách thuận lợi. Điều này là quan trọng không chỉ xét từ khía cạnh là thu được quy trình có ý nghĩa thương mại, mà còn xét từ khía cạnh sản xuất sau đó chế phẩm được phẩm (ví dụ dạng phân liều dùng qua đường miệng như viên nén) chứa hoạt chất.

Các đặc tính vật lý khác nhau của các dạng tinh thể so với nhau và so với dạng không phải tinh thể có thể ảnh hưởng rõ rệt đến các đặc tính hóa học và dược phẩm của hợp chất, đặc biệt khi hợp chất này là dược điều chế hoặc sử dụng trên quy mô công nghiệp.

Ngoài ra, để bào chế chế phẩm thuốc dùng qua đường miệng, điều quan trọng là tạo ra được profin nồng độ trong huyết tương của thuốc tin cậy và nhất quán sau khi cấp cho bệnh nhân. Sự biến thiên giữa các bệnh nhân về profin hấp thu thuốc trong dạ dày, ruột hoặc dòng máu có thể có ảnh hưởng đến độ an toàn và hiệu quả thuốc.

Độ ổn định hóa học, độ ổn định trạng thái rắn và “thời gian bán hủy” của hoạt chất cũng là các yếu tố rất quan trọng. Dược chất, và chế phẩm chứa nó, phải có khả năng có thể bảo quản hiệu quả trong khoảng thời gian nhất định, mà không có thay đổi đáng kể về các đặc tính vật lý-hóa học của thành phần hoạt chất (ví dụ thành phần hóa học, tỷ trọng, độ hút ẩm và độ tan).

Hơn nữa, cũng quan trọng để tạo ra thuốc ở dạng có độ tinh khiết hoá học cao nhất có thể.

Các chất vô định hình có thể có vấn đề về mặt này. Ví dụ, các chất liệu như vậy thường khó xử lý và bào chế, có độ tan thay đổi, và thường là không bền và không tinh khiết hoá học.

Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận biết rằng, nếu có thể thu nhận một cách dễ dàng thuốc ở dạng tinh thể ổn định, thì có thể khắc phục được các vấn đề nêu trên.

Do đó, để sản xuất được chế phẩm thuốc được thị trường chấp nhận, và được dụng, quan trọng là, nếu có thể, tạo ra thuốc ở dạng tinh thể, và bền.

Tuy nhiên, cần lưu ý là mục tiêu này không phải lúc nào cũng đạt được. Thật vậy, thông thường, nếu chỉ từ cấu trúc phân tử không thể dự đoán được đặc tính kết tinh của hợp chất, hoặc ở dạng như vậy hoặc ở dạng muối, sẽ như thế nào. Điều này chỉ có thể được xác định bằng thực nghiệm.

Theo một khía cạnh tiếp theo của sáng chế, có thể điều chế một số hợp chất và các muối của chúng ở dạng tinh thể. Các dạng tinh thể này có thể được đặc tả như là dạng thù hình nhất định. Khi nêu rằng sáng chế đề cập đến dạng tinh thể, mức độ kết tinh thuận lợi là cao hơn khoảng 60%, thuận lợi hơn là cao hơn khoảng 80%, tốt hơn nếu cao hơn khoảng 90% và tốt hơn nữa nếu cao hơn khoảng 95%. Tốt nhất nếu, mức độ kết tinh là cao hơn khoảng 98%.

Các dạng rắn đặc trưng được mô tả trong bản mô tả này có nhiều xạ đồ bột tia X về cơ bản giống như nhiều xạ đồ bột tia X được thể hiện ở trên các hình vẽ và có các giá trị 2-theta khác nhau như được thể hiện trên các Bảng đưa ra trong bản mô tả này. Cần hiểu rằng các giá trị 2-theta của nhiều xạ đồ bột tia X có thể thay đổi đôi chút khi đo ở các thiết bị khác nhau cho các mẫu khác nhau, và nên các giá trị được đưa ra không được xem như là giá trị tuyệt đối.

Đã được biết đến rằng có thể thu được nhiều xạ đồ bột tia X có một hoặc nhiều sai số phép đo tùy thuộc vào điều kiện đo (ví dụ như thiết bị hoặc máy móc được dùng).

Đặc biệt là, thường được biết rằng cường độ trong nhiễu xạ bột tia X có thể dao động tùy thuộc vào điều kiện đo. Do đó, cần phải hiểu rằng các dạng rắn theo sáng chế không chỉ giới hạn ở các tinh thể tạo ra nhiễu xạ bột tia X giống hệt như nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên các hình vẽ, và tinh thể bất kỳ tạo ra nhiễu xạ bột tia X về cơ bản giống như phổ được thể hiện trên các hình vẽ là nằm trong phạm vi của sáng chế. Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật phân tích nhiễu xạ bột tia X có thể đánh giá mức độ đồng nhất về cơ bản giữa các nhiễu xạ bột tia X.

Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật phân tích nhiễu xạ bột tia X sẽ nhận biết rằng cường độ tương đối của các đỉnh có thể bị ảnh hưởng bởi, ví dụ, hạt có kích cỡ trên $30\mu\text{m}$ và tỷ số xét về khía cạnh không đồng nhất, có thể ảnh hưởng đến việc phân tích mẫu. Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng sẽ nhận biết rằng vị trí phản xạ có thể bị ảnh hưởng bởi chiều cao chính xác đặt mẫu trong nhiễu xạ kế và chuẩn độ 0 của nhiễu xạ kế. Mặt cầu bề mặt của mẫu cũng có thể có tác động nhỏ. Do đó số liệu nhiễu xạ bột được thể hiện không được xem là các giá trị tuyệt đối. (Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures).

Thông thường, sai số đo lường của góc nhiễu xạ trong giản đồ nhiễu xạ bột tia X là vào khoảng cộng hoặc trừ $0,2^\circ$ 2-theta, và mức sai số đo như vậy phải được tính đến khi xem xét nhiễu xạ bột tia X trong các hình vẽ và khi đọc số liệu trong các bản được đưa ra trong bản mô tả này. Ngoài ra, cần phải hiểu rằng cường độ có thể dao động tùy thuộc vào điều kiện thử nghiệm và chuẩn bị mẫu (hướng được ưu tiên).

Trong bản mô tả này *N*-(2-{2-dimethylaminoethyl-methylamino}-4-methoxy-5-{{[4-(1-methylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl}prop-2-enamit được đề cập đến là "Hợp chất X". hợp chất X được tạo ra ban đầu được nhận thấy là chất rắn vô định hình. Một số dạng thù hình tinh thể hữu ích sau đó đã được tạo ra bằng cách sử dụng điều kiện được mô tả sau đây trong phần thử nghiệm. Trong tất cả các phương án liên quan đến dạng rắn được nêu trong bản mô tả này, đỉnh của nhiễu xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng bức xạ CuK α .

Dạng thù hình A của hợp chất X

Do đó theo một khía cạnh tiếp, sáng chế đề xuất dạng thù hình A của hợp chất X. dạng thù hình này có thể đặc trưng ở chỗ nó tạo ra ít nhất một trong số các giá trị 2θ sau đây được đo bằng cách sử dụng bức xạ CuK α : 7,8 và 21,8.

Dạng thù hình A của hợp chất X được đặc trưng ở chỗ tạo ra nhiều xạ đồ bột tia X, về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 1.

Mười đỉnh nhiễu xạ bột tia X cho dạng thù hình này [Góc 2-theta (2θ), Cường độ (%)] là 7,8 (100%), 21,8 (73,4%), 13,3 (59,4%), 6,6 (49,5%), 23,9 (40,5%), 9,6 (38,1%), 14,5 (35,3%), 15,6 (33,2%), 22,7 (31,2%) và 19,1 (29,8%).

Sáng chế đề xuất dạng thù hình A của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở khoảng $2\text{-theta} = 7,8^\circ$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình A của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở khoảng $2\text{-theta} = 21,8^\circ$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình A của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất hai đỉnh đặc trưng ở khoảng $2\text{-theta} = 7,8^\circ$ và $21,8^\circ$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình A của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có đỉnh đặc trưng ở khoảng $2\text{-theta} = 7,8, 21,8, 13,3, 6,6, 23,9, 9,6, 14,5, 15,6, 22,7$ và $19,1^\circ$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình A của hợp chất X có nhiều xạ đồ bột tia X về cơ bản giống như nhiễu xạ đồ bột tia X được thể hiện ở Fig. 1.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình A của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 7,8^\circ$ cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình A của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 21,8^\circ$ cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình A của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất hai đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 7,8^\circ$ và $21,8^\circ$ trong đó các giá trị nêu trên có thể cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình A của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 7,8, 21,8, 13,3, 6,6, 23,9, 9,6, 14,5, 15,6, 22,7$ và $19,1^\circ$ trong đó các giá trị nêu trên có thể cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Dạng thù hình B của hợp chất X

Theo một khía cạnh tiếp theo, sáng chế đề xuất dạng thù hình B của hợp chất X. dạng thù hình này có thể đặc trưng ở chỗ nó tạo ra ít nhất một trong số các giá trị 2θ sau đây được đo bằng cách sử dụng bức xạ CuK α : 9,3 và 23,4.

Dạng thù hình B của hợp chất X được đặc trưng ở chỗ tạo ra nhiều xạ đồ bột tia X, về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 3.

Mười đỉnh nhiễu xạ bột tia X cho dạng thù hình này [Góc 2-theta (2θ), Cường độ (%)] là 9,3 (100%), 23,4 (75,0%), 10,5 (63,6%), 17,7 (54,3%), 21,0 (48,1%), 16,1 (46,4%), 26,1 (44,2%), 18,6 (41,8%), 26,7 (32,2%) và 20,6 (30,9%).

Sáng chế đề xuất dạng thù hình B của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở khoảng $2\text{-theta} = 9,3^\circ$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình B của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở khoảng $2\text{-theta} = 23,4^\circ$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình B của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất hai đỉnh đặc trưng ở khoảng $2\text{-theta} = 9,3^\circ$ và $23,4^\circ$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình B của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có đỉnh đặc trưng ở khoảng $2\text{-theta} = 9,3, 23,4, 10,5, 17,7, 21,0, 16,1, 26,1, 18,6, 26,7$ và $20,6^\circ$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình B của hợp chất X có nhiều xạ đồ bột tia X về cơ bản giống như nhiễu xạ bột tia X được thể hiện ở Fig. 3.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình B của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 9,3^\circ$ cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình B của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 23,4^\circ$ cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình B của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất hai đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 9,3^\circ$ và $23,4^\circ$ trong đó các giá trị nêu trên có thể cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình B của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 9,3, 23,4, 10,5, 17,7, 21,0, 16,1, 26,1, 18,6, 26,7$ và $20,6^\circ$ trong đó các giá trị nêu trên có thể cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Dạng thù hình C của hợp chất X

Theo một khía cạnh tiếp theo, sáng chế đề xuất dạng thù hình C của hợp chất X. dạng thù hình này có thể đặc trưng ở chỗ nó tạo ra ít nhất một trong số các giá trị 2θ sau đây được đo bằng cách sử dụng bức xạ CuK α : 6,0 và 11,3.

Dạng thù hình C của hợp chất X được đặc trưng ở chỗ tạo ra nhiều xạ đồ bột tia X, về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 5.

Mười đỉnh nhiễu xạ bột tia X cho dạng thù hình này [Góc 2-theta (2θ), Cường độ (%)] là 6,0 (100%), 11,3 (58,2%), 7,5 (40,5%), 10,3 (21,9%), 12,0 (20,1%), 24,9 (19,4%), 13,0 (16,9%), 14,5 (13,5%), 16,5 (13,5%) và 18,3 (11,8%).

Sáng chế đề xuất dạng thù hình C của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở khoảng $2\text{-theta} = 6,0^\circ$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình C của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở khoảng $2\text{-theta} = 11,3^\circ$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình C của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất hai đỉnh đặc trưng ở khoảng $2\text{-theta} = 6,0^\circ$ và $11,3^\circ$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình C của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có đỉnh đặc trưng ở khoảng $2\text{-theta} = 6,0, 11,3, 7,5, 10,3, 12,0, 24,9, 13,0, 14,5, 16,5$, và $18,3^\circ$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình C của hợp chất X có nhiều xạ đồ bột tia X về cơ bản giống như nhiễu xạ bột tia X được thể hiện ở Fig. 5.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình C của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 6,0^\circ$ cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình C của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 11,3^\circ$ cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình C của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất hai đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 6,0^\circ$ và $11,3^\circ$ trong đó các giá trị nêu trên có thể cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình C của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 6,0, 11,3, 7,5, 10,3, 12,0, 24,9, 13,0, 14,5, 16,5$, và $18,3^\circ$ trong đó các giá trị nêu trên có thể cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Dạng thù hình D của hợp chất X

Theo một khía cạnh tiếp theo, sáng chế đề xuất dạng thù hình D của hợp chất X được cho là dạng tinh thể monohydrat. dạng thù hình này có thể đặc trưng ở chỗ nó tạo ra ít nhất một trong số các giá trị 2θ sau đây được đo bằng cách sử dụng bức xạ CuK α : 9,3 và 10,5.

Dạng thù hình D của hợp chất X được đặc trưng ở chỗ tạo ra nhiều xạ đồ bột tia X, về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 7.

Mười đỉnh nhiễu xạ bột tia X cho dạng thù hình này [Góc 2-theta (2θ), Cường độ (%)] là 9,3 (100%), 10,5 (90,6%), 16,1 (75,8%), 26,1 (75,2%), 21,0 (70,9%), 20,6 (56,9%), 16,8 (56,5%), 17,7 (53,3%), 14,7 (41,3%) and 9,7 (38,3%).

Sáng chế đề xuất dạng thù hình D của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở khoảng $2\text{-theta} = 9,3^\circ$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình D của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở khoảng $2\text{-theta} = 10,5^\circ$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình D của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất hai đỉnh đặc trưng ở khoảng $2\text{-theta} = 9,3^\circ$ và $10,5^\circ$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình D của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có đỉnh đặc trưng ở khoảng $2\text{-theta} = 9,3, 10,5, 16,1, 26,1, 21,0, 20,6, 16,8, 17,7, 14,7$, và $9,7^\circ$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình D của hợp chất X có nhiều xạ đồ bột tia X về cơ bản giống như nhiều xạ đồ bột tia X được thể hiện ở Fig. 7.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình D của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 9,3^\circ$ cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình D của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 10,5^\circ$ cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình D của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất hai đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 9,3^\circ$ và $10,5^\circ$ trong đó các giá trị nêu trên có thể cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình D của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 9,3, 10,5, 16,1, 26,1, 21,0, 20,6, 16,8, 17,7, 14,7$, và $9,7^\circ$ trong đó các giá trị nêu trên có thể cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Dạng thù hình E của hợp chất X

Theo một khía cạnh tiếp theo, sáng chế đề xuất dạng thù hình E của hợp chất X được cho là dạng được hydrat hoá hệ số tỷ lệ 1,25 của hợp chất X. dạng thù hình này có thể đặc trưng ở chỗ nó tạo ra ít nhất một trong số các giá trị 2θ sau đây được đo bằng cách sử dụng bức xạ CuK α : 9,2 và 22,9.

Dạng thù hình E của hợp chất X được đặc trưng ở chỗ tạo ra nhiều xạ đồ bột tia X, về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 10.

Mười đỉnh nhiễu xạ bột tia X cho dạng thù hình này [Góc 2-theta (2θ), Cường độ (%)] là: 9,2 (100%), 22,9 (84,0%), 14,6 (80,3%), 12,7 (77,8%), 16,5 (66,4%), 26,9 (60,3%), 9,7 (95,6%), 14,0 (52,3%), 10,4 (49,9%) và 19,5 (48,3%).

Sáng chế đề xuất dạng thù hình E của hợp chất X có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở khoảng $2\text{-theta} = 9,2^\circ$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình E của hợp chất X có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở khoảng $2\text{-theta} = 22,9^\circ$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình E của hợp chất X có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất hai đỉnh đặc trưng ở khoảng $2\text{-theta} = 9,2^\circ$ và $22,9^\circ$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình E của hợp chất X có nhiều xạ đồ bột tia X có đỉnh đặc trưng ở khoảng $2\text{-theta} = 9,2, 22,9, 14,6, 12,7, 16,5, 26,9, 9,7, 14,0, 10,4$ và $19,5^\circ$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình E của hợp chất X có nhiều xạ đồ bột tia X về cơ bản giống như nhiều xạ đồ bột tia X được thể hiện ở Fig. 10.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình E của hợp chất X có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 9,2^\circ$ cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình E của hợp chất X có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 22,9^\circ$ cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình E của hợp chất X có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất hai đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 9,2^\circ$ và $22,9^\circ$ trong đó các giá trị nêu trên có thể cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình E của hợp chất X có nhiều xạ đồ bột tia X có đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 9,2, 22,9, 14,6, 12,7, 16,5, 26,9, 9,7, 14,0, 10,4$, và $19,5^\circ$ trong đó các giá trị nêu trên có thể cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Dạng thù hình F của hợp chất X

Theo một khía cạnh tiếp theo, sáng chế đề xuất dạng thù hình F của hợp chất X được cho là dạng được hydrat hoá hệ số tỷ lệ 0,25 của hợp chất X. dạng thù hình này có thể đặc trưng ở chỗ nó tạo ra ít nhất một trong số các giá trị 2θ sau đây được đo bằng cách sử dụng bức xạ CuK α : 18,7 và 8,9.

Dạng thù hình F của hợp chất X được đặc trưng ở chỗ tạo ra nhiều xạ đồ bột tia X, về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 13.

Mười đỉnh nhiễu xạ bột tia X cho dạng thù hình này [Góc 2-theta (2θ), Cường độ (%)] là: 18,7 (100%), 8,9 (87,7%), 15,1 (80,3%), 25,4 (74,6%), 14,5 (72,3%), 22,9 (69,6%), 9,9 (51,1%), 28,2 (42,0%), 8,2 (24,2%) và 11,9 (22,3%).

Sáng chế đề xuất dạng thù hình F của hợp chất X, có nhiễu xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở khoảng $2\text{-theta} = 18,7^\circ$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình F của hợp chất X, có nhiễu xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở khoảng $2\text{-theta} = 8,9^\circ$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình F của hợp chất X, có nhiễu xạ đồ bột tia X có ít nhất hai đỉnh đặc trưng ở khoảng $2\text{-theta} = 18,7^\circ$ và $8,9^\circ$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình F của hợp chất X, có nhiễu xạ đồ bột tia X có đỉnh đặc trưng ở khoảng $2\text{-theta} = 18,7, 8,9, 15,1, 25,4, 14,5, 22,9, 9,9, 28,2, 8,2$ và $11,9^\circ$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình F của hợp chất X có nhiễu xạ đồ bột tia X về cơ bản giống như nhiễu xạ đồ bột tia X được thể hiện ở Fig. 13.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình F của hợp chất X, có nhiễu xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 18,7^\circ$ cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình F của hợp chất X, có nhiễu xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 8,9^\circ$ cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình F của hợp chất X, có nhiễu xạ đồ bột tia X có ít nhất hai đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 18,7^\circ$ và $8,9^\circ$ trong đó các giá trị nêu trên có thể cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình F của hợp chất X, có nhiễu xạ đồ bột tia X có đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 18,7, 8,9, 15,1, 25,4, 14,5, 22,9, 9,9, 28,2, 8,2$ và $11,9^\circ$ trong đó các giá trị nêu trên có thể cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Dạng thù hình K của hợp chất X

Theo một khía cạnh tiếp theo, sáng chế đề xuất dạng thù hình K của hợp chất X. dạng thù hình này có thể đặc trưng ở chỗ nó tạo ra ít nhất một trong số các giá trị 2θ sau đây được đo bằng cách sử dụng bức xạ CuK α : 8,4 và 9,7.

Dạng thù hình F của hợp chất X được đặc trưng ở chỗ tạo ra nhiều xạ đồ bột tia X, về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 16.

Mười đỉnh nhiễu xạ bột tia X cho dạng thù hình này [Góc 2-theta (2θ), Cường độ (%)] là: 8,4 (100%), 9,7 (37,7%), 12,2 (32,4%), 15,1 (25,2%), 24,7 (20,7%), 9,0 (16,8%), 21,9 (13,9%), 19,5 (13,9%), 24,2 (13,8%) và 18,3 (11,8%).

Sáng chế đề xuất dạng thù hình K của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở khoảng $2\text{-theta} = 8,4^\circ$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình K của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở khoảng $2\text{-theta} = 9,7^\circ$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình K của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất hai đỉnh đặc trưng ở khoảng $2\text{-theta} = 8,4^\circ$ và $9,7^\circ$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình K của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có đỉnh đặc trưng ở khoảng $2\text{-theta} = 8,4, 9,7, 12,2, 15,1, 24,7, 9,0, 21,9, 19,5, 24,2$ và $18,3^\circ$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình K của hợp chất X có nhiều xạ đồ bột tia X về cơ bản giống như nhiễu xạ đồ bột tia X được thể hiện ở Fig. 16.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình K của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 8,4^\circ$ cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình K của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 9,7^\circ$ cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình K của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất hai đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 8,4^\circ$ và $9,7^\circ$ trong đó các giá trị nêu trên có thể cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình K của hợp chất X, có nhiều xạ đồ bột tia X có đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 8,4, 9,7, 12,2, 15,1, 24,7, 9,0, 21,9, 19,5, 24,2$ và $18,3^\circ$ trong đó các giá trị nêu trên có thể cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Trong bản mô tả này muối mesylat của *N*-(2-{2-dimethylaminoethyl-methylamino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit được đề cập đến là “muối mesylat Y”.

Dạng thù hình A của muối mesylat Y

Theo một khía cạnh tiếp theo, sáng chế đề xuất dạng thù hình A của muối mesylat Y. dạng thù hình này có thể đặc trưng ở chỗ nó tạo ra ít nhất một trong số các giá trị 2 θ sau đây được đo bằng cách sử dụng bức xạ CuK α : 5,6 và 6,5.

Dạng thù hình A của muối mesylat Y được đặc trưng ở chỗ tạo ra nhiều xạ đồ bột tia X, về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 18.

Mười đỉnh nhiễu xạ bột tia X cho dạng thù hình này [Góc 2-theta (2 θ), Cường độ (%)] là: 5,6 (100%), 6,5 (66,7%), 10,2 (97,2%), 21,0 (96,2%), 13,5 (91,7%), 22,7 (89,6%), 19,3 (80,6%), 27,3 (75,7%), 15,7 (71,2%) và 19,9 (66,7%).

Sáng chế đề xuất dạng thù hình A của muối mesylat Y, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở khoảng 2-theta = 5,6°.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình A của muối mesylat Y, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở khoảng 2-theta = 6,5°.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình A của muối mesylat Y, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất hai đỉnh đặc trưng ở khoảng 2-theta = 5,6° và 6,5°.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình A của muối mesylat Y, có nhiều xạ đồ bột tia X có đỉnh đặc trưng ở khoảng 2-theta = 5,6, 6,5, 10,2, 21,0, 13,5, 22,7, 19,3, 27,3, 15,7 và 19,9°.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình A của muối mesylat Y có nhiều xạ đồ bột tia X về cơ bản giống như nhiễu xạ đồ bột tia X được thể hiện ở Fig. 18.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình A của muối mesylat Y, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở 2-theta = 5,6° cộng hoặc trừ 0,2° 2-theta.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình A của muối mesylat Y, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở 2-theta = 6,5° cộng hoặc trừ 0,2° 2-theta.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình A của muối mesylat Y, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất hai đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 5,6^\circ$ và $6,5^\circ$ trong đó các giá trị nêu trên có thể cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình A của muối mesylat Y, có nhiều xạ đồ bột tia X có đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 5,6, 6,5, 10,2, 21,0, 13,5, 22,7, 19,3, 27,3, 15,7$ và $19,9^\circ$ trong đó các giá trị nêu trên có thể cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Dạng thù hình B của muối mesylat Y

Theo một khía cạnh tiếp theo sáng chế đề xuất dạng thù hình B của muối mesylat Y. dạng thù hình này có thể đặc trưng ở chỗ nó tạo ra ít nhất một trong số các giá trị 20 sau đây được đo bằng cách sử dụng bức xạ CuK α : 7,2 và 8,6.

Dạng thù hình A của muối mesylat Y được đặc trưng ở chỗ tạo ra nhiều xạ đồ bột tia X, về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 20.

Mười đỉnh nhiễu xạ bột tia X cho dạng thù hình này [Góc 2-theta (2θ), Cường độ (%)] là: 7,2 (50,2%), 8,6 (55,2%), 15,3 (100%), 10,4 (92,6%), 25,7 (74,0%), 26,1 (63,9%), 16,4 (55,2%), 9,5 (47,5%), 22,1 (46,9%) và 18,8 (47,7%).

Sáng chế đề xuất dạng thù hình B của muối mesylat Y, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở khoảng $2\text{-theta} = 7,2^\circ$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình B của muối mesylat Y, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở khoảng $2\text{-theta} = 8,6^\circ$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình B của muối mesylat Y, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất hai đỉnh đặc trưng ở khoảng $2\text{-theta} = 7,2^\circ$ và $8,6^\circ$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình B của muối mesylat Y, có nhiều xạ đồ bột tia X có đỉnh đặc trưng ở khoảng $2\text{-theta} = 7,2, 8,6, 15,3, 10,4, 25,7, 26,1, 16,4, 9,5, 22,1$ và $18,8^\circ$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình B của muối mesylat Y có nhiều xạ đồ bột tia X về cơ bản giống như nhiễu xạ đồ bột tia X được thể hiện ở Fig. 20.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình B của muối mesylat Y, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 7,2^\circ$ cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình B của muối mesylat Y, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất một đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 8,6^\circ$ cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình B của muối mesylat Y, có nhiều xạ đồ bột tia X có ít nhất hai đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 7,2^\circ$ và $8,6^\circ$ trong đó các giá trị nêu trên có thể cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Sáng chế đề xuất dạng thù hình B của muối mesylat Y, có nhiều xạ đồ bột tia X có đỉnh đặc trưng ở $2\text{-theta} = 7,2, 8,6, 15,3, 10,4, 25,7, 26,1, 16,4, 9,5, 22,1$ và $18,8^\circ$ trong đó các giá trị nêu trên có thể cộng hoặc trừ $0,2^\circ 2\text{-theta}$.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Tổng hợp hóa học và quy trình thử nghiệm sinh học

Các từ viết tắt sau đây có thể được sử dụng: Các từ viết tắt: THF = tetrahydrofuran; DIPEA = diisopropyletylamin; sat. = dung dịch nước bão hoà; FCC = sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng silic dioxit; TFA = axit trifloaxetic; nhiệt độ phòng = nhiệt độ trong phòng; DMF = *N,N*-dimetylformamit; DMSO = dimetylsulfoxit; DMA = *N,N*-dimetylaxetamit; EtOAc = etyl axetat; h. = giờ; NMR proton: (^1H NMR) được xác định bằng cách sử dụng dimetylsulfoxit được đơteri hóa ở 400 hoặc 500MHz ở nhiệt độ 20-30°C, trừ khi được quy định khác đi. Các từ viết tắt NMR tiêu chuẩn được sử dụng, (s = vạch đơn; d = vạch đôi; dd = vạch đôi của vạch đôi; t = vạch ba; q = vạch tư; p = vạch năm; m = vạch bội; br = vạch rộng; v.v.). Khi sắt được dùng làm chất phản ứng, thx đó là sắt bột, qua cỡ sàng số 325 và được khử bằng hydro. Các giá trị thử nghiệm được đưa ra (μM) cho mỗi ví dụ đưa ra là các giá trị IC_{50} . Phép phân tích nhiễu xạ bột tia X (XRPD: X-Ray Powder Diffraction) được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị Bruker D4. Giảm nhiễu xạ bột tia X được xác định bằng cách gắn mẫu chất liệu ở dạng tinh thể trên khung rất mỏng silicon đơn tinh thể (SSC: single silicon crystal) Bruker và dàn mẫu thành lớp mỏng nhờ bản kính kính hiển vi. Mẫu được quay ở vận tốc 30 vòng cho một phút (để cải thiện thông số thống kê đếm) và được chiếu tia X được tạo ra từ ống tiêu cự tinh chỉnh

dài (long-fin focus tube) làm bằng đồng hoạt động ở 40kV và 40mA với độ dài bước sóng 1,5418 ăngstrom (bức xạ CuK α). Nguồn tia X được chuẩn trực này được chuyển qua khe phân kỳ biến đổi tự động được thiết lập ở V20 và tia chiếu xạ phản xạ được cho đi qua khe chống phân tán 5,89mm và khe dò 9,55mm. Mẫu được chiếu trong thời gian 0,03 giây cho mỗi gia tăng 0,00570° 2-theta (phương thức quét liên tục) trong khoảng từ 2° đến 40° 2-theta theo phương thức theta-theta. Thời gian chạy là 3 phút và 36 giây. Thiết bị này được trang bị thiết bị dò nhảy Position(Lynxeye). Việc không chế và thu số liệu được thực hiện nhờ Dell Optiplex 686 NT 4,0 Workstation vận hành cùng phần mềm Diffract+. Nhiệt lượng quét vi sai (DSC: Differential Scanning Calorimetry) được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị đo nhiệt lượng quét bằng tia vi phân “TA Instruments Q1000. Thông thường, một lượng nhỏ hơn 5mg chất liệu được cho vào chảo nhôm chuẩn có nắp được gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 300°C ở tốc độ gia nhiệt không đổi 10°C cho một phút. Dòng khí sục là khí nitơ - tốc độ chảy 50ml cho một phút. dạng tinh thể bất kỳ mà cho giản đồ nhiễu xạ XRPD hoặc biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản đồng nhất với giản đồ được bộc lộ trong bản mô tả này sẽ nằm trong phạm vi của sáng chế. Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ có khả năng xác định sự về cơ bản là đồng nhất giữa các giản đồ nhiễu xạ và biểu đồ nhiệt này.

Thử nghiệm 1: Thử nghiệm phosphoryl hóa tế bào EGFR khuyết đoạn Exon19 (đột biến điểm kích hoạt)

Thu nhận dòng tế bào phổi người PC9 (EGFR khuyết đoạn Exon 19) từ Bộ sưu tập giống cây Mỹ American type Culture Collection. PC9 được duy trì trong RPMI 1640, chứa 10% huyết thanh phôi thai bê và 2mM glutamin. Các tế bào được cho phát triển trong tủ ấm có làm ẩm ở nhiệt độ 37°C với 5% CO₂. Các thử nghiệm đo lường quá trình phosphoryl hóa tế bào của p-EGFR nội sinh trong dịch tan tế bào được thực hiện theo phương pháp được mô tả trong R&D Systems DuoSet IC Human Phospho-EGF R ELISA (R&D Systems số catalogue #DYC1095).

40μL tế bào được cấy (10000 tế bào/lỗ) trong môi trường phát triển trong các đĩa 384 lỗ đáy trong, màu đen Corning và được ủ ở nhiệt độ 37°C với 5% CO₂ qua đêm. Các tế bào được định liều bằng sóng âm bằng cách sử dụng Echo 555, bằng các hợp chất pha

loãng liên tiếp trong 100% DMSO. Các đĩa này được ủ thêm 2 giờ nữa, sau đó sau khi hút môi trường, 40µl 1x dung dịch đệm phân giải được cho vào vào mỗi lỗ. Các đĩa 384 lỗ gắn kết cao màu đen Greiner được phủ bằng kháng thể bất giữ và sau đó được phong bế bằng 3% BSA. Sau khi loại bỏ khối, chuyển 15µL dịch tan vào các đĩa 384 lỗ gắn kết cao màu đen Greiner và được ủ trong thời gian 2 giờ. Sau khi hút và rửa các đĩa bằng PBS, cho 20µL kháng thể phát hiện vào và ủ trong thời gian 2 giờ. Sau khi hút và rửa các đĩa bằng PBS, cho 20µL chất nền peroxidaza phát huỳnh quang QuantaBlu vào (Thermo Fisher Scientific số catalogue 15169) vào và ủ trong thời gian 1 giờ. Cho 20µL dung dịch làm ngừng QuantaBlu vào các đĩa và đọc huỳnh quang trên bộ đọc đĩa Envision bằng cách sử dụng độ dài bước sóng kích thích Excitation 352nm và độ dài bước sóng phát xạ 460nm. Số liệu thu được với mỗi hợp chất được chuyển vào gói phần mềm thích hợp (như Origin) để thực hiện phân tích phù hợp đường cong. Từ số liệu này xác định giá trị IC_{50} bằng cách tính toán nồng độ của hợp chất cần thiết để đạt được hiệu quả 50%.

Thử nghiệm 2: Thử nghiệm phosphoryl hóa tế bào (đột biến kép) EGFR L858R/T790M

Dòng tế bào phổi người NCI-H1975 được thu nhận từ Bộ sưu tập giống cây Mỹ American type Culture Collection. NCI-H1975 được giữ trong môi trường RPMI 1640, chứa 10% huyết thanh phôi thai bê và 2mM glutamin. Các tế bào được nuôi trong tủ ẩm có làm ẩm ở nhiệt độ 37°C có 5% CO₂.

Các thử nghiệm đo lường quá trình phosphoryl hóa tế bào của p-EGFR nội sinh trong dịch tan tế bào được thực hiện theo phương pháp như được mô tả trong R&D Systems DuoSet IC Human Phospho-EGF R ELISA (R&D Systems số catalogue #DYC1095).

40µL tế bào được cấy vào (10000 tế bào/lỗ) môi trường phát triển trong các đĩa 384 lỗ đáy trong, màu đen Corning và được ủ ở nhiệt độ 37°C với 5% CO₂ qua đêm. Các tế bào được định liều bằng sóng âm bằng cách sử dụng Echo 555, với các hợp chất pha loãng liên tiếp trong 100% DMSO. Các đĩa được ủ thêm 2 giờ nữa và sau khi hút môi trường, cho 40µL 1x dung dịch đệm phân giải vào mỗi lỗ. Các đĩa 384 lỗ gắn kết cao màu đen Greiner được phủ bằng kháng thể bất giữ và sau đó được phong bế bằng 3% BSA. Sau

khi loại bỏ khối, cho 15 μ L dịch tan vào các đĩa 384 lỗ gắn kết cao màu đen Greiner và ủ trong thời gian 2 giờ. Sau khi hút và rửa các đĩa bằng PBS, cho 20 μ L kháng thể phát hiện vào và ủ trong thời gian 2 giờ. Sau khi hút và rửa các đĩa bằng PBS, cho 20 μ L cơ chất peroxidaza phát huỳnh quang QuantaBlu (Thermo Fisher Scientific số catalogue 15169) vào và ủ trong thời gian 1 giờ. Cho 20 μ L dung dịch làm ngừng QuantaBlu vào các đĩa và đọc huỳnh quang trên bộ đọc đĩa Envision bằng cách sử dụng độ dài bước sóng kích thích Excitation 352nm và độ dài bước sóng phát xạ 460nm. Số liệu thu được với mỗi hợp chất được chuyển vào gói phần mềm thích hợp (như Origin) để thực hiện phân tích phù hợp đường cong. Từ số liệu này xác định giá trị IC₅₀ bằng cách tính toán nồng độ của hợp chất cần thiết để đạt được hiệu quả 50%.

Thử nghiệm 3: Thử nghiệm phosphoryl hóa tế bào EGFR kiểu đại

Dòng tế bào ruột kết người LoVo được thu nhận từ Bộ sưu tập giống cây Mỹ American type Culture Collection. LoVo được giữ trong môi trường RPMI 1640, chứa 3% huyết thanh phôi thai bê được giải hấp và 2mM glutamin. Các tế bào được nuôi trong tủ ẩm có làm ẩm ở nhiệt độ 37°C với 5% CO₂.

Các thử nghiệm đo lường quá trình phosphoryl hóa tế bào của p-EGFR nội sinh trong dịch tan tế bào được thực hiện theo phương pháp như được mô tả trong R&D Systems DuoSet IC Human Phospho-EGF R ELISA (R&D Systems số catalogue #DYC1095).

40 μ L tế bào được cấy (15000 tế bào/lỗ) vào môi trường phát triển trong các đĩa 384 lỗ đáy trong, màu đen Corning và được ủ ở nhiệt độ 37°C với 5% CO₂ qua đêm. Các tế bào được định liều bằng sóng âm bằng cách sử dụng Echo 555, bằng các hợp chất pha loãng liên tiếp trong 100% DMSO. Các đĩa được ủ thêm 2 giờ nữa, sau đó được kích thích bằng 100ng/ml trong thời gian 10 phút và sau khi hút môi trường, cho 40 μ L 1x dung dịch đệm phân giải vào mỗi lỗ. Các đĩa 384 lỗ gắn kết cao màu đen Greiner được phủ bằng kháng thể bắt giữ và sau đó được phong bế bằng 3% BSA. Sau khi loại bỏ khối, chuyển 15 μ L dịch tan vào các đĩa 384 lỗ gắn kết cao màu đen Greiner và được ủ trong thời gian 2 giờ. Sau khi hút và rửa các đĩa bằng PBS, cho 20 μ L kháng thể phát hiện vào và ủ trong

thời gian 2 giờ. Sau khi hút và rửa các đĩa bằng PBS, cho 20 μ L cơ chất peroxidaza phát huỳnh quang QuantaBlu (Thermo Fisher Scientific số catalogue 15169) vào và ủ trong thời gian 1 giờ. Cho 20 μ L dung dịch làm ngừng QuantaBlu vào các đĩa và đọc huỳnh quang trên bộ đọc đĩa Envision bằng cách sử dụng độ dài bước sóng kích thích Excitation 352nm và độ dài bước sóng phát xạ 460nm. Số liệu thu được với mỗi hợp chất được chuyển vào gói phần mềm thích hợp (như Origin) để thực hiện phân tích phù hợp đường cong. Từ số liệu này xác định giá trị IC₅₀ bằng cách tính toán nồng độ của hợp chất cần thiết để đạt được hiệu quả 50%.

Thử nghiệm số liệu (μ M) cho các ví dụ của đơn này được thể hiện ở bảng sau đây. Trong khi thử nghiệm số liệu được đưa ra số nhất định các con số có ý nghĩa, điều này không được xem như là số liệu này phải được xác định là chính xác với số các con số có ý nghĩa đó.

Ví dụ số	Thử nghiệm 1	Thử nghiệm 2	Thử nghiệm 3
1	0,007614	0,004956	0,4744
2	0,001291	0,001504	0,04122
3	0,01054	0,01549	0,5222
4	0,01273	0,0016	0,5099
5	0,02059	0,003402	0,8225
6	0,002183	0,0006695	0,1959
7	0,003262	0,0006825	0,1606
8	0,02239	0,005481	1,17
9	0,009959	0,002818	0,8744
10	0,07377	0,03998	8,427
11	0,02854	0,01871	1,599
12	0,03613	0,005821	1,393
13	0,1388	0,01926	11,91
14	0,05328	0,01912	12,48
15	0,01399	0,05524	1,067
16	0,1437	0,07052	>18,92

Ví dụ số	Thử nghiệm 1	Thử nghiệm 2	Thử nghiệm 3
17	0,02344	0,005644	0,772
18	0,06644	0,03138	2,696
19	0,002149	0,001463	0,07081
20	0,007487	0,005276	0,1929
21	0,002948	0,002339	0,1283
22	0,002137	0,001524	0,07336
23	0,01694	0,01759	3,018
24	0,001327	0,0008856	0,03567
25	0,0005811	0,000238	0,01092
26	0,002289	0,001925	0,05831
27	0,00561	0,01142	0,3177
28	0,01292	0,01144	0,4938
28A	0,01975	0,01271	1,443
29	0,001228	0,0008846	0,04652
30	0,07375	0,05211	1,613
31	0,03746	0,00734	2,506
32	0,138	0,02378	10,53
33	0,8916	1,158	11,86
34	0,009044	0,003767	0,1526
35	0,008571	0,006772	0,2623
36	0,04329	0,03272	1,051
37	0,002112	0,001814	0,04859
38	0,005092	0,004405	0,5384
39	0,002336	0,001005	0,2484
40	0,0124	0,01477	>30
41	0,02863	0,0295	1,841
42	0,005192	0,005161	0,4542
43	0,01817	0,01055	1,34

Ví dụ số	Thử nghiệm 1	Thử nghiệm 2	Thử nghiệm 3
44	0,03329	0,0256	3,64
45	0,1102	0,041	7,396
46	0,1289	0,09293	7,091
47	0,1939	0,1192	15,45
48	0,03988	0,03098	1,579
49	0,0742	0,05097	3,093
50	0,1145	0,1297	7,626
51	0,01296	0,007713	0,4622
52	0,02603	0,01501	1,4
53	0,03537	0,02824	2,638
54	0,003217	0,002803	0,1832
55	0,006433	0,002863	0,5066
56	0,04433	0,02922	3,504
57	0,006455	0,01452	0,08931
58	0,007085	0,01683	0,1786
59	0,002266	0,003021	0,02816
60	0,0146	0,04886	0,6241

Ví dụ 1: *N*-{4-metoxi-2-[1-metyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl]-5-[(5-metyl-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino]phenyl}prop-2-enamit

Cho acryloyl clorua (0,331ml, 1M trong THF, 0,33mmol) vào dung dịch chứa 6-metoxi-4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-*N*l-[5-metyl-4-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 1, 146mg, 0,33mmol) và DIPEA (0,086ml, 0,50mmol) trong THF (4ml) ở nhiệt độ -10°C trong khoảng thời gian 1 phút dưới khí N₂. Khuấy hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 15 phút và sau đó cô trong chân không. Hoà tan phần còn lại trong CH₂Cl₂ (5ml) có thêm một chút CH₃OH. Sau đó, dung dịch này được rửa bằng NaHCO₃ bão hòa (2ml), làm khô (MgSO₄) và sau đó cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng

5-25% CH₃OH trong CH₂Cl₂ và cô đặc các phân đoạn thích hợp trong chân không tạo ra chất liệu mà được hoà tan trong CH₂Cl₂:7N amoniac hòa tan trong metanol 100:8 (1ml) và được lọc qua 1g nút bằng silic dioxit. Cô đặc dung dịch thu được tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (70mg, 38%) dưới dạng bột màu da cam xám;

¹H NMR: 2,27 (3H, s), 2,37 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,53-2,57 (2H, m), 2,97 (2H, m), 3,87 (3H, d), 5,66 (2H, d), 6,14 (1H, d), 6,39 (1H, d), 6,86 (1H, s), 7,07 (1H, t), 7,42 (1H, m), 7,98 (1H, s), 8,17 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,48 (1H, d), 8,58 (1H, s), 8,81 (1H, d), 9,29 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 496.

Ví dụ 2: *N*-(5-{[5-clo-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-4-metoxi-2-[1-metyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl]phenyl)prop-2-enamit

Cho từng giọt acryloyl clorua (0,217ml, 1M trong THF, 0,22mmol) vào huyền phù chứa *N'*-[5-clo-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-4-metoxi-6-(1-metyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl)benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 7, 100mg, 0,22mmol) và DIPEA (0,057ml, 0,33mmol) trong THF (3ml) ở nhiệt độ -5°C trong khoảng thời gian 1 phút dưới khí N₂. Khuấy hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 15 phút và sau đó cô trong chân không. Hoà tan phần còn lại trong CH₂Cl₂ (5ml) có bổ sung vài giọt CH₃OH, và rửa bằng NaHCO₃ bão hòa (2ml). Dung dịch hữu cơ này sau đó được làm khô (MgSO₄) và được nạp lên silic dioxit trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 5-25% CH₃OH trong CH₂Cl₂ và cô đặc các phân đoạn thích hợp trong chân không tạo ra phần còn lại mà được rửa bằng CH₃OH (0,3ml) và làm khô trong không khí để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (37mg, 31%) chất rắn ở dạng tinh thể màu be. ¹H NMR: 2,28 (3H, s), 2,38 (2H, m), 2,55 (2H, m), 2,98 (2H, d), 3,85 (3H, s), 5,6-5,72 (2H, m), 6,15 (1H, m), 6,41 (1H, m), 6,88 (1H, s), 7,10 (1H, t), 7,18 (1H, t), 7,47 (1H, d), 7,98 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,36 (1H, d), 8,42 (1H, s), 8,49 (1H, s), 9,29 (1H, s), 11,86 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 515.

Ví dụ 3: *N*-(5-{[4-(1*H*-indol-3-yl)-5-metylpyrimidin-2-yl]amino}-4-metoxi-2-[4-metylpiperazin-1-yl]phenyl)prop-2-enamit

Cho từng giọt acryloyl clorua (0,025ml, 0,30mmol) vào *N'*-[4-(1*H*-indol-3-yl)-5-metylpyrimidin-2-yl]-4-metoxi-6-(4-metylpiperazin-1-yl)benzen-1,3-diamin (hợp chất

trung gian 12, 135mg, 0,30mmol) và DIPEA (0,090ml, 0,33mmol) trong CH_2Cl_2 (10ml) và DMF (2ml) ở nhiệt độ 0°C dưới khí N_2 . Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ sau đó làm ấm đến nhiệt độ phòng. Tiếp theo pha loãng hỗn hợp này bằng nước (15ml) và chiết bằng CH_2Cl_2 (40ml). Thu được hữu cơ dung dịch được rửa bằng Na_2CO_3 bão hòa (20ml) và sau đó nước muối bão hòa (20ml). Tiếp theo, làm khô (MgSO_4) dung dịch này và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1-5% 7M amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (cột Waters SunFire, 5μ silic dioxit, đường kính 19 mm, chiều dài 100 mm), với rửa giải bằng các hỗn hợp của nước có độ phân cực giảm dần (chứa 0,1% axit formic) và CH_3CN , tiếp đó là HPLC (cột Waters XBridge Prep C18 OBD, 5μ silic dioxit, đường kính 19 mm, chiều dài 100 mm), với rửa giải bằng các hỗn hợp của nước có độ phân cực giảm dần (chứa 1% NH_3) và CH_3CN , tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (23mg, 15%) dưới dạng chất rắn màu trắng;

^1H NMR: 2,26 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,48-2,57 (4H, m), 2,87 (4H, t), 3,84 (3H, s), 5,70 (1H, d), 6,18 (1H, dd), 6,59 (1H, dd), 6,87 (1H, s), 7,05 (1H, dd), 7,15 (1H, t), 7,44 (1H, d), 7,83 (1H, s), 7,98 (1H, d), 8,22 (1H, s), 8,34 (1H, d), 8,49 (1H, s), 8,97 (1H, s), 11,68 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 498,60.

Ví dụ 4: *N*-{5-[(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino]-2-[(3*R*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-4-metoxyphenyl}prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (0,042ml, 0,51mmol) trong CH_2Cl_2 (1ml) vào hỗn hợp gồm *N*-(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)-4-[(3*R*)-3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl]-6-metoxybenzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 18, 245mg, 0,51mmol) và DIPEA (0,097ml, 0,56mmol) trong CH_2Cl_2 (10ml), chất này được làm nguội trong bể đá/nước. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 2 giờ và sau đó rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 2% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra bột sau khi cô đặc trong chân không. Bột này được nghiền bằng cách sử dụng CH_2Cl_2 và dietyl ete, và chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (157mg, 58%) dưới dạng chất rắn màu vàng;

^1H NMR: 1,68-1,83 (1H, m), 2,05-2,16 (1H, m), 2,18 (6H, s), 2,64-2,76 (1H, m), 3,18-3,29 (3H, m), 3,36-3,47 (1H, m), 3,77 (3H, s), 5,67 (1H, dd), 6,16 (1H, dd), 6,48 (1H, dd), 6,54 (1H, s), 7,12 (1H, t), 7,37 (1H, t), 7,43 (1H, s), 8,28-8,46 (2H, m), 8,55 (1H, s), 8,83 (1H, d), 8,94 (1H, s), 9,37 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 533,5.

Ví dụ 5: *N*-{5-[(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino]-2-[3-dimethylaminoazetidin-1-yl]-4-metoxyphenyl}prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (0,038ml, 0,47mmol) trong CH_2Cl_2 (1ml) vào dung dịch đã được khuấy chứa *N*-(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)-4-(3-dimethylamino-azetidin-1-yl)-6-metoxybenzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 24, 220mg, 0,47mmol) và DIPEA (0,090ml, 0,52mmol) trong CH_2Cl_2 (5ml), chất này được làm nguội trong bể đá/nước. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 3 giờ và sau đó rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (221mg, 90%) dưới dạng chất rắn màu vàng;

^1H NMR: 2,09 (6H, s), 3,08 (1H, p), 3,55-3,62 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,97 (2H, t), 5,66 (1H, dd), 6,16 (1H, dd), 6,25 (1H, s), 6,45 (1H, dd), 7,10 (1H, dd), 7,35 (1H, s), 7,39 (1H, dd), 8,25-8,40 (1H, m), 8,35 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,81 (1H, d), 8,92 (1H, s), 9,24 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 519,56.

Ví dụ 6: *N*-{5-[(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino]-2-[2-dimethylaminoethyl-methylamino]-4-metoxyphenyl}prop-2-enamit

Cho từng giọt acryloyl clorua (1,248ml, 1M trong THF, 1,25mmol) vào *N*⁴-[5-clo-4-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]-*N*¹-[2-(dimethylamino)etyl]-5-metoxymethylbenzen-1,2,4-triamin (hợp chất trung gian 33, 530mg, 1,13mmol) và DIPEA (0,244ml, 1,36mmol) trong THF (20ml), hỗn hợp này được làm nguội xuống 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ. Sau đó, cô hỗn hợp này trong chân không. Phần cặn tạo ra được hoà tan trong CH_2Cl_2 (100ml), sau đó rửa lần lượt bằng NaHCO_3 bão hòa (25ml), nước (25ml), và nước muối bão hòa (25ml). Dung dịch hữu cơ này được cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-20% 2M amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 và tinh chế tiếp bằng FCC, với rửa giải bằng 0-20%

CH₃OH trong CH₂Cl₂ tạo ra gồm màu nâu. Phân tích LCMS cho thấy rằng vẫn có mặt các tạp chất. Tiến hành tinh chế lần nữa bằng FCC, với rửa giải bằng 0-20% CH₃OH trong CH₂Cl₂. Cô đặc các phân đoạn thích hợp để tạo ra gồm màu nâu chứa hợp chất nêu ở đề mục này. Cố gắng chuyển gồm này thành chất rắn bằng cách nghiền không thành công. Làm đông khô từ CH₃CN/nước cũng không thành công nhưng làm đông khô từ CH₃OH/nước tạo ra chất bán rắn màu nâu. Nghiền chất bán rắn này bằng diethyl ete, tiếp đó là làm bay hơi ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (191mg, 32%) dưới dạng chất rắn trơn chảy tự do màu vàng nhạt;

¹H NMR: (CDCl₃) 2,28 (6H, s), 2,32 (2H, t), 2,71 (3H, s), 2,84-2,92 (2H, m), 3,87 (3H, s), 5,67 (1H, dd), 6,29 (1H, dd), 6,37 (1H, dd), 6,80 (1H, s), 6,89 (1H, td), 7,23-7,33 (1H, m), 7,46 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,52 (1H, d), 8,56 (1H, d), 8,94 (1H, s), 9,39 (1H, s), 10,09 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 521,29.

Ví dụ 7 : *N*-{2-[(3*aR*,6*aR*)-5-metyl-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahydropyrol[3,2-*c*]pyrrol-1-yl]-5-[(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino]-4-metoxypheyl}prop-2-enamit

Cho từng giọt acryloyl clorua (1M trong THF, 0,225ml, 0,22mmol) trong CH₂Cl₂ (1ml) vào hỗn hợp gồm 4-[(3*aR*,6*aR*)-5-metyl-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahydropyrol[3,2-*c*]pyrrol-1-yl]-*N*-(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)-6-metoxypheyl-1,3-diamin (hợp chất trung gian 35, 105mg, 0,21mmol) và DIPEA (0,041ml, 0,24mmol) trong CH₂Cl₂ (3ml), chất này được làm nguội trong bể đá/nước. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 0,5 giờ, rửa bằng nước muối và sau đó cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-2,5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (60mg, 52%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt;

¹H NMR: 1,77-1,81 (1H, m), 1,95-2,16 (5H, m), 2,24-2,35 (1H, m), 2,38-2,48 (1H, m), 2,86-2,90 (1H, m), 3,18-3,22 (1H, m), 3,37-3,45 (1H, m), 3,76 (3H, s), 4,33-4,37 (1H, m), 5,68 (1H, dd), 6,18 (1H, dd), 6,51 (1H, dd), 6,66 (1H, s), 7,10 (1H, dt), 7,33-7,41 (1H, m), 7,65 (1H, s), 8,3-8,4 (2H, m), 8,56 (1H, s), 8,81 (1H, d), 8,94 (1H, s), 9,38 (1H, s); *m/z* : ES⁺, MH⁺ 545,57.

Ví dụ 8 : *N*-{5-[(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]-4-metoxi-2-[5-metyl-2,5-diazaspiro[3.4]octan-2-yl]phenyl}prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (5,71mg, 0,06mmol) trong CH₂Cl₂ (1ml) vào hỗn hợp gồm *N'*-(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)-4-metoxi-6-(5-metyl-2,5-diazaspiro[3.4]octan-2-yl)benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 45, 31mg, 0,06mmol) trong CH₂Cl₂ (5ml), chất này được làm nguội trong bể đá/nước. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 3 giờ và sau đó rửa bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-2% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (21mg, 61%) dưới dạng bột màu vàng;

¹H NMR: 1,70 (2H, dd), 1,98-2,11 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,62 (2H, t), 3,65 (2H, d), 3,76 (3H, s), 3,95 (2H, d), 5,67 (1H, d), 6,09-6,27 (2H, m), 6,43 (1H, dd), 7,10 (1H, t), 7,30 (1H, s), 7,34-7,45 (1H, m), 8,35 (2H, s), 8,44 (1H, s), 8,81 (1H, d), 8,92 (1H, s), 9,20 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 545,5.

Ví dụ 9: *N*-{5-[(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]-4-metoxi-2-[1-metyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl]phenyl}prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (0,026ml, 0,32mmol) trong CH₂Cl₂ (1ml) vào hỗn hợp gồm *N'*-(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)-4-metoxi-6-(1-metyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl)benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 55, 150mg, 0,32mmol) và DIPEA (0,062ml, 0,36mmol) trong CH₂Cl₂ (5ml), chất này được làm nguội trong bể đá/nước. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 3 giờ và sau đó rửa bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 2,5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (120mg, 72%) dưới dạng bột màu vàng;

¹H NMR: 2,28 (3H, s), 2,38 (2H, s), 2,54 (2H, t), 2,98 (2H, d), 3,81 (3H, s), 5,62-5,73 (2H, m), 6,14 (1H, dd), 6,43 (1H, dd), 6,88 (1H, s), 7,12 (1H, dt), 7,39-7,47 (1H, m), 7,83 (1H, s), 8,41-8,50 (2H, m), 8,63 (1H, s), 8,85 (1H, d), 8,95 (1H, s), 9,36 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 516,25.

Ví dụ 10: *N*-{5-[(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino]-2-[4-(2-dimethylamino-2-oxoethyl)piperazin-1-yl]-4-metoxyphenyl}prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (0,030ml, 0,37mmol) trong CH₂Cl₂ (1ml) vào dung dịch đã được khuấy chứa 2-(4-{2-amino-4-[(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino]-5-metoxyphenyl}piperazin-1-yl)-*N,N*-dimethylaxetamit (hợp chất trung gian 57, 0,19g, 0,35mmol) và DIPEA (0,067ml, 0,39mmol) trong CH₂Cl₂ (5ml). Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 0,5 giờ, sau đó pha loãng bằng CH₂Cl₂ (20ml) và rửa bằng nước muối bão hòa (2 x 25ml). Dung dịch hữu cơ này được làm khô (MgSO₄), và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 5% CH₃OH trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,157g, 75%) dưới dạng chất rắn màu vàng;

¹H NMR: (CDCl₃) 2,76 (4H, s), 2,90-2,96 (4H, m), 2,98 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,30 (2H, s), 3,87 (3H, s), 5,65-5,77 (1H, m), 6,18-6,37 (2H, m), 6,80 (1H, s), 6,90 (1H, t), 7,28 (1H, d), 7,42 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,46-8,59 (3H, m), 8,93 (1H, s), 9,33 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 590,52.

Ví dụ 11 : (*S*)-*N*-{2-[4-(2-aminopropanoyl)piperazin-1-yl]-5-[(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino]-4-metoxyphenyl}prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (10,2 μl), 0,13mmol) trong CH₂Cl₂ (3ml) vào dung dịch đã được khuấy chứa (*S*)-*tert*-butyl *N*-[1-(4-{2-amino-4-[(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino]-5-metoxyphenyl}piperazin-1-yl)-1-oxopropan-2-yl]carbammat (hợp chất trung gian 59, 65mg) và DIPEA (0,75ml) trong CH₂Cl₂ (10ml), chất này được làm nguội trong bể đá/nước. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 0,75 giờ, sau đó được tôi với nước (10ml) và 2M Na₂CO₃ (5ml). Các pha được tách riêng và dung dịch hữu cơ được làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không. Phần cặn tạo ra được hoà tan trong CH₂Cl₂ (3ml) và sau đó được xử lý bằng TFA (0,1ml). Sau khi để yên trong thời gian 0,25 giờ phần TFA thứ hai (0,2ml) được cho vào. Sau 0,25 giờ nữa, dung dịch này được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Waters SunFire, 5μ silic dioxit, đường kính 19 mm, chiều dài 100 mm), với rửa giải bằng các hỗn hợp của nước có độ phân cực giảm dần (chứa 0,1% axit formic) và CH₃CN. Các phân

đoạn chứa hợp chất mong muốn được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (17mg, 6% từ 5-clo-*N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin) dưới dạng chất rắn màu trắng;

^1H NMR: 1,25 (3H, s), 2,83-2,96 (4H, m), 3,65-3,82 (7H, m), 4,14-4,23 (1H, m), 5,73 (1H, d), 61,9 (1H, d), 6,64-6,70 (1H, m), 6,69 (1H, s), 7,08-7,12 (1H, m) 7,30-7,37 (1H, m), 8,20-8,28 (2H, m), 8,35-8,41 (2H, m), 8,68 (1H, s), 8,80-8,84 (1H, m), 8,95 (1H, s), 9,11-9,15 (1H, m); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 576,60.

Ví dụ 12: *N*-{5-[(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino]-2-[(3*S*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-4-metoxyphenyl}prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (0,042ml, 0,52mmol) trong CH_2Cl_2 (1ml) vào hỗn hợp gồm (*S*)-*N'*-[5-clo-4-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]-4-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-6-metoxybenzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 61, 250mg, 0,52mmol) và DIPEA (0,099ml, 0,57mmol) trong CH_2Cl_2 (5ml), chất này được làm nguội trong bể đá/nước. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 3 giờ và sau đó rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 2% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (194mg, 70%) dưới dạng chất rắn màu vàng;

^1H NMR: 1,69-1,83 (1H, m), 2,05-2,16 (1H, m), 2,19 (6H, s), 2,65-2,78 (1H, m), 3,18-3,29 (3H, m), 3,35-3,46 (1H, m), 3,77 (3H, s), 5,67 (1H, dd), 6,16 (1H, dd), 6,48 (1H, dd), 6,54 (1H, s), 7,12 (1H, t), 7,37 (1H, t), 7,43 (1H, s), 8,3-8,46 (2H, m), 8,55 (1H, s), 8,83 (1H, d), 8,94 (1H, s), 9,37 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 533,5.

Ví dụ 13: *N*-{5-[(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino]-4-metoxy-2-[4-methylpiperazin-1-yl]phenyl}prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (0,092ml, 1,14mmol) trong CH_2Cl_2 (1ml) vào hỗn hợp gồm *N'*-(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)-4-metoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 63, 480mg, 1,03mmol) và DIPEA (0,214ml, 1,24mmol) trong CH_2Cl_2 (18ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 0,25 giờ, acryloyl clorua bổ sung (15mg in 0,15ml CH_2Cl_2) được cho vào. Khuấy hỗn

hợp này trong thời gian 0,5 giờ và sau đó rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 2,5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (390mg, 73%) dưới dạng chất rắn màu vàng, sau khi nghiền bằng CH_3OH ;

^1H NMR: 2,27 (3H, s), 2,53-2,61 (4H, m), 2,84-2,97 (4H, m), 3,77 (3H, s), 5,70 (1H, d), 6,17 (1H, d), 6,61 (1H, dd), 6,89 (1H, s), 7,11 (1H, t), 7,3-7,42 (1H, m), 8,10 (1H, s), 8,26-8,47 (2H, m), 8,70 (1H, s), 8,83 (1H, d), 8,96 (1H, s), 9,02 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 519.

Ví dụ 14: *N*-{5-[(5-xyano-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-4-metox-2-[4-metylpiperazin-1-yl]phenyl}prop-2-enamit

Cho dung dịch acryloyl clorua (0,017ml, 0,21mmol) trong CH_2Cl_2 (0,6ml) vào hỗn hợp gồm 2- {[5-amino-2-metox-4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-5-carbonitril (hợp chất trung gian 65, 87mg, 0,19mmol) và DIPEA (0,063ml, 0,38mmol) trong CH_2Cl_2 (1,5ml) ở nhiệt độ 0°C . Sau đó khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 4 giờ. (trong thời gian này thêm 0,5 đương lượng acryloyl clorua nữa được cho vào). Tiếp theo pha loãng hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 , rửa hai lần bằng NaHCO_3 bão hòa, sau đó bằng nước, và sau đó làm khô (MgSO_4). Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-6% amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (67mg, 69%) dưới dạng chất rắn màu vàng;

^1H NMR: (102°C) 2,30 (3H, s), 2,56-2,59 (4H, m), 2,93-2,96 (4H, m), 3,78 (3H, s), 5,67-5,7 (1H, m), 6,16 (1H, d), 6,44-6,51 (1H, m), 6,95 (1H, s), 7,11 (1H, t), 7,35 (1H, t), 8,20 (1H, s), 8,32 (1H, d), 8,66 (1H, s), 8,72 (1H, br s), 8,76 (1H, d), 8,91 (1H, s), 8,96 (1H, br s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 510,5.

Ví dụ 15: *N*-(5-{[4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-4-metox-2-{4-metylpiperazin-1-yl}phenyl)prop-2-enamit

Cho DIPEA (0,039ml, 0,22mmol) và acryloyl clorua (0,018ml, 0,22mmol) vào dung dịch đã được khuấy chứa *N'*-[4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-4-metox-6-(4-

methylpiperazin-1-yl)benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 66, 96mg, 0,22mmol) trong CH_2Cl_2 (15ml) ở nhiệt độ 2°C . Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ 2°C trong thời gian 0,25 giờ, sau đó làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong thời gian 3,5 giờ nữa. Tiếp theo pha loãng hỗn hợp này bằng CH_3OH (10ml), nạp trực tiếp lên silic dioxit. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-10% CH_3OH trong CH_2Cl_2 (chứa 1% amoniac đặc (trong nước) tạo ra chất rắn màu trắng nhạt đường như có chứa DIPEA.HCl theo MNR phân tích. Chất rắn này sau đó được hoà tan trong hỗn hợp 1:1 của CH_2Cl_2 /2-metyltetrahydrofuran (30ml) và dung dịch thu được được rửa bằng dung dịch NaOH (2M, 2 x 30ml), nước (2 x 30ml) và sau đó nước muối bão hòa (30ml). Dung dịch hữu cơ này được làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2mg, 2%) dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi nghiền bằng dietyl ete. Chất lỏng thu được từ bước nghiền được cô trong chân không để tạo ra mẫu thứ hai của hợp chất nêu ở đề mục này (10mg, 9 %) dưới dạng chất rắn màu trắng;

$^1\text{H NMR}$: 2,27 (3H, s), 2,55 (4H, s), 2,82-2,95 (4H, m), 3,84 (3H, d), 5,73 (1H, d), 6,24 (1H, dd), 6,62 (1H, dd), 6,89 (1H, s), 7,07-7,21 (2H, m), 7,25 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,89 (1H, s), 8,29 (1H, d), 8,32 (1H, d), 8,42 (1H, s), 8,69 (1H, s), 9,01 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 484,62.

Ví dụ 16: *N*-[4-metoxý-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-5-[(4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino]phenyl]prop-2-enamit

Cho từng giọt (2,3,4,5,6-pentaflorophenyl)prop-2-enoat (0,030ml, 0,19mmol) vào dung dịch chứa 4-metoxý-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-*N'*-(4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 69, 67mg, 0,16mmol) trong DMF (0,6ml) ở nhiệt độ trong phòng dưới khí N_2 . Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ và sau đó pha loãng bằng CH_2Cl_2 (9ml). Dung dịch này được cho vào 1,5g silic dioxit sắc ký nhanh được làm ẩm bằng CH_2Cl_2 trong hộp được nạp khô, và sản phẩm thô được rửa giải ra khỏi silic dioxit này bằng cách sử dụng CH_2Cl_2 . Tinh chế thêm bằng FCC, với rửa giải bằng 2-7% 2N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra chất liệu, chất liệu này được tinh chế tiếp bằng FCC, với rửa giải bằng 5-20% CH_3OH trong CH_2Cl_2 . Các phân đoạn thích hợp được cô trong

chân không và nghiền tạo ra chất rắn ở dạng tinh thể, chất này được rửa bằng THF (0,1ml) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (23mg, 28%) chất rắn ở dạng tinh thể màu be;

^1H NMR: 2,33-2,43 (3H, m), 2,62-2,81 (4H, m), 2,94 (4H, s), 3,85 (3H, s), 5,72 (1H, d), 6,18 (1H, m), 6,55-6,69 (1H, m), 6,89 (1H, s), 7,05 (1H, m), 7,26 (1H, d), 7,35-7,43 (1H, m), 8,15 (1H, s), 8,34 (1H, d), 8,44 (1H, d), 8,49 (1H, s), 8,79 (1H, d), 8,80 (1H, s), 9,03 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 485.

Ví dụ 17: *N*-(5-{[5-clo-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-4-metox-2-{4-metylpiperazin-1-yl}phenyl)prop-2-enamit

Cho từng giọt acryloyl clorua (0,621ml, 1M trong THF, 0,62mmol) vào *N'*-[5-clo-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-4-metox-6-(4-metylpiperazin-1-yl)benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 74, 288mg, 0,62mmol) và DIPEA (0,119ml, 0,68mmol) trong THF (15ml) ở nhiệt độ 0°C dưới khí N_2 . Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ, và sau đó làm ấm đến nhiệt độ phòng. Tiếp theo pha loãng hỗn hợp này bằng nước (15ml) và cô trong chân không. Phần cặn tạo ra được hoà tan trong hỗn hợp gồm CH_2Cl_2 (20ml) và CH_3OH (5ml) và dung dịch thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Dung dịch hữu cơ này được làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1-8% 7M amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra sản phẩm thô dưới dạng màng rắn màu nâu xám. Chất liệu này được hoà tan trong CH_2Cl_2 và chất rắn màu be kết tủa ra khỏi dung dịch này. Dung dịch này được pha loãng với dietyl ete và sau đó lọc hỗn hợp này. Chất rắn gom được được rửa bằng dietyl ete nữa và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (134mg, 42%) dưới dạng chất rắn màu be;

^1H NMR: 2,27 (3H, s), 2,53-2,59 (4H, m), 2,87-2,94 (4H, m), 3,79 (3H, s), 5,70 (1H, d), 6,17 (1H, dd), 6,60 (1H, dd), 6,89 (1H, s), 7,01 (1H, t), 7,16 (1H, t), 7,45 (1H, d), 8,20 (1H, s), 8,27 (1H, d), 8,35 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,49 (1H, d), 8,96 (1H, s), 11,81 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 518,51.

Ví dụ 18: *N*-(4-metox-5-{[5-metyl-4-(1-metylinol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-2-{4-metylpiperazin-1-yl}phenyl)prop-2-enamit

Cho từng giọt acryloyl clorua (0,358ml, 1M trong THF, 0,36mmol) vào hỗn hợp gồm 4-metoxyl-*N'*-[5-metyl-4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-6-(4-metylpipezazin-1-yl)benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 77, 164mg, 0,36mmol) và DIPEA (0,069ml, 0,39mmol) trong THF (15ml) ở nhiệt độ 0°C dưới khí N₂. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ, sau đó làm ấm đến nhiệt độ phòng. Tiếp theo pha loãng hỗn hợp này bằng nước (15ml) và cô trong chân không. Chất liệu thu được được hoà tan trong hỗn hợp gồm CH₂Cl₂ (20ml) và CH₃OH (5ml). Dung dịch thu được được rửa bằng nước, và nước muối bão hòa. Dung dịch hữu cơ này sau đó được làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1-8% 7M amoniác hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra màng khô màu vàng nhạt sau khi cô đặc các phân đoạn thích hợp trong chân không. Chất liệu này được hoà tan trong CH₂Cl₂ và dung dịch thu được được pha loãng với dietyl ete, tạo ra chất rắn màu be kết tủa ra khỏi dung dịch này. Chất rắn này được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng dietyl ete và sau đó làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (96mg, 52%);

¹H NMR: 2,26 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,51 (4H, s), 2,87 (4H, s), 3,83 (3H, s), 3,89 (3H, s), 5,70 (1H, d), 6,17 (1H, d), 6,60 (1H, dd), 6,86 (1H, s), 7,09 (1H, t), 7,22 (1H, t), 7,48 (1H, d), 7,87 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,37 (1H, d), 8,46 (1H, s), 9,00 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 512,46.

Ví dụ 19: *N*-(2-{2-dimetylaminooetyl-metylaminol}-4-metoxyl-5-{[5-metyl-4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit

Cho từng giọt acryloyl clorua (0,026ml, 1M trong THF, 0,32mmol) vào hỗn hợp gồm *N'*-(2-dimetylaminooetyl)-5-metoxyl-*N'*-metyl-*N'*-[5-metyl-4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,2,4-triamin (hợp chất trung gian 81, 147mg, 0,32mmol) và DIPEA (0,061ml, 0,35mmol) trong THF (15ml) ở nhiệt độ 0°C dưới khí N₂. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ sau đó làm ấm đến nhiệt độ phòng. Tiếp theo pha loãng hỗn hợp này bằng nước (15ml) và cô trong chân không. Chất liệu thu được được hoà tan trong hỗn hợp gồm CH₂Cl₂ (20ml) và CH₃OH (5ml). Dung dịch thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1-8% 7M amoniác trong

metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra màng rắn màu vàng sau khi cô đặc các phân đoạn thích hợp trong chân không. Chất liệu này được hoà tan trong CH_2Cl_2 và dung dịch thu được được pha loãng với diethyl ete. Chất này được cô trong chân không và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (93mg, 57%) dưới dạng chất rắn màu be;

^1H NMR: 2,21 (6H, s), 2,28-2,34 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,73 (3H, s), 2,89 (2H, t), 3,81 (3H, s), 3,89 (3H, s), 5,72 (1H, dd), 6,19 (1H, dd), 6,38 (1H, dd), 7,02 (1H, d), 7,06 (1H, d), 7,18-7,23 (1H, m), 7,48 (1H, d), 7,91 (1H, s), 8,06 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,36 (1H, d), 8,75 (1H, s), 10,11 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 514,36.

Ví dụ 20: *N*-(2-{(3*R*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl}-4-metox-5-[[5-metyl-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit

Cho từng giọt acryloyl clorua (0,043ml, 1M trong THF, 0,53mmol) vào hỗn hợp gồm 4-[(3*R*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-6-metox-*N*-[5-metyl-4-(1-metylindol-3-yl)-pyrimidin-2-yl]benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 83, 252mg, 0,53mmol) và DIPEA (0,103ml, 0,59mmol) trong THF (15ml) ở nhiệt độ 0°C dưới khí N_2 . Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ, và sau đó làm ấm đến nhiệt độ phòng. Tiếp theo pha loãng hỗn hợp này bằng nước (15ml) và cô trong chân không. Chất liệu thu được được hoà tan trong hỗn hợp gồm CH_2Cl_2 (20ml) và CH_3OH (5ml). Dung dịch thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Chiết các nước rửa dạng nước lại ba lần bằng cách sử dụng CH_2Cl_2 . Dung dịch hữu cơ hỗn hợp được làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1-8% CH_3OH trong CH_2Cl_2 tạo ra màng rắn màu vàng sau khi cô đặc các phân đoạn thích hợp trong chân không. Chất liệu này được hoà tan trong CH_2Cl_2 và dung dịch thu được được pha loãng với diethyl ete. Khuấy hỗn hợp thu được này trong 30 phút và sau đó cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (133mg, 47%) dưới dạng chất rắn màu vàng;

^1H NMR: 1,67-1,81 (1H, m), 2,09 (1H, s), 2,19 (6H, s), 2,35 (3H, s), 2,72 (1H, s), 3,20 (3H, t), 3,30-3,43 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,89 (3H, s), 5,66 (1H, d), 6,16 (1H, d), 6,49 (1H, dd), 6,55 (1H, s), 7,12 (1H, t), 7,22 (1H, t), 7,48 (1H, d), 7,75 (1H, s), 7,92 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,40 (1H, d), 9,32 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 526,66.

Ví dụ 21: *N*-(5-{[5-clo-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-2-{(3*R*)-3-dimetylaminopyrrolidin-1-yl}-4-metoxypheyl)prop-2-enamit

Acryloyl clorua (0,459ml, 1M trong THF, 0,46mmol) cho từng giọt vào hỗn hợp gồm *N*-[5-clo-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-4-[(3*R*)-3-dimetylaminopyrrolidin-1-yl]-6-metoxibenzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 85, 226mg, 0,46mmol) và DIPEA (0,088ml, 0,51mmol) trong THF (15ml) ở nhiệt độ 0°C dưới khí N₂. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ, sau đó làm ấm đến nhiệt độ phòng Tiếp theo pha loãng hỗn hợp này bằng nước (15ml) và cô trong chân không. Chất liệu thu được được hoà tan trong hỗn hợp gồm CH₂Cl₂ (20ml) và CH₃OH (5ml). Dung dịch thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Dung dịch hữu cơ này được làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1-8% 7M amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra màng rắn màu vàng sau khi cô đặc các phân đoạn thích hợp trong chân không. Chất liệu này được hoà tan trong CH₂Cl₂ và dung dịch thu được được pha loãng với dietyl ete. Quá trình này tạo ra chất rắn dẻo màu vàng kết tủa ra khỏi dung dịch. Hỗn hợp này được cô trong chân không và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (142mg, 57%) dưới dạng chất rắn màu vàng;

¹H NMR: 1,68-1,81 (1H, m), 2,04-2,14 (1H, m), 2,18 (6H, s), 2,64-2,75 (1H, m), 3,22 (3H, dd), 3,32-3,44 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,90 (3H, s), 5,66 (1H, dd), 6,16 (1H, dd), 6,49 (1H, dd), 6,54 (1H, s), 7,08 (1H, t), 7,23 (1H, t), 7,49 (1H, d), 7,54 (1H, s), 8,29-8,39 (3H, m), 8,53 (1H, s), 9,35 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 546,57.

Ví dụ 22: *N*-(5-{[5-xyano-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-2-{(3*R*)-3-dimetylaminopyrrolidin-1-yl}-4-metoxypheyl)prop-2-enamit

Cho từng giọt acryloyl clorua (0,373ml, 1M trong THF, 0,37mmol) vào hỗn hợp gồm 2-(5-amino-4-[(3*R*)-3-dimetylaminopyrrolidin-1-yl]-2-metoxypheyl)amino)-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-5-carbonitril (hợp chất trung gian 89, 180mg, 0,37mmol) và DIPEA (0,072ml, 0,41mmol) trong THF (15ml) ở nhiệt độ 0°C dưới khí N₂. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ, sau đó làm ấm đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được pha loãng với nước (15ml) và sau đó cô trong chân không. Chất liệu thu được được hoà tan trong hỗn hợp gồm CH₂Cl₂ (20ml) và CH₃OH (5ml). Dung dịch

thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Dung dịch hữu cơ này được làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1-8% 7M amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra màng rắn màu vàng sau khi cô đặc các phân đoạn thích hợp trong chân không. Hoà tan chất liệu này trong CH_2Cl_2 và pha loãng dung dịch thu được với diethyl ete. Sau đó chất rắn dẻo màu vàng được kết tủa ra khỏi dung dịch này. Cô đặc hỗn hợp này trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (91mg, 46%) dưới dạng chất rắn màu vàng;

^1H NMR: (100°C) 1,82 (1H, dq), 2,04-2,11 (1H, m), 2,22 (6H, d), 2,85 (1H, dd), 3,20-3,39 (4H, m), 3,79 (3H, s), 3,90 (3H, s), 5,62 (1H, d), 6,16 (1H, dd), 6,45 (1H, dd), 6,62 (1H, s), 7,10 (1H, t), 7,25 (1H, t), 7,49 (1H, d), 7,65 (1H, s), 8,26 (1H, d), 8,42 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,72 (1H, s), 8,93 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 537,61.

Ví dụ 23: *N*-(5-{[5-xyano-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-4-metoxo-2-{4-metylpiperazin-1-yl}phenyl)prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (39mg, 0,43mmol) trong CH_2Cl_2 (1ml) vào dung dịch đã được khuấy chứa 2-{[5-amino-2-metoxo-4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-5-carbonitril (hợp chất trung gian 90, 200mg, 0,43mmol) và DIPEA (0,081ml, 0,47mmol) trong CH_2Cl_2 (5ml), chất này được làm nguội trong bể đá/nước. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 1,5 giờ và sau đó pha loãng bằng CH_2Cl_2 (25ml). Sau đó rửa hỗn hợp này bằng NaHCO_3 bão hòa (50ml). Chiết các nước rửa dạng nước tiếp bằng CH_2Cl_2 (2 x 25ml). Dung dịch hữu cơ hỗn hợp được làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này cùng với một số nguyên liệu còn dư. Tinh chế thêm bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% CH_3OH trong CH_2Cl_2 tạo ra phần còn lại sau khi cô đặc các phân đoạn thích hợp trong chân không. Phần còn lại này được hoà tan trong một lượng nhỏ CH_2Cl_2 và nghiền bằng diethyl ete tạo ra chất rắn mà được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (106mg, 48%) dưới dạng chất rắn như kem;

^1H NMR: 2,27 (3H, s), 2,57 (4H, br s), 2,92 (4H, br s), 3,74 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,70 (1H, d), 6,17 (1H, d), 6,63 (1H, dd), 6,90 (1H, s), 7,01 (1H, br s), 7,25 (1H, s), 7,52

(1H, d), 7,88 (1H, br s), 8,02 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,67 (1H, s), 9,03 (1H, s), 9,40 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 523,27.

Ví dụ 24: *N*-(5-{[5-clo-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-2-{(3*R*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl}-4-metoxyphenyl)prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (0,044ml, 0,54mmol) trong CH_2Cl_2 (1ml) vào hỗn hợp gồm *N*-[5-clo-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-4-[(3*R*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-6-metoxybenzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 93, 258mg, 0,54mmol) và DIPEA (0,103ml, 0,59mmol) trong CH_2Cl_2 (5ml), chất này được làm nguội trong bể đá/nước. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 3 giờ và sau đó rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Phần cặn tạo ra được tạo huyền phù trong CH_3OH và lọc để tạo ra một phần hợp chất nêu ở đề mục này (67mg). Sau đó, dịch lọc được cô trong chân không và tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 2% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 . Các phân đoạn thích hợp được kết hợp và cô trong chân không để tạo ra chất rắn, chất này được tạo huyền phù trong CH_3OH và gom bằng cách lọc để tạo ra thêm hợp chất nêu ở đề mục này (64mg). Hai mẻ sản phẩm này được kết hợp lại để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (131mg, 46%) dưới dạng chất rắn màu vàng;

1H NMR: 1,68-1,83 (1H, m), 2,04-2,16 (1H, m), 2,18 (6H, s), 2,63-2,77 (1H, m), 3,15-3,29 (3H, m), 3,35-3,46 (1H, m), 3,78 (3H, s), 5,66 (1H, dd), 6,16 (1H, dd), 6,49 (1H, dd), 6,54 (1H, s), 7,04 (1H, t), 7,16 (1H, t), 7,45 (1H, d), 7,53 (1H, s), 8,23-8,4 (3H, m), 8,48 (1H, d), 9,34 (1H, s), 11,84 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 532,5.

Ví dụ 25: *N*-(5-{[5-clo-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-2-{2-dimethyl-aminoethyl-methylamino}-4-metoxyphenyl)prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (0,027ml, 0,33mmol) trong CH_2Cl_2 (1ml) vào hỗn hợp gồm *N*⁴-[5-clo-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-*N*¹-(2-dimethylaminoethyl)-5-metoxy-*N*¹-metylbenzen-1,2,4-triamin (hợp chất trung gian 95, 155mg, 0,33mmol) và DIPEA (0,063ml, 0,37mmol) trong CH_2Cl_2 (5ml), chất này được làm nguội trong bể đá/nước. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 1 giờ và sau đó rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải

bằng 2% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (120mg, 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi nghiền bằng dietyl ete;

$^1\text{H NMR}$: 2,22 (6H, s), 2,34 (2H, br t), 2,75 (3H, s), 2,91 (2H, br t), 3,76 (3H, s), 5,73 (1H, dd), 6,19 (1H, dd), 6,39 (1H, dd), 6,96 (1H, t), 7,05 (1H, s), 7,14 (1H, t), 7,44 (1H, d), 8,26 (1H, d), 8,35 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,50 (1H, d), 8,54 (1H, s), 10,10 (1H, s), 11,85 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 520,6.

Ví dụ 26: *N*-(5-{[5-clo-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-2-{2-dimetylaminoetyl-metylamino}-4-metoxyphenyl)prop-2-enamit

Cho dung dịch acryloyl clorua (0,026ml, 0,32mmol) trong CH_2Cl_2 (1ml) vào hỗn hợp gồm *N'*-[5-clo-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-*N'*-(2-dimetylamino-etyl)-5-metoxymetylbenzen-1,2,4-triamin (hợp chất trung gian 97, 130mg, 0,27mmol) và DIPEA (0,090ml, 0,54mmol) trong CH_2Cl_2 (2ml) ở nhiệt độ 0°C . Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2,5 giờ (trong thời gian này thêm 0,2 đương lượng acryloyl clorua nữa vào). Tiếp theo pha loãng hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 , rửa hai lần bằng NaHCO_3 bão hòa và sau đó bằng nước, làm khô (MgSO_4), và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (111mg, 77%) dưới dạng chất rắn màu vàng;

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 2,26 (6H, s), 2,23-2,33 (2H, m), 2,70 (3H, s), 2,86-2,89 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,67 (1H, d), 6,25-6,44 (2H, m), 6,79 (1H, s), 7,20-7,37 (3H, m), 7,57 (1H, s), 8,36-8,45 (3H, m), 9,54 (1H, s), 10,11 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 534, 536.

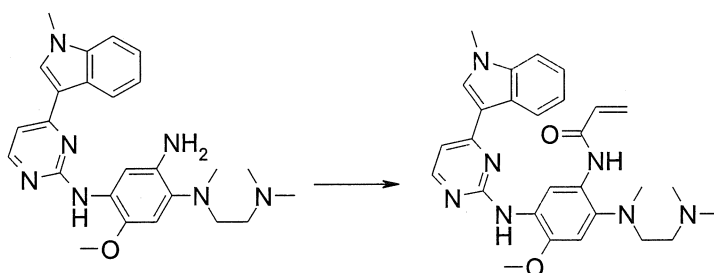
Ví dụ 27: *N*-(5-{[5-xyano-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-4-metoxy-2-{4-metylpiperazin-1-yl}phenyl)prop-2-enamit

Cho từng giọt acryloyl clorua (0,100ml, 1M trong THF, 0,1mmol) vào huyền phù mịn chứa 2-{[5-amino-2-metoxymetyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-5-carbonitril (hợp chất trung gian 99, 47mg, 0,10mmol) và DIPEA (0,027ml, 0,16mmol) trong THF (2ml) ở nhiệt độ -10°C trong khoảng thời gian 2 phút dưới khí N_2 . Sau đó khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút, tiếp theo

làm ấm đến nhiệt độ phòng trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp này sau đó được làm lạnh tiếp xuống -10°C và cho từng giọt acryloyl clorua (0,06ml, 1M trong THF, 0,06mmol) nữa vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút nữa, sau đó làm ấm đến nhiệt độ phòng trong thời gian 20 phút. Sau đó, cô hỗn hợp này trong chân không và hoà tan phần còn lại thu được trong CH_2Cl_2 (2ml). Dung dịch này được rửa bằng NaHCO_3 bão hòa (1ml), làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1,5-7% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra phần còn lại mà được rửa bằng CH_3OH (0,1ml) và làm khô trong không khí để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (11mg, 20%) dưới dạng chất rắn ở dạng tinh thể như kem;

$^1\text{H NMR}$: 2,28 (3H, s), 2,54-2,65 (4H, m), 2,93 (4H, s), 3,75 (3H, s), 5,71 (1H, d), 6,18 (1H, d), 6,64 (1H, dd), 6,91 (2H, m), 7,18 (1H, s), 7,47 (1H, d), 8,02 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,67 (1H, s), 9,04 (1H, s), 9,40 (1H, s), 11,99 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 509.

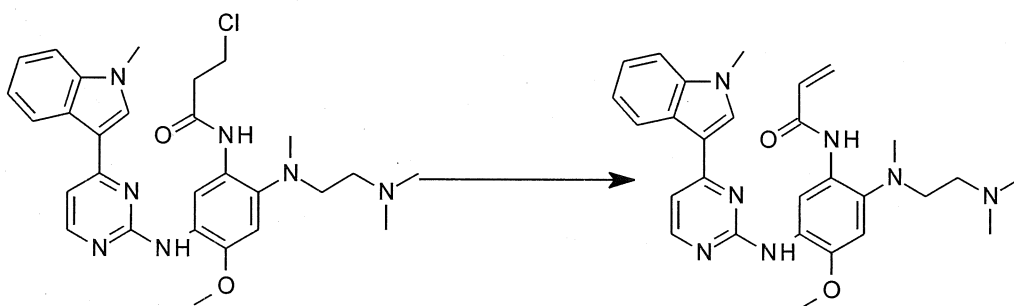
Ví dụ 28: *N*-(2-{2-dimethylaminoethyl-metylamin}-4-metoxi-5-{[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit



Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (34,5mg, 0,38mmol) trong CH_2Cl_2 (1ml) vào hỗn hợp được khuấy của *N*¹-(2-dimethylaminoethyl)-5-metoxi-*N*¹-metyl-*N*⁴-[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,2,4-triamin (hợp chất trung gian 100, 170mg, 0,38mmol) và DIPEA (0,073ml, 0,42mmol) trong CH_2Cl_2 (5ml), hỗn hợp này được làm nguội trong bể đá/nước. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 1,5 giờ và sau đó pha loãng bằng CH_2Cl_2 (25ml) và rửa bằng NaHCO_3 bão hòa (50ml). Chiết các nước rửa dạng nước bằng CH_2Cl_2 (2 x 25ml). Dung dịch hữu cơ hỗn hợp được làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-4% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (75mg, 39%) dưới dạng chất rắn như kem sau khi nghiền bằng dietyl ete;

^1H NMR: 2,21 (6H, s), 2,29 (2H, t), 2,72 (3H, s), 2,89 (2H, t), 3,86 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,77 (1H, dd), 6,27 (1H, dd), 6,43 (1H, dd), 7,04 (1H, s), 7,15 (1H, t), 7,20-7,27 (2H, m), 7,53 (1H, d), 7,91 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,33 (1H, d), 8,68 (1H, s), 9,14 (1H, s), 10,22 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 500,42.

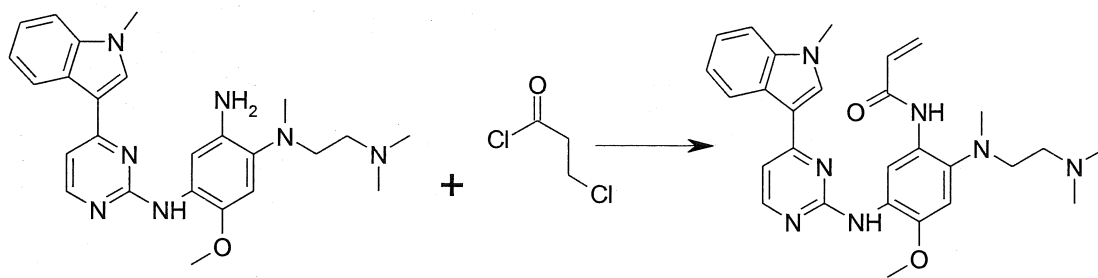
Ví dụ 28 (Phương pháp tổng hợp thay thế 1): *N*-(2-{2-dimethylaminoethyl-metylamin}-4-metoxi-5-[[4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit



Cho trietylamin (17,84g, 176,28mmol) vào dung dịch đã được khuấy chứa 3-clo-*N*-[2-[2-dimethylaminoethyl(metyl)amino]-4-metoxi-5-[[4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]phenyl]propanamit (hợp chất trung gian 174, 31,5g, 58,76mmol) trong axetonitril (310ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được này được gia nhiệt đến 80°C trong thời gian 6 giờ sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ phòng. Sau đó cho thêm nước (130ml) vào và khuấy hỗn hợp này trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp này sau đó được lọc, rửa bằng hỗn hợp của nước và axetonitril (160ml, 1:1) và làm khô ở nhiệt độ 50°C qua đêm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (19,2g, 94%) dưới dạng chất rắn được nhận diện trong bản mô tả này dạng thù hình D.

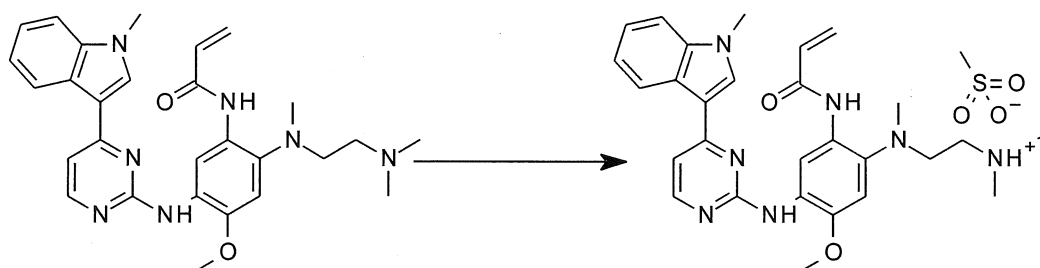
^1H NMR: 2,69 (3H, s), 2,83 (6H, d), 3,35 (4H, s), 3,84 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,75 (1H, d), 6,28 (1H, d), 6,67 (1H, dd), 7,05-7,23 (2H, m), 7,29 (1H, t), 7,43 (1H, d), 7,56 (1H, d), 8,21 (2H, s), 8,81 (1H, s), 9,47 (1H, s), 9,52 (1H, s), m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 500,26.

Ví dụ 28 (Phương pháp tổng hợp thay thế 2): *N*-(2-{2-dimethylaminoethyl-metylamin}-4-metoxi-5-[[4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit



Cho 3-clopropanoyl clorua (3,28g, 25,59mmol) vào dung dịch đã được khuấy chứa *N*¹-(2-dimethylaminoethyl)-5-metoxi-*N*¹-metyl-*N*⁴-[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,2,4-triamin (hợp chất trung gian 100, 10g, 21,32mmol) trong THF (95ml) và nước (9,5ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong thời gian 15 phút, sau đó cho NaOH (3,48g, 85,28mmol) vào. Hỗn hợp thu được này được gia nhiệt đến nhiệt độ 65°C trong thời gian 10 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ phòng và cho CH₃OH (40ml) và nước (70ml) vào. Khuấy hỗn hợp thu được này qua đêm. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước (25ml) và làm khô ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 12 giờ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (7,0g, 94%) dưới dạng chất rắn được nhận diện trong bản mô tả này dạng thù hình D. ¹H NMR: 2,69 (3H, s) 2,83 (6H, d) 3,35 (4H, s) 3,84 (3H, s) 3,91 (3H, s) 5,75 (1H, d) 6,28 (1H, d) 6,67 (1H, dd) 7,05-7,23 (2H, m) 7,29 (1H, t) 7,43 (1H, d) 7,56 (1H, d) 8,21 (2H, s) 8,81 (1H, s) 9,47 (1H, s) 9,52 (1H, s) ES⁺ MH⁺ 500,26.

Ví dụ 28A: *N*-(2-{2-dimethylaminoethyl-metyl-amino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit muối mesylat



Quy trình 1: Cho axit metan sulfonic (3,59g, 36,63mmol) dưới dạng dung dịch trong EtOAc (40ml) vào dung dịch đã được khuấy chứa *N*-[2-[2-dimethylaminoethyl(metyl)amino]-4-metoxi-5-[[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-

yl]amino]phenyl]prop-2-enamit (Ví dụ 28, 20g, 36,63mmol) trong etanol (120ml) và EtOAc (80ml) ở nhiệt độ 70°C. Khuấy hỗn hợp thu được này trong thời gian 1,5 giờ. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc và làm khô ở nhiệt độ 80°C trong chân không qua đêm để tạo ra muối nêu ở tiêu đề (20,5g, 94%) ở dạng chất rắn được xác định trong bản mô tả này là dạng thù hình B của muối này.

Quy trình 2: Cho axit metan sulfonic (0,893g, 9,11mmol) dưới dạng dung dịch trong axeton (4,55ml) vào dung dịch đã được khuấy chứa *N*-[2-[2-dimethylaminoethyl(metyl)amino]-4-metoxi-5-[[4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]phenyl]prop-2-enamit (Ví dụ 28, 5g, 9,11mmol) trong axeton (45,5ml) và nước (4,55ml) ở nhiệt độ 50°C. Khuấy hỗn hợp thu được này trong thời gian 1,5 giờ. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc và làm khô ở nhiệt độ 80°C trong chân không qua đêm để tạo ra muối nêu ở tiêu đề (4,9g, 94%) ở dạng chất rắn được xác định trong bản mô tả này dạng thù hình B của muối này;

^1H NMR (axeton- d^6): 2,72 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,01 (6H, s), 3,58 (3H, t), 3,87-3,90 (7H, m), 5,76 (1H, dd), 6,38-6,53 (2H, m), 7,12 (1H, t), 7,20 (1H, t), 7,29 (1H, s), 7,40 (2H, t), 8,07-8,16 (3H, m), 8,56 (1H, s), 9,30 (1H, s), 9,60 (1H, s), 9,66 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 500,26.

Quy trình 3: dạng thù hình A của muối *N*-(2-{2-dimethylaminoethyl-metylamino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit mesylat được điều chế theo cách tương tự như đã nêu trên ở quy mô ~50mg, chỉ khác là axetonitril được dùng làm dung môi. Cụ thể, ~9,6mg axit metansulfonic được hoà tan trong thể tích tối thiểu axetonitril. ~50mg *N*-(2-{2-dimethylamino-etyl-metylamino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)-prop-2-enamit cũng được hoà tan vào một thể tích tối thiểu axetonitril và sau đó dung dịch thu được được cho vào dung dịch axit metansulfonic này. Tạo ra chất rắn khi bổ sung. Chất rắn này được thu gom bằng cách lọc và được làm khô bằng không khí và sau đó được phân tích. Chất rắn cụ thể này được tạo ra trong thí nghiệm này được gọi là dạng thù hình A của muối này.

Ví dụ 29: *N*-(5-{[5-xyano-4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-2-{2-dimethylaminoethyl-metylamino}-4-metoxiphenyl)prop-2-enamit

Cho dung dịch acryloyl clorua (0,035ml, 0,44mmol) trong CH_2Cl_2 (1ml) vào hỗn hợp gồm 2-{[5-amino-4-(2-dimethylaminoethyl-metylamin)-2-metoxypheyl]-amino}-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-5-carbonitril (hợp chất trung gian 102, 171mg, 0,36mmol) và DIPEA (0,120ml, 0,73mmol) trong CH_2Cl_2 (3ml) ở nhiệt độ 0°C , sau đó khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Tiếp theo pha loãng hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 , rửa hai lần bằng NaHCO_3 bão hòa, và sau đó là nước, tiếp theo làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (68mg, 36%) dưới dạng chất rắn màu vàng;

^1H NMR: (100°C) 2,22 (6H, s), 2,40 (2H, t), 2,76 (3H, s), 2,98 (2H, t), 3,77 (3H, s), 3,90 (3H, s), 5,69 (1H, dd), 6,17 (1H, dd), 6,40 (1H, dd), 7,02-7,06 (2H, m), 7,21-7,25 (1H, m), 7,49 (1H, d), 8,23 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,86 (1H, s), 9,59 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 525,32.

Ví dụ 30: *N*-(2-{(3*R*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl}-4-metox-5-{[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (53,4mg, 0,59mmol) trong CH_2Cl_2 (1ml) vào hỗn hợp được khuấy của 4-[(3*R*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-6-metox-*N*-[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 103, 270mg, 0,59mmol) và DIPEA (0,112ml, 0,65mmol) trong CH_2Cl_2 (10ml), chất này được làm nguội trong bể đá/nước. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 1,5 giờ và sau đó pha loãng bằng CH_2Cl_2 (25ml) và rửa bằng NaHCO_3 bão hòa (50ml). Các nước rửa dạng nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 25ml). Dung dịch hữu cơ hỗn hợp sau đó được làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-4% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp cùng với chất liệu được điaxylat hóa. Chất liệu này được hoà tan trong CH_2Cl_2 và nghiền thành bột bằng dietyl ete. Gom chất kết tủa thu được bằng cách lọc, rửa bằng dietyl ete (10ml) và làm khô trong không khí để tạo ra sản phẩm không tinh khiết (120mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. Chất rắn này được tinh chế bằng quá trình kết tinh từ CH_3CN để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (47mg, 0,092mmol, 16%) dưới dạng chất rắn màu vàng. Tất cả

phần còn lại được gộp lại, cô trong chân không và kết tinh từ CH₃CN để tạo ra mẻ thứ hai của hợp chất nêu ở đề mục này (26mg, 0,051mmol, 9%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Hiệu suất tổng của hợp chất nêu ở tiêu đề = 73mg, 24%;

¹H NMR: (CDCl₃) 1,87-1,99 (1H, m), 2,11-2,24 (1H, m), 2,30 (6H, s), 2,83-2,95 (1H, m), 3,3-3,19 (4H, m), 3,88 (3H, s), 3,99 (3H, s), 5,75 (1H, dd), 6,34 (1H, dd), 6,44 (1H, dd), 6,79 (1H, s), 7,20 (1H, d), 7,23-7,32 (2H, m) bị che khuất một phần bởi bởi đỉnh CDCl₃, 7,37-7,42 (1H, m), 7,67 (1H, s), 8,08 (1H, d), 8,38 (1H, d), 8,46 (1H, s), 9,00 (1H, s), 9,71 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 512,26.

Ví dụ 31: *N*-{5-[(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino]-4-metox-2-[metyl-(2-morpholin-4-yletyl)amino]phenyl}prop-2-enamit

Cho từng giọt acryloyl clorua (0,413ml, 1M trong THF, 0,41mmol) vào huyền phù chứa *N*⁴-(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)-5-metox-*N*¹-metyl-*N*¹-(2-morpholin-4-yletyl)benzen-1,2,4-triamin (hợp chất trung gian 105, 298mg, 0,59mmol) và DIPEA (0,153ml, 0,88mmol) trong THF (5ml) ở nhiệt độ -10°C trong khoảng thời gian 2 phút dưới khí N₂. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút và sau đó làm ấm đến nhiệt độ phòng trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp này được làm lạnh tiếp xuống nhiệt độ -10°C và cho phần acryloyl clorua nữa (0,103ml, 1M trong THF, 0,103mmol) vào từng giọt. Huyền phù đặc này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút nữa, sau đó làm ấm đến nhiệt độ phòng trong thời gian 20 phút. Sau đó, cô hỗn hợp này trong chân không và hoà tan phần còn lại trong CH₂Cl₂ (5ml). Dung dịch này được rửa bằng NaHCO₃ bão hòa (2ml), làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1,5-7% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra gom. Gom này được hoà tan trong EtOAc (1ml), và cho dietyl ete (~1ml) vào cho đến khi tách ra thành dầu. Sau đó khuấy hỗn hợp này trong thời gian 3 ngày, lọc và chất rắn gom được làm khô bằng cách hút để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (193mg, 59%) dưới dạng chất rắn ở dạng tinh thể như kem;

¹H NMR: 2,29-2,38 (4H, m), 2,41 (2H, t), 2,74 (3H, s), 3,03 (2H, t), 3,49-3,61 (4H, m), 3,78 (3H, s), 5,72 (1H, d), 6,18 (1H, m), 6,60 (1H, m), 7,00 (1H, s), 7,10 (1H,

m), 7,27-7,38 (1H, m), 8,25 (1H, s), 8,40 (2H, m), 8,65 (1H, s), 8,82 (1H, d), 8,95 (1H, s), 9,28 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 563.

Ví dụ 32: *N*-(5-{[5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-4-metox-2-{metyl-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl]amino}phenyl)prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (0,028ml, 0,35mmol) trong CH_2Cl_2 (1ml) vào hỗn hợp được khuấy của *N*⁴-(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl)-5-metox-*N*¹-metyl-*N*¹-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl]benzen-1,2,4-triamin (hợp chất trung gian 107, 0,174g, 0,33mmol) trong CH_2Cl_2 (2,5ml) dưới khí N_2 . Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và tiếp theo pha loãng bằng CH_2Cl_2 (25ml). Dung dịch này được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (25ml) và dung dịch rửa dạng nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (20ml). Dung dịch hữu cơ hỗn hợp được làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-8% CH_3OH trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,12g, 63%) dưới dạng bột màu be;

1H NMR: ($CDCl_3$) 2,31 (3H, s), 2,35-2,6 (10H, m), 2,67 (3H, s), 3,00 (2H, t), 3,88 (3H, s), 5,64-5,82 (1H, m), 6,31-6,50 (2H, m), 6,79 (1H, s), 6,91 (1H, t), 7,29 (1H, t), 7,48 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,54 (2H, t), 8,94 (1H, s), 9,15 (1H, s), 9,38 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 576,59.

Ví dụ 33: *N*-(4-metox-5-{[4-(1-metylinol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-2-{4-metylpiperazin-1-yl}phenyl)prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (58,4mg, 0,64mmol) trong CH_2Cl_2 (1ml) vào hỗn hợp gồm 4-metox-*N*¹-[4-(1-metylinol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-6-(4-metylpiperazin-1-yl)benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 110, 286mg, 0,64mmol) và DIPEA (0,134ml, 0,77mmol) trong CH_2Cl_2 (20ml), hỗn hợp này được làm nguội trong bể đá/nước. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 1,5 giờ ở nhiệt độ 0°C. Cho thêm DIPEA vào (30μl) sau đó cho từng giọt phần acryloyl clorua nữa (20mg) vào dưới dạng dung dịch trong CH_2Cl_2 (1ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ và sau đó pha loãng bằng CH_2Cl_2 (50ml). Dung dịch này được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 25ml) và sau đó hỗn hợp dịch rửa dạng nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 25ml). Dung dịch hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Gôm

thu được được nghiền bằng dietyl ete để tạo ra chất rắn, chất rắn này được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-8% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (55mg, 17%) dưới dạng chất rắn màu xám nhạt sau khi nghiền bằng dietyl ete (có vài giọt CH_3OH);

$^1\text{H NMR}$: 2,27 (3H, s), 2,53-2,59 (4H, m), 2,85-2,91 (4H, m), 3,87 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,75 (1H, d), 6,24 (1H, d), 6,67 (1H, dd), 6,89 (1H, s), 7,15-7,28 (3H, m), 7,53 (1H, d), 7,89 (1H, s), 8,28 (1H, d), 8,32 (1H, d), 8,58 (1H, s), 8,81 (1H, s), 9,07 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 498,58.

Ví dụ 34: *N*-(5-{[5-clo-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-2-{3-dimetylaminoazetidin-1-yl}-4-metoxypheyl)prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (0,049ml, 0,60mmol) trong CH_2Cl_2 (0,5ml) vào hỗn hợp gồm *N*-[5-clo-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-4-(3-dimetylaminoazetidin-1-yl)-6-metoxypheyl-1,3-diamin (hợp chất trung gian 112, 260mg, 0,54mmol) trong CH_2Cl_2 (9ml). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ và sau đó được nạp lên cột SCX. Cột này được rửa bằng CH_3OH và tiếp theo rửa giải sản phẩm mong muốn ra khỏi cột bằng cách sử dụng 2M amoniac hòa tan trong metanol. Các phân đoạn thích hợp được cô trong chân không để tạo ra gôm màu nâu. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1-10% CH_3OH trong CH_2Cl_2 (chứa 1% amoniac đặc trong nước) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (214mg, 74%) dưới dạng chất rắn màu vàng sau khi nghiền bằng CH_3OH (0,5ml) bằng cách sử dụng bể siêu âm trong thời gian 2 phút;

$^1\text{H NMR}$: 2,10 (6H, s), 3,03-3,14 (1H, m), 3,59 (2H, t), 3,77 (3H, s), 3,90 (3H, s), 3,97 (2H, t), 5,66 (1H, dd), 6,16 (1H, dd), 6,23 (1H, s), 6,46 (1H, dd), 7,12 (1H, t), 7,23 (1H, t), 7,44-7,54 (2H, m), 8,20-8,38 (3H, m), 8,51 (1H, s), 9,21 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 532.

Ví dụ 35: *N*-(2-{3-dimetylaminoazetidin-1-yl}-4-metoxypheyl)-5-{[5-metyl-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (0,024ml, 0,30mmol) trong CH_2Cl_2 (1ml) vào dung dịch đã được khuấy chứa 4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-6-metoxymethyl-*N*-[5-methyl-4-(1-methylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 114, 130mg, 0,28mmol) trong CH_2Cl_2 (5ml), chất này được làm nguội trong bể đá/nước muối đến nhiệt độ khoảng 0°C . Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 1 giờ, sau đó pha loãng bằng CH_2Cl_2 (50ml) và CH_3OH (để hòa tan hoàn toàn huyền phù đã được tạo ra). Sau đó, dung dịch này được rửa bằng NaHCO_3 bão hòa (100ml) mà đã được pha loãng bằng nước (10ml). Sau đó, chiết dung dịch rửa dạng nước bằng CH_2Cl_2 (2 x 50ml) và dung dịch hữu cơ hỗn hợp được làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra chất rắn màu nâu sẫm màu. Chất rắn này được gia nhiệt trong CH_3CN và được phân tách bằng cách lọc chân không, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (45mg, 31%) dưới dạng chất rắn màu nâu xám. Dịch cái được cô trong chân không và được thu như là mẻ thứ hai của hợp chất nêu ở đề mục này (30mg, 21%) dưới dạng chất rắn màu nâu sẫm hơn. Hiệu suất tổng của hợp chất nêu ở tiêu đề = 75mg, 52%;

^1H NMR: 2,08 (6H, s), 2,34 (3H, s), 3-3,1 (1H, m), 3,55 (2H, t), 3,83 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,93 (2H, t), 5,65 (1H, dd), 6,15 (1H, dd), 6,24 (1H, s), 6,44 (1H, dd), 7,13 (1H, t), 7,21 (1H, t), 7,47 (1H, d), 7,66 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,17 (1H, s), 8,37 (1H, d), 9,19 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 512,14.

Ví dụ 36: *N*-(2-{3-dimethylaminoazetidin-1-yl}-4-metoxymethyl-5-{[4-(1-methylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (0,044ml, 0,54mmol) trong CH_2Cl_2 (1ml) vào hỗn hợp gồm 4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-6-metoxymethyl-*N*-[4-(1-methylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 116, 240mg, 0,54mmol) và DIPEA (0,104ml, 0,60mmol) trong CH_2Cl_2 (5ml), chất này được làm nguội trong bể đá/nước. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 1 giờ và sau đó rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-2% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (38mg,

14%) dưới dạng chất rắn màu vàng sau khi nghiền bằng diethyl ete và rửa chất rắn thu được bằng một thể tích nhỏ CH_3OH ;

^1H NMR: 2,10 (6H, s), 3,08 (1H, t), 3,56 (2H, t), 3,86 (3H, s), 3,89 (3H, s), 3,96 (2H, t), 5,69 (1H, dd), 6,18-6,29 (2H, m), 6,52 (1H, dd), 7,14 (1H, d), 7,17-7,28 (2H, m), 7,51 (1H, d), 7,75 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,26 (1H, d), 8,34 (2H, d), 9,29 (1H, s); m/z : ES^+ MH^+ 498,44.

Ví dụ 37: *N*-(5-[[5-clo-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-2-{3-dimethylaminoazetidin-1-yl}-4-metoxyphenyl)prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (0,057ml, 0,70mmol) trong CH_2Cl_2 (1ml) vào dung dịch đã được khuấy chứa *N*-[5-clo-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-6-metoxybenzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 118, 310mg, 0,67mmol) và DIPEA (0,127ml, 0,73mmol) trong CH_2Cl_2 (40ml), chất này được làm nguội trong bể đá/nước xuống nhiệt độ 0°C . Khuấy hỗn hợp này một lát trong bể đá/nước trong thời gian 1 giờ và sau đó làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau đó, hỗn hợp này được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ, và sau đó pha loãng bằng CH_2Cl_2 (100ml). Sau đó, dung dịch này được rửa bằng NaHCO_3 bão hòa (200ml) và dung dịch rửa dạng nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 100ml). Dung dịch hữu cơ hỗn hợp được làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có lẫn tạp chất (172mg, 50%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. 120mg chất liệu này được tinh chế bằng quá trình kết tinh từ CH_3CN để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (85mg, 0,164mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng mà không có dấu hiệu của tạp chất theo phân tích NMR. Dịch cái thu được từ quá trình kết tinh và phần không tinh khiết nữa từ FCC (chứa hỗn hợp 75:25 của sản phẩm:nguyên liệu) được gộp lại, cô trong chân không và được tinh chế bằng quá trình kết tinh từ CH_3CN để tạo ra thêm hợp chất nêu ở đề mục này (40mg, 12%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt;

^1H NMR: 2,09 (6H, s), 3,03-3,12 (1H, m), 3,58 (2H, t), 3,78 (3H, s), 3,96 (2H, t), 5,66 (1H, dd), 6,16 (1H, dd), 6,25 (1H, s), 6,46 (1H, dd), 7,07 (1H, t), 7,16 (1H, t), 7,45

(1H, d), 7,48 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,27-8,31 (1H, br s), 8,31 (1H, s), 8,46 (1H, d), 9,22 (1H, s), 11,79 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 518,23.

Ví dụ 38: *N*-{5-[(5-xyano-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino]-2-[(3*R*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-4-metoxypheyl}prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch của acryloyl clorua (0,027ml, 0,33mmol) trong CH_2Cl_2 (1ml) vào hỗn hợp gồm 2-({5-amino-4-[(3*R*)-3-(dimethylamin)pyrrolidin-1-yl]-2-metoxypheyl}amino)-4-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-5-carbonitril (hợp chất trung gian 120, 155mg, 0,33mmol) và DIPEA (0,063ml, 0,36mmol) trong CH_2Cl_2 (10ml), chất này được làm nguội trong bể đá/nước. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 2 giờ và sau đó rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 2% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra bột. Cô đặc từ hỗn hợp gồm CH_3OH/CH_2Cl_2 tạo ra chất rắn, chất rắn này được nghiền trong dietyl ete và gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (95mg, 55%) dưới dạng chất rắn màu vàng;

1H NMR: (100°C) 1,82 (1H, dq), 2,08 (1H, ddd), 2,22 (6H, s), 2,8-2,89 (1H, m), 3,19-3,45 (4H, m), 3,78 (3H, s), 5,63 (1H, dd), 6,16 (1H, dd), 6,44 (1H, dd), 6,61 (1H, s), 7,12 (1H, td), 7,34-7,46 (1H, m), 7,54 (1H, s), 8,33 (1H, d), 8,64 (1H, s), 8,77 (1H, d), 8,90 (2H, s), 8,96 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 524,57.

Ví dụ 39: *N*-{5-[(5-xyano-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino]-2-[2-dimethylaminoethyl-metylamin]-4-metoxypheyl}prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (0,087ml, 1M, THF, 0,09mmol) vào hỗn hợp gồm 2-{{5-amino-4-(2-dimethylaminoethyl-metylamin)-2-metoxypheyl}-amino}-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-5-carbonitril (hợp chất trung gian 121, 0,036g, 0,08mmol) và DIPEA (0,017ml, 0,09mmol) trong THF (5ml), hỗn hợp này được làm nguội xuống 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 3 giờ, sau đó cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-20% CH_3OH trong CH_2Cl_2 cho sản phẩm thô dường như có chứa muối hydroclorua của DIPEA. Chất liệu này được hoà tan trong CH_2Cl_2 (10ml) và được khuấy cùng với dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (10ml).

Các pha được tách riêng và dung dịch hữu cơ này được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (24mg, 60%) dưới dạng gồm màu vàng;

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 2,22 (6H, s), 2,26 (2H, dd), 2,67 (3H, d), 2,77-2,86 (2H, m), 3,81 (3H, s), 5,61 (1H, dd), 6,16-6,35 (2H, m), 6,76 (1H, s), 6,88 (1H, d), 7,23 (1H, s), 7,65 (1H, s), 8,50 (2H, dd), 8,59 (1H, s), 9,02 (1H, s), 9,28 (1H, s), 10,08 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 512,29.

Ví dụ 40: *N*-{5-[(5-cyano-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-2-[3-dimethylaminoazetidin-1-yl]-4-metoxyphenyl}prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (0,025ml, 0,31mmol) trong CH_2Cl_2 (1ml) vào dung dịch đã được khuấy chứa 2-{[5-amino-4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-2-metoxyphenyl]amino}-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-5-carbonitril (hợp chất trung gian 122, 136mg, 0,30mmol) trong CH_2Cl_2 (15ml), hỗn hợp này được làm nguội trong bể nước đá xuống nhiệt độ khoảng 0°C . Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 1 giờ, và sau đó pha loãng bằng CH_2Cl_2 (50ml) và metanol (để hòa tan hoàn toàn huyền phù). Tiếp theo, rửa dung dịch này bằng NaHCO_3 bão hòa (100ml) mà đã được pha loãng bằng nước (10ml). Sau đó, chiết dung dịch rửa dạng nước này bằng CH_2Cl_2 (2 x 50ml) và dung dịch hữu cơ hỗn hợp được làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (136mg, 89%) dưới dạng chất rắn màu vàng;

$^1\text{H NMR}$: 2,10 (6H, s), 3,05-3,13 (1H, m), 3,62 (2H, t), 3,74 (3H, s), 4,00 (2H, s), 5,67 (1H, d), 6,17 (1H, d), 6,27 (1H, s), 6,45 (1H, dd), 7,16 (1H, br s), 7,25 (1H, s), 7,42 (1H, br s), 7,95 (1H, br s), 8,68 (1H, s), 8,87 (1H, br s), 8,91 (1H, s), 9,28 (1H, s), 9,32 (1H, br s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 510,18.

Ví dụ 41: *N*-(2-{(3*aR*,6*aR*)-5-metyl-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahydropyrol[3,4-*b*]pyrrol-1-yl}-4-metoxy-5-{[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit

Cho từng giọt acryloyl clorua (41,3mg, 0,46mmol) trong THF (1ml) vào dung dịch đã được khuấy chứa 4-[(3*aR*,6*aR*)-5-metyl-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahydropyrol[3,4-*b*]pyrrol-1-yl]-6-metoxy-*N*-[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,3-diamin (hợp

chất trung gian 123, 195mg, 0,42mmol) trong THF (3ml), được làm lạnh trong bể đá/metanol đến nhiệt độ vào khoảng -15°C . Khi bổ sung từ từ acryloyl clorua tạo ra chất kết tủa ngay lập tức. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 1 giờ đồng thời làm ấm dần đến nhiệt độ 0°C . Tiếp theo pha loãng hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 (50ml) và rửa bằng NaHCO_3 bão hòa (50ml). Dung dịch nước thu được được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 25ml). Dung dịch hữu cơ hỗn hợp được làm khô (MgSO_4) và cô đặc trên silic dioxit. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra sản phẩm chất rắn thô sau khi cô đặc các phân đoạn thích hợp trong chân không. Chất rắn này được hoà tan trong một lượng tối thiểu CH_2Cl_2 nóng và được nghiền thành bột bằng dietyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (115mg, 53%) dưới dạng chất rắn màu trắng;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1,77-1,96 (2H, m), 2,15-2,26 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,26-2,37 (1H, m), 2,73 (1H, d), 2,80 (1H, d), 2,83-2,90 (1H, m), 2,95 (1H, td), 3,21 (1H, t), 3,57-3,68 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,00 (3H, s), 5,68-5,74 (1H, m), 6,45 (2H, d), 6,81 (1H, s), 7,20 (1H, d), 7,23-7,31 (2H, m) bị che khuất một phần dưới tín hiệu CDCl_3 , 7,37-7,43 (1H, m), 7,71 (1H, s), 8,02-8,10 (1H, m), 8,38 (1H, d), 9,09 (1H, s), 9,46 (1H, s), 9,85 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 524,25.

Ví dụ 42: *N*-(2-{2-dimethylaminoethyl-methylamino}-4-metoxo-5-{[4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (0,354ml, 4,35mmol) trong CH_2Cl_2 (5ml) vào hỗn hợp gồm *N*¹-(2-dimethylaminoethyl)-5-metoxo-*N*¹-metyl-*N*⁴-[4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,2,4-triamin (hợp chất trung gian 125, 1,9g, 4,35mmol) trong CH_2Cl_2 (100ml), chất này được làm nguội trong bể đá/nước. Khuấy hỗn hợp thu được này trong thời gian 1 giờ và sau đó rửa bằng NaHCO_3 bão hòa. Dung dịch hữu cơ thu được được làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1,5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,069g, 50%) dưới dạng chất dầu chất này kết tinh khi đứng yên để tạo ra chất rắn ở dạng tinh thể như kem. Một số phân đoạn sau từ FCC có màu nâu được cô đặc và được sắc ký lại để tạo ra thêm hợp chất nêu ở đề mục

này (334mg, 16%) dưới dạng dầu màu nâu xám chất này kết tinh khi đứng yên để tạo ra chất rắn ở dạng tinh thể màu nâu vàng nhạt. Hiệu suất tổng: 1,403 g, 66%;

$^1\text{H NMR}$: 1,69-1,77 (2H, m), 1,88-1,97 (2H, m), 2,21 (6H, s), 2,29 (2H, t), 2,71 (3H, s), 2,88 (2H, t), 3,02 (2H, t), 3,84 (3H, s), 4,09 (2H, t), 5,74 (1H, dd), 6,24 (1H, dd), 6,40 (1H, dd), 6,97-7,02 (2H, m), 7,87 (1H, s), 8,13 (1H, s), 8,31 (1H, d), 8,85 (1H, s), 10,08 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 491,34.

Ví dụ 43: *N*-(2-((3*aR*,6*aR*)-5-metyl-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahydropyrol[3,4-*b*]pyrrol-1-yl))-4-metoxi-5-([4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (26mg, 0,29mmol) trong THF (1ml) vào dung dịch đã được khuấy chứa 4-[(3*aR*,6*aR*)-5-metyl-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahydropyrol[3,4-*b*]pyrrol-1-yl]-6-metoxi-*N*-[4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 132, 120mg, 0,26mmol) trong THF (3ml), chất này được làm nguội trong bể đá/metanol xuống nhiệt độ khoảng 15°C. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 1 giờ, từ từ làm ấm đến nhiệt độ 0°C. Tiếp theo pha loãng hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 (50ml) và rửa bằng NaHCO_3 bão hòa (50ml). Dung dịch rửa nước thu được được chiết tiếp bằng CH_2Cl_2 (2 x 25ml) và dung dịch hữu cơ hỗn hợp sau đó được làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không trên silic dioxit. Việc tinh chế một phần được thực hiện bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 và sản phẩm không tinh khiết chứa các phân đoạn được kết hợp và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-2% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 và sau đó với rửa giải bằng 0-3% CH_3OH trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (19mg, 14%) dưới dạng bột như kem;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1,82-1,97 (4H, m), 2,00-2,06 (2H, m), 2,13-2,24 (1H, s), 2,25-2,39 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,67-2,98 (4H, m), 3,17-3,26 (3H, m), 3,66 (1H, br s), 3,86 (3H, s), 4,18 (2H, t), 5,64-5,71 (1H, m), 6,30-6,47 (2H, m), 6,78 (1H, s), 6,81 (1H, d), 7,44 (1H, s), 8,06 (1H, s), 8,34 (1H, d), 9,24 (1H, s), 9,40 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 515,15.

Ví dụ 44: *N*-(2-((3*R*)-3-dimetylaminopyrrolidin-1-yl))-4-metoxi-5-([4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (32mg, 0,36mmol) trong CH₂Cl₂ (1ml) vào dung dịch đã được khuấy chứa 4-[(3*R*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-6-metoxyn-[4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 134, 152mg, 0,34mmol) trong CH₂Cl₂ (15ml), chất này được làm nguội trong bể đá/nước. Khuấy dung dịch này trong 10 phút đồng thời được làm lạnh bằng bể đá, và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ phòng, tiếp theo khuấy trong thời gian 1 giờ. Tiếp theo pha loãng hỗn hợp này bằng CH₂Cl₂ và rửa bằng NaHCO₃ bão hòa và sau đó nước muối. Dung dịch hữu cơ này sau đó được làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra sản phẩm thô (100mg) dưới dạng chất rắn màu be sau khi nghiền bằng dietyl ete. Sau đó cho thêm CH₃CN (~3ml) vào sản phẩm thô và khuấy huyền phù đặc thu được ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 4 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ phòng, chất rắn đã được tạo huyền phù này được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng CH₃CN và làm khô ở nhiệt độ 45°C qua đêm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (72mg, 42%) dưới dạng chất rắn màu vàng;

¹H NMR: 1,68-1,81 (3H, m), 1,89-1,98 (2H, m), 2,03-2,11 (1H, m), 2,17 (6H, s), 2,66-2,74 (1H, m), 3,00-3,05 (2H, m), 3,13-3,21 (3H, m), 3,31-3,38 (1H, m), 3,86 (3H, s), 4,09 (2H, t), 5,70 (1H, dd), 6,21 (1H, dd), 6,48-6,56 (2H, m), 6,96 (1H, d), 7,72 (1H, s), 8,03 (2H, d), 8,27 (1H, d), 9,30 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 503,67.

Ví dụ 45: *N*-(4-metoxyn-2-{1-metyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl}-5-{[4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (30 μl), 0,37mmol) trong CH₂Cl₂ (2ml) trong thời gian 5 phút vào 4-metoxyn-6-(1-metyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl)-*N'*-[4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 136, 154mg, 0,36mmol) trong CH₂Cl₂ (5ml), chất này được làm nguội trong bể đá/CH₃OH. Sau đó khuấy hỗn hợp này trong thời gian 0,5 giờ. Tiếp theo, pha loãng hỗn hợp này bằng 10% CH₃OH/ CH₂Cl₂ và dung dịch thu được được rửa bằng NaHCO₃ bão hòa, làm khô (MgSO₄) và sau đó cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-10% amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu

ở đề mục này (104mg, 60%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt sau khi nghiền bằng diethyl ete/heptan;

^1H NMR: 1,76-1,84 (2H, m), 1,91-1,98 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,32-2,39 (2H, m), 2,48-2,56 (2H, m), 2,96-2,99 (2H, m), 3,08 (2H, t), 3,90 (3H, s), 4,11 (2H, t), 5,65-5,76 (2H, m), 6,21 (1H, d), 6,49 (1H, dd), 6,84 (1H, s), 7,07 (1H, d), 7,84 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,32-8,37 (2H, m), 9,33 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 486,73.

Ví dụ 46: *N*-(2-{3-dimethylaminoazetidin-1-yl}-4-metoxy-5-{[4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (22,5mg, 0,25mmol) trong CH_2Cl_2 (1ml) vào dung dịch đã được khuấy chứa 4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-6-metoxy-*N*-[4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 139, 108mg, 0,25mmol) trong CH_2Cl_2 (12ml), chất này được làm nguội trong bể đá/nước. Khuấy dung dịch này trong 10 phút đồng thời được làm lạnh bằng bể, sau đó làm ấm đến nhiệt độ phòng và tiếp theo khuấy trong thời gian 1 giờ. Tiếp theo pha loãng hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 và rửa bằng NaHCO_3 bão hòa, nước muối và sau đó làm khô (MgSO_4). Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (56mg, 46%) dưới dạng chất rắn màu nâu sau khi nghiền bằng diethyl ete;

^1H NMR: 1,75-1,82 (2H, m), 1,90-1,97 (2H, m), 2,08 (6H, s), 2,98-3,09 (3H, m), 3,54 (2H, t), 3,85 (3H, s), 3,93 (2H, t), 4,09 (2H, t), 5,69 (1H, dd), 6,18-6,25 (2H, m), 6,49 (1H, dd), 6,95 (1H, d), 7,70 (1H, s), 7,89 (1H, s), 8,03 (1H, s), 8,26 (1H, d), 9,24 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 489,63.

Ví dụ 47: *N*-(4-metoxy-2-{8-metyl-2,8-diazaspiro[3.4]octan-2-yl}-5-{[4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (42 μl), 0,52mmol) trong CH_2Cl_2 (1ml) vào 4-metoxy-6-(8-metyl-2,8-diazaspiro[3.4]octan-2-yl)-*N'*-[4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 141, 240mg, 0,52mmol) và DIPEA (0,099ml, 0,57mmol) trong CH_2Cl_2 (10ml), chất

này được làm nguội trong bể đá/nước. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 1 giờ và sau đó rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 2% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (135mg, 50%) dưới dạng chất rắn màu vàng sau khi nghiền bằng CH_3CN ;

^1H NMR: 1,61-1,74 (2H, m), 1,73-1,85 (2H, m), 1,87-1,99 (2H, m), 2,03 (2H, t), 2,35 (3H, s), 2,61 (2H, t), 3,01 (2H, t), 3,60 (2H, d), 3,84 (3H, s), 3,89 (2H, d), 4,09 (2H, t), 5,70 (1H, d), 6,14-6,30 (2H, m), 6,47 (1H, dd), 6,95 (1H, d), 7,73 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,26 (1H, d), 9,26 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 515,7.

Ví dụ 48: *N*-(4-metoxo-2-{1-metyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl}-5-{[4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (37 μl), 0,45mmol) trong CH_2Cl_2 (2,32ml) trong thời gian 5 phút vào 4-metoxo-6-(1-metyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl)-*N'*-[4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 143, 189mg, 0,43mmol) trong CH_2Cl_2 (5,8ml), chất này được làm nguội trong bể đá/ CH_3OH . Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 0,5 giờ và sau đó pha loãng bằng 10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Dung dịch thu được được rửa bằng NaHCO_3 bão hòa, làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-20% CH_3OH trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (67mg, 32%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt sau khi nghiền bằng dietyl ete;

^1H NMR: 2,29 (3H, s), 2,36-2,41 (2H, m), 2,53-2,58 (2H, m), 2,98-3,02 (2H, m), 3,90 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,69-5,73 (2H, m), 6,22 (1H, dd), 6,52 (1H, dd), 6,86 (1H, s), 7,20-7,28 (3H, m), 7,52-7,55 (1H, m), 7,88 (1H, s), 8,33-8,37 (2H, m), 8,43 (1H, s), 8,45 (1H, s), 9,34 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 495,70.

Ví dụ 49: *N*-(4-metoxo-2-{8-metyl-2,8-diazaspiro[3.4]octan-2-yl}-5-{[4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (24 μl), 0,30mmol) trong CH_2Cl_2 (1ml) vào 4-metoxo-6-(8-metyl-2,8-diazaspiro[3.4]octan-2-yl)-*N'*-[4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 146, 140mg, 0,30mmol) và

DIPEA (57 μ l), 0,33mmol) trong CH₂Cl₂ (10ml), chất này được làm nguội trong bể đá/nước. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 1 giờ và sau đó rửa bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 2% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (43mg, 28%) dưới dạng chất rắn màu be sau khi nghiền bằng CH₃CN;

¹H NMR: 1,63-1,76 (2H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,63 (2H, t), 3,64 (2H, d), 3,86 (3H, s), 3,89 (3H, s), 3,93 (2H, d), 5,70 (1H, dd), 6,21 (1H, dd), 6,26 (1H, s), 6,50 (1H, dd), 7,13 (1H, d), 7,16-7,29 (2H, m), 7,51 (1H, d), 7,73 (1H, s), 7,93 (1H, s), 8,26 (1H, d), 8,31-8,39 (2H, m), 9,24 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 524,7.

Ví dụ 50: *N*-(2-((3*S*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl)-4-methoxy-5-([4-(1-methylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino)phenyl)prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (1M trong CH₂Cl₂, 0,36ml, 0,36mmol) vào dung dịch chứa 4-[(3*S*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-6-methoxy-*N*-[4-(1-methylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 148, 183mg, 0,40mmol) trong CH₂Cl₂ (5ml) ở nhiệt độ -10°C trong khoảng thời gian 2 phút trong khí quyển N₂. Khuấy hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút và sau đó làm ấm đến nhiệt độ phòng trong thời gian 20 phút. Tiếp theo, rửa hỗn hợp này bằng NaHCO₃ bão hòa (2ml), làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 3-25% CH₃OH trong CH₂Cl₂ tạo ra dầu mà sau đó sẽ kết tinh. Chất rắn này được nghiền và rửa bằng EtOAc (3ml) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (67mg, 33%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt;

¹H NMR: 1,77 (1H, m), 2,08 (1H, s), 2,18 (6H, s), 2,72 (1H, m), 3,17 (1H, s), 3,21 (2H, d), 3,32-3,45 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,89 (3H, s), 5,70 (1H, d), 6,22 (1H, d), 6,48-6,58 (1H, m), 6,59 (1H, s), 7,20 (3H, m), 7,51 (1H, d), 7,76 (1H, s), 8,17 (1H, s), 8,28 (1H, d), 8,32 (1H, d), 8,39 (1H, s), 9,33 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 512,7.

Ví dụ 51: *N*-{4-methoxy-2-[1-methyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl]-5-[(4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl}prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (20 μ l), 0,25mmol) vào 4-metoxy-6-(1-methyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl)-*N'*-(4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 150, 180mg, 0,42mmol) và triethylamin (73 μ l), 0,53mmol) trong THF (3ml) ở nhiệt độ -5°C trong khoảng thời gian 1 phút trong khí quyển N₂. Khuấy hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 0,25 giờ. Phản ứng này được đánh giá là không hoàn toàn nên cho từng giọt phần acryloyl clorua nữa (10 μ l), 0,125mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút nữa. Sau đó, cô hỗn hợp này trong chân không và phần cặn tạo ra được hoà tan trong CH₂Cl₂ (5ml) có bổ sung vài giọt CH₃OH. Dung dịch này được rửa bằng NaHCO₃ bão hòa (2ml), làm khô (MgSO₄) và được lọc qua tấm có 1 g silic dioxit, với rửa giải bằng 4:1 CH₂Cl₂-CH₃OH. Dung môi rửa giải chứa sản phẩm mong muốn được cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 5-20% CH₃OH trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (31mg, 14%) dưới dạng chất rắn ở dạng tinh thể như kem;

¹H NMR: 2,33 (3H, s), 2,40 (2H, s), 2,57 (2H, d), 3,03 (2H, s), 3,89 (3H, s), 5,70 (2H, m), 6,17 (1H, m), 6,46 (1H, m), 6,88 (1H, s), 7,09 (1H, t), 7,32 (1H, d), 7,47 (1H, t), 8,12 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,51 (1H, d), 8,81 (2H, m), 9,36 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 482.

Ví dụ 52: *N*-{2-[(3*R*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-4-metoxy-5-[(4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino]phenyl}prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (64 μ l), 0,79mmol) trong CH₂Cl₂ (4ml) trong thời gian 10 phút vào 4-[(3*R*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-6-metoxy-*N*-(4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 153, 336mg, 0,76mmol) trong CH₂Cl₂ (11ml), chất này được làm nguội trong bể đá/CH₃OH. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 0,5 giờ, và sau đó pha loãng bằng 10% CH₃OH/CH₂Cl₂. Dung dịch thu được được rửa bằng NaHCO₃ bão hòa, làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (296mg, 79%) dưới dạng chất rắn màu da cam sau khi nghiền bằng dietyl ete;

^1H NMR: 1,70-1,81 (1H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 2,18 (6H, s), 2,68-2,76 (1H, m), 3,17-3,27 (3H, m), 3,35-3,42 (1H, m), 3,84 (3H, s), 5,67 (1H, dd), 6,17 (1H, dd), 6,51 (1H, dd), 6,56 (1H, s), 7,05 (1H, dd), 7,21 (1H, d), 7,40-7,45 (1H, m), 7,84 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,46 (1H, d), 8,76 (1H, s), 8,78 (1H, d), 9,35 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 499,69.

Ví dụ 53: *N*-{2-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-4-metoxi-5-[(4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino]phenyl}prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (49 μl), 0,60mmol) trong CH_2Cl_2 (2,77ml) trong thời gian 5 phút vào 4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-6-metoxi-*N*-(4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 156, 246mg, 0,57mmol) trong CH_2Cl_2 (8,3ml), chất này được làm nguội trong bể đá/ CH_3OH . Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 0,5 giờ, sau đó pha loãng bằng 10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Dung dịch thu được được rửa bằng NaHCO_3 bão hòa, làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (182mg, 66%) dưới dạng chất rắn màu vàng sau khi nghiền bằng dietyl ete;

^1H NMR: 2,09 (6H, s), 3,04-3,12 (1H, m), 3,55-3,60 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,96 (2H, t), 5,67 (1H, dd), 6,18 (1H, dd), 6,26 (1H, s), 6,48 (1H, dd), 7,05 (1H, td), 7,20 (1H, d), 7,41-7,46 (1H, m), 7,71 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,29 (1H, d), 8,43 (1H, br d), 8,75 (1H, s), 8,77 (1H, d), 9,29 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 485,69.

Ví dụ 54: *N*-{2-[2-dimethylaminoethyl-metylamin]-4-metoxi-5-[(4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino]phenyl}prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (63 μl), 0,78mmol) trong CH_2Cl_2 (3,60ml) trong thời gian 5 phút vào *N*'-(2-dimethylaminoethyl)-5-metoxi-*N*'-metyl-*N*'-(4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)benzen-1,2,4-triamin (hợp chất trung gian 158, 320mg, 0,74mmol) trong CH_2Cl_2 (10,8ml), chất này được làm nguội trong bể đá/ CH_3OH . Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 0,5 giờ, và sau đó pha loãng bằng 10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Dung dịch thu được được rửa bằng NaHCO_3 bão hòa, làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% amoniac hòa tan

trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (228mg, 63%) dưới dạng chất rắn màu hồng xám sau khi nghiền bằng dietyl ete;

^1H NMR: 2,22 (6H, s), 2,33 (2H, t), 2,74 (3H, s), 2,91 (2H, t), 3,82 (3H, s), 5,73 (1H, dd), 6,19 (1H, dd), 6,41 (1H, dd), 7,02-7,06 (2H, m), 7,25 (1H, d), 7,29-7,34 (1H, m), 8,17 (1H, s), 8,34 (1H, d), 8,44 (1H, d), 8,75-8,79 (2H, m), 8,82 (1H, s), 10,06 (1H, br s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 487,72.

Ví dụ 55: *N*-[2-[(3a*R*,6a*R*)-5-metyl-2,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-*b*]pyrol-1-yl]-4-metoxi-5-[(4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino]phenyl]prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (13mg, 0,14mmol) trong THF (1ml) vào dung dịch đã được khuấy chứa 4-[(3a*R*,6a*R*)-5-metyl-2,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-*b*]pyrol-1-yl]-6-metoxi-*N*-(4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 160, 100mg, 0,13mmol) trong THF (3ml), chất này được làm nguội trong bể đá/ CH_3OH đến nhiệt độ vào khoảng -15°C . Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 1 giờ và làm ấm đến nhiệt độ -0°C . Tiếp theo pha loãng hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 (50ml) và rửa dung dịch thu được bằng NaHCO_3 bão hòa (50ml). Dung dịch nước này được chiết tiếp bằng CH_2Cl_2 (2 x 25ml) và dung dịch hữu cơ hỗn hợp được làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không trên silic dioxit. Tinh chế một phần bằng FCC, với rửa giải bằng 0-3,5% 7N amoniác hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra một phần hợp chất nêu ở đề mục này. Tinh chế thêm bằng FCC, với rửa giải bằng 0- 1,5% 7N amoniác hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (33mg, 49%) dưới dạng chất rắn màu vàng;

^1H NMR: 1,77 (1H, s), 1,94-2,15 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,29 (1H, d), 2,39-2,48 (1H, m), 2,87 (1H, s), 3,11-3,20 (1H, m), 3,33-3,42 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,26-4,34 (1H, m), 5,68 (1H, dd), 6,18 (1H, dd), 6,53 (1H, dd), 6,67 (1H, s), 7,04 (1H, td), 7,21 (1H, d), 7,36-7,43 (1H, m), 8,03 (1H, s), 8,08 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,42 (1H, d), 8,73-8,79 (2H, m), 9,41 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 511,16.

Ví dụ 56: *N*-{4-metoxi-2-[8-metyl-2,8-diazaspiro[3.4]octan-2-yl]-5-[(4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino]phenyl}prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (0,766ml, 0,77mmol, 1,0 M trong CH_2Cl_2) trong thời gian 10 phút vào 4-metoxi-6-(8-metyl-2,8-diazaspiro[3.4]octan-2-yl)-*N'*-(4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 162, 333mg, 0,73mmol) trong CH_2Cl_2 (6ml), chất này được làm nguội trong bể đá/ CH_3OH . Hỗn hợp này sau đó được khuấy trong thời gian 0,5 giờ, sau đó pha loãng bằng 10% CH_3OH trong CH_2Cl_2 . Dung dịch thu được được rửa bằng NaHCO_3 bão hòa, làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1-10% amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (193mg, 52%) dưới dạng chất rắn màu be sau khi nghiền bằng dietyl ete;

^1H NMR: 1,69 (2H, dt), 2,03-2,08 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,63 (2H, t), 3,65 (2H, d), 3,83 (3H, s), 3,94 (2H, d), 5,68 (1H, dd), 6,19 (1H, dd), 6,25 (1H, s), 6,47 (1H, dd), 7,06 (1H, td), 7,19 (1H, d), 7,44 (1H, dd), 7,67 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,29 (1H, d), 8,47 (1H, d), 8,75 (1H, s), 8,78 (1H, d), 9,25 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 511,34.

Ví dụ 57: *N*-(2-{(3*R*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl}-5-{[4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-4-metoxyphenyl)prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (0,604ml, 1M trong CH_2Cl_2 , 0,60mmol) vào 4-[(3*R*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-*N*-[4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-6-metoxybenzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 164, 268mg, 0,60mmol) trong CH_2Cl_2 (10ml) và 10ml DMA, hỗn hợp này được làm nguội xuống -5°C : Khuấy hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ -5°C trong thời gian 1 giờ và sau đó pha loãng bằng CH_2Cl_2 (100ml). Dung dịch thu được được rửa bằng NaHCO_3 bão hòa (25ml), nước (25ml), và sau đó nước muối bão hòa (4 x 25ml), và tiếp theo cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-30% CH_3OH trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (135mg, 45%) dưới dạng chất rắn màu be;

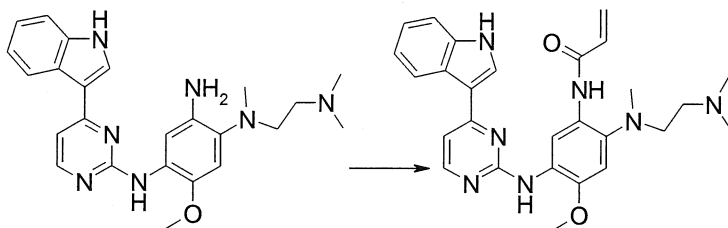
^1H NMR (CDCl_3) 1,98 (1H, s), 2,18 (1H, d), 2,94 (1H, s), 3,11 (4H, d), 3,88 (3H, s), 5,73 (1H, d), 6,40 (2H, d), 6,76 (1H, s), 7,17 (1H, d), 7,22-7,24 (1H, m), 7,41-7,46 (1H, m), 7,62 (1H, s), 8,16 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,86 (1H, s), 9,56 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 498.

Ví dụ 58: *N*-(2-[3-dimethylaminoazetidin-1-yl]-5-{[4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-4-metoxyphenyl)prop-2-enamit

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (0,522ml, 1M trong CH₂Cl₂, 0,52mmol) vào 4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-*N*-[4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-6-metoxybenzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 166, 224mg, 0,52mmol) trong CH₂Cl₂ (10ml) và sau đó khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ -5°C trong thời gian 1 giờ. Tiếp theo pha loãng hỗn hợp này bằng CH₂Cl₂ (100ml), và dung dịch thu được được rửa bằng NaHCO₃ bão hòa (25ml), nước (25ml), và sau đó nước muối bão hòa (25ml) và sau đó cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-30% CH₃OH trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (46mg, 18%) dưới dạng chất rắn màu be;

¹H NMR: 2,09 (6H, d), 3,09 (1H, s), 3,56 (2H, t), 3,85 (3H, s), 3,96 (2H, t), 5,68 (1H, dd), 6,20 (1H, dd), 6,26 (1H, s), 6,50 (1H, dd), 7,14 (2H, dt), 7,18 (1H, t), 7,40-7,46 (1H, m), 7,82 (1H, s), 7,90 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,31 (1H, d), 8,38 (1H, d), 9,34 (1H, s), 11,76 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 484.

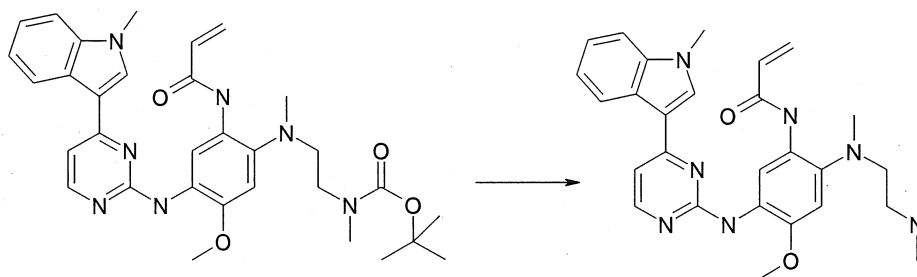
Ví dụ 59: *N*-(2-[2-dimethylaminoethyl-metyl-amino]-5-{[4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-4-metoxyphenyl)prop-2-enamit



Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (0,584ml, 1M trong CH₂Cl₂, 0,58mmol) vào *N*^l-(2-dimethylaminoethyl)-*N*^l-[4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-5-metoxy-*N*^l-metylbenzen-1,2,4-triamin (hợp chất trung gian 168, 252mg, 0,58mmol) trong CH₂Cl₂ (10ml) và sau đó khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ -5°C trong thời gian 1 giờ. Tiếp theo pha loãng hỗn hợp này bằng CH₂Cl₂ (100ml), và dung dịch thu được được rửa bằng NaHCO₃ bão hòa (25ml), nước (25ml), và sau đó nước muối bão hòa (25ml), và tiếp theo cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-30% CH₃OH trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (76mg, 27%) dưới dạng chất rắn màu trắng;

^1H NMR (CDCl_3) 2,25 (6H, s), 2,27-2,34 (3H, m), 2,69 (3H, s), 2,84-2,94 (2H, m), 3,87 (3H, s), 5,68 (1H, dd), 6,40 (1H, d), 6,48 (1H, dd), 6,78 (1H, s), 7,03 (1H, d), 7,08-7,20 (2H, m), 7,33 (1H, dd), 7,65 (1H, s), 8,12 (1H, d), 8,26 (1H, d), 8,59 (1H, s), 9,74 (1H, s), 9,97 (1H, s), 10,24 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 486.

Ví dụ 60: *N*-(4-metoxi-5-{[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-2-[metyl-(2-methylaminoetyl)amino]phenyl)prop-2-enamit



Khuấy dung dịch *tert*-butyl *N*-[2-[[5-metoxi-4-[[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]-2-(prop-2-enoylamino)phenyl]-methylamino]etyl]-*N*-metylcarbammat (hợp chất trung gian 170, 321mg, 0,55mmol) trong CH_2Cl_2 (10ml) và TFA (2ml) ở nhiệt độ phòng trong thời gian 0,5 giờ và sau đó cô trong chân không. Hoà tan phần còn lại trong 10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Dung dịch thu được được rửa bằng NaHCO_3 bão hòa, làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-20% CH_3OH trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (110mg, 41%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt sau khi nghiền bằng dietyl ete;

^1H NMR: 2,35 (3H, s), 2,58-2,62 (2H, m), 2,71 (3H, s), 2,85-2,89 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,74 (1H, dd), 6,28 (1H, dd), 6,59 (1H, dd), 6,99 (1H, s), 7,15 (1H, t), 7,21-7,27 (2H, m), 7,53 (1H, d), 7,87 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,32 (1H, d), 8,66 (1H, s), 9,16 (1H, s), 10,33 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 486,55.

Hợp chất trung gian 1: 4-metoxi-6-(1-metyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl)-*N'*-(5-metyl-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)benzen-1,3-diamin

Gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu hỗn hợp gồm *N*-[2-metoxi-4-(1-metyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl)-5-nitrophenyl]-5-metyl-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 2, 279mg, 0,59mmol), sắt (198mg, 3,55mmol) và NH_4Cl (22,16mg,

0,41mmol) trong etanol (10,5ml) và nước (3,50ml) trong thời gian 0,75 giờ. Sau đó NH_4Cl nữa (22,16mg, 0,41mmol) và sắt (198mg, 3,55mmol) được bổ sung vào và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ hồi lưu trong 1,5 giờ nữa. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh, lọc, và dịch lọc được cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 2-10% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (150mg, 57%) là chất rắn ở dạng tinh thể màu be sau khi nghiền bằng THF và rửa chất rắn thu được bằng dietyl ete;

^1H NMR: 2,30 (3H, s), 2,40 (5H, m), 2,59 (2H, t), 3,01 (2H, d), 3,73 (3H, s), 4,27 (2H, s), 5,71 (1H, s), 6,63 (1H, s), 7,10 (1H, m), 7,35-7,49 (2H, m), 7,83 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,50-8,63 (2H, m), 8,81 (1H, d); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 442.

Hợp chất trung gian 2: *N*-[2-metoxi-4-(1-metyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl)-5-nitro-phenyl]-5-metyl-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin

Gia nhiệt dung dịch 3-(2-clo-5-metylpyrimidin-4-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin (hợp chất trung gian 5, 271mg, 1,00mmol), *p*-toluen sulphonic monohydrat của axit (271mg, 1,43mmol) và 2-metoxi-4-(1-metyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl)-5-nitroanilin (hợp chất trung gian 3, 250mg, 0,95mmol) trong 2-pentanol (12ml) ở điều kiện hồi lưu dưới khí N_2 trong thời gian 30 giờ. Sau đó, cô hỗn hợp này trong chân không và hoà tan phần còn lại trong CH_3OH . Tinh chế bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion (cột SCX), với rửa giải bằng 7M amoniac hòa tan trong metanol, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (283mg, 63%) dưới dạng bột màu da cam sau khi nghiền bằng CH_3CN . ^1H NMR: 2,28-2,36 (5H, m), 2,44 (3H, s), 2,60 (2H, t), 3,00 (2H, d), 4,00 (3H, d), 5,64 (1H, s), 6,97 (1H, s), 7,13 (1H, m), 7,40 (1H, m), 8,27 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,53 (1H, d), 8,61 (1H, s), 8,83 (1H, d), 8,87 (1H, s); m/z : $\text{ES}^- \text{MH}^-$ 470.

Hợp chất trung gian 3 : 2-metoxi-4-(1-metyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl)-5-nitroanilin

Hỗn hợp gồm 4-bromo-2-metoxi-5-nitroanilin (hợp chất trung gian 4, 1,112g, 4,5mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2*H*-pyridin (1,004g, 4,50mmol) và K_2CO_3 (2,488g, 18,00mmol) được khuấy trong 1,4-dioxan (20ml) và nước (5ml). Hỗn hợp này được sục khí N_2 trong thời gian 0,25 giờ. Sau đó, cho

thêm tetrakis(triphenylphosphin)-paladi(0) (0,052g, 0,05mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh, lọc và dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra hỗn hợp dạng nước. Hỗn hợp này được hoà tan trong EtOAc và nước và các pha được tách riêng. Dung dịch nước này được chiết bằng EtOAc. Sau đó chiết dung dịch hữu cơ hỗn hợp hai lần bằng 2M HCl (40ml). Dung dịch nước này được kiềm hoá bằng 2M Na₂CO₃ (50ml) và chiết bằng EtOAc (3 x 40ml). Dung dịch hữu cơ hỗn hợp được làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không. Hoà tan phần còn lại trong hỗn hợp gồm CH₂Cl₂ và 2N amoniac hoà tan trong metanol (10:1, 10ml) và dung dịch này được lọc qua nút bằng silic dioxit. Dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra dầu mà sau đó được kết tinh. Nghiền bằng isohexan và dietyl ete (1:1, 5ml) và gom chất rắn thu được bằng cách lọc tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,093g, 92%) dưới dạng chất rắn màu vàng ở dạng tinh thể;

¹H NMR: 2,23 (2H, dd), 2,27 (3H, s), 2,53 (2H, t), 2,93 (2H, d), 3,87 (3H, s), 5,27 (2H, s), 5,42-5,53 (1H, m), 6,65 (1H, s), 7,23 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 264.

Hợp chất trung gian 4: 4-bromo-2-metoxi-5-nitroanilin

Tạo dung dịch 85% axit sulfuric bằng cách cho 98% axit sulfuric (13ml) cẩn thận vào đá (2g). Cho từng phần guanidin nitrat (1,221g, 10,00mmol) trong khoảng thời gian 10 phút vào hỗn hợp được làm lạnh (0-5°C) của 4-bromo-2-metoxyanilin (2,020g, 10mmol) trong 85% axit sulfuric (15,68ml, 250,00mmol). Hỗn hợp màu xanh sẫm thu được được khuấy ở nhiệt độ 0-5°C trong thời gian 0,75 giờ và sau đó được rót rất từ từ vào hỗn hợp được khuấy kỹ của 50% NaOH trong nước (40ml) và đá (120g). Chất kết tủa màu da cam được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước (4 x 50ml) và làm khô trong không khí. Chất liệu này được hoà tan trong dietyl ete (100ml) và được lọc qua nút bằng silic dioxit. Dung dịch thu được được pha loãng với isohexan và tinh chế bằng quá trình kết tinh bay hơi từ dietyl ete/isohexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,821g, 74%) dưới dạng chất rắn màu da cam ở dạng tinh thể;

¹H NMR: 3,90 (3H, s), 5,52 (2H, s), 7,14 (1H, s), 7,32 (1H, s).

Hợp chất trung gian 5: 3-(2-clo-5-metylpyrimidin-4-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin

Cho K_2CO_3 (10,60g, 76,68mmol) vào hỗn hợp gồm 4-[(*E*)-2-butoxyetenyl]-2-clo-5-metylpyrimidin (hợp chất trung gian 6, 6,95g, 30,67mmol) và 1-aminopyridini iotua (9,19g, 41,40mmol) trong DMF (40ml) ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù màu xanh sẫm thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 ngày (trở thành màu đỏ thẫm) và sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 3 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp này được làm lạnh, pha loãng bằng EtOAc (100ml) có thêm một chút CH_2Cl_2 . Dung dịch này được rửa bằng nước (100ml) và dung dịch rửa dạng nước được chiết bằng EtOAc (100ml). Dung dịch hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước (4 x 100ml) và nước muối bão hòa (50ml), làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Hoà tan phần còn lại trong THF (100ml) và được lọc qua tấm silic dioxit 30 g. Dung dịch đã được rửa giải này được cô trong chân không và phần còn lại được rửa bằng -70°C CH_3OH để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,223g, 30%) chất rắn ở dạng tinh thể màu be;

1H NMR: 2,53 (3H, s), 7,22 (1H, m), 7,64 (1H, m), 8,53-8,59 (2H, m), 8,70 (1H, s), 8,90 (1H, d); m/z : $ES^+ MH^+$ 245.

Hợp chất trung gian 6: 4-[(*E*)-2-Butoxyetenyl]-2-clo-5-metylpyrimidin

Điactoxypaladi (0,482g, 2,15mmol) được thêm vào làm một lần vào hỗn hợp gồm 1-(vinylxy)butan (11,91ml, 92,02mmol), 2,4-điclo-5-metylpyrimidin (5g, 30,67mmol) và trietylamin (4,51ml, 32,21mmol) trong polyetylen glycol 200 đã loại khí (25ml) dưới khí N_2 . Khuấy hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 18 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh và chiết bằng dietyl ete (3 x 75ml). Dung dịch hữu cơ hỗn hợp được làm khô ($MgSO_4$), pha loãng bằng heptan (115ml) và được lọc qua nút bằng silic dioxit 75g, với rửa giải bằng 2:1 dietyl ete/heptan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (8,62g, 124%) dưới dạng dầu thô màu vàng, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm;

1H NMR: 0,92 (3H, t), 1,35-1,43 (2H, m), 1,60-1,71 (2H, m), 2,17 (3H, d), 4,06 (2H, t), 5,93 (1H, d), 7,90 (1H, d), 8,33 (1H, d); m/z : $ES^+ MH^+$ 226.

Hợp chất trung gian 7: *N'*-[5-clo-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-4-metoxi-6-(1-metyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl)benzen-1,3-diamin

NaOH (2M, 1,488ml, 2,98mmol) được thêm làm một lần vào hỗn hợp gồm *N'*-{4-[1-(benzensulfonyl)indol-3-yl]-5-clopyrimidin-2-yl}-4-metoxi-6-(1-metyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl)benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 8, 283mg, 0,47mmol) trong CH₃OH (6ml) ở nhiệt độ trong phòng dưới khí N₂. Dung dịch thu được được khuấy ở điều kiện hồi lưu trong thời gian 0,5 giờ. Sau đó, cho thêm đá khô vào và cô hỗn hợp thu được này trong chân không. Nghiền phân cận tạo ra bằng CH₂Cl₂ /CH₃OH (4:1, 20ml), lọc và dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra phần còn lại. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 2-10% amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (102mg, 47%) dưới dạng bột màu vàng nhạt;

¹H NMR: 2,30 (3H, s), 2,41 (2H, s), 2,60 (2H, t), 3,02 (2H, d), 3,70 (3H, s), 4,27 (2H, s), 5,73 (1H, s), 6,65 (1H, s), 7,08 (1H, t), 7,17-7,23 (1H, m), 7,26 (1H, s), 7,48 (1H, d), 8,18 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,41 (1H, d), 8,49 (1H, s), 11,85 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 460.

Hợp chất trung gian 8: *N'*-{4-[1-(benzensulfonyl)indol-3-yl]-5-clopyrimidin-2-yl}-4-metoxi-6-(1-metyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl)benzen-1,3-diamin

Hỗn hợp gồm 4-[1-(benzensulfonyl)indol-3-yl]-5-clo-*N*-[2-metoxi-4-(1-metyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl)-5-nitrophenyl]pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 9, 349mg, 0,47mmol), sắt (157mg, 2,82mmol) và NH₄Cl (17,60mg, 0,33mmol) trong etanol (9ml) và nước (3ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội và cô trong chân không. Sau đó, bổ sung CH₂Cl₂ (20ml) và CH₃OH (2ml) vào và khuấy hỗn hợp này trong thời gian 5 phút và sau đó lọc. Dung dịch hữu cơ này được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (396mg, 140%) dưới dạng bột màu xanh lá cây, bột này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. *m/z*: ES⁺ MH⁺ 601.

Hợp chất trung gian 9: 4-[1-(benzensulfonyl)indol-3-yl]-5-clo-*N*-[2-metoxi-4-(1-metyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl)-5-nitrophenyl]pyrimidin-2-amin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm 1-(benzensulfonyl)-3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)indol (hợp chất trung gian 10, 384mg, 0,95mmol), monohydrat axit *p*-toluen sulphonc (271mg, 1,43mmol) và 2-metoxi-4-(1-metyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl)-5-nitroanilin (hợp chất trung gian 3, 250mg, 0,95mmol) trong 2-pentanol (12ml) ở điều kiện hồi lưu dưới khí N₂

trong thời gian 24 giờ. Sau đó, cho thêm monohydrat axit *p*-toluen sulphonic nữa (0,090g, 0,48mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ hồi lưu trong 6 giờ nữa. Sau đó, cô hỗn hợp này trong chân không và thu được phần còn lại, phần này được hoà tan trong hỗn hợp gồm CH₂Cl₂, CH₃OH và EtOAc (10ml, 3ml và 3ml). Dung dịch này được cô trong chân không trên silic dioxit. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 4-10% CH₃OH trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (415mg, 56%) dưới dạng bột màu vàng;

¹H NMR: 2,29 (1,95H, s), 2,52 (0,7H, m), 2,73 (2,6H, s), 3,18 (1,4H, m), 3,57 (2H, s), 3,96 (3H, s), 5,68 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,11 (1,3H, d), 7,26 (1H, m), 7,44 (1H, m), 7,49 (1,3H, d), 7,64 (2H, t), 7,73 (1H, m), 8,01 (1H, d), 8,07-8,15 (2H, m), 8,19 (1H, d), 8,64 (2H, d), 8,70 (1H, s), 8,97 (1H, s); (phổ này dường như thể hiện hỗn hợp gồm các đồng phân hình học, xuất hiện do sự quay hạn chế của các mối liên kết trong phân tử)
m/z: ES⁺ MH⁺ 631.

Hợp chất trung gian 10: 1-(benzensulfonyl)-3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)indol

Cho từng phần natri tert-butoxit (529mg, 5,50mmol) trong khoảng thời gian 2 phút vào hỗn hợp gồm 3-(2,5-điclo-pyrimidin-4-yl)-1*H*-indol (hợp chất trung gian 11, 1,321g, 5,0mmol) và benzensulfonyl clorua (0,645ml, 5,00mmol) trong DMF (30ml) ở nhiệt độ trong phòng dưới khí N₂. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Cho benzensulfonyl clorua nữa (0,064ml, 0,50mmol) và natri tert-butoxit (0,053g, 0,055mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 0,25 giờ nữa. Dập tắt phản ứng này bằng cách thêm CH₃OH (6ml) và trung hoà bằng cách thêm chất rắn viên CO₂ cho đến khi đạt đến độ pH = 7. Dung môi này sau đó được loại bỏ trong chân không và phần cặn tạo ra được hoà tan trong CH₂Cl₂ (100ml). Dung dịch này được lọc qua tấm silic dioxit 20g, và dung dịch đã được rửa giải này được pha loãng với isohexan (50ml). Dung dịch này được cô trong chân không đến thể tích 70ml và sau đó được làm lạnh. Chất kết tủa ở dạng tinh thể tạo ra được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng isohexan/CH₂Cl₂ (4:1, 50ml) và làm khô bằng cách hút để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (923mg, 46%) dưới dạng chất rắn ở dạng tinh thể màu trắng nhạt, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm;

^1H NMR: 7,39-7,53 (2H, m), 7,64 (2H, t), 7,75 (1H, t), 8,04 (1H, d), 8,11-8,17 (2H, m), 8,28 (1H, d), 8,79 (1H, s), 9,00 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 404.

Hợp chất trung gian 11: 3-(2,5-điclopypyrimidin-4-yl)-1*H*-indol

Cho từng giọt CH_3MgBr (3,2M in 2-metyltetrahydrofuran, 3,37ml, 10,79mmol) trong thời gian 10 phút vào dung dịch chứa indol (1,28g, 10,79mmol) trong THF (6ml) ở nhiệt độ 0°C . Sau đó, khuấy dung dịch này ở nhiệt độ $0-2^\circ\text{C}$ trong thời gian 0,5 giờ. Tiếp theo, cho thêm từng giọt 2,4,5-triclopypyrimidin (1g, 5,40mmol), tạo ra dung dịch màu vàng. Bỏ bề đá ra, sau đó khuấy dung dịch này ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ, tạo ra dung dịch màu đỏ. Gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 60°C và sau đó khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ phòng và cho từng giọt axit axetic (634 μl), 11,06mmol) vào. Cho nước (9,90ml) và THF (2ml) vào, sau đó khuấy hỗn hợp này trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 60°C , tạo ra dung dịch hai pha. Các lớp này được tách riêng và cho heptan (11ml) vào dung dịch hữu cơ, làm kết tinh chất rắn. Chất rắn này được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng heptan (2ml), và làm khô trong nồi chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,015g, 66%) dưới dạng chất rắn màu vàng;

^1H NMR: 7,24-7,32 (2H, m), 7,55-7,58 (1H, m), 8,52-8,55 (1H, m), 8,71-8,73 (2H, m), 12,24 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 264, 266.

Hợp chất trung gian 12 : *N'*-[4-(1*H*-indol-3-yl)-5-metylpyrimidin-2-yl]-4-metoxi-6-(4-metylpiperazin-1-yl)benzen-1,3-diamin

Hỗn hợp gồm 4-(1*H*-indol-3-yl)-*N*-[2-metoxi-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-5-nitrophenyl]-5-metylpyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 13, 157mg, 0,33mmol), sắt (111mg, 1,99mmol) và NH_4Cl (12,41mg, 0,23mmol) được gia nhiệt trong ethanol (6ml) và nước (2ml) ở điều kiện hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh và cô trong chân không để tạo ra huyền phù đậm đặc. Tiếp theo, bổ sung CH_2Cl_2 (100ml) và CH_3OH (10ml) vào và khuấy hỗn hợp này trong thời gian 0,25 giờ, sau đó lọc. Bã lọc ép được rửa bằng CH_2Cl_2 (50ml) và CH_3OH (5ml) và dung dịch hữu cơ hỗn hợp được làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1-5%

amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (113mg, 77%) dưới dạng màng khô màu vàng nhạt; m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 444,53.

Hợp chất trung gian 13: 4-(1*H*-indol-3-yl)-*N*-[2-metoxi-4-(4-metylpipezazin-1-yl)-5-nitrophenyl]-5-metylpyrimidin-2-amin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm 2-metoxi-4-(4-metylpipezazin-1-yl)-5-nitroanilin (hợp chất trung gian 14, 204mg, 0,77mmol), monohidrat của axit *p*-toluen sulphonic (291mg, 1,53mmol) và 3-(2-clo-5-metylpyrimidin-4-yl)-1*H*-indol (hợp chất trung gian 17, 192mg, 0,77mmol) đến nhiệt độ 120°C trong 2-pentanol (15ml) trong thời gian 24 giờ, tạo ra huyền phù màu nâu sẫm. Sau đó, cô hỗn hợp này trong chân không và hoà tan phần cặn tạo ra trong hỗn hợp gồm CH_2Cl_2 và CH_3OH (50ml và 5ml) và cô đặc dung dịch này trên silic dioxit trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1-5% amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (157mg, 43%) dưới dạng gồm màu da cam; m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 474,24.

Hợp chất trung gian 14: 2-metoxi-4-(4-metylpipezazin-1-yl)-5-nitroanilin

Hoà tan *tert*-butyl *N*-[2-metoxi-4-(4-metylpipezazin-1-yl)-5-nitrophenyl]carbamate (hợp chất trung gian 15, 1,4g, 3,82mmol) trong CH_2Cl_2 (20ml) và sau đó cho thêm TFA (5ml) vào. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó cô trong chân không. Phần cặn tạo ra được hoà tan trong CH_3OH , được hấp thụ lên cột SCX, rửa bằng CH_3OH và rửa giải bằng amoniac hòa tan trong metanol. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và cô đặc. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1,5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,6g, 59%) dưới dạng dầu màu da cam chất này kết tinh khi đứng yên;

^1H NMR: 2,22 (3H, s), 2,39-2,47 (4H, m), 2,87-2,97 (4H, m), 3,88 (3H, s), 4,99 (2H, s), 6,72 (1H, s), 7,20 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 267,5.

Hợp chất trung gian 15: *tert*-butyl *N*-[2-metoxi-4-(4-metylpipezazin-1-yl)-5-nitrophenyl]carbamate

Tạo huyền phù axit 2-metoxi-4-(4-metylpipezazin-1-yl)-5-nitrobenzoic (hợp chất trung gian 16, 1,5g, 5,08mmol) trong hỗn hợp gồm *t*-butanol (20ml) và DIPEA (1,318ml,

7,62mmol) và sau đó cho diphenylphosphoryl azit (1,642ml, 7,62mmol) vào. Tiếp theo, đun hồi lưu hỗn hợp này trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh và cô trong chân không. Phần cặn tạo ra được hoà tan trong EtOAc, rửa bằng NaHCO₃ bão hòa, làm khô (Na₂SO₄) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 2% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,45g, 78%) dưới dạng dầu màu da cam, chất này kết tinh khi đứng yên;

¹H NMR: 1,45 (9H, s), 2,23 (3H, s), 2,41-2,49 (4H, m), 2,99-3,07 (4H, m), 3,92 (3H, s), 6,74 (1H, s), 8,24-8,32 (2H, m); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 367,3.

Hợp chất trung gian 16: 2-metoxi-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-5-nitrobenzoic axit

Cho 1-metylpiperazin (0,962ml, 8,67mmol) vào huyền phù của axit 2-metoxi-4,5-đinitrobenzoic (2,0g, 8,26mmol) trong nước (5ml). Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 1,5 giờ sau đó ở 75°C trong thời gian 3 giờ. Cho 0,5 đương lượng nữa 1-metylpiperazin vào và gia nhiệt hỗn hợp này qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được để nguội và để yên. Chất rắn ở dạng tinh thể tạo ra được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và sau đó làm khô trên phễu lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,87g, 77%) dưới dạng chất rắn màu vàng ở dạng tinh thể;

¹H NMR: 2,25 (3H, s), 2,45-2,49 (4H, m), 3,13-3,21 (4H, m), 3,93 (3H, s), 6,63 (1H, s), 8,32 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 296,5.

Hợp chất trung gian 17: 3-(2-clo-5-metylpirimidin-4-yl)-1*H*-indol

Cho từng giọt CH₃MgBr (3,2M trong 2-metyltetrahydrofuran, 3,76ml, 12,02mmol) trong thời gian 10 phút vào dung dịch chứa indol (1,42g, 12,02mmol) trong THF (4,9ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau đó, khuấy dung dịch này ở nhiệt độ 0-2°C trong thời gian 0,5 giờ. Tiếp theo, cho thêm từng giọt dung dịch chứa 2,4-điclo-5-metylpirimidin (1g, 6,01mmol) trong THF (3ml) vào dung dịch này. Bể đá sau đó được bỏ ra, sau đó khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó 60°C trong thời gian 21 giờ. Khi vẫn ở nhiệt độ 60°C, cho từng giọt axit axetic (708μl, 12,32mmol) vào, tiếp đó là nước (10ml). Huyền phù hai pha thu được được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 0,5 giờ. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước (5ml), và

làm khô trong nồi chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (805mg, 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng;

$^1\text{H NMR}$: 2,49 (3H, s), 7,20-7,28 (2H, m), 7,52-7,55 (1H, m), 8,20 (1H, d), 8,48 (1H, d), 8,51-8,54 (1H, m), 12,10 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 244.

Hợp chất trung gian 18: *N*-(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)-4-[(3*R*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-6-metoxybenzen-1,3-diamin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm 5-clo-*N*-{4-[(3*R*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-2-metoxy-5-nitrophenyl}-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 19, 145mg, 0,28mmol), sắt (95mg, 1,71mmol) và NH_4Cl (11,4mg, 0,21mmol) ở nhiệt độ hồi lưu trong etanol (6ml) và nước (2ml) trong thời gian 1,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh và cô trong chân không. Nghiền phần cặn tạo ra bằng cách sử dụng 10% CH_3OH trong CH_2Cl_2 (15ml) trong thời gian 15 phút và sau đó lọc hỗn hợp này. Phần còn lại được nghiền thành bột tiếp bằng cách sử dụng 10% CH_3OH trong CH_2Cl_2 (15ml) và lọc hỗn hợp này. Hỗn hợp dịch lọc được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 2% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (112mg, 82%) dưới dạng gồm màu vàng;

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 1,83-1,96 (1H, m), 2,08-2,23 (1H, m), 2,30 (6H, s), 2,82-2,92 (1H, m), 2,99-3,13 (2H, m), 3,17-3,28 (2H, m), 3,65 (2H, s), 3,84 (3H, s), 6,72 (1H, s), 6,96 (1H, td), 7,38 (1H, ddd), 7,52 (1H, s), 7,90 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,55-8,60 (1H, m), 8,65 (1H, dd), 8,94 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 479,5.

Hợp chất trung gian 19: 5-clo-*N*-[4-[(3*R*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-2-metoxy-5-nitrophenyl]-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin

Cho (3*R*)-*N,N*-dimethylpyrrolidin-3-amin dihydroclorua (90mg, 0,48mmol) vào huyền phù của 5-clo-*N*-(4-flo-2-metoxy-5-nitrophenyl)-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 20, 200mg, 0,48mmol) và DIPEA (0,250ml, 1,45mmol) trong DMA (3ml). Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 140°C trong lò vi sóng trong thời gian 0,5 giờ. Tiếp theo pha loãng hỗn hợp này bằng CH_3OH và hấp thụ lên cột

SCX, rửa bằng CH₃OH và rửa giải bằng amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ theo tỷ lệ 1:1. Các phân đoạn chứa sản phẩm này được kết hợp và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1,5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (149mg, 61%) dưới dạng bột màu da cam;

¹H NMR: 1,76-1,89 (1H, m), 2,14-2,25 (7H, m), 2,69-2,84 (1H, m), 3,12-3,27 (3H, m), 3,41-3,53 (1H, m), 3,89 (3H, s), 6,56 (1H, s), 7,13 (1H, td), 7,26-7,38 (1H, m), 8,06 (1H, s), 8,40-8,43 (2H, m), 8,73 (1H, s), 8,85 (1H, d), 8,95 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 509,5.

Hợp chất trung gian 20: 5-clo-*N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-pyrazolo[1,5-*a*]-pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin (hợp chất trung gian 21, 1,4g, 5,28mmol), 4-flo-2-metoxi-5-nitroanilin (hợp chất trung gian 23, 1,032g, 5,55mmol) và monohydrat của axit *p*-toluensulfonic (1,105g, 5,81mmol) ở nhiệt độ 125°C trong 2-pentanol (40ml) trong thời gian 18 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh và thu gom chất rắn bằng cách lọc. Chất rắn này được rửa bằng CH₃OH và dietyl ete, và sau đó được làm khô trên phễu lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,73g, 79%) dưới dạng bột màu vàng;

¹H NMR: 3,98 (3H, s), 7,16 (1H, td), 7,33-7,48 (2H, m), 8,49 (1H, d), 8,53 (1H, d), 8,66 (1H, d), 8,86 (1H, d), 8,90 (1H, s), 8,96 (1H, s).

Hợp chất trung gian 21: 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin

Cho K₂CO₃ (20,82g, 150,65mmol) và KOH (16,91g, 301,31mmol) làm một lần vào hỗn hợp gồm (*E*)-4-(2-butoxyvinyl)-2,5-điclopyrimidin (hợp chất trung gian 22, 74,46g, 301,31mmol) và 1-aminopyridini iotua (66,9g, 301,31mmol) trong DMSO (1,415 lít) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ và sau đó ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 4 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được pha loãng với nước (5 lít) và khuấy trong thời gian 0,5 giờ. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng nước (5 lít). Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-20%

EtOAc trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (16,2g, 20%) dưới dạng chất rắn như kem sau khi nghiền bằng diethyl ete;

^1H NMR: 7,29 (1H, td), 7,74 (1H, ddd), 8,58 (1H, dt), 8,82 (1H, s), 8,98 (1H, dt), 9,10 (1H, s). m/z : ES^+ , MH^+ 264,89.

Hợp chất trung gian 22 : 4-[(*E*)-2-Butoxyetenyl]-2,5-điclopyrimidin

Cho 1,4-dioxan (600ml) đã loại khí vào paladi(II) axetat (4,80g, 21,37mmol) dưới khí N_2 . Sau đó, bổ sung n-butyl vinyl ete (275ml, 2,137mol), 2,4,5-triclopyrimidin (200g, 1,069mol) và DIPEA (194ml, 1,122mol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 80°C trong thời gian 22,5 giờ và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ 30°C . Tiếp theo, bổ sung paladi axetat (2,40g, 10,68mmol), n-butyl vinyl ete (138ml, 1,068mol) và DIPEA (97ml, 561mmol) vào. Sau đó, gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 80°C trong thời gian 4 giờ và sau đó làm nguội xuống nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó, cho hỗn hợp này vào nước (2 lít), và tiếp theo cho nước muối bão hòa (2 lít) vào. Các pha được tách riêng và chiết dung dịch nước bằng metyl-*tert*-butylete (2 x 1 lít). Dung dịch hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước tạo ra trong nhũ tương, mà không được tách riêng. Toàn bộ hỗn hợp được lọc và sau đó hai pha được tách riêng. Dung dịch hữu cơ này được làm khô (MgSO_4) và cô đặc để tạo ra dầu màu nâu (240g). Chất liệu này được chia thành hai mẻ và mỗi mẻ được tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-100% heptan trong CH_2Cl_2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (130g, 49%) dưới dạng dầu thô màu vàng;

^1H NMR: 0,89-0,97 (3H, t), 1,33-1,45 (2H, m), 1,62-1,72 (2H, m), 4,13 (2H, t), 6,08 (1H, d), 8,06 (1H, d), 8,64 (1H, s); m/z : ES^+ MH^+ 247,41.

Hợp chất trung gian 23 : 4-flo-2-metoxi-5-nitroanilin

Cho từng phần 4-flo-2-metoxyanilin (2,4g, 17,00mmol) vào H_2SO_4 đặc (15ml), chất này được làm nguội trong bể đá/nước, và đồng thời giữ nhiệt độ thấp hơn 15°C trong quá trình bổ sung. Khuấy hỗn hợp này cho đến khi tất cả chất rắn tạo ra đã được hoà tan. Cho từng phần KNO_3 (0,815ml, 17,00mmol) vào sao cho duy trì nhiệt độ thấp hơn 10°C . Khuấy hỗn hợp này qua đêm và sau đó rót lên đá/nước. Kiểm hoá hỗn hợp này bằng NH_4OH đặc. Chất rắn thu được được lọc đi và sau đó được hoà tan trong CH_2Cl_2 , rửa

bằng nước, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc trên silic dioxit. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 50-0% heptan trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,450g, 77%) dưới dạng chất rắn màu vàng ở dạng tinh thể;

^1H NMR: 3,91 (3H, s), 5,21 (2H, s), 7,03 (1H, d), 7,35 (1H, d); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 187,4.

Hợp chất trung gian 24: *N*-(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)-4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-6-metoxibenzen-1,3-diamin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm 5-clo-*N*-[4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-2-metoxi-5-nitrophenyl]-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 25, 265mg, 0,54mmol), sắt (179mg, 3,21mmol) và NH_4Cl (20,05mg, 0,37mmol) ở nhiệt độ hồi lưu trong etanol (6ml) và nước (2ml) trong thời gian 1 giờ. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX. Rửa giải sản phẩm mong muốn ra khỏi cột bằng cách sử dụng 7M amoniac hòa tan trong metanol và các phân đoạn thích hợp được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (235mg, 94%) dưới dạng chất rắn màu vàng, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm;

^1H NMR: 2,13 (6H, s), 3,07 (1H, s), 3,50 (2H, t), 3,66 (3H, s), 4,00 (3H, t), 4,05 (2H, s), 6,28 (1H, s), 6,79 (1H, s), 7,10 (1H, t), 7,3-7,39 (1H, m), 8,33 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,80 (1H, d), 8,93 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 465,25.

Hợp chất trung gian 25: 5-clo-*N*-[4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-2-metoxi-5-nitrophenyl]-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin

Cho DIPEA (0,341ml, 1,96mmol) vào hỗn hợp gồm 5-clo-*N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 20, 254mg, 0,61mmol) và *N,N*-dimethylazetidin-3-amin dihydroclorua (hợp chất trung gian 26, 106mg, 0,61mmol) trong DMA (4ml) và gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 100°C trong thời gian 0,5 giờ. Sau đó, cho thêm *N,N*-dimethylazetidin-3-amin nữa (35mg, 0,19mmol) và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ nữa và sau đó để ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp sắc ký

trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX. Rửa giải sản phẩm mong muốn ra khỏi cột bằng cách sử dụng 7M amoniac hòa tan trong metanol và cô trong chân không trên silic dioxid. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-4% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (310mg, 102%) dưới dạng chất rắn màu da cam, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm;

^1H NMR: 2,14 (6H, s), 3,08-3,18 (1H, m), 3,76 (2H, dd), 3,89 (3H, s), 4,02-4,11 (2H, m), 6,28 (1H, s), 7,12 (1H, td), 7,30-7,39 (1H, m), 8,12 (1H, s), 8,37 (1H, br s), 8,42 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,83 (1H, d), 8,94 (1H, d); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 495,56.

Hợp chất trung gian 26: *N,N*-dimetylazetidin-3-amin – hydroclorua muối

Cho từ từ HCl trong dietyl ete (200ml) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-dimetyl-aminoazetidin-1-carboxylat (hợp chất trung gian 27, 62g, 0,31mol) trong dietyl ete (100ml) và khuấy hỗn hợp này trong thời gian 40 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, cô hỗn hợp này trong chân không và chất rắn thu được được rửa bằng dietyl ete để tạo ra muối nêu ở tiêu đề (50g, 119%) dưới dạng chất rắn màu trắng, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm;

^1H NMR: 2,66 (6H, s), 4,00-4,05 (2H, m), 4,24-4,28 (m, 1H), 4,34-4,38 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 27: *tert*-butyl 3-dimethylaminoazetidin-1-carboxylat

Cho *tert*-butyl (2-metylpropan-2-yl)oxycarbonyl cacbonat (326g, 1,5mol) vào dung dịch chứa *N,N*-dimetylazetidin-3-amin (hợp chất trung gian 28, 100g, 1,0mol) và trietylamin (487ml, 3,5mol) trong CH_2Cl_2 (500ml) ở nhiệt độ 0°C . Sau đó khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Tiếp theo rửa hỗn hợp này bằng nước (4 x 500ml) và dung dịch hữu cơ này được làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (62g, 31%).

Hợp chất trung gian 28: *N,N*-dimetylazetidin-3-amin

Cho 1-cloetyl carbonocloridat (118g, 0,83mol) vào dung dịch chứa 1-benzhydryl-*N,N*-dimetylazetidin-3-amin (hợp chất trung gian 29, 200g, 0,75mol) trong đicloetan (1 lít) và hồi lưu hỗn hợp này ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Sau đó, cô hỗn hợp này trong chân không và hoà tan phần cặn tạo ra trong CH_3OH (1 lít) và đun hồi lưu hỗn hợp

này ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 2 giờ. Sau đó, cô đặc hỗn hợp này để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 29: 1-benzhydryl-*N,N*-dimethylazetidin-3-amin

Cho dimetylamin trong nước (1 lít, 33%) vào dung dịch chứa (1-benzhydrylazetidin-3-yl) metansulfonat (hợp chất trung gian 30, 260g, 0,82mol) trong CH₃CN (1 lít) và đun hồi lưu hỗn hợp này ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh và tách loại dung môi này trong chân không. Hỗn hợp này được phân bố giữa nước (300ml) và CH₂Cl₂ (300ml) và các lớp này được tách. Chiết pha nước bằng CH₂Cl₂ (3 x 500ml). Dung dịch hữu cơ hỗn hợp được làm khô (Na₂SO₄) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (200g, 92%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Hợp chất trung gian 30: (1-benzhydrylazetidin-3-yl) metansulfonat

Cho từng giọt dung dịch metansulfonyl clorua (115g, 1,01mol) trong CH₂Cl₂ (500ml) vào dung dịch chứa 1-benzhydrylazetidin-3-ol (hợp chất trung gian 31, 200g, 0,84mol) và trietylamin (119g, 1,17mmol) trong CH₂Cl₂ (2 lít) ở nhiệt độ 0°C, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Dập tắt phản ứng này bằng cách thêm NaHCO₃ trong nước. Các pha được tách riêng và chiết dung dịch nước bằng CH₂Cl₂ (3 x 500ml). Dung dịch hữu cơ hỗn hợp được làm khô (Na₂SO₄) và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (260g, 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất trung gian 31: 1-benzhydrylazetidin-3-ol

Cho DIPEA (129g, 1mol) vào dung dịch chứa 1-(benzhydrylamino)-3-clopropan-2-ol (hợp chất trung gian 32, 276g, 1mol) trong ethanol (2 lít) ở nhiệt độ 0°C, sau đó đun hồi lưu hỗn hợp này ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Tiếp theo, cô hỗn hợp này trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (179g, 75%), chất này có thể được kết tinh lại từ axeton và ete dầu mỏ.

Hợp chất trung gian 32: 1-(benzhydrylamino)-3-clopropan-2-ol

Cho từng giọt 2-(clometyl)oxiran (92g, 1mol) vào dung dịch chứa điphenylmethanamin (183g, 1mol) trong CH₃OH (1 lít) ở nhiệt độ 0°C, sau đó khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp theo, cô hỗn hợp này trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (201g, 73%), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 33: *N*⁴-(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)-*N*¹-(2-dimethylaminoethyl)-5-metoxi-*N*¹-metylbenzen-1,2,4-triamin

Cho làm một lần dung dịch NH₄Cl (45mg, 0,85mmol) trong nước (10ml) vào hỗn hợp được khuấy của *N*-(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)-*N*¹-(2-dimethylaminoethyl)-2-metoxi-*N*¹-metyl-5-nitrobenzen-1,4-diamin (hợp chất trung gian 34, 600mg, 1,21mmol) và sắt (405mg, 7,24mmol) trong etanol (30ml). Khuấy hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ 105°C trong thời gian 3 giờ. Sau đó, cô hỗn hợp này trong chân không và phần cặn tạo ra được trộn với DMF (10ml) và tinh chế bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX. Rửa giải sản phẩm mong muốn ra khỏi cột bằng cách sử dụng 0,35M amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ và các phân đoạn tinh khiết được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (530mg, 94%) dưới dạng gồm màu nâu;

¹H NMR: 2,16 (6H, d), 2,38 (2H, t), 2,66 (3H, d), 2,92 (2H, t), 3,66 (3H, s), 4,60 (2H, s), 6,78 (1H, s), 6,92 (1H, s), 7,12 (1H, t), 7,27-7,4 (1H, m), 8,38 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,49 (1H, s), 8,83 (1H, d), 8,95 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 467.

Hợp chất trung gian 34: *N*-(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)-*N*¹-(2-dimethylaminoethyl)-2-metoxi-*N*¹-metyl-5-nitrobenzen-1,4-diamin

Cho *N,N,N'*-trimetyletylendiamin (0,188ml, 1,45mmol) vào hỗn hợp gồm 5-clo-*N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 20, 500mg, 1,21mmol) và DIPEA (0,250ml, 1,45mmol) trong DMA (5ml) và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 140°C trong lò vi sóng trong thời gian 0,5 giờ. Tiếp theo, pha loãng hỗn hợp này bằng CH₃OH và hấp thụ lên cột SCX. Cột này được rửa bằng CH₃OH và rửa giải bằng amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ 1:1. Các phân đoạn thích hợp được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (624mg,

104%) dưới dạng chất rắn màu da cam, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm;

^1H NMR: 2,17 (6H, d), 2,89 (3H, d), 3,87-3,93 (3H, m), 6,84 (1H, s), 7,14 (1H, td), 7,31-7,38 (1H, m), 8,15 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,44 (1H, d), 8,69 (1H, s), 8,85 (1H, d), 8,95 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 497.

Hợp chất trung gian 35: 4-[(3a*R*,6a*R*)-5-metyl-2,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,2-*c*]pyrrol-1-yl]-*N*-(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)-6-metoxibenzen-1,3-diamin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm *N*-[4-[(3a*R*,6a*R*)-5-metyl-2,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,2-*c*]pyrrol-1-yl]-2-metoxy-5-nitrophenyl]-5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 36, 155mg, 0,30mmol), sắt (100mg, 1,79mmol) và NH_4Cl (11,2mg, 0,21mmol) trong etanol (12ml) và nước (4ml) ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh và được lọc qua decalite (một dạng diatomit) và dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra gôm màu nâu. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (105mg, 72%) dưới dạng gôm;

^1H NMR: (CDCl_3) 1,76-1,80 (1H, m), 2,03-2,20 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,48 (1H, dd), 2,59-2,63 (2H, m), 2,76-2,98 (2H, m), 3,46 (1H, dt), 3,78 (2H, s), 3,84 (3H, s), 4,07-4,10 (1H, m), 6,73 (1H, s), 6,94 (1H, td), 7,36 (1H, ddd), 7,51 (1H, s), 7,86 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,54 (1H, d), 8,65 (1H, d), 8,93 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 491,29.

Hợp chất trung gian 36 : *N*-{4-[(3a*R*,6a*R*)-5-metyl-2,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,2-*c*]pyrrol-1-yl]-2-metoxy-5-nitrophenyl}-5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl-pyrimidin-2-amin

Cho (3a*R*,6a*R*)-5-metyl-2,3,3a,4,6,6a-hexahydro-1*H*-pyrrol[3,2-*c*]pyrrol (hợp chất trung gian 37, 91mg, 0,72mmol) vào hỗn hợp gồm 5-clo-*N*-(4-flo-2-metoxy-5-nitrophenyl)-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 20, 250mg, 0,60mmol) và DIPEA (0,334ml, 1,93mmol) trong 2,2,2-trifloetanol (3ml) và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 140°C trong lò vi sóng trong thời gian 0,5 giờ. Sau đó, hỗn

hợp này được hấp thụ lên silic dioxit. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 2% 7N amoniac trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra chất liệu, chất này được cô trong chân không và hoà tan trong CH_3OH . Dung dịch thu được được hấp thụ lên cột SCX và cột này được rửa bằng CH_3OH sau đó rửa giải bằng 7N amoniac hòa tan trong metanol. Các phân đoạn thích hợp được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (155mg, 49%) dưới dạng chất rắn dạng gồm màu da cam/màu đỏ;

^1H NMR: (CDCl_3) 1,89 (1H, dd), 2,04-2,19 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,30-2,39 (1H, m), 2,40-2,57 (2H, m), 2,68 (1H, t), 2,98-3,11 (1H, m), 3,23 (1H, t), 3,51-3,63 (1H, m), 3,97 (3H, s), 4,36-4,48 (1H, m), 6,46 (1H, s), 6,90-7,02 (1H, m), 7,31-7,43 (2H, m), 8,38 (1H, s), 8,48 (1H, dd), 8,53-8,57 (1H, m), 8,82 (1H, s), 8,93 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 521,45.

Hợp chất trung gian 37 : (3*aR*,6*aR*)-5-metyl-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahydro-1*H*-pyrolo[3,4-*b*]-pyrol

Cho paladi trên cacbon (10g) vào dung dịch chứa (3*aR*,6*aR*)-5-metyl-1-[(1*R*)-1-phenyletyl]-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahydropyrolo[3,2-*c*]pyrol (hợp chất trung gian 38, 20g, 0,087mol) trong etanol (500ml) dưới khí N_2 . Hỗn hợp thu được này được hydro hoá ở $70^\circ\text{C}/45$ psi trong thời gian 24 giờ. Sau đó, lọc hỗn hợp này và dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn (10,9g, 99%);

^1H NMR: 1,59-1,66 (1H, m), 1,86-1,95 (1H, m), 2,18 (s, 3H), 2,28-2,34 (2H, m), 2,46-2,47 (1H, m), 2,73 (2H, d), 3,00 (2H, m), 3,90 (2H, m).

Hợp chất trung gian 38: (3*aR*,6*aR*)-5-metyl-1-[(1*R*)-1-phenyletyl]-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahydropyrolo[3,2-*c*]pyrol

Cho 37% formalđehyt trong nước (1,6 lít) vào dung dịch chứa (3*aR*,6*aR*)-1-[(1*R*)-1-phenyletyl]-3,3*a*,4,5,6,6*a*-hexahydro-2*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyrol (hợp chất trung gian 39, 108g, 0,5mol) trong HCOOH (800ml) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ $70-80^\circ\text{C}$ trong thời gian 2 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và kiềm hoá bằng chất rắn NaOH đến độ pH~13. Sau đó, chiết hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 (2 x 2 lít). Cô dung dịch hữu cơ hỗn hợp trong chân không. Tinh chế bằng

FCC, với rửa giải bằng 2:1 đến 1:10 hexan/EtOAc, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (80g, 70%) dưới dạng dầu màu đỏ;

^1H NMR: (CDCl_3) 1,36 (3H, d), 1,65 (1H, m), 1,85 (1H, m), 2,22 (3H, m), 2,32 (3H, s), 2,54 (1H, m), 2,68 (2H, m), 2,83 (1H, m), 3,10 (1H, m), 3,40 (1H, m), 7,21-7,33 (5H, m).

Hợp chất trung gian 39: (3a*R*,6a*R*)-1-[(1*R*)-1-phenyletyl]-3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-2*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyrol

Đun hồi lưu dung dịch của etyl (3a*R*,6a*R*)-1-[(1*R*)-1-phenyletyl]-2,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,2-*c*]pyrol-5-carboxylat (Trung gian 40, 300g, 1,04mol) trong HCl đặc (4 lít), 37%) qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được làm xuống nhiệt độ 0°C và chiết bằng CH_2Cl_2 (1 L x 2). Điều chỉnh dung dịch nước này đến độ pH= 12-13 bằng cách sử dụng NaOH (rắn). Dung dịch hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (150g, 67%) dưới dạng dầu sẫm màu, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 40: Etyl (3a*R*,6a*R*)-1-[(1*R*)-1-phenyletyl]-2,3,3a,4,6,6a-hexahydro-pyrolo[3,2-*c*]pyrol-5-carboxylat

Đun hồi lưu hỗn hợp gồm etyl *N*-(2-oxoetyl)-*N*-prop-2-enylcarbammat (hợp chất trung gian 41, 466g, 2,7mol) và axit 2-[(1*R*)-1-phenyletyl]amino}axetic (hợp chất trung gian 43A, 490g, 2,7mol) trong toluen (4 lít) qua đêm. Lọc hỗn hợp thu được này và cô dịch lọc trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 10:1 petrol-EtOAc, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (300g, 38%) dưới dạng dầu màu đỏ;

^1H NMR: (CDCl_3) 1,10-1,40 (8H, m), 1,55 (1H, m), 1,90 (1H, m), 2,45 (1H, m), 2,77 (1H, m), 3,20-3,65 (5H, m), 4,10-4,20 (2H, m), 7,25-7,38 (5H, m).

Hợp chất trung gian 41: Etyl *N*-(2-oxoetyl)-*N*-prop-2-enylcarbammat

Đun hồi lưu dung dịch của etyl *N*-(2,2-dimetoxyetyl)-*N*-prop-2-enylcarbammat (hợp chất trung gian 42, 1218g, 2,79mol) trong HCOOH (4,2 lít) trong thời gian 0,5 giờ. Sau đó, cho thêm đá nghiền vào để dập tắt phản ứng, hỗn hợp này được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 L x 3). Dung dịch hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng NaHCO_3 bão hòa (3 lít), làm

khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (480g, 50%) dưới dạng dầu thô màu vàng;

^1H NMR: (CDCl_3) 1,15-1,32 (3H, m), 3,89-4,00 (4H, m), 4,07-4,16 (2H, m), 5,10 (2H, m), 5,73 (1H, m), 9,53 (1H, s).

Hợp chất trung gian 42: Ethyl *N*-(2,2-dimethoxyethyl)-*N*-prop-2-enylcarbamate

Cho từng phần KOH nghiền (1417g, 25,3mol) vào dung dịch chứa ethyl *N*-(2,2-dimethoxyethyl)carbamate (hợp chất trung gian 43, 1123g, 6,3mol) trong toluen (5 lít). Sau đó, bổ sung benzyltriethyl-amoni clorua (14,0g, 0,06mol) và allyl bromua (532g, 4,4mol) vào ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, lọc hỗn hợp này và hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng nước muối (2 lít), làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1218g, 89%) dưới dạng dầu thô màu vàng;

^1H NMR: (CDCl_3) 1,23 (3H, s), 3,28 (2H, s), 3,36 (6H, s), 3,92 (2H, d), 4,12 (2H, s), 4,47 (1H, d), 5,08 (2H, d), 5,73 (1H, s).

Hợp chất trung gian 43: Ethyl *N*-(2,2-dimethoxyethyl)carbamate

Cho dung dịch chứa NaOH (578,4g, 14,46mol) trong H_2O (2 lít) vào dung dịch chứa 2,2-dimethoxyethanamin (800g, 7,6mol) trong toluen (2 lít) và làm nguội hỗn hợp thu được này xuống nhiệt độ 0°C bằng cách sử dụng bể đá. Cho từng giọt ethyl clorofomat (825g, 7,6mol) vào đồng thời duy trì nhiệt độ gần 10°C . Sau đó, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp theo, các pha này được tách riêng và làm bão hòa dung dịch nước bằng NaCl rắn. Sau đó, chiết dung dịch này bằng toluen (1,25 L x 3). Dung dịch hữu cơ hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,123 kg, 83%) dưới dạng dầu không màu;

^1H NMR: (CDCl_3) 1,17 (3H, t), 3,14 (2H, s), 3,32 (6H, s), 4,02-4,07 (2H, m), 4,30 (1H, t).

Hợp chất trung gian 43A: 2-{[(1*R*)-1-Phenylethyl]amino}acetic acid

Đun hồi lưu methyl 2-{[(1*R*)-1-phenylethyl]amino}acetate (hợp chất trung gian 44, 587,0g, 3,0mol) trong KOH trong nước (3,36g, 0,06mol được hoà tan trong 2,5 L nước)

qua đêm. Sau đó, các pha này được tách riêng và dung dịch nước được rửa bằng EtOAc (3 x 1 lít). Dung dịch hữu cơ hỗn hợp được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (490g, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng;

$^1\text{H NMR}$: 1,48 (3H, d), 2,89 (1H, d), 3,00 (1H, d), 4,20 (1H, m), 7,37-7,43 (5H, m).

Hợp chất trung gian 44: Metyl 2-[(1*R*)-1-phenylethyl]amino}axetat

Cho từng giọt metyl 2-bromoaxetat (621g, 4,1mol) vào hỗn hợp gồm (1*R*)-1-phenylethanamin (410g, 3,4mol) và triethylamin (377g, 3,7mol) trong EtOAc (4,5 lít) ở nhiệt độ trong phòng, Sau đó khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 50-60°C qua đêm tiếp theo làm nguội xuống nhiệt độ phòng. Sau đó, rửa hỗn hợp này bằng nước (800ml) và nước muối (100ml), làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (587g, 90%) dưới dạng dầu thô màu vàng;

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) $\square$ 1,29 (3H, d), 3,13-3,24 (2H, m), 3,60 (3H, s), 3,68-3,71 (1H, m), 7,13-7,26 (5H, m). $\square$

Hợp chất trung gian 45: *N'*-(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)-4-metoxi-6-(5-metyl-2,5-diazaspiro[3.4]octan-2-yl)benzen-1,3-diamin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm 5-clo-*N*-[2-metoxi-4-(5-metyl-2,5-diazaspiro[3.4]octan-2-yl)-5-nitrophenyl]-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 46, 95mg, 0,18mmol), sắt (61mg, 1,09mmol) và NH_4Cl (7,32mg, 0,14mmol) ở nhiệt độ hồi lưu trong etanol (10,5ml) và nước (3,5ml) trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội và lọc qua diatomit (XelitTM). Dịch lọc được cô trong chân không và hoà tan phần còn lại trong CH_2Cl_2 . Dung dịch này được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 2-6% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (30mg, 34%) dưới dạng gồm màu nâu; m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 491,5.

Hợp chất trung gian 46: 5-clo-*N*-[2-metoxi-4-(5-metyl-2,5-diazaspiro[3.4]octan-2-yl)-5-nitrophenyl]-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin

Hấp thụ hỗn hợp gồm muối 5-metyl-2,5-diazaspiro[3.4]octan dihydroclorua (hợp chất trung gian 47, 400mg) trong CH₃OH/nước lên cột SCX. Cột này được rửa bằng CH₃OH và rửa giải bằng amoniac hòa tan trong metanol. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và cô đặc (cân trọng: sản phẩm dễ bay hơi). Gia nhiệt hỗn hợp gồm 5-clo-*N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 20, 250mg, 0,60mmol), 5-metyl-2,5-diazaspiro[3.4]octan (91mg, 0,72mmol) và DIPEA (0,365ml, 2,11mmol) trong DMA (3ml) ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 0,5 giờ trong lò vi sóng. Tiếp theo pha loãng hỗn hợp này bằng CH₃OH và hấp thụ lên cột SCX. Cột này được rửa bằng CH₃OH và rửa giải bằng 1:1 amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂. Các phân đoạn chứa sản phẩm này được kết hợp và cô đặc để tạo ra chất rắn. Chất rắn này được tạo huyền phù trong CH₃OH, lọc, rửa bằng dietyl ete và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (267mg, 85%) dưới dạng chất rắn màu đỏ;

¹H NMR: 1,63-1,78 (2H, m), 2-2,12 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,69 (2H, t), 3,77 (2H, d), 3,90 (3H, s), 4,13 (2H, d), 6,30 (1H, s), 7,14 (1H, td), 7,34 (1H, t), 8,12 (1H, s), 8,41-8,46 (2H, m), 8,74 (1H, s), 8,86 (1H, d), 8,96 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 521,46.

Hợp chất trung gian 47: 5-metyl-2,5-diazaspiro[3.4]octan dihydroclorua muối

Điều chế dung dịch 4M của HCl trong EtOAc (120ml) bằng cách cho axetyl clorua (34ml) vào dung dịch chứa etanol (28ml) và EtOAc (58ml). Sau đó cho dung dịch này vào hỗn hợp gồm 2-benzyl-5-metyl-2,5-diazaspiro[3.4]octan (hợp chất trung gian 48, 48g, 221,89mmol) và Pd(OH)₂ (34g, 20% trên cacbon) trong 1,5 L CH₃OH. Sau đó khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 30°C ở áp suất 55psi H₂ trong thời gian 24 giờ. Tiếp theo, lọc hỗn hợp này và cô dịch lọc trong chân không để tạo ra muối nêu ở tiêu đề (42,7g, 96%) dưới dạng dầu thô màu vàng;

¹H NMR: (*d*⁴-metanol) 1,98-2,11 (2H, m), 2,53 (2H, t), 3,02 (3H, s), 3,38 (2H, t), 4,17 (2H, d), 4,68 (2H, d).

Hợp chất trung gian 48: 2-benzyl-5-metyl-2,5-diazaspiro[3.4]octan

Cho paraformaldehyt (70,91g, 787mmol) và trietylamin (119,5g, 1,18mol) vào hỗn hợp gồm 2-benzyl-2,5-diazaspiro[3.4]octan dihydroclorua (hợp chất trung gian 49,

65g, 236,2mmol) trong 1,2-đicloetan (700ml) và khuấy hỗn hợp này trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 10°C. Sau đó, cho natri triaxetoxybohyđrua (110,8g, 1,18mol) vào và khuấy hỗn hợp này trong thời gian 12 giờ ở nhiệt độ 15°C. Tiếp theo, lọc hỗn hợp này và rửa bã lọc ép bằng CH₂Cl₂ (3 x 500ml). Dung dịch hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối (500ml), làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (51,1g, 94%) dưới dạng dầu thô màu vàng;

¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) 1,75 (2H, m), 2,16 (2H, m), 2,49 (3H, s), 2,64 (2H, d), 3,10 (2H, d), 3,28 (2H, d), 3,66 (2H, s), 7,22-7,62 (5H, m).

Hợp chất trung gian 49: 2-benzyl-2,5-diazaspiro[3.4]octan dihydroclorua

Cho dung dịch 4M của HCl trong EtOAc (2 lít) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 2-benzyl-2,5-diazaspiro[3.4]octan-5-carboxylat (hợp chất trung gian 50, 195g, 644,8mmol) trong EtOAc (0,5 lít) và khuấy hỗn hợp này trong thời gian 12 giờ. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng *tert*-butylmetyl ete (2 lít) để tạo ra muối nêu ở tiêu đề (170g, 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng;

¹H NMR: (*d*⁴-metanol) 2,04-2,11 (2H, m), 2,41 (2H, t), 3,39 (2H, t), 4,33 (2H, s), 4,81-4,88 (2H, m), 7,49-7,58 (5H, m).

Hợp chất trung gian 50: *tert*-butyl 2-benzyl-2,5-diazaspiro[3.4]octan-5-carboxylat

Cho từng giọt dung dịch CBr₄ (369,5g, 1,115mol) trong 1 L CH₂Cl₂ vào dung dịch chứa *tert*-butyl 2-[(benzylamino)metyl]-2-(hydroxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (hợp chất trung gian 51, 178,5g, 555mmol) và triphenylphosphin (292g, 1,115mol) trong CH₂Cl₂ (1,8 lít) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó cô trong chân không. Phần còn lại được tạo huyền phù trong hỗn hợp gồm CH₃CN (2 lít) và trietylamin (563,5g, 5,57mol) và đun hồi lưu ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 24 giờ. Sau đó, cô hỗn hợp này trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1:1 petrol-EtOAc tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (97,5g, 58%) dưới dạng dầu thô màu vàng;

¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) 1,47-1,72 (11H, m), 2,30 (2H, m), 3,19 (2H, d), 3,31-3,47 (2H, m), 3,82-4,12 (4H, m), 7,22-7,28 (5H, m).

Hợp chất trung gian 51: 2-[(benzylamino)metyl]-2-(hydroxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat

Cho boran-dimetylsulfua (170ml, 1,7mol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 2-benzyl-3-oxo-2,5-diazaspiro[3.4]octan-5-carboxylat (hợp chất trung gian 52, 179g, 567mmol) trong 1,8 L THF và đun hồi lưu hỗn hợp này ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 12 giờ. Sau đó, làm dừng phản ứng này bằng cách thêm CH₃OH (1 lít), và nước (1,5 lít). Tiếp theo, tách riêng các pha này và chiết dung dịch nước này bằng EtOAc (3 x 1 lít), sau đó dung dịch hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối (3 x 1 lít), làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không thành hợp chất nêu ở đề mục này (119g, 66%) dưới dạng dầu thô màu vàng;

¹H NMR: (CDCl₃) 1,47 (10H, m), 1,55-1,78 (3H, m), 2,06 (1H, m), 2,57 (2H, d), 3,17 (1H, m), 3,35 (2H, m), 3,37 (1H, m), 3,75-3,87 (3H, m), 7,23-7,40 (5H, m).

Hợp chất trung gian 52: *tert*-butyl 2-benzyl-3-oxo-2,5-diazaspiro[3.4]octan-5-carboxylat

Cho *n*-butyllithi (268,7ml, 0,672mmol, 2,5 M trong hexan) vào dung dịch chứa diisopropylamin (70g, 691,7mmol) ở nhiệt độ -70°C trong THF khô (1,5 lít) dưới khí N₂ sau đó khuấy hỗn hợp này trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ -70°C. Cho dung dịch chứa 1-*tert*-butyl 2-metyl pyrrolidin-1,2-đicarboxylat (hợp chất trung gian 53, 140g, 610mmol) trong THF khan (360ml) vào ở nhiệt độ -70°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ -70°C trong thời gian 1 giờ, cho từng giọt dung dịch chứa 2-(benzylamino)-axetonitril (hợp chất trung gian 54, 45,9g, 305,7mmol) trong THF khan (360ml) vào ở nhiệt độ -70°C trong khoảng thời gian 1 giờ. Sau đó hỗn hợp thu được này được làm ấm tới nhiệt độ phòng sau đó khuấy trong thời gian 12 giờ. Tiếp theo, cho thêm NH₄Cl bão hòa (1,5 lít) vào và các pha thu được được tách riêng. Chiết dung dịch nước này bằng EtOAc (3 x 1 lít). Dung dịch hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối (3 x 1 lít), làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 2:1 ete dầu mỏ/EtOAc tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (75,5g, 76%) dưới dạng dầu thô màu vàng;

^1H NMR: (CDCl_3) 1,44 (9H, m), 1,77 (1H, m), 1,93 (1H, m), 2,04 (1H, m), 2,37 (1H, m), 3,00 (1H, m), 3,40-3,67 (3H, m), 3,95 (1H, m), 4,25-4,89 (1H, m), 7,21-7,36 (5H, m).

Hợp chất trung gian 53: 1-*tert*-butyl 2-methyl pyrrolidin-1,2-dicarboxylat

Cho K_2CO_3 (1,1 kg, 8,0mol) và CH_3I (659g, 4,65mol) vào dung dịch chứa axit 1-[(2-methylpropan-2-yl)oxycarbonyl]pyrrolidin-2-carboxylic (500g, 2,32mol) trong DMF (2,5 lít) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp này trong thời gian 12 giờ, sau đó được lọc. Dịch lọc được cô trong chân không. Hoà tan phần còn lại trong EtOAc (2 lít) và rửa bằng nước (2 x 1 lít), nước muối (1 lít), làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (417,8g, 96%) dưới dạng dầu thô màu vàng;

^1H NMR: (CDCl_3) 1,37 (9H, m), 1,72-1,84 (3H, m), 2,15 (1H, m), 3,26-3,51 (2H, m), 3,65 (3H, s), 4,17 (1H, m).

Hợp chất trung gian 54: 2-(benzylamino)axetonitril

Cho từng giọt dung dịch của ClCH_2CN (316g, 4,19mol) trong EtOAc (200ml) vào benzylamin (900g, 8,40mol) đồng thời khuấy mạnh hỗn hợp này. Hỗn hợp này được làm ấm từ từ đến nhiệt độ 45°C trong thời gian 0,5 giờ và loại chất kết tủa màu trắng ra bằng cách lọc. Cô dịch lọc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (606g, 99%) dưới dạng dầu thô màu vàng;

^1H NMR: (CDCl_3) 3,56 (2H, s), 3,94 (2H, s), 7,28-7,40 (5H, m).

Hợp chất trung gian 55: *N'*-(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)-4-metoxi-6-(1-metyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl)benzen-1,3-diamin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm 5-clo-*N*-[2-metoxi-4-(1-metyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl)-5-nitrophenyl]-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 56, 470mg, 0,96mmol), sắt (320mg, 5,73mmol) và NH_4Cl (35,8mg, 0,67mmol) trong etanol (19ml) và nước (6,33ml) ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội và cô trong chân không để tạo ra huyền phù đặc, huyền phù này được nghiền bằng 10% CH_3OH trong CH_2Cl_2 (50ml) trong thời gian 15 phút. Tiếp theo, lọc hỗn hợp này và cho một lượng nhỏ NaHCO_3 bão hòa vào dịch lọc. Tách riêng các pha thu

được và chiết dung dịch nước bằng 10% CH₃OH trong CH₂Cl₂ (50ml). Dung dịch hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 2,5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (387mg, 88%) dưới dạng bột màu vàng;

¹H NMR: 2,31 (3H, s), 2,38-2,44 (2H, m), 2,61 (2H, t), 3,02 (2H, dd), 3,68 (3H, s), 4,33 (2H, d), 5,72-5,76 (1H, m), 6,66 (1H, s), 7,08 (1H, s), 7,14 (1H, td), 7,35-7,43 (1H, m), 8,41 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,49 (1H, d), 8,84 (1H, d), 8,96 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 462,5.

Hợp chất trung gian 56: 5-clo-*N*-[2-metoxi-4-(1-metyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl)-5-nitrophenyl]-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin

Khuấy hỗn hợp gồm 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin (hợp chất trung gian 21, 575mg, 1,86mmol) và 2-metoxi-4-(1-metyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl)-5-nitroanilin (hợp chất trung gian 3, 490mg, 1,86mmol) trong THF (30ml) và làm lạnh trong bể đá/nước. Sau đó, cho thêm từng giọt lithi bis(trimetylsilyl)amit (4,10ml, 4,10mmol, 1M trong THF) vào và khuấy hỗn hợp này trong thời gian 1 giờ. Cho CH₃OH vào và cô hỗn hợp này trong chân không. Tạo huyền phù chất liệu thô này trong CH₃OH và lọc hỗn hợp này. Chất rắn gom được được rửa bằng CH₃OH và dietyl ete và làm khô trên phễu lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (660mg, 72%) dưới dạng bột màu vàng;

¹H NMR: 2,29 (3H, s), 2,30-2,38 (2H, m), 2,58 (2H, t), 2,97 (2H, dd), 3,96 (3H, s), 5,60-5,68 (1H, m), 7,00 (1H, s), 7,16 (1H, td), 7,36-7,45 (1H, m), 8,49-8,56 (3H, m), 8,87 (1H, d), 8,90 (1H, s), 8,97 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 492,4.

Hợp chất trung gian 57: 2-(4-{2-amino-4-[(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino]-5-metoxiphenyl}piperazin-1-yl)-*N,N*-dimetylaxetamit

Gia nhiệt hỗn hợp gồm 2-(4-{4-[(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino]-5-metoxi-2-nitrophenyl}piperazin-1-yl)-*N,N*-dimetylaxetamit (hợp chất trung gian 58, 0,234g, 0,41mmol), sắt (0,139g, 2,48mmol) và NH₄Cl (0,015g, 0,29mmol) trong etanol (10ml) và nước (3,33ml) ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp

này được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, lọc và cô dịch lọc trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX và với rửa giải bằng 1M amoniac hòa tan trong metanol, tạo ra gồm màu nâu sau khi cô đặc các phân đoạn thích hợp. Tinh chế thêm bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% CH₃OH trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,19g, 86%) dưới dạng bột màu vàng;

¹H NMR: (CDCl₃) 2,72 (4H, s), 2,93-3,01 (7H, m), 3,13 (3H, s), 3,27 (2H, s), 3,65-3,83 (2H, m), 3,84 (3H, s), 6,71 (1H, s), 6,96 (1H, td), 7,38 (1H, ddd), 7,55 (1H, s), 7,92 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,57 (1H, dt), 8,61-8,68 (1H, m), 8,94 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 536,53.

Hợp chất trung gian 58: 2-(4-{4-[(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]-5-metoxi-2-nitrophenyl}piperazin-1-yl)-*N,N*-dimetylaxetamit

Cho DIPEA (0,105ml, 0,60mmol) vào hỗn hợp gồm 5-clo-*N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 20, 207mg, 0,5mmol) và *N,N*-dimetyl-2-piperazin-1-ylaxetamit (86mg, 0,50mmol) trong 2,2,2-trifloetanol (2,5ml). Gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ phòng. Tinh chế trực tiếp hỗn hợp này bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX và với rửa giải bằng 7M amoniac hòa tan trong metanol để tạo ra sản phẩm thô sau khi cô đặc các phân đoạn thích hợp. Tinh chế thêm bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% CH₃OH trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (234mg, 83%) dưới dạng bột màu da cam;

¹H NMR: (CDCl₃) 2,71-2,78 (4H, m), 2,97 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,11-3,18 (4H, m), 3,26 (2H, s), 3,99 (3H, s), 6,66 (1H, s), 6,97 (1H, td), 7,35-7,42 (1H, m), 7,52 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,49 (1H, d), 8,56 (1H, d), 8,92 (1H, s), 9,02 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 566,52.

hợp chất trung gian 59: (*S*)-*tert*-butyl *N*-[1-(4-{2-amino-4-[(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]-5-metoxi-phenyl}piperazin-1-yl)-1-oxopropan-2-yl]carbamat

Gia nhiệt hỗn hợp gồm (*S*)-*tert*-butyl *N*-[1-(4-{4-[(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]-5-metoxi-2-nitrophenyl}piperazin-1-yl)-1-

oxopropan-2-yl]carbamate (hợp chất trung gian 60, 100mg, 0,15mmol), sắt (51,4mg, 0,92mmol) và NH_4Cl (5,74mg, 0,11mmol) ở nhiệt độ hồi lưu trong etanol (3ml) và nước (1ml) trong thời gian 1 giờ.

Tinh chế bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX và với rửa giải bằng 7M amoniac hòa tan trong metanol tạo ra chất liệu mà được tinh chế tiếp bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% CH_3OH trong CH_2Cl_2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (65mg, 68%) dưới dạng chất rắn màu vàng; m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 622,58.

Hợp chất trung gian 60: (*S*)-*tert*-butyl *N*-[1-(4-{4-[(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)-pyrimidin-2-yl]amino]-5-methoxy-2-nitrophenyl}piperazin-1-yl)-1-oxopropan-2-yl]-carbamate

Cho DIPEA (0,105ml, 0,60mmol) vào hỗn hợp gồm 5-clo-*N*-(4-flo-2-methoxy-5-nitrophenyl)-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 20, 207mg, 0,5mmol) và (*S*)-*tert*-butyl 1-oxo-1-(piperazin-1-yl)propan-2-ylcarbamate (129mg, 0,50mmol) trong 2,2,2-trifloetanol (2,5ml). Gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 1 giờ, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX và với rửa giải bằng 7M amoniac hòa tan trong metanol để tạo ra chất liệu thô. Tinh chế thêm chất liệu này bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% CH_3OH trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (110mg, 34%) dưới dạng chất rắn/gôm; m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 552,59.

Hợp chất trung gian 61: *N*-(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)-4-[(3*S*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-6-methoxybenzen-1,3-diamin

Đun hồi lưu hỗn hợp gồm 5-clo-*N*-[4-[(3*S*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-2-methoxy-5-nitrophenyl]-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 62, 295mg, 0,58mmol), sắt (194mg, 3,48mmol) và NH_4Cl (23mg, 0,43mmol) trong etanol (12ml) và nước (4ml) trong thời gian 1,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh và cô trong chân không. Phần còn lại được nghiền thành bột trong 10% CH_3OH trong CH_2Cl_2 (25ml) trong thời gian 15 phút và sau đó được lọc. Phần còn lại được nghiền tiếp thành bột bằng 10% CH_3OH trong CH_2Cl_2 (25ml) và lọc. Hỗn hợp dịch lọc này được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa

giải bằng 2% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (260mg, 94%) dưới dạng gồm màu vàng;

^1H NMR: 1,73-1,86 (1H, m), 2,01-2,12 (1H, m), 2,20 (6H, s), 2,81-2,91 (1H, m), 2,92-3,05 (2H, m), 3,16 (1H, dd), 3,2-3,27 (1H, m), 3,67 (3H, s), 4,25 (2H, d), 6,71 (1H, s), 6,93 (1H, s), 7,12 (1H, td), 7,3-7,37 (1H, m), 8,36 (1H, s), 8,38-8,46 (2H, m), 8,82 (1H, dt), 8,94 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 479,5.

Hợp chất trung gian 62: 5-clo-*N*-{4-[(3*S*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-2-methoxy-5-nitrophenyl}-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin

Cho (3*S*)-*N,N*-dimethylpyrrolidin-3-amin (0,092ml, 0,72mmol) vào huyền phù của 5-clo-*N*-(4-flo-2-methoxy-5-nitrophenyl)-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 20, 250mg, 0,60mmol) và DIPEA (0,125ml, 0,72mmol) trong DMA (3ml) và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 140°C trong lò vi sóng trong thời gian 0,5 giờ. Tiếp theo pha loãng hỗn hợp này bằng CH_3OH và hấp thụ lên cột SCX. Cột này được rửa bằng CH_3OH và sau đó rửa giải bằng 1:1 7M amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 . Các phân đoạn thích hợp được cô đặc và tinh chế tiếp bằng FCC, với rửa giải bằng 2% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (300mg, 98%) dưới dạng bột màu da cam;

^1H NMR: 1,75-1,95 (1H, m), 2,09-2,30 (7H, m), 2,72-2,87 (1H, m), 3,11-3,27 (3H, m), 3,42-3,56 (1H, m), 3,90 (3H, s), 6,57 (1H, s), 7,13 (1H, t), 7,26-7,41 (1H, m), 8,09 (1H, s), 8,28-8,50 (2H, m), 8,67 (1H, s), 8,84 (1H, d), 8,95 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 509,5.

Hợp chất trung gian 63: *N'*-(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)-4-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)benzen-1,3-diamin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm 5-clo-*N*-[2-methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-5-nitrophenyl]-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 64, 775mg, 1,57mmol), sắt (525mg, 9,40mmol) và NH_4Cl (62,8mg, 1,17mmol) ở nhiệt độ hồi lưu trong ethanol (21ml) và nước (7ml) trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh và lọc qua diatomit (XelitTM). Dịch lọc được cô trong chân không và sau đó

được hoà tan vào CH_2Cl_2 . Dung dịch này được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 2-6% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (480mg, 66%) dưới dạng gôm màu nâu;

^1H NMR: 2,26 (3H, s), 2,52 (4H+DMSO, m), 2,89 (4H, t), 3,68 (3H, s), 4,35 (2H, d), 6,73 (1H, s), 6,99 (1H, d), 7,13 (1H, td), 7,28-7,39 (1H, m), 8,38 (1H, d), 8,39-8,46 (2H, m), 8,82 (1H, d), 8,95 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 465,5.

Hợp chất trung gian 64: 5-clo-*N*-[2-metoxi-4-(4-metylpipezazin-1-yl)-5-nitrophenyl]-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin

Cho 1-metylpipezazin (0,267ml, 2,41mmol) vào huyền phù của 5-clo-*N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 20, 500mg, 1,21mmol) trong 2,2,2-trifloetanol (6ml). Gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, nạp hỗn hợp này lên cột SCX, và rửa cột này bằng CH_3OH . Sau đó, rửa giải cột này bằng 2M amoniac hòa tan trong metanol và các phân đoạn thích hợp được kết hợp và cô trong chân không. Tinh chế thêm bằng FCC, với rửa giải bằng 0-10% CH_3OH trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (596mg, 100%), dưới dạng bột màu da cam;

^1H NMR: (CDCl_3) 2,37 (3H, s), 2,57-2,68 (4H, m), 3,08-3,14 (4H, m), 4,00 (3H, s), 6,64 (1H, s), 6,98 (1H, t), 7,34-7,43 (1H, m), 7,53 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,49 (1H, d), 8,53-8,6 (1H, m), 8,93 (1H, s), 9,04 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 495.

Hợp chất trung gian 65: 2-{[5-amino-2-metoxi-4-(4-metylpipezazin-1-yl)phenyl]amino}-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-5-carbonitril

Cho hỗn hợp gồm *N'*-(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)-4-metoxi-6-(4-metylpipezazin-1-yl)benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 63, 157mg, 0,34mmol), kẽm (2,209mg, 0,03mmol), tris(đibenzyliđenaxeton)dipaladi(0) (30,9mg, 0,03mmol), đixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin ('XPhos', 32,2mg, 0,07mmol), và đixyano-kẽm (23,8mg, 0,20mmol) vào ống phản ứng dưới khí N_2 và sau đó cho DMA đã loại khí (0,9ml) vào. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ 95°C trong

thời gian 1,5 giờ. Tiếp theo, pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc và rửa năm lần bằng nước, sau đó là nước muối. Sau đó, dung dịch này được làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Phần còn lại được nghiền thành bột bằng diethyl ete và chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc, và rửa bằng diethyl ete. Tiếp theo, chất rắn này được hoà tan trong hỗn hợp gồm CH_2Cl_2 và CH_3OH và dung dịch này được cho qua hộp PL SPE tầng bình lưu-Thiol MP SPE (có thể có được từ Polymer Laboratories) trong điều kiện trọng lực. Dung dịch thu được được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (87mg, 57%) dưới dạng chất rắn màu vàng;

^1H NMR: (100°C) 2,28 (3H, s), 2,49-2,58 (4H, m), 2,90-2,98 (4H, m), 3,70 (3H, s), 4,28 (2H, br s), 6,77 (1H, s), 6,99 (1H, s), 7,14 (1H, t), 7,37 (1H, t), 8,37 (1H, d), 8,55 (1H, s), 8,78 (1H, d), 8,85 (1H, s), 8,92 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 456,4.

Hợp chất trung gian 66: *N'*-[4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-4-metox-6-(4-methylpiperazin-1-yl)benzen-1,3-diamin

Cho làm một lần dung dịch của NH_4Cl (0,021g, 0,38mmol) trong nước (3ml) vào huyền phù được khuấy của 4-(1*H*-indol-3-yl)-*N*-[2-metox-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-5-nitrophenyl]pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 67, 0,235g, 0,51mmol) và sắt (0,171g, 3,07mmol) trong etanol (9ml) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 105°C trong thời gian 18 giờ. Sau đó, cô hỗn hợp này trong chân không và phần cặn tạo ra được hoà tan trong DMF (20ml). Tinh chế bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX, với rửa giải bằng 0,35M amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 và cô đặc các phân đoạn thích hợp tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,206g, 94%) dưới dạng chất rắn màu vàng; m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 430,51.

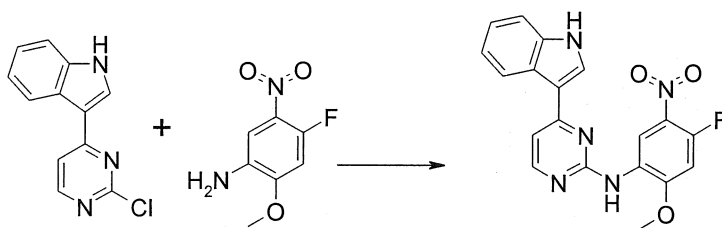
Hợp chất trung gian 67: 4-(1*H*-indol-3-yl)-*N*-[2-metox-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-5-nitrophenyl]pyrimidin-2-amin

Đậy kín hỗn hợp gồm 1-methylpiperazin (148mg, 1,48mmol), *N*-(4-fluor-2-metox-5-nitrophenyl)-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 68, 224mg, 0,59mmol) và trifloetanol (5ml) vào ống vi sóng và gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C trong thời gian 1 giờ trong lò phản ứng vi sóng và sau đó làm nguội xuống nhiệt độ phòng. Tiếp theo, cô hỗn hợp này trong chân không. Nghiền gồm màu nâu thu được bằng etanol và

sau đó diethyl ete để tạo ra chất rắn mà được thu gom bằng cách lọc và sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (89mg, 33%) dưới dạng chất rắn màu nâu xám;

$^1\text{H NMR}$: 3,02-3,13 (4H, m), 4,00 (3H, s), 6,86 (1H, s), 7,08 (1H, t), 7,18 (1H, t), 7,31 (1H, d), 7,45 (1H, d), 8,08 (1H, s), 8,33 (2H, dd), 8,82 (1H, d), 11,81 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 460,5.

Hợp chất trung gian 68: *N*-(4-flu-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin



Cho hydrat của axit *p*-toluensulfonic (225mg, 1,18mmol) làm một lần vào hỗn hợp gồm 4-flu-2-metoxi-5-nitroanilin (hợp chất trung gian 23, 200mg, 1,07mmol) và 3-(2-clopyrimidin-4-yl)-1*H*-indol (247mg, 1,07mmol) trong 2-pentanol (10ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 18 giờ. Gom chất kết tủa thu được bằng cách lọc, rửa bằng 2-pentanol (5ml) và làm khô trong chân không để tạo ra chất rắn màu vàng. Nghiền chất rắn với CH_3CN để tạo ra chất rắn, chất rắn này được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (224mg, 55%) dưới dạng chất rắn màu vàng; m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 380,21.

Hợp chất trung gian 69: 4-metoxi-6-(4-metylpipezazin-1-yl)-*N'*-(4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)benzen-1,3-diamin

Cho từng giọt dung dịch gồm [(*Z*)-3-(dimetylamin)-3-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl-prop-2-enyliden]-dimetyl-amoni hexaflophosphat (hợp chất trung gian 70, 116mg, 0,3mmol) trong 2-metoxietanol (2ml) vào dung dịch đã được khuấy chứa 1-(5-amino-2-metoxi-4-(4-metylpipezazin-1-yl)phenyl)guanidin (hợp chất trung gian 72, 84mg, 0,30mmol) và 1,1,3,3-tetrametylguanidin (0,056ml, 0,45mmol) trong 2-metoxietanol (2ml) ở nhiệt độ trong phòng dưới khí N_2 . Dung dịch thu được đậy kín vào ống vi sóng và

được gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C trong thời gian 0,25 giờ, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ phòng. Sau đó, cho thêm 1,1,3,3-tetramethylguanidin (0,056ml, 0,45mmol) nữa vào và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 0,25 giờ, sau đó ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 0,25 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội, pha loãng bằng EtOAc (10ml), và rửa bằng nước (2 x 5ml). Dung dịch nước này được chiết bằng EtOAc (5ml) và dung dịch hữu cơ này được rửa bằng nước (2 x 3ml). Dung dịch hữu cơ hỗn hợp được làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1,5-5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (69mg, 53%) dưới dạng bột màu vàng;

^1H NMR: 2,25 (3H, d), 2,51 (4H, m), 2,87 (4H, t), 3,73 (3H, s), 4,37 (2H, s), 6,72 (1H, s), 7,07 (1H, m), 7,22 (1H, d), 7,33 (1H, s), 7,40 (1H, m), 7,98 (1H, s), 8,31 (1H, d), 8,52 (1H, d), 8,76 (1H, s), 8,79 (1H, d); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 431.

Hợp chất trung gian 70: [(Z)-3-(dimethylamino)-3-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl-prop-2-enyliden]-dimethyl-amoni hexaflophosphat

Thêm dimethylamin (24,0ml, 48,0mmol, 2M trong THF) làm một lần vào huyền phù của (Z)-*N*-(3-clo-3-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)allyliden)-*N*-methylmetanamini hexaflophosphat (hợp chất trung gian 71, 6,07g, 16mmol) trong CH_3OH (40ml) ở nhiệt độ trong phòng dưới khí N_2 . Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 0,25 giờ, sau đó được bảo quản trong tủ đá qua đêm. Các tinh thể được tạo ra và được gom, rửa bằng CH_3OH ở nhiệt độ -50°C và THF, sau đó làm khô bằng cách hút dưới dòng N_2 . Hai mẻ tinh thể được gom để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (5,29g, 85%) dưới dạng chất rắn ở dạng tinh thể màu be; m/z : $\text{ES}^+ \text{M}^+$ 244.

Hợp chất trung gian 71: (Z)-*N*-(3-clo-3-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)allyliden)-*N*-methylmetanaminium hexaflophosphat

Cho POCl_3 (0,951ml, 10,20mmol) vào dung dịch chứa (*E*)-3-(dimethylamino)-1-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)prop-2-en-1-on (2,153g, 10mmol) trong CH_2Cl_2 (15ml) ở nhiệt độ 20°C (bằng cách sử dụng đá/nước để làm mát) trong khoảng thời gian 3 phút dưới khí N_2 . Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 0,5 giờ và sau đó được cô đặc *in vacuo*. Hoà tan phần còn lại trong lượng tối thiểu CH_3OH

(100ml). Dung dịch này được cho trong khoảng thời gian 2 phút vào dung dịch chứa natri hexaflophosphat(V) (3,36g, 20,00mmol) trong CH₃OH (40ml). Sau 5 phút, chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa kỹ bằng CH₃OH, làm lạnh xuống nhiệt độ -50°C và làm khô bằng cách hút dưới dòng N₂ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (3,40g, 90%) dưới dạng bột màu vàng, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm;

¹H NMR: 3,63 (6H, d), 7,36 (2H, m), 7,71-7,90 (1H, m), 8,45 (1H, d), 8,81 (1H, d), 9,05 (2H, d); *m/z*: ES⁺ M⁺ 234.

Hợp chất trung gian 72: 1-[5-amino-2-metoxi-4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]guanidin

Khuấy hỗn hợp gồm 1-[2-metoxi-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-5-nitrophenyl]guanidin (hợp chất trung gian 73, 1,47g, 4,58mmol) và 10% Pd trên cacbon (0,146g, 0,14mmol) trong etanol (30ml) dưới khí H₂ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua diatomit (XelitTM) và cô dịch lọc trong chân không. Phần còn lại, cùng với 10% Pd trên cacbon (0,146g, 0,14mmol) trong CH₃OH (60ml) được khuấy dưới khí H₂ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này sau đó được lọc qua diatomit (XelitTM) và dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,253g, 94%) dưới dạng bột màu nâu;

¹H NMR: 2,24 (3H, s), 2,51 (4H, m), 2,86 (4H, m), 3,72 (3H, s), 4,47 (2H, s), 6,54 (1H, s), 6,69 (1H, s), 7,30 (3H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 279.

Hợp chất trung gian 73: 1-[2-metoxi-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-5-nitrophenyl]guanidin

Cho axit metansulfonic (0,508ml, 7,83mmol) vào huyền phù chứa 2-metoxi-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-5-nitroanilin (hợp chất trung gian 14, 1,39g, 5,22mmol) trong butan-1-ol (10ml) và nước (0,5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt huyền phù đặc thu được đến nhiệt độ 90°C và ở nhiệt độ đó cho từng giọt dung dịch chứa xyanamit (0,439g, 10,44mmol) trong nước (0,22ml) vào trong khoảng thời gian 1 phút. Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 0,5 giờ, sau đó cho từng giọt axit metansulfonic (0,339ml, 5,22mmol) vào. Cách khoảng thời gian 10 phút cho lần lượt thêm xyanamit

(0,219g, 5,22mmol), thêm axit metansulfonic (0,339ml, 5,22mmol) và thêm xyanamit (0,329g, 7,83mmol) và thêm axit metansulfonic (0,339ml, 5,22mmol) vào. Hỗn hợp này được để nguội và pha loãng với 2-metyltetrahydrofuran (75ml) và dietyl ete (75ml). Sau đó, kiểm tra dung dịch này bằng cách sử dụng 5M NaOH đến độ ~pH 13. Tách riêng các pha thu được và chiết dung dịch nước bằng 2-metyltetrahydrofuran (3 x 50ml). Dung dịch hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối bão hòa và làm khô (MgSO_4). Sản phẩm kết tủa lên chất làm khô, vì thế sau bước lọc rửa MgSO_4 bằng $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ nóng 5:1 (5 x 100ml) và hỗn hợp dịch lọc được cô trong chân không. Hoà tan phần còn lại trong 2-propanol nóng (80ml), được lọc trong khi còn nóng và sau đó cô trong chân không. Hoà tan phần còn lại trong CH_2Cl_2 (50ml), lọc và dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,49g, 89%) dưới dạng bột màu da cam. Sản phẩm này chỉ có thể được lắng đọng ở dạng vô định hình từ dịch lọc 2-propanol, nhưng 38mg mẫu sản phẩm cuối được kết tinh từ etanol (~100 μl) và được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng -70°C etanol và dietyl ete và sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (11mg, 28%) dưới dạng bột màu vàng;

^1H NMR: 2,25 (3H, s), 2,44-2,49 (4H, m), 2,99-3,16 (4H, m), 3,91 (3H, s), 6,73 (1H, s), 7,38 (3H, s), 7,67 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 309.

Hợp chất trung gian 74: *N'*-[5-clo-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-4-metoxi-6-(4-metylpiperazin-1-yl)benzen-1,3-diamin

Đun hồi lưu hỗn hợp gồm 5-clo-4-(1*H*-indol-3-yl)-*N*-[2-metoxi-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-5-nitrophenyl]pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 75, 350mg, 0,71mmol), sắt (237mg, 4,25mmol) và NH_4Cl (26,5mg, 0,50mmol) trong etanol (24ml) và nước (8ml) for 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh và cô trong chân không để tạo ra huyền phù rất đặc. CH_2Cl_2 (100ml) và cho CH_3OH (10ml) vào và khuấy hỗn hợp này trong thời gian 0,25 giờ và sau đó lọc. Bã lọc ép được rửa bằng CH_2Cl_2 và CH_3OH nữa, và hỗn hợp pha hữu cơ được làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1-5% amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (288mg, 88%) dưới dạng màng rắn màu vàng;

^1H NMR: 2,26 (3H, s), 2,47-2,56 (4H, m), 2,88 (4H, t), 3,70 (3H, s), 4,29 (2H, d), 6,72 (1H, s), 7,04 (1H, t), 7,14 (1H, s), 7,15-7,22 (1H, m), 7,46 (1H, d), 8,18 (1H, s), 8,35 (2H, d), 8,48 (1H, d), 11,81 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 464,49.

Hợp chất trung gian 75: 5-clo-4-(1*H*-indol-3-yl)-*N*-[2-metoxi-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-5-nitrophenyl]pyrimidin-2-amin

Cho 1-metylpiperazin (492 μl), 4,44mmol) vào huyền phù của 5-clo-*N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 76, 612mg, 1,48mmol). Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 1 giờ và sau đó cô trong chân không. Hoà tan phần còn lại trong CH_2Cl_2 (25ml) và rửa bằng nước (2 x 25ml) và nước muối bão hòa (25ml), sau đó làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1-10% CH_3OH trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gồm màu da cam. Gôm này được hoà tan trong etanol (25ml) và chất rắn tạo ra kết tủa. Chất rắn này được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng etanol và dietyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (365mg, 50%) dưới dạng chất rắn màu vàng/màu da cam;

^1H NMR: 2,26 (3H, s), 2,47-2,55 (4H, m), 3,07-3,13 (4H, m), 3,93 (3H, s), 6,85 (1H, s), 6,99 (1H, t), 7,16-7,22 (1H, m), 7,48 (1H, d), 8,26 (1H, d), 8,36 (1H, s), 8,42 (1H, d), 8,51 (1H, s), 8,54 (1H, s), 11,88 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 494,46.

Hợp chất trung gian 76: 5-clo-*N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-(1*H*-indol-3-yl)-pyrimidin-2-amin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-1*H*-indol (hợp chất trung gian 11, 391mg, 1,48mmol), 4-flo-2-metoxi-5-nitroanilin (hợp chất trung gian 23, 289mg, 1,55mmol) và monohydrat của axit *p*-toluensulfonic (310mg, 1,63mmol) trong 2-pentanol (25ml) ở nhiệt độ 125°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm; m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 414,12.

Hợp chất trung gian 77: 4-metoxi-*N'*-[5-metyl-4-(1-metylinol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-6-(4-metylpiperazin-1-yl)benzen-1,3-diamin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm *N*-[2-metoxi-4-(4-metylpipezazin-1-yl)-5-nitrophenyl]-5-metyl-4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 78, 408mg, 0,84mmol), sắt (280mg, 5,02mmol) và NH_4Cl (31,3mg, 0,59mmol) trong etanol (24ml) và nước (8,00ml) ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội và cô trong chân không để tạo ra huyền phù rất đặc. Cho CH_2Cl_2 (100ml) và CH_3OH (10ml) vào và khuấy hỗn hợp này trong thời gian 0,25 giờ và sau đó lọc. Rửa bã lọc ép này bằng CH_2Cl_2 và CH_3OH nữa và hỗn hợp pha hữu cơ được làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1-7% amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (163mg, 43%) dưới dạng gồm màu vàng chất này kết tinh khi đứng yên;

^1H NMR: (CDCl_3) 2,36 (6H, s), 2,53 (3H, dd), 2,94 (4H, t), 3,69-3,79 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,86 (3H, s), 6,69 (1H, s), 7,24-7,27 (1H, m), 7,29 (1H, dd), 7,33 (1H, dd), 7,36-7,40 (1H, m), 7,49 (1H, s), 7,58 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,26 (1H, s), 8,56 (1H, d); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 458,37.

Hợp chất trung gian 78: *N*-[2-metoxi-4-(4-metylpipezazin-1-yl)-5-nitrophenyl]-5-metyl-4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-amin

Cho 1-metylpipezazin (0,453ml, 4,08mmol) vào huyền phù của *N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-5-metyl-4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 79, 554mg, 1,36mmol) trong 2,2,2-trifloetanol (10ml). Gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, cô hỗn hợp này trong chân không và hoà tan phần còn lại trong CH_2Cl_2 (50ml). Dung dịch này được rửa bằng nước (2 x 50ml) và nước muối bão hòa (50ml), sau đó làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1-10% CH_3OH trong CH_2Cl_2 tạo ra gồm màu da cam. Gôm này được hoà tan trong etanol (25ml) và chất rắn tạo kết tủa. Chất rắn này được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng etanol để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (413mg, 62%) dưới dạng chất rắn màu vàng/màu da cam;

^1H NMR: 2,25 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,45-2,54 (4H, m), 3,03-3,10 (4H, m), 3,91 (3H, s), 3,98 (3H, s), 6,86 (1H, s), 7,06 (1H, dd), 7,22-7,28 (1H, m), 7,51 (1H, d), 8,02 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,26-8,30 (1H, m), 8,38 (1H, d), 8,69 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 488,29.

Hợp chất trung gian 79: *N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-5-metyl-4-(1-metylinol-3-yl)pyrimidin-2-amin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm 3-(2-clo-5-metylpyrimidin-4-yl)-1-metyl-1*H*-indol (hợp chất trung gian 80, 350mg, 1,36mmol), 4-flo-2-metoxi-5-nitroanilin (hợp chất trung gian 23, 265mg, 1,43mmol) và axit *p*-toluensulfonic (284mg, 1,49mmol) trong 2-pentanol (25ml) ở nhiệt độ 125°C trong thời gian 24 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh và cô trong chân không. Gôm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm; *m/z*: ES⁺ MH⁺ 240,13.

Hợp chất trung gian 80: 3-(2-clo-5-metylpyrimidin-4-yl)-1*H*-indol

Cho NaH (0,862g, 21,54mmol, hệ phân tán 30% trong dầu khoáng) vào 3-(2-clo-5-metylpyrimidin-4-yl)-1*H*-indol (hợp chất trung gian 17, 5,0g, 20,5mmol) trong THF (200ml) ở nhiệt độ 0°C dưới khí N₂. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 0,25 giờ. Sau đó, cho thêm CH₃I (1,347ml, 21,54mmol) vào, làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ phòng và khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội tiếp trong bể nước đá và cho phần NaH nữa (0,862g, 21,54mmol, hệ phân tán 30% trong dầu khoáng) vào. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút. Sau đó, cho thêm CH₃I (1,347ml, 21,54mmol) vào và khuấy hỗn hợp này trong thời gian trong 1 giờ nữa. Tiếp theo, pha loãng hỗn hợp này bằng nước (100ml) và chiết bằng EtOAc (100ml). Dung dịch hữu cơ này được rửa bằng nước (75ml) và một số chất rắn tạo ra ở bề mặt phân chia dung môi. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng nước và EtOAc và sau đó làm khô, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. Các pha được tách riêng và dung dịch hữu cơ này được rửa thêm bằng nước và một phần chất rắn tạo ra thêm cũng được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và EtOAc và làm khô, để tạo ra thêm hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. (tổng lượng thu được: 3,82g, 72%). Dung dịch hữu cơ này sau đó được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không. Phần còn lại được nghiền thành bột bằng dietyl ete để tạo ra chất rắn, chất rắn này được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,883g, 17%) dưới dạng chất rắn màu be; (tổng lượng: 4,71g, 89%);

$^1\text{H NMR}$: 2,48 (3H, s), 3,94 (3H, s), 7,24-7,36 (2H, m), 7,58 (1H, d), 8,25 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,57 (1H, d); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 258,12.

Hợp chất trung gian 81: N' -(2-dimethylaminoethyl)-5-metoxyl- N' -metyl- N' -[5-metyl-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,2,4-triamin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm N' -(2-dimethylaminoethyl)-2-metoxyl- N' -metyl- N' -[5-metyl-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-5-nitrobenzen-1,4-diamin (hợp chất trung gian 82, 202mg, 0,41mmol), sắt (138mg, 2,48mmol) và NH_4Cl (15,45mg, 0,29mmol) trong etanol (16ml) và nước (5,33ml) ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh và cô trong chân không để tạo ra huyền phù rất đặc. Sau đó, cho thêm CH_2Cl_2 (100ml) và CH_3OH (10ml) vào và khuấy hỗn hợp này trong thời gian 0,25 giờ và sau đó lọc. Bã lọc ép được rửa tiếp bằng CH_2Cl_2 và CH_3OH và hỗn hợp pha hữu cơ được làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1-8% amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (147mg, 78%) dưới dạng màng rắn màu vàng; m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 460,36.

Hợp chất trung gian 82: N' -(2-dimethylaminoethyl)-2-metoxyl- N' -metyl- N' -[5-metyl-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-5-nitrobenzen-1,4-diamin

Cho N' , N' , N' -trimetyletan-1,2-diamin (221mg, 2,16mmol) vào huyền phù của N' -(4-flo-2-metoxyl-5-nitrophenyl)-5-metyl-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 79, 400mg, 0,98mmol) trong DMA (4ml). Gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 0,5 giờ. Sau đó, cô hỗn hợp này trong chân không và hoà tan phần còn lại trong EtOAc (100ml). Dung dịch này được rửa bằng nước (2 x 100ml) và nước muối bão hòa (100ml), làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1-8% amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (202mg, 42%) dưới dạng màng rắn màu da cam; m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 444,55.

Hợp chất trung gian 83: 4-[(3R)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-6-metoxyl- N' -[5-metyl-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,3-diamin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm *N*-{4-[(3*R*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-2-metoxi-5-nitrophenyl}-5-metyl-4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 84, 325mg, 0,65mmol), sắt (217mg, 3,89mmol) và NH₄Cl (24,26mg, 0,45mmol) trong etanol (16ml) và nước (5,33ml) ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh và cô trong chân không để tạo ra huyền phù rất đặc. Tiếp theo, bổ sung CH₂Cl₂ (100ml) và CH₃OH (10ml) vào và khuấy hỗn hợp này trong thời gian 0,25 giờ và sau đó lọc. Bã lọc ép được rửa bằng phần CH₂Cl₂ và CH₃OH nữa và hỗn hợp pha hữu cơ được làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1-8% amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (257mg, 84%) dưới dạng màng rắn màu vàng;

¹H NMR: 1,76 (1H, td), 2,03 (1H, dt), 2,18 (6H, s), 2,37 (3H, s), 2,79-2,87 (1H, m), 2,88-2,97 (2H, m), 3,08-3,14 (1H, m), 3,18 (1H, dd), 3,73 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,19 (2H, s), 6,70 (1H, s), 7,13 (1H, t), 7,25 (1H, t), 7,44 (1H, s), 7,51 (1H, d), 7,65 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,46 (1H, d); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 472,35.

Hợp chất trung gian 84: *N*-{4-[(3*R*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-2-metoxi-5-nitrophenyl}-5-metyl-4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-amin

Cho (3*R*)-*N,N*-dimethylpyrrolidin-3-amin (255mg, 2,24mmol) vào huyền phù của *N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-5-metyl-4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 79, 414mg, 1,02mmol) trong DMA (4ml) và gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 0,5 giờ. Sau đó, cô hỗn hợp này trong chân không và hoà tan phần còn lại trong EtOAc (50ml). Tinh chế bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX và với rửa giải bằng 0,35M amoniac hòa tan trong metanol tạo ra chất liệu được tinh chế một phần sau khi cô đặc các phân đoạn thích hợp trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1-8% CH₃OH trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (330mg, 65%) dưới dạng màng rắn màu da cam;

¹H NMR: 1,75-1,86 (1H, m), 2,13-2,19 (1H, m), 2,21 (6H, s), 2,37 (3H, s), 2,75 (1H, s), 3,10-3,20 (2H, m), 3,21-3,27 (1H, m), 3,46 (1H, td), 3,90 (3H, s), 3,94 (3H, s), 6,56 (1H, s), 7,03 (1H, t), 7,21-7,26 (1H, m), 7,49 (1H, d), 7,94 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,37 (1H, d), 8,39 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 502,33.

Hợp chất trung gian 85: *N*-[5-clo-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-4-[(3*R*)-3-dimetylaminopyrrolidin-1-yl]-6-metoxibenzen-1,3-diamin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm 5-clo-*N*-{4-[(3*R*)-3-dimetylaminopyrrolidin-1-yl]-2-metoxi-5-nitrophenyl}-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 86, 747mg, 1,43mmol), sắt (479mg, 8,59mmol) và NH₄Cl (53,6mg, 1,00mmol) trong etanol (48ml) và nước (16ml) ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh và cô trong chân không để tạo ra huyền phù rất đặc. Tiếp theo, bổ sung CH₂Cl₂ (100ml) và CH₃OH (10ml) vào và khuấy hỗn hợp này trong thời gian 0,25 giờ và sau đó lọc. Rửa bã lọc ép bằng phần CH₂Cl₂ và MeOH nữa và hỗn hợp pha hữu cơ được làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC (được chia thành hai mẻ), với rửa giải bằng 1-9% amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (230mg, 33%) dưới dạng gồm màu vàng chất này kết tinh khi đứng yên, và (mẻ thứ hai) thêm hợp chất nêu ở đề mục này (329mg, 47%) dưới dạng gồm màu vàng;

¹H NMR: (CDCl₃) 1,87 (1H, ddt), 2,13 (1H, dtd), 2,29 (6H, s), 2,86 (1H, dq), 2,98-3,09 (2H, m), 3,20 (2H, dd), 3,66 (2H, s), 3,84 (3H, s), 3,88 (3H, s), 6,70 (1H, s), 7,25-7,35 (2H, m), 7,38 (1H, dd), 7,61 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,19 (1H, d), 8,32 (1H, s), 8,66 (1H, dd); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 492,27.

Hợp chất trung gian 86: 5-clo-*N*-{4-[(3*R*)-3-dimetylaminopyrrolidin-1-yl]-2-metoxi-5-nitrophenyl}-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-amin

Cho (3*R*)-*N,N*-dimetylpyrrolidin-3-amin (126mg, 1,11mmol) vào huyền phù của 5-clo-*N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 87, 215mg, 0,50mmol) trong DMA (5ml) và gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 0,5 giờ. Sau đó, cô hỗn hợp này trong chân không và được kết hợp với chất liệu từ phản ứng sau đây để hoàn thiện. Cho (3*R*)-*N,N*-dimetylpyrrolidin-3-amin (276mg, 2,42mmol) vào huyền phù của 5-clo-*N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 87, 470mg, 1,10mmol) trong DMA (10ml) và gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 0,5 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không và được kết hợp với chất liệu từ quy trình thứ nhất đã nêu trên, để hoàn thiện. Phần còn lại hỗn hợp được

hoà tan trong CH_2Cl_2 (100ml), và dung dịch thu được được rửa bằng nước (2 x 100ml) và nước muối bão hòa (100ml), và sau đó làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không, Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1-10% CH_3OH trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (747mg, 89%) dưới dạng gồm màu da cam; m/z : $\text{ES}^+ \text{M}^+$ 522,30.

Hợp chất trung gian 87: 5-clo-*N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-amin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-1-metylindol (hợp chất trung gian 88, 1281mg, 4,60mmol), monohydrat của axit *p*-toluen sulphonic (964mg, 5,07mmol) và 4-flo-2-metoxi-5-nitroanilin (hợp chất trung gian 23, 900mg, 4,84mmol) trong 2-pentanol (50ml) ở nhiệt độ 125°C trong thời gian 18 giờ. Chất kết tủa được tạo ra từ dung dịch này sau khi làm nguội. Chất kết tủa này được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng CH_3OH (10ml) và diethyl ete (20ml) và làm khô trên phễu lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,42g, 72%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm;

$^1\text{H NMR}$: 3,91 (3H, s), 3,96 (3H, s), 7,05 (1H, t), 7,23-7,3 (1H, m), 7,39 (1H, d), 7,53 (1H, d), 8,33 (1H, d), 8,47 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,65 (1H, d), 8,76 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 428,10.

Hợp chất trung gian 88: 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-1-metylindol

Cho NaH (0,795g, 19,88mmol) vào 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-1*H*-indol (hợp chất trung gian 11, 5,0g, 18,9mmol) trong THF (200ml) ở nhiệt độ 0°C dưới khí N_2 và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 0,25 giờ. Sau đó, cho thêm CH_3I (1,243ml, 19,88mmol) vào và làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội tiếp trong bể nước đá và cho thêm NaH (0,795g, 19,88mmol) nữa vào. Khuấy huyền phù ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút, sau đó cho CH_3I (1,243ml, 19,88mmol) vào và khuấy hỗn hợp này trong thời gian 1 giờ. Tiếp theo, pha loãng hỗn hợp này bằng nước (100ml) làm tạo ra một số chất rắn. Chất rắn này được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng nước và EtOAc và sau đó làm khô, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (3,67g, 70%) dưới dạng chất rắn màu be. Dung dịch hữu cơ này được rửa tiếp bằng nước và nước muối bão hòa và sau đó làm khô (MgSO_4)

và cô trong chân không. Nghiền phần còn lại bằng diethyl ete tạo ra chất rắn, chất rắn này được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (477mg, 9%) dưới dạng chất rắn màu nâu: Chất liệu này có độ tinh khiết chỉ 71% nên nó được giữ riêng với mẻ trước;

^1H NMR: 3,97 (3H, s), 7,34 (2H, dtd), 7,59-7,65 (1H, m), 8,56 (1H, dd), 8,73 (1H, s), 8,79 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 278,06.

Hợp chất trung gian 89: 2-(5-amino-4-[(3R)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-2-methoxyphenyl)amino)-4-(1-methylindol-3-yl)pyrimidin-5-carbonitril

Đưa hỗn hợp gồm *N*-[5-clo-4-(1-methylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-4-[(3R)-3-dimethyl-aminopyrrolidin-1-yl]-6-methoxybenzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 85, 324mg, 0,66mmol), kẽm bột (4,3mg, 0,07mmol), tris(đibenzylidenaxeton)-dipaladi(0) (60,3mg, 0,07mmol), đixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin ('XPhos', 62,8mg, 0,13mmol), và đixyano-kẽm (46,4mg, 0,40mmol) vào ống phản ứng dưới khí N_2 và sau đó DMA đã loại khí (1,75ml) được cho vào. Thu được huyền phù được gia nhiệt đến 95°C và khuấy trong thời gian 2 giờ. Tiếp theo pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc và rửa 5 lần bằng nước, và sau đó bằng nước muối. Dung dịch này được làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Hoà tan phần còn lại trong CH_3OH và được cho đi qua hộp PL tầng bình lưu SPE-Thiol MP SPE (có thể có được từ Polymer Laboratories) trong điều kiện trọng lực. Dung dịch thu được được cô trong chân không và nghiền phần cặn tạo ra bằng diethyl ete. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng diethyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (184mg, 58%) dưới dạng chất rắn màu vàng;

^1H NMR: (100°C) 1,8-1,88 (1H, m), 2,03-2,11 (1H, m), 2,24 (6H, s), 2,92-2,99 (1H, m), 3,01-3,05 (1H, m), 3,06-3,11 (1H, m), 3,20 (2H, ddd), 3,69 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,17 (2H, br s), 6,73 (1H, s), 7,04 (1H, s), 7,10 (1H, t), 7,26 (1H, t), 7,50 (1H, d), 8,31 (1H, d), 8,42 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,62 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 483,31.

Hợp chất trung gian 90: 2-{[5-amino-2-methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}-4-(1-methylindol-3-yl)pyrimidin-5-carbonitril

Cho hỗn hợp gồm *N'*-[5-clo-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-4-metoxi-6-(4-metylpiperazin-1-yl)benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 91, 344mg, 0,72mmol), kẽm bột (4,71mg, 0,07mmol), tris(đibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (65,9mg, 0,07mmol), đixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin ('XPhos', 68,6mg, 0,14mmol), và đixyano-kẽm (50,7mg, 0,43mmol) vào ống phản ứng dưới khí N₂ và sau đó cho DMA đã loại khí (1,91ml) vào. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ 95°C trong thời gian 2 giờ. Tiếp theo, pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc và rửa 5 lần bằng nước, và sau đó bằng nước muối. Sau đó, dung dịch này được làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không. Hoà tan phần còn lại trong CH₃OH và được cho đi qua hộp PL tầng bình lưu SPE-Thiol MP SPE (có thể có được từ Polymer Laboratories) trong điều kiện trọng lực. Dung dịch thu được được cô trong chân không và phần còn lại thu được được nghiền bằng dietyl ete. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng dietyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (208mg, 62%) dưới dạng chất rắn màu vàng;

¹H NMR: 2,28 (3H, s), 2,51-2,58 (4H, m), 2,89-2,95 (4H, m), 3,69 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,23 (2H, br s), 6,75 (1H, s), 7,08 (1H, s), 7,09-7,12 (1H, m), 7,26 (1H, ddd), 7,50 (1H, d), 8,31 (1H, d), 8,43 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,64 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 469,33.

Hợp chất trung gian 91: *N'*-[5-clo-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-4-metoxi-6-(4-metylpiperazin-1-yl)benzen-1,3-diamin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm 5-clo-*N*-[2-metoxi-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-5-nitrophenyl]-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 92, 750mg, 1,48mmol), sắt (495mg, 8,86mmol) và NH₄Cl (55,3mg, 1,03mmol) trong etanol (12ml) và nước (4ml) ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX và với rửa giải bằng 7M amoniac hòa tan trong metanol tạo ra chất liệu được tinh chế một phần, chất này được cô trong chân không trên silic dioxit. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-4% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (367mg, 52%) dưới dạng chất rắn màu vàng. Các phân đoạn không tinh khiết chứa sản phẩm mong muốn được cô trong chân không và nghiền phần cặn tạo ra bằng CH₂Cl₂/dietyl ete để tạo ra thêm hợp chất nêu ở đề mục này (230mg, 33%) dưới dạng chất rắn màu vàng. Tổng cộng: 597mg, 85%;

^1H NMR: (CDCl_3) 2,37 (3H, s), 2,56 (4H, br s), 2,95 (4H, br t), 3,75 (2H, br s), 3,84 (3H, s), 3,90 (3H, s), 6,70 (1H, s), 7,27-7,36 (2H, m), 7,38-7,42 (1H, m), 7,63 (1H, s), 8,13 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,63-8,69 (1H, m); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 478,55.

Hợp chất trung gian 92: 5-clo-*N*-[2-metoxi-4-(4-metylpipezazin-1-yl)-5-nitrophenyl]-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-amin

Cho 1-metylpipezazin (0,50ml, 4,51mmol) vào huyền phù của 5-clo-*N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 87, 750mg, 1,75mmol) trong 2,2,2-trifloetanol (15ml) và gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 0,5 giờ. Tiếp theo, cô hỗn hợp này trong chân không và hoà tan phần còn lại trong EtOAc (100ml). Dung dịch hữu cơ này được rửa bằng NaHCO_3 bão hòa (100ml), nước (2 x 100ml) và sau đó nước muối (100ml). Dung dịch này sau đó được làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không trên silic dioxit. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-4% CH_3OH trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (772mg, 87%) dưới dạng chất rắn màu da cam;

^1H NMR: (CDCl_3) 2,37 (3H, s), 2,59-2,65 (4H, m), 3,07-3,14 (4H, m), 3,90 (3H, s), 3,99 (3H, s), 6,63 (1H, s), 7,25-7,3 (1H, m) bị che khuất một phần bởi đỉnh của clorofom, 7,31-7,36 (1H, m), 7,39 (1H, d), 7,56 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,47 (1H, d), 9,18 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 508,19.

Hợp chất trung gian 93: *N*-[5-clo-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-4-[(3*R*)-3-dimetyl-aminopyrrolidin-1-yl]-6-metoxibenzen-1,3-diamin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm 5-clo-*N*-{4-[(3*R*)-3-dimetylaminopyrrolidin-1-yl]-2-metoxi-5-nitro-phenyl}-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 94, 350mg, 0,69mmol), sắt (231mg, 4,13mmol) và NH_4Cl (27,6mg, 0,52mmol) trong etanol (15ml) và nước (5ml) ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 1,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh và cô trong chân không. Phần còn lại được nghiền thành bột bằng 10% CH_3OH trong CH_2Cl_2 (15ml) trong thời gian 0,25 giờ và sau đó được lọc. Phần còn lại được nghiền tiếp thành bột bằng 10% CH_3OH trong CH_2Cl_2 (15ml) và sau đó được lọc. Hỗn hợp dịch lọc được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không.

Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 3% CH₃OH trong CH₂Cl₂ và sau đó 2-5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (261mg, 79%) dưới dạng bột màu vàng;

¹H NMR: 1,73-1,86 (1H, m), 1,99-2,12 (1H, m), 2,20 (6H, s), 2,81-2,91 (1H, m), 2,97 (2H, ddd), 3,12-3,26 (2H, m), 3,69 (3H, s), 4,20 (2H, d), 6,71 (1H, s), 7,03 (1H, t), 7,07 (1H, s), 7,14-7,22 (1H, m), 7,46 (1H, d), 8,18 (1H, s), 8,3-8,39 (2H, m), 8,48 (1H, s), 11,81 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 478,5.

Hợp chất trung gian 94: 5-clo-*N*-{4-[(3*R*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-2-methoxy-5-nitrophenyl}-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin

Cho (*R*)-(+)-3-(dimethylamino)pyrrolidin (0,111ml, 0,87mmol) vào huyền phù của 5-clo-*N*-(4-flo-2-methoxy-5-nitrophenyl)-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 76, 300mg, 0,73mmol) và DIPEA (0,151ml, 0,87mmol) trong DMA (3ml) và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 140°C trong lò vi sóng trong thời gian 0,5 giờ. Tiếp theo, pha loãng hỗn hợp này bằng CH₃OH và được hấp thụ lên cột SCX. Cột này được rửa bằng CH₃OH và rửa giải bằng 1:1 amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂. Các phân đoạn thích hợp được cô đặc và tinh chế tiếp bằng FCC, với rửa giải bằng 1,5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (353mg, 96%) dưới dạng bột màu da cam;

¹H NMR: 1,78-1,91 (1H, m), 2,16-2,27 (7H, m), 2,70-2,85 (1H, m), 3,12-3,29 (3H, m), 3,41-3,55 (1H, m), 3,89 (3H, s), 6,57 (1H, s), 6,95 (1H, t), 7,17 (1H, t), 7,46 (1H, d), 8,09 (1H, s), 8,24 (1H, br s), 8,37 (1H, s), 8,50 (1H, d), 8,54 (1H, s), 11,88 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 508,5.

Hợp chất trung gian 95: *N*⁴-[5-clo-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-*N*¹-(2-dimethylamino-ethyl)-5-methoxy-*N*¹-metylbenzen-1,2,4-triamin

Đun hồi lưu hỗn hợp gồm *N*-[5-clo-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-*N*¹-(2-dimethylaminoethyl)-2-methoxy-*N*¹-metyl-5-nitrobenzen-1,4-diamin (hợp chất trung gian 96, 350mg, 0,71mmol), sắt (236mg, 4,23mmol) và NH₄Cl (28,3mg, 0,53mmol) trong etanol (15ml) và nước (5ml) trong thời gian 1,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh và cô

trong chân không. Phần còn lại được nghiền thành bột trong 10% CH₃OH trong CH₂Cl₂ (15ml) trong thời gian 0,25 giờ và sau đó lọc. Phần còn lại được nghiền tiếp thành bột bằng 10% CH₃OH trong CH₂Cl₂ (15ml) và sau đó lọc. Rửa hỗn hợp dịch lọc bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 5% CH₃OH trong CH₂Cl₂ và sau đó 2-5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (159mg, 48%) dưới dạng bột màu vàng;

¹H NMR: 2,18 (6H, s), 2,38 (2H, t), 2,66 (3H, s), 2,91 (2H, t), 3,68 (3H, s), 4,54 (2H, s), 6,77 (1H, s), 6,99-7,10 (2H, m), 7,12-7,22 (1H, m), 7,46 (1H, d), 8,25 (1H, s), 8,30-8,40 (2H, m), 8,49 (1H, d), 11,85 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 466,6.

Hợp chất trung gian 96: *N*-[5-clo-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-*N'*-(2-dimetyl-aminoethyl)-2-metoxyl-*N'*-metyl-5-nitrobenzen-1,4-diamin

Cho *N,N,N'*-trimetyletylendiamin (0,113ml, 0,87mmol) vào huyền phù của 5-clo-*N*-(4-flo-2-metoxyl-5-nitrophenyl)-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 76, 300mg, 0,73mmol) và DIPEA (0,151ml, 0,87mmol) trong DMA (3ml) và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 140°C trong lò vi sóng trong thời gian 0,5 giờ. Tiếp theo, pha loãng hỗn hợp này bằng CH₃OH và hấp thụ lên cột SCX. Cột này được rửa bằng CH₃OH và rửa giải bằng 1:1 amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂. Các phân đoạn thích hợp được cô đặc và tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 2% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (354mg, 98%) dưới dạng bột màu da cam;

¹H NMR: 2,16 (6H, s), 2,52 (2H+DMSO, m), 2,87 (3H, s), 3,30 (2H, t), 3,89 (3H, s), 6,84 (1H, s), 6,97 (1H, t), 7,13-7,23 (1H, m), 7,46 (1H, d), 8,16 (1H, s), 8,23 (1H, br d), 8,40 (1H, s), 8,51 (1H, d), 8,55 (1H, s), 11,89 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 469,5.

Hợp chất trung gian 97: *N'*-[5-clo-4-(1-metylinol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-*N'*-(2-dimetylaminioetyl)-5-metoxyl-*N'*-metylbenzen-1,2,4-triamin

Đun hồi lưu hỗn hợp gồm *N*-[5-clo-4-(1-metylinol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-*N'*-(2-dimetylaminio-etyl)-2-metoxyl-*N'*-metyl-5-nitrobenzen-1,4-diamin (hợp chất trung gian 98, 553mg, 1,08mmol), sắt (363mg, 6,51mmol) và NH₄Cl (43,5mg, 0,81mmol) trong etanol

(23ml) và nước (7,67ml) trong thời gian 1,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh và cô trong chân không. Hoà tan phần cặn tạo ra trong CH_2Cl_2 (100ml) và CH_3OH (10ml) và khuấy hỗn hợp này trong thời gian 0,25 giờ và sau đó lọc. Bã lọc ép được rửa bằng phần CH_2Cl_2 và CH_3OH nữa và hỗn hợp pha hữu cơ được làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra chất rắn. Chất rắn này được hoà tan trong diethyl ete và một lượng nhỏ chất kết tủa màu nâu được loại ra bằng cách lọc. Dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (409mg, 79%) dưới dạng thủy tinh màu nâu;

^1H NMR: (CDCl_3) 2,26 (6H, s), 2,38-2,43 (2H, m), 2,68 (3H, s), 2,94-2,98 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,91 (3H, s), 6,71 (1H, s), 7,26-7,36 (2H, m), 7,40 (1H, d), 7,63 (1H, s), 8,09 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,67 (1H, d); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 480,32.

Hợp chất trung gian 98: *N*-[5-clo-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-*N'*-(2-dimethylaminoethyl)-2-metoxo-*N'*-metyl-5-nitrobenzen-1,4-diamin

Cho *N*¹,*N*¹,*N*²-trimetyletan-1,2-diamin (0,189ml, 1,49mmol) vào huyền phù 5-clo-*N*-(4-flo-2-metoxo-5-nitrophenyl)-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 87, 700mg, 1,24mmol) và DIPEA (0,431ml, 2,48mmol) trong DMA (5ml). Sau đó, gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 0,5 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng với CH_3OH và được hấp thụ lên cột SCX. Cột này được rửa bằng CH_3OH và rửa giải bằng ~1M amoniac hòa tan trong metanol. Các phân đoạn thích hợp được cô đặc và tinh chế tiếp bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (561mg, 89%) dưới dạng dầu màu da cam;

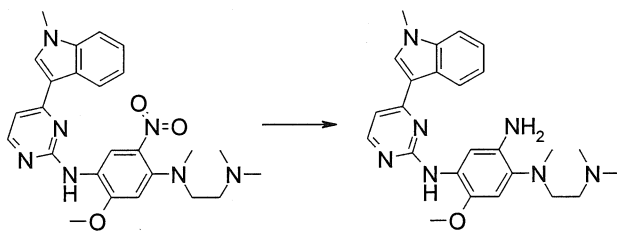
^1H NMR: (CDCl_3) 2,26 (6H, s), 2,53-2,58 (2H, m), 2,88 (3H, s), 3,24-3,28 (2H, m), 3,91 (3H, s), 3,98 (3H, s), 6,68 (1H, s), 7,26-7,3 (1H, m), 7,31-7,4 (2H, m), 7,50 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,47 (1H, d), 9,07 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 510,27.

Hợp chất trung gian 99: 2-{[5-amino-2-metoxo-4-(4-metylpipezazin-1-yl)phenyl]amino}-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-5-carbonitril

Cho N' -[5-clo-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-4-metoxy-6-(4-metylpipezazin-1-yl)benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 74, 268mg, 0,58mmol), kẽm bột (3,78mg, 0,06mmol), tris(đibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (52,9mg, 0,06mmol), đixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin ('XPhos', 55,1mg, 0,12mmol), và đixyano-kẽm (40,7mg, 0,35mmol) vào bình thốt cổ dưới khí N_2 và sau đó cho DMA đã loại khí (3ml) vào. Khuấy huyền phù thu được trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ $95^\circ C$. Tiếp theo pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc và rửa 5 lần bằng nước và sau đó nước muối. Sau đó, dung dịch này được làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Nghiền phần cặn tạo ra bằng dietyl ete và chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng dietyl ete để tạo ra sản phẩm thô. Chất liệu thô này được hoà tan trong CH_2Cl_2/CH_3OH và cô trong chân không trên silic dioxit. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1,5-8% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra chất rắn, chất này được rửa bằng CH_3OH (0,2ml) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (48mg, 18%) chất rắn ở dạng tinh thể màu be;

1H NMR: 2,26 (3H, s), 2,53 (4H, m), 2,91 (4H, s), 3,65 (3H, s), 4,38 (2H, d), 6,74 (1H, s), 6,85 (1H, s), 6,99 (1H, s), 7,19 (1H, s), 7,48 (1H, d), 8,01 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,65 (1H, s), 9,21 (1H, s), 11,97 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 455.

Hợp chất trung gian 100: N' -(2-dimetylaminioetyl)-5-metoxy- N' -metyl- N' -[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,2,4-triamin

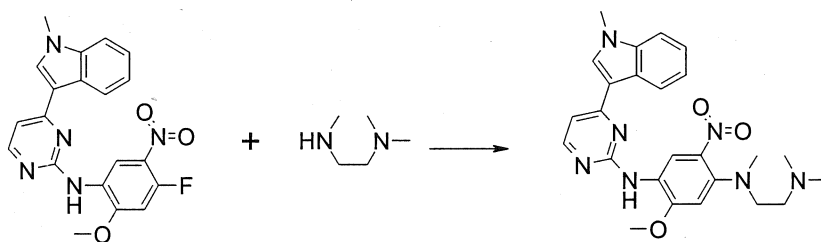


Gia nhiệt hỗn hợp gồm N' -(2-dimetylaminioetyl)-2-metoxy- N' -metyl- N' -[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-5-nitrobenzen-1,4-diamin (hợp chất trung gian 101, 220mg, 0,46mmol), sắt (155mg, 2,78mmol) và NH_4Cl (17,32mg, 0,32mmol) trong etanol (12ml) và nước (4ml) ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Tinh chế hỗn hợp thô này bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX. Rửa giải sản phẩm

mong muốn ra khỏi cột bằng cách sử dụng 7M amoniac hòa tan trong metanol và các phân đoạn thích hợp được kết hợp và cô trong chân không trên silic dioxit. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (175mg, 85%) dưới dạng bột màu be;

^1H NMR: 2,17 (6H, s), 2,36 (2H, t), 2,63 (3H, s), 2,88 (2H, t), 3,74 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,58 (2H, br s), 6,76 (1H, s), 7,12-7,19 (2H, m), 7,21-7,27 (1H, m), 7,48 (1H, s), 7,51 (1H, d), 7,78 (1H, s), 8,27 (1H, d), 8,30 (1H, s), 8,42 (1H, d); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 446,32.

Hợp chất trung gian 101: *N'*-(2-dimethylaminoethyl)-2-metoxi-*N'*-metyl-*N*-[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-5-nitrobenzen-1,4-diamin



Cho *N'*,*N'*,*N'*-trimetyletan-1,2-diamin (80mg, 0,79mmol) vào huyền phù của *N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 129, (chất này có thể được điều chế bằng phương pháp được mô tả cho hợp chất trung gian 87); 350mg, 0,79mmol) và DIPEA (0,342ml, 1,97mmol) trong 2,2,2-trifloetanol (5ml). Gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 1 giờ. Tinh chế hỗn hợp phản ứng đã được làm lạnh này bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX. Rửa giải sản phẩm mong muốn ra khỏi cột bằng cách sử dụng 7M amoniac hòa tan trong metanol và các phân đoạn thích hợp được kết hợp và cô trong chân không trên silic dioxit. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-4% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (230mg, 62%) dưới dạng chất rắn màu da cam;

^1H NMR: 2,16 (6H, s), 2,45-2,49 (2H, t, obscured by đỉnh DMSO), 2,86 (3H, s), 3,26 (2H, t), 3,87 (3H, s), 3,95 (3H, s), 6,85 (1H, s), 7,11 (1H, t), 7,21 (1H, d), 7,25 (1H, t), 7,52 (1H, d), 8,10 (1H, s), 8,31 (1H, d), 8,33 (1H, s), 8,36 (1H, d), 8,62 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 476,40.

Hợp chất trung gian 102: 2-{[5-amino-4-(2-dimethylaminoethyl-methylamino)-2-methoxyphenyl]amino}-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-5-carbonitril

Cho N^4 -[5-clo-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]- N^1 -(2-dimethylaminoethyl)-5-metoxi- N^1 -metylbenzen-1,2,4-triamin (hợp chất trung gian 97, 250mg, 0,52mmol), kẽm (3,41mg, 0,05mmol), tris(đibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (47,7mg, 0,05mmol), đixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin ('XPhos', 49,7mg, 0,10mmol), và đixyano-kẽm (36,7mg, 0,31mmol) vào ống phản ứng dưới khí N_2 và sau đó cho DMA đã loại khí (1,38ml) vào. Khuấy huyền phù thu được trong thời gian 3,5 giờ ở nhiệt độ $95^\circ C$. Tiếp theo pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc và rửa 5 lần bằng nước, và sau đó là nước muối. Sau đó, dung dịch này được làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Hoà tan phần còn lại trong CH_3OH/CH_2Cl_2 và dung dịch này được cho đi qua hộp PL tầng bình lưu SPE-Thiol MP SPE (có thể mua của Polymer Laboratories) trong điều kiện trọng lực. Dung dịch thu được được cô trong chân không và phần còn lại được nghiền thành bột bằng dietyl ete. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng dietyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (80mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. Tinh chế dung dịch hoàn thiện trong nước bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX. Rửa giải sản phẩm mong muốn ra khỏi cột bằng cách sử dụng 7M amoniac hòa tan trong metanol và các phân đoạn tinh khiết được cô trong chân không để tạo ra dầu màu nâu (126mg). Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (94mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. Cả hai mẻ sản phẩm được kết hợp để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (174mg, 71%) dưới dạng chất rắn màu vàng; m/z : $ES^+ MH^+$ 471,33.

Hợp chất trung gian 103: 4-[(3R)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-6-metoxi- N -[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,3-diamin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm (N -{4-[(3R)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-2-metoxi-5-nitrophenyl}-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 104, 360mg, 0,74mmol), sắt (247mg, 4,43mmol) và NH_4Cl (27,6mg, 0,52mmol) trong etanol (12ml) và nước (4ml) ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Tinh chế hỗn hợp thô này bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX. Rửa giải sản phẩm mong

muốn ra khỏi cột bằng cách sử dụng 7M amoniac hòa tan trong metanol và các phân đoạn thích hợp được kết hợp và cô trong chân không trên silic dioxit. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (280mg, 83%) dưới dạng bột màu be;

¹H NMR: 1,69-1,83 (1H, m), 1,97-2,10 (1H, m), 2,18 (6H, s), 2,78-2,87 (1H, m), 2,88-2,98 (2H, m), 3,11 (1H, dd), 3,15-3,22 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,29 (2H, br s), 6,70 (1H, s), 7,1-7,19 (2H, m), 7,21-7,28 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,51 (1H, d), 7,78 (1H, s), 8,25 (1H, d), 8,29 (1H, s), 8,43 (1H, d); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 458,35.

Hợp chất trung gian 104: *N*-[4-[(3*R*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-2-metoxi-5-nitrophenyl]-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-amin

Cho (3*R*)-*N,N*-dimethylpyrrolidin-3-amin (107mg, 0,94mmol) vào huyền phù của *N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 129; (chất này có thể được điều chế bằng phương pháp được mô tả cho hợp chất trung gian 87) , 0,372ml, 2,13mmol) trong 2,2,2-trifloetanol (5ml) và gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 1 giờ. Tinh chế hỗn hợp đã được làm lạnh này bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX. Rửa giải sản phẩm mong muốn ra khỏi cột bằng cách sử dụng 7M amoniac hòa tan trong metanol và các phân đoạn thích hợp được kết hợp và cô trong chân không trên silic dioxit. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-4% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (364mg, 87%) dưới dạng chất rắn màu da cam;

¹H NMR: 1,74-1,87 (1H, m), 2,11-2,22 (1H, m), 2,21 (6H, s), 2,70-2,81 (1H, m), 3,10-3,21 (2H, m), 3,21-3,28 (1H, m), 3,47 (1H, td), 3,87 (3H, s), 3,95 (3H, s), 6,56 (1H, s), 7,10 (1H, t), 7,18 (1H, d), 7,21-7,27 (1H, m), 7,51 (1H, d), 8,07 (1H, s), 8,29 (1H, d), 8,32 (1H, s), 8,36 (1H, d), 8,54 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 488,31.

Hợp chất trung gian 105: *N*^{*t*}-(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)-5-metoxi-*N*^{*t*}-metyl-*N*^{*t*}-(2-morpholin-4-yletyl)benzen-1,2,4-triamin

Cho dung dịch NH₄Cl (28,1mg, 0,53mmol) trong nước (13,00ml) làm một lần vào hỗn hợp được khuấy của *N*-(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)-2-

metoxy-*N'*-methyl-*N'*-(2-morpholin-4-yletyl)-5-nitrobenzen-1,4-diamin (hợp chất trung gian 106, 426mg, 0,75mmol) và sắt (251mg, 4,50mmol) trong etanol (39ml). Khuấy hỗn hợp thu được này ở điều kiện hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Cho sắt (251mg, 4,50mmol) và NH_4Cl (28,1mg, 0,53mmol) nữa vào và khuấy hỗn hợp này ở điều kiện hồi lưu trong 0,5 giờ nữa. Hỗn hợp này được cô trong chân không và phần còn lại được trộn với DMF (5ml) và sau đó tinh chế bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX. Rửa giải sản phẩm mong muốn ra khỏi cột bằng cách sử dụng 7M amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 và các phân đoạn thích hợp được kết hợp và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1,5-7% 2M amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (304mg, 80%) dưới dạng bột màu vàng;

^1H NMR: 2,43 (4H, m), 2,45 (2H, t), 2,68 (3H, s), 2,93 (2H, t), 3,51-3,61 (4H, m), 3,66 (3H, s), 4,73 (2H, s), 6,77 (1H, s), 6,90 (1H, s), 7,12 (1H, m), 7,34 (1H, m), 8,37 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,49 (1H, s), 8,84 (1H, d), 8,95 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 509.

Hợp chất trung gian 106: *N*-(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)-2-metoxy-*N'*-methyl-*N'*-(2-morpholin-4-yletyl)-5-nitrobenzen-1,4-diamin

Hoà tan 5-clo-*N*-(4-flo-2-metoxy-5-nitrophenyl)-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 20, 311mg, 0,75mmol), *N*-methyl-2-morpholinoetanamin (130mg, 0,90mmol) và DIPEA (0,157ml, 0,90mmol) trong DMA (3ml) và gắn kín cho vào ống vi sóng. Gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 140°C trong thời gian 0,75 giờ trong lò vi sóng, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ phòng. Tiếp theo, pha loãng hỗn hợp này bằng CH_3OH và tinh chế bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX và với rửa giải bằng 1:1 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 . Các phân đoạn thích hợp được kết hợp và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (429mg, 106%) dưới dạng chất rắn màu da cam, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm;

^1H NMR: 2,36 (4H, s), 2,54 (2H, m), 2,89 (3H, s), 3,34 (2H, m), 3,49 (4H, m), 3,91 (3H, s), 6,81 (1H, s), 7,15 (1H, m), 7,35 (1H, t), 8,16 (1H, s), 8,45 (2H, m), 8,76 (1H, s), 8,86 (1H, d), 8,96 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 539.

Hợp chất trung gian 107: *N*⁴-(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)-5-metoxi-*N'*-metyl-*N'*-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etyl]benzen-1,2,4-triamin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm *N*-(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)-2-metoxi-*N'*-metyl-*N'*-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etyl]-5-nitrobenzen-1,4-diamin (0,182g, 0,33mmol), sắt (0,110g, 1,98mmol) và NH₄Cl (0,012g, 0,23mmol) trong EtOH (10ml) và nước (3,33ml) ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 1,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, lọc và cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX và với rửa giải bằng 1M amoniac hòa tan trong metanol tạo ra gồm màu nâu (162mg) sau khi cô đặc các phân đoạn thích hợp. Tinh chế thêm bằng FCC, với rửa giải bằng 2-7% 1M amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,148g, 86%) dưới dạng gồm màu vàng;

¹H NMR: (CDCl₃) 2,28 (3H, s), 2,32-2,63 (10H, m), 2,70 (3H, s), 2,98 (2H, t), 3,84 (3H, s), 4,05 (2H, d), 6,71 (1H, s), 6,95 (1H, td), 7,38 (1H, ddd), 7,52 (1H, d), 7,88 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,57 (1H, d), 8,65 (1H, d), 8,93 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 522,57.

Hợp chất trung gian 108: *N*-(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)-2-metoxi-*N'*-metyl-*N'*-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etyl]-5-nitrobenzen-1,4-diamin

Cho DIPEA (0,105ml, 0,60mmol) vào hỗn hợp gồm 5-clo-*N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 20, 0,207g, 0,5mmol) và *N*-metyl-2-(4-metyl piperazin-1-yl)ethanamin (hợp chất trung gian 109, 0,079g, 0,50mmol) trong DMA (5ml). Gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 3 giờ. Cho thêm một phần *N*-metyl-2-(4-metyl piperazin-1-yl)ethanamin (8mg, 0,05mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong 1 giờ nữa trước khi làm nguội xuống nhiệt độ phòng. Sau đó, cô hỗn hợp này trong chân không và hoà tan phần còn lại trong CH₃OH. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX và với rửa giải bằng 1M amoniac hòa tan trong metanol tạo ra chất liệu thô sau khi cô đặc các phân đoạn thích hợp trong chân không. Tinh chế thêm bằng FCC, với rửa giải bằng 2-8% CH₃OH trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,186g, 67%) dưới dạng bột màu da cam;

^1H NMR: (CDCl_3) 2,26 (3H, s), 2,32-2,45 (4H, m), 2,45-2,57 (4H, m), 2,61 (2H, t), 2,89 (3H, s), 3,29 (2H, t), 3,98 (3H, s), 6,65 (1H, s), 6,93-7,00 (1H, m), 7,38 (1H, ddd), 7,44 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,49 (1H, d), 8,55 (1H, d), 8,91 (2H, d); m/z : ES^+ MH^+ 552,59.

Hợp chất trung gian 109: *N*-metyl-2-(4-metylpiperazin-1-yl)ethanamin

Cho từng giọt ethyl carbonocloridat (8,14ml, 85,14mmol) vào *N*-metyl-2-piperazin-1-ylethanamin (5,0g, 38,7mmol) và triethylamin (12,95ml, 92,88mmol) trong THF (40ml) ở nhiệt độ 0°C trong khoảng thời gian 10 phút dưới khí N_2 . Hỗn hợp thu được này được làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong thời gian 2 giờ. Huyền phù màu trắng thu được được lọc, và rửa kỹ bằng THF (2 x 20ml). Dịch lọc được cô trong chân không và hoà tan phần cặn tạo ra trong EtOAc (75ml). Rửa dung dịch này bằng Na_2CO_3 bão hòa (50ml). Sau đó, chiết dung dịch rửa dạng nước bằng EtOAc (50ml). Dung dịch hữu cơ hỗn hợp được làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không để tạo ra thô hợp chất trung gian (10,55g). Chất này được hoà tan trong THF (60ml) và làm lạnh xuống 0°C . Cho từng giọt LiAlH_4 (101ml, 100,6mmol, 1M trong THF) vào dưới khí N_2 . Khuấy hỗn hợp thu được này ở điều kiện hồi lưu qua đêm, sau đó được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và được xử lý liên tiếp (từng giọt) bằng nước (3,8ml), 15% NaOH trong nước (3,8ml) và nước (11,4ml) bằng cách khuấy nhanh. Cho diatomit (XelitTM) và MgSO_4 vào và hỗn hợp này được lọc, rửa bằng EtOAc và dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra dầu không màu (3,35g). Bã lọc được rửa bằng EtOAc (100ml), gia nhiệt đến 70°C và sau đó lọc. Dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra mẻ nữa (1,023g) hợp chất nêu ở đề mục này. Tổng cộng: 4,37g, 72%;

^1H NMR: (CDCl_3) 2,28 (3H, s), 2,33-2,6 (13H, m), 2,67 (2H, t).

Hợp chất trung gian 110: 4-metoxyn-[4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-6-(4-metylpiperazin-1-yl)benzen-1,3-diamin

Đun hồi lưu hỗn hợp gồm *N*-[2-metoxyn-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-5-nitrophenyl]-4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 111, 329mg, 0,69mmol), sắt (233mg, 4,17mmol) và NH_4Cl (26,0mg, 0,49mmol) trong etanol (12ml) và nước (4ml) trong thời gian 3 giờ. Làm nguội hỗn hợp này xuống nhiệt độ phòng và sau đó lọc. Dịch lọc được cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách

sử dụng cột SCX và với rửa giải bằng 0,7M amoniac hòa tan trong metanol tạo ra gồm màu nâu sau khi cô đặc các phân đoạn thích hợp trong chân không. Tinh chế thêm bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (287mg, 93%) dưới dạng gồm màu nâu nhạt;

^1H NMR: (CDCl_3) 2,37 (3H, br s), 2,59 (4H, s), 2,92-2,99 (4H, m), 3,79-3,86 (5H, m), 3,87 (3H, s), 6,71 (1H, s), 7,01 (1H, d), 7,27-7,34 (2H, m), 7,35-7,40 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,78 (1H, s), 8,17 (1H, s), 8,32 (1H, d), 8,47-8,53 (1H, m); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 444,54.

Hợp chất trung gian 111: *N*-[2-metoxi-4-(4-metylpiperazin-1-yl)-5-nitrophenyl]-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-amin

Tạo huyền phù 1-metylpiperazin (89mg, 0,89mmol), *N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 129 (mà có thể được điều chế bằng phương pháp được mô tả cho hợp chất trung gian 87), 350mg, 0,89mmol) và DIPEA (0,186ml, 1,07mmol) trong DMA (6ml) và đóng kín cho vào ống vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 140°C trong thời gian 1 giờ trong lò vi sóng và sau đó làm nguội xuống nhiệt độ phòng. Cho CH_3OH vào và chất rắn màu da cam kết tủa ra khỏi dung dịch. Chất rắn này được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng CH_3OH và sau đó diethyl ete. Chất rắn này sau đó được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (339mg, 80%) dưới dạng chất rắn màu da cam;

^1H NMR: 2,26 (3H, s), 3,06-3,11 (4H, m), 3,88 (3H, s), 3,99 (3H, s), 6,86 (1H, s), 7,13 (1H, t), 7,23-7,29 (2H, m), 7,53 (1H, d), 8,10 (1H, s), 8,32-8,38 (3H, m), 8,81 (1H, s); (các tín hiệu cho 4 proton không phát hiện được và có thể bị che khuất bởi đỉnh DMSO); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 474,56.

Hợp chất trung gian 112: *N*-[5-clo-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-6-metoxibenzen-1,3-diamin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm 5-clo-*N*-[4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-2-metoxi-5-nitrophenyl]-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 113, 285mg, 0,56mmol), sắt (188mg, 3,37mmol) và NH_4Cl (22,51mg, 0,42mmol) trong etanol (9ml)

và nước (3ml) ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh và lọc qua diatomit (XelitTM). Dịch lọc được cô trong chân không và phần cặn tạo ra được hoà tan trong CH₂Cl₂. Dung dịch này được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1-20% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (263mg, 98%) dưới dạng màng rắn màu nâu;

¹H NMR: (CDCl₃) 2,21 (6H, s), 3,08-3,18 (1H, m), 3,30 (2H, br s), 3,58 (2H, t), 3,86 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,93 (2H, t), 6,38 (1H, s), 7,2-7,42 (3H, m, bị che khuất một phần bởi tín hiệu clorofom), 7,50 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,63 (1H, d); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 478.

Hợp chất trung gian 113: 5-clo-*N*-[4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-2-metoxi-5-nitrophenyl]-4-(1-metylinol-3-yl)pyrimidin-2-amin

Cho DIPEA (0,408ml, 2,33mmol) vào hỗn hợp gồm 5-clo-*N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-(1-metylinol-3-yl)pyrimidin-2-amin. 0,8 toluen-4-sulfonic axit muối (hợp chất trung gian 87, 330mg, 0,58mmol) trong DMA (3ml). Sau đó cho thêm *N,N*-dimethylazetidin-3-amin dihydroclorua (hợp chất trung gian 26, 121mg, 0,70mmol) làm một lần. Gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 0,5 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp này được làm nguội và pha loãng bằng CH₃OH và được hấp thụ lên cột SCX. Cột này được rửa bằng CH₃OH và rửa giải bằng 1:1 amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂. Các phân đoạn thích hợp được cô trong chân không. Tinh chế thêm bằng FCC, với rửa giải bằng 1-10% CH₃OH trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (295mg, 100%) dưới dạng gồm màu nâu;

¹H NMR: (CDCl₃) 2,18 (6H, s), 3,13-3,24 (1H, m), 3,67-3,75 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,96 (3H, s), 4,13 (2H, t), 6,04 (1H, s), 7,21-7,29 (1H, m, bị che khuất một phần bởi tín hiệu clorofom), 7,29-7,41 (3H, m), 8,22 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,46 (1H, d), 9,05 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 508.

Hợp chất trung gian 114: 4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-6-metoxi-*N*-[5-metyl-4-(1-metylinol-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,3-diamin

Đun hồi lưu hỗn hợp gồm *N*-[4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-2-metoxi-5-nitrophenyl]-5-metyl-4-(1-metylinol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 115, 210mg, 0,43mmol), sắt (144mg, 2,58mmol) và NH_4Cl (16,13mg, 0,30mmol) trong etanol (6ml) và nước (2ml) for 2 giờ. Hỗn hợp thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX và với rửa giải bằng 7M amoniac hòa tan trong metanol. Các phân đoạn thích hợp được kết hợp và cô trong chân không trên silic dioxit. Tinh chế thêm bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra bột màu nâu sau khi cô đặc các phân đoạn thích hợp trong chân không. Tinh chế thêm bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX và với rửa giải bằng 7M amoniac hòa tan trong metanol tạo ra chất liệu mà được cô trong chân không trên silic dioxit. Tinh chế thêm bằng FCC, với rửa giải bằng 0-4% CH_3OH trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (135mg, 69%) dưới dạng bột màu nâu;

$^1\text{H NMR}$: 2,11 (6H, s), 2,35 (3H, s), 3,04 (1H, p), 3,44 (2H, t), 3,89 (3H, s), 3,92 (2H, s), 3,9-3,97 (2H, m), 6,28 (1H, s), 7,12 (1H, dd), 7,2-7,26 (1H, m), 7,28 (1H, s), 7,48 (1H, d), 7,55 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,43 (1H, d); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 458,31.

Hợp chất trung gian 115: *N*-[4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-2-metoxi-5-nitrophenyl]-5-metyl-4-(1-metylinol-3-yl)pyrimidin-2-amin

Cho *N,N*-dimethylazetidin-3-amin (hợp chất trung gian 26, 113mg, 0,65mmol) vào huyền phù của *N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-5-metyl-4-(1-metylinol-3-yl)-pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 79, 250mg, 0,61mmol) và DIPEA (0,374ml, 2,15mmol) trong 2,2,2-trifloetanol (5ml). Gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 1 giờ. Tinh chế hỗn hợp đã được làm lạnh này bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX và với rửa giải bằng 7M amoniac hòa tan trong metanol. Các phân đoạn thích hợp được kết hợp và cô trong chân không trên silic dioxit. Tinh chế thêm bằng FCC, với rửa giải bằng 0-4% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (213mg, 71%) dưới dạng bột màu da cam;

$^1\text{H NMR}$: 2,13 (6H, s), 2,37 (3H, s), 3,09-3,16 (1H, m), 3,72 (2H, dd), 3,89 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4-4,08 (2H, m), 6,27 (1H, s), 7,04 (1H, t), 7,20-7,26 (1H, m), 7,49 (1H,

d), 7,90 (1H, s), 8,03 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,35 (1H, d), 8,46 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 488,63.

Hợp chất trung gian 116: 4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-6-metoxý-*N*-[4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,3-diamin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm *N*-[4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-2-metoxý-5-nitrophenyl]-4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 117, 160mg, 0,34mmol), sắt (113mg, 2,03mmol) và NH_4Cl (13,56mg, 0,25mmol) trong etanol (5ml) và nước (1,67ml) ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Tinh chế hỗn hợp đã được làm lạnh này bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX và với rửa giải bằng 1:1 7M amoniác hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 . Các phân đoạn thích hợp được kết hợp và cô trong chân không. Tinh chế thêm bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% 7N amoniác hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (120mg, 80%) dưới dạng gồm màu nâu; m/z : $ES^+ MH^+$ 444,61.

Hợp chất trung gian 117: *N*-[4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-2-metoxý-5-nitrophenyl]-4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-amin

Cho *N,N*-dimetylazetidin-3-amin dihydroclorua (hợp chất trung gian 26, 79mg, 0,46mmol) vào huyền phù của *N*-(4-flo-2-metoxý-5-nitrophenyl)-4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 129 (mà có thể được điều chế bằng phương pháp được mô tả cho hợp chất trung gian 87), 150mg, 0,38mmol) và DIPEA (0,264ml, 1,53mmol) trong 2,2,2-trifloetanol (3ml). Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 140°C trong lò vi sóng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX (50g) và với rửa giải bằng 1:1 7M amoniác hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 . Cô đặc các phân đoạn thích hợp trong chân không tạo ra chất rắn màu đỏ gạch. Chất rắn này được tạo huyền phù trong CH_3OH và chất rắn này được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng CH_3OH (10ml) và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (160mg, 89%) dưới dạng chất rắn màu đỏ; m/z : $ES^+ MH^+$ 474,61.

Hợp chất trung gian 118: *N*-[5-clo-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-6-metoxýbenzen-1,3-diamin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm 5-clo-*N*-[4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-2-metoxi-5-nitrophenyl]-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 119, 347mg, 0,70mmol), sắt (235mg, 4,22mmol) và NH₄Cl (26,3mg, 0,49mmol) trong etanol (9ml) và nước (3ml) ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 1 giờ. Sau đó, tinh chế hỗn hợp này bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX và với rửa giải bằng 7M amoniac hòa tan trong metanol. Các phân đoạn thích hợp được kết hợp và cô trong chân không trên silic dioxit. Tinh chế thêm bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% 7M amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (323mg, 99%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt;

¹H NMR: 2,12 (6H, s), 3,06 (1H, p), 3,48 (2H, t), 3,68 (3H, s), 3,92-4,02 (4H, m), 6,28 (1H, s), 6,91 (1H, s), 7,04 (1H, dd), 7,12-7,19 (1H, m), 7,44 (1H, d), 8,14 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,46 (1H, s), 11,77 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 464,21.

Hợp chất trung gian 119: 5-clo-*N*-[4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-2-metoxi-5-nitrophenyl]-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin

Cho *N,N*-dimethylazetidin-3-amin (hợp chất trung gian 26, 144mg, 0,83mmol) vào huyền phù của 5-clo-*N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 76, 312mg, 0,75mmol) và DIPEA (0,460ml, 2,64mmol) trong 2,2,2-trifloetanol (5ml). Gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp đã được làm lạnh này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX và với rửa giải bằng 7M amoniac hòa tan trong metanol. Các phân đoạn thích hợp được kết hợp và cô trong chân không trên silic dioxit. Tinh chế thêm bằng FCC, với rửa giải bằng 0-4% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (347mg, 93%) dưới dạng chất rắn màu da cam sau khi nghiền bằng dietyl ete;

¹H NMR: 2,14 (6H, s), 3,09-3,18 (1H, m), 3,76 (2H, dd), 3,89 (3H, s), 4,01-4,11 (2H, m), 6,28 (1H, s), 6,98 (1H, t), 7,13-7,20 (1H, m), 7,46 (1H, d), 8,15 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,37 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,49 (1H, s), 11,84 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 494,16.

Hợp chất trung gian 120: 2-(5-amino-4-[(3*R*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-2-metoxi-phenyl)amino)-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-5-carbonitril

Khuấy hỗn hợp gồm *N*-(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)-4-[(3*R*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-6-metoxybenzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 18, 250mg, 0,52mmol), kẽm xyanua (36,8mg, 0,31mmol), kẽm bột (3,41mg, 0,05mmol) và 2-(đixyclohexylphosphino)-2',4',6'-tri-*i*-propyl-1,1'-biphenyl ('XPhos' 49,8mg, 0,10mmol) trong DMA (2ml) và sục khí N₂ trong thời gian 0,25 giờ. Sau đó, cho thêm tris(đibenzyliden-axeton)dipaladi(0) (47,8mg, 0,05mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 95°C trong thời gian 2 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp đã được làm lạnh này được hấp thụ lên cột SCX, rửa bằng CH₃OH và rửa giải bằng dung dịch 7M amoniac hòa tan trong metanol. Các phân đoạn thích hợp được kết hợp và cô trong chân không. Phần cặn tạo ra được tạo huyền phù trong CH₃OH sau đó lọc hỗn hợp này. Chất rắn gom được được làm khô trên phễu lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (160mg, 65%) dưới dạng bột màu nâu vàng nhạt;

¹H NMR: (100°C) 1,78-1,92 (1H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,26 (6H, s), 2,95-3,02 (1H, m), 3,02-3,07 (1H, m), 3,07-3,13 (1H, m), 3,16-3,27 (2H, m), 3,68 (3H, s), 6,74 (1H, s), 6,95 (1H, s), 7,13 (1H, td), 7,33-7,43 (1H, m), 8,37 (1H, d), 8,64 (1H, s), 8,77 (1H, dt), 8,84 (1H, s), 8,91 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 470,60.

Hợp chất trung gian 121 : 2-{[5-amino-4-(2-dimethylaminoethyl-methylamino)-2-metoxyphenyl]amino}-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-5-carbonitril

Tạo huyền phù *N*^{*l*}-(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)-*N*^{*l*}-(2-dimethylaminoethyl)-5-metoxy-*N*^{*l*}-methylbenzen-1,2,4-triamin (hợp chất trung gian 33, 120mg, 0,26mmol), đixyano-kẽm (18,11mg, 0,15mmol), đixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (24,50mg, 0,05mmol), tris(đibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (23,5mg, 0,03mmol) và kẽm bột (1,681mg, 0,03mmol) trong DMA đã loại khí (1,1ml) và được đóng kín vào vào ống vi sóng. Sau đó, gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 95°C trong thời gian 1 giờ trong lò vi sóng. Hỗn hợp đã được làm lạnh này sau đó được pha loãng bằng EtOAc (50ml) và rửa bằng NaHCO₃ bão hòa (20ml), nước (20ml), và nước muối bão hòa (10ml). Tiếp theo, cô dung dịch hữu cơ này trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-20% CH₃OH trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (36mg, 31%) dưới dạng gồm màu vàng;

^1H NMR: (CDCl_3) 2,41 (6H, s), 2,60 (2H, s), 2,72 (3H, s), 3,07 (2H, t), 3,86 (3H, s), 6,72 (1H, s), 7,02 (1H, t), 7,41-7,53 (1H, m), 7,80 (2H, d), 8,60 (2H, d), 8,70 (1H, d), 9,09 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 458,30.

Hợp chất trung gian 122: 2-{[5-amino-4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-2-methoxy-phenyl]amino}-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-5-carbonitril

Cho *N*-(5-clo-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)-4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-6-methoxybenzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 24, 297mg, 0,64mmol), tris(đibenzyliden-axeton)dipaladi(0) (14,62mg, 0,02mmol), 2-(đixyclohexylphosphino)-2',4',6'-tri-*i*-propyl-1,1'-biphenyl ('XPhos', 30,5mg, 0,06mmol), và đixyano-kẽm (45,0mg, 0,38mmol) vào lò ống vi sóng dưới khí N_2 . Sau đó, cho thêm poly(metylhydrosiloxan) (12mg, 0,06mmol) trong DMA đã loại khí (1,92ml). Tiếp theo, gia nhiệt hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 2 giờ trong lò vi sóng. Nạp hỗn hợp thô này lên cột SCX. Sục cột này bằng nước tiếp đó là $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Rửa giải sản phẩm mong muốn ra khỏi cột bằng cách sử dụng 7M amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 và các phân đoạn tinh khiết được kết hợp và cô trong chân không. Hoà tan phần còn lại trong $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ và được cho đi qua hộp PL tầng bình lưu SPE-Thiol MP SPE (có thể có được từ Polymer Laboratories) trong điều kiện trọng lực. Dung dịch thu được được cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% CH_3OH trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (139mg, 48%) dưới dạng chất rắn màu nâu sau khi nghiền bằng dietyl ete;

^1H NMR: (100°C) 2,18 (6H, s), 3,17 (1H, t), 3,60 (2H, t), 3,69 (3H, s), 3,87 (2H, br s), 4,00 (2H, t), 6,32 (1H, s), 6,86 (1H, s), 7,11 (1H, t), 7,34-7,46 (1H, m), 8,34 (1H, d), 8,61 (1H, s), 8,72 (1H, br s), 8,76 (1H, d), 8,90 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 456,23.

Hợp chất trung gian 123: 4-[(3*aR*,6*aR*)-5-metyl-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahydropyrol[3,4-*b*]pyrrol-1-yl]-6-methoxy-*N*-[4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,3-diamin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm *N*-[4-[(3*aR*,6*aR*)-5-metyl-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahydropyrol[3,4-*b*]pyrrol-1-yl]-2-methoxy-5-nitrophenyl]-4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 124, 256mg, 0,51mmol), sắt bột (172mg,

3,07mmol) và NH_4Cl (19,19mg, 0,36mmol) trong ethanol (3ml) và nước (1ml) ở điều kiện hồi lưu trong thời gian 18 giờ. Sau đó, tinh chế hỗn hợp thô này bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX. Rửa giải sản phẩm mong muốn ra khỏi cột bằng cách sử dụng 7M amoniac hòa tan trong metanol và cô trong chân không. Tinh chế thêm bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (198mg, 82%) dưới dạng bột màu vàng;

^1H NMR (CDCl_3) 1,78 (1H, td), 2,07-2,13 (1H, m), 2,15 (1H, dd), 2,29 (3H, s), 2,47 (1H, dd), 2,57-2,65 (2H, m), 2,82-2,95 (2H, m), 3,45 (1H, dt), 3,85 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,07 (1H, ddd), 6,74 (1H, s), 7,01 (1H, d), 7,27-7,35 (2H, m), 7,38 (1H, dd), 7,55 (1H, s), 7,79 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,33 (1H, d), 8,45-8,52 (1H, m); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 470,29.

Hợp chất trung gian 124: *N*-[4-[(3*aR*,6*aR*)-5-metyl-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahydropyrol[3,4-*b*]pyrrol-1-yl]-2-metoxi-5-nitrophenyl]-4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-amin

Cho DIPEA (0,411ml, 2,36mmol) vào huyền phù của *N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 129, 425mg, 0,94mmol) và (3*aR*,6*aR*)-5-metyl-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahydro-1*H*-pyrrol[3,4-*b*]pyrrol (hợp chất trung gian 37, 250mg, 1,98mmol) trong 2,2,2-trifloetanol (4ml). Gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 1 giờ. Tiếp theo, tinh chế hỗn hợp đã được làm lạnh này bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX. Rửa giải sản phẩm mong muốn ra khỏi cột bằng cách sử dụng 7M amoniac hòa tan trong metanol và cô trong chân không. Tinh chế thêm bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất không tinh khiết nêu ở tiêu đề (396mg, 84%) dưới dạng chất rắn màu da cam/màu đỏ. Chất rắn này được hoà tan trong lượng tối thiểu CH_2Cl_2 và dung dịch thu được được nghiền bằng metanol. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (272mg, 58%) dưới dạng chất rắn màu đỏ, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm;

^1H NMR: 1,86 (1H, dd), 1,94-2,06 (1H, m), 2,12 (3H, s), 2,23 (1H, dd), 2,36-2,45 (2H, m), 2,52-2,58 (1H, m) bị che khuất một phần bởi đỉnh DMSO, 2,91-3,04 (1H, m), 3,18 (1H, t), 3,49 (1H, td), 3,87 (3H, s), 3,95 (3H, s), 4,40 (1H, t), 6,61 (1H, s), 7,11 (1H,

t), 7,18 (1H, d), 7,24 (1H, t), 7,51 (1H, d), 8,02 (1H, s), 8,27-8,31 (2H, m), 8,34 (1H, d), 8,51 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 500,17.

Hợp chất trung gian 125: N^1 -(2-dimethylaminoethyl)-5-metoxý- N^1 -metyl- N^4 -[4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,2,4-triamin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm N' -(2-dimethylaminoethyl)-2-metoxý- N' -metyl-5-nitro- N -[4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,4-diamin (hợp chất trung gian 126, 3,7g, 7,93mmol), sắt (2,66g, 47,58mmol) và NH_4Cl (0,318g, 5,95mmol) trong etanol (120ml) và nước (40ml) ở điều kiện hồi lưu trong thời gian 2,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh, lọc và cô đặc. Chất rắn được nghiền thành bột trong 5% CH_3OH/CH_2Cl_2 (100ml) trong thời gian 15 phút và sau đó lọc. Dịch lọc được kết hợp thành hỗn hợp phản ứng được lọc cô đặc, rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-2,5% 7N amoniác hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,50g, 72%) dưới dạng gồm màu nâu;

1H NMR ($CDCl_3$): 1,90-1,99 (2H, m), 2,04-2,13 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,37-2,42 (2H, m), 2,67 (3H, s), 2,92-2,98 (2H, m), 3,25 (2H, t), 3,83 (3H, s), 4,00 (2H, s), 4,21 (2H, t), 6,70 (1H, s), 6,79 (1H, d), 7,48 (1H, s), 7,97 (2H, d), 8,30 (1H, d); m/z : $ES^+ MH^+$ 437,39.

Hợp chất trung gian 126: N' -(2-dimethylaminoethyl)-2-metoxý- N' -metyl-5-nitro- N -[4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,4-diamin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm N -(4-flo-2-metoxý-5-nitrophenyl)-4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 127, 3,0g, 7,81mmol), N,N',N' -trimetyletan-1,2-diamin (1,190ml, 9,37mmol) và DIPEA (1,620ml, 9,37mmol) trong DMA (45ml) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh và hấp thụ lên cột SCX, rửa bằng MeOH và rửa giải bằng amoniác hòa tan trong metanol. Cô đặc các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn trong chân không và phần còn lại thu được được hoà tan trong EtOAc. Dung dịch này được rửa hai lần bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (3,70g, 102%) dưới dạng dầu màu da cam;

^1H NMR (CDCl_3): 1,90-1,98 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,51-2,60 (2H, m), 2,87 (3H, s), 3,21-3,30 (4H, m), 3,96 (3H, s), 4,20 (2H, t), 6,67 (1H, s), 6,88 (1H, d), 7,43 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,31 (1H, d), 9,00 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 467,63.

Hợp chất trung gian 127: *N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amin

Khuấy hỗn hợp gồm 3-(2-clopyrimidin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin (hợp chất trung gian 128, 3,6857g, 15,70mmol), 4-flo-2-metoxi-5-nitroanilin (hợp chất trung gian 23, 2,92g, 15,70mmol) và hydrat của axit *p*-toluensulfonic (3,29g, 17,28mmol) trong 2-pentanol (100ml) ở nhiệt độ 85°C trong khí quyển N_2 trong thời gian 1,5 giờ. Sau đó, cô hỗn hợp này trong chân không và phần còn lại thu được được hoà tan trong CH_2Cl_2 (250ml). Dung dịch này được rửa bằng NaHCO_3 bão hòa (2 x 100ml), nước (100ml), và nước muối bão hòa (100ml). Dung dịch hữu cơ này được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-10% CH_3OH trong CH_2Cl_2 tạo ra chất rắn màu da cam. Chất liệu này được nghiền bằng CH_3OH để tạo ra chất rắn, chất rắn này được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,26g, 37%) dưới dạng chất rắn màu vàng;

^1H NMR: 1,75-1,86 (2H, m), 1,92-2,04 (2H, m), 3,09 (2H, t), 4,02 (3H, s), 4,12 (2H, t), 7,13 (1H, d), 7,35 (1H, d), 8,14 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,42 (1H, d), 9,02 (1H, d); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 385.

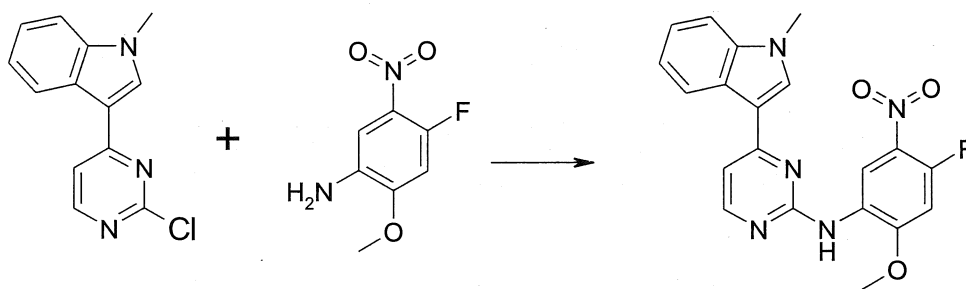
Hợp chất trung gian 128: 3-(2-clopyrimidin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin

Cho bis(di-*tert*-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphin)điclopaladi(II) (1,284g, 1,81mmol) làm một lần vào 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin (9g, 36,27mmol), 2,4-điclopyrimidin (5,40g, 36,27mmol) và dung dịch 2M Na_2CO_3 (39,9ml, 79,80mmol) trong dimetoxietan (250ml) trong khí quyển N_2 . Khuấy hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 4 giờ và sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ phòng. Sau đó, cô hỗn hợp này trong chân không và hoà tan phần còn lại trong CH_2Cl_2 (500ml). Dung dịch này được rửa bằng nước (200ml) và sau đó là nước muối bão hòa (200ml). Cô dung dịch hữu cơ này trong chân

không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-10% CH₃OH trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (7,91g, 93%) dưới dạng dầu màu da cam, dầu này hóa rắn khi để yên;

¹H NMR: 1,86 (2H, dt), 1,93–2,00 (2H, m), 3,11 (2H, t), 4,13 (2H, t), 7,68 (1H, d), 8,18 (1H, s), 8,57 (1H, d); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 235.

Hợp chất trung gian 129: *N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-amin



Cho hydrat của axit *p*-toluensulfonic (22,73g, 119,5mmol) làm một lần vào hỗn hợp gồm 3-(2-clopyrimidin-4-yl)-1-metylindol (hợp chất trung gian 130, 24,27g, 99,58mmol) và 4-flo-2-metoxi-5-nitroanilin (hợp chất trung gian 23, 18,54g, 99,58mmol) trong 2-pentanol (500ml). Khuấy hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ 105°C trong thời gian 2,5 giờ. và sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ phòng. Gôm chất kết tủa thu được bằng cách lọc, rửa bằng 2-pentanol (50ml) và sấy khô trong chân không để tạo ra một phần sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng. Dịch lọc được làm nguội và gôm chất kết tủa thu được bằng cách lọc và rửa bằng 2-pentanol (10ml). Hai phần sản phẩm được kết hợp và nghiền thành bột bằng CH₃CN để tạo ra chất rắn, chất rắn này được thu gom bằng cách lọc và sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (37,4g, 95%) dưới dạng chất rắn màu vàng;

¹H NMR: 3,92 (3H, s), 4,01 (3H, s), 7,13 (1H, dd), 7,27-7,36 (1H, m), 7,40-7,51 (2H, m), 7,59 (1H, d), 8,26 (1H, t), 8,35 (1H, d), 8,61 (1H, s), 8,85 (1H, d), 9,46 (1H, s); *m/z*: ES⁻ M⁻ 392.

Hợp chất trung gian 130: 3-(2-clopyrimidin-4-yl)-1-metylindol

Cho NaH (1,707g, 42,68mmol, 40% hệ phân tán trong dầu khoáng) thành các phần nhỏ vào hỗn hợp được làm lạnh (0°C) của 3-(2-clopyrimidin-4-yl)-1*H*-indol (hợp chất trung gian 131, 8,168g, 35,57mmol) trong THF (250ml). Khuấy hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 0,5 giờ và sau đó cho CH₃I (2,67ml, 42,68mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong 3 giờ nữa. Dập tắt phản ứng này bằng cách thêm NaHCO₃ bão hòa (25ml). Tiếp theo pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (100ml), và dung dịch thu được được rửa bằng NaHCO₃ bão hòa (50ml), nước (50ml) và nước muối bão hòa (50ml). Sau đó, cô dung dịch hữu cơ này trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-20% CH₃OH trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (8,35g, 96%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt;

¹H NMR: 3,90 (3H, s), 7,30 (2H, pd), 7,54-7,60 (1H, m), 7,82 (1H, d), 8,38-8,44 (1H, m), 8,49 (1H, s), 8,53 (1H, d); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 244.

Hợp chất trung gian 130: 3-(2-clopyrimidin-4-yl)-1-metylindol (Phương pháp tổng hợp thay thế)

Cho từng phần AlCl₃ (197g, 1,477mol) vào dung dịch chứa 2,4-điclo-pyrimidin (200g, 1342mmol) trong dimetoxietan (2 lít) đồng thời duy trì nhiệt độ thấp hơn 30°C, và khuấy hỗn hợp này trong thời gian 10 phút. Sau đó, cho thêm 1-metylindol (0,172 lít, 1,342mol) vào và gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ và sau đó để lạnh qua đêm. Sau đó, rót hỗn hợp này vào nước có khuấy (20 lít) và sau đó khuấy trong 1 giờ nữa. Tiếp theo, lọc hỗn hợp này và rửa chất rắn thu được bằng nước (3 lít). Sau đó, làm khô chất rắn này bằng không khí trong thời gian 16 giờ, để tạo ra chất rắn màu hồng (315g). Sau đó, khuấy chất rắn này trong dòng hồi lưu CH₃CN (6,3 lít) trong thời gian 1,5 giờ ở thời điểm đo cho nước (630ml) vào. Tiếp theo, hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ phòng và khuấy trong thời gian 18 giờ. Sau đó khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 0,5 giờ, tiếp theo thu gom chất rắn thu được bằng cách lọc. Tiếp theo, chất rắn này được rửa bằng 10% CH₃CN/nước lạnh (2 x 1l) và sau đó làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (220g, 67%) dưới dạng chất rắn như kem.

Hợp chất trung gian 131: 3-(2-clopyrimidin-4-yl)-1*H*-indol

Cho từng giọt CH_3MgBr (3M trong diethyl ete, 22,68ml, 68,03mmol) trong khoảng thời gian 10 phút vào dung dịch đã được khuấy chứa 1*H*-indol (7,97g, 68,03mmol) trong 1,2-đicloetan (250ml) ở nhiệt độ 0°C trong khí quyển N_2 . Dung dịch thu được được khuấy trong 15 phút và sau đó cho làm một lần 2,4-điclopyrimidin (15,00g, 100,69mmol) vào. Dung dịch thu được được làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 16 giờ nữa. Dập tắt phản ứng này bằng cách thêm CH_3OH (25ml), sau đó hỗn hợp này được cô trong chân không và hấp thụ lên silic dioxit. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-20% CH_3OH trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (7,17g, 46%) dưới dạng chất rắn màu vàng;

^1H NMR: 7,20-7,28 (2H, m), 7,49-7,53 (1H, m), 7,91 (1H, d), 8,42 (1H, dd), 8,50 (1H, d), 8,53 (1H, d), 12,06 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 230.

Hợp chất trung gian 132: 4-[(3*aR*,6*aR*)-5-metyl-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahydropyrol[3,4-*b*]-pyrol-1-yl]-6-metoxi-*N*-[4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)-pyrimidin-2-yl]benzen-1,3-diamin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm *N*-{4-[(3*aR*,6*aR*)-5-metyl-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahydropyrol[3,4-*b*]pyrol-1-yl]-2-metoxi-5-nitrophenyl}-4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 133, 400mg, 0,82mmol), sắt (273mg, 4,89mmol) và NH_4Cl (30,5mg, 0,57mmol) trong etanol (12ml) và nước (4ml) ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 4 giờ và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tinh chế một phần bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX, với rửa giải bằng 7M amoniac hòa tan trong metanol tạo ra chất liệu thô, chất này được cô trong chân không trên silic dioxit. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra sản phẩm không tinh khiết dưới dạng gôm màu nâu. Tinh chế thêm bằng FCC, với rửa giải bằng 0-2% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (123mg, 33%) dưới dạng gôm màu nâu; m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 461,26.

Hợp chất trung gian 133: *N*-{4-[(3*aR*,6*aR*)-5-metyl-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahydropyrol[3,4-*b*]-pyrol-1-yl]-2-metoxi-5-nitrophenyl}-4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amin

Cho DIPEA (0,583ml, 3,35mmol) vào huyền phù của *N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 127, 515mg, 1,34mmol) và (3*aR*,6*aR*)-5-metyl-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahydro-1*H*-pyrolo[3,4-*b*]pyrol (hợp chất trung gian 37, 186mg, 1,47mmol) trong 2,2,2-trifloetanol (5ml) và gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được tinh chế một phần bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX, với rửa giải bằng 7M amoniac hòa tan trong metanol, và sau đó cô trong chân không trên silic dioxit. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (400mg, 61%) dưới dạng bột màu da cam/màu đỏ;

¹H NMR (CDCl₃): 1,87 (1H, dd), 1,90-1,98 (2H, m), 2,03-2,14 (3H, m), 2,20 (3H, s), 2,28 (1H, dd), 2,45 (2H, ddd), 2,60-2,67 (1H, m), 2,97-3,07 (1H, m), 3,18-3,34 (3H, m), 3,48-3,58 (1H, m), 3,96 (3H, s), 4,20 (2H, t), 4,40 (1H, ddd), 6,43 (1H, s), 6,86 (1H, d), 7,35 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,92 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 491,15.

Hợp chất trung gian 134: 4-[(3*R*)-3-dimetylaminopyrrolidin-1-yl]-6-metoxi-*N*-[4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,3-diamin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm *N*-{4-[(3*R*)-3-dimetylaminopyrrolidin-1-yl]-2-metoxi-5-nitrophenyl}-4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 135, 198,7mg, 0,42mmol), sắt (139mg, 2,49mmol) và NH₄Cl (15,6mg, 0,29mmol) trong etanol (15ml) và nước (5ml) ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, lọc và cô trong chân không. Tinh chế một phần bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX, với rửa giải bằng 0,7M amoniac hòa tan trong metanol tạo ra chất liệu thô dưới dạng gồm màu vàng. Tinh chế thêm bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (159mg, 85%) dưới dạng bột màu nâu;

¹H NMR (CDCl₃): 1,83-1,97 (3H, m), 2,05-2,17 (3H, m), 2,29 (6H, s), 2,83-2,91 (1H, m), 2,98-3,08 (2H, m), 3,15-3,20 (2H, m), 3,24 (2H, t), 3,69 (2H, s), 3,83 (3H, s),

4,20 (2H, t), 6,69 (1H, s), 6,78 (1H, d), 7,45 (1H, s), 7,97 (2H, d), 8,29 (1H, d); m/z : ES^+ MH^+ 449,65.

Hợp chất trung gian 135: *N*-{4-[(3*R*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-2-metoxi-5-nitrophenyl}-4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amin

Tạo huyền phù (3*R*)-*N,N*-dimethylpyrrolidin-3-amin (64mg, 0,56mmol), *N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 127, 267mg, 0,53mmol) và DIPEA (0,186ml, 1,07mmol) trong DMA (2ml), được đóng kín vào vào ống vi sóng và sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ 140°C trong thời gian 1 giờ trong lò phản ứng vi sóng. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được tinh chế một phần bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX. Cột này trước tiên được rửa bằng CH_3OH và sau đó rửa giải bằng 0,7M amoniac hòa tan trong metanol. Làm sạch các phân đoạn được cô trong chân không để tạo ra chất liệu thô dưới dạng gồm màu da cam. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (201mg, 79%) dưới dạng gồm màu da cam;

1H NMR ($CDCl_3$): 1,89-1,98 (3H, m), 2,05-2,12 (2H, m), 2,16-2,23 (1H, m), 2,30 (6H, s), 2,78-2,87 (1H, m), 3,14-3,37 (5H, m), 3,54 (1H, td), 3,96 (3H, s), 4,20 (2H, t), 6,34 (1H, s), 6,85 (1H, d), 7,33 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,95 (1H, s); m/z : ES^+ MH^+ 479,60.

Hợp chất trung gian 136: 4-metoxi-6-(1-metyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl)-*N'*-[4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,3-diamin

Cho 1,1 bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi diclorua (16,7mg, 0,03mmol) vào dung dịch chứa 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (139mg, 0,62mmol), 4-bromo-6-metoxi-*N*-[4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 137, 215mg, 0,52mmol), và K_3PO_4 (220mg, 1,04mmol) trong 1,4-dioxan (6ml) và nước (1,5ml, đã loại khí trong thời gian 20 phút trước khi sử dụng). Sau đó, gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ và tiếp theo cô trong chân không. Phần cặn tạo ra được hoà tan trong EtOAc và rửa dung dịch này ba lần bằng nước, sau đó bằng

nước muối. Tiếp theo, dung dịch này được làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-10% amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (160mg, 72%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt sau khi nghiền bằng diethyl ete;

$^1\text{H NMR}$: 1,79-1,87 (2H, m), 1,96-2,03 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,34-2,40 (2H, m), 2,58 (2H, t), 2,98-3,02 (2H, m), 3,15 (2H, t), 3,75 (3H, s), 4,12 (2H, t), 4,32 (2H, br s), 5,67-5,71 (1H, m), 6,60 (1H, s), 7,01 (1H, d), 7,58 (1H, s), 7,69 (1H, s), 8,09 (1H, s), 8,32 (1H, d); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 432,72.

Hợp chất trung gian 137: 4-bromo-6-metoxý-*N*-[4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]-pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,3-diamin

Gia nhiệt *N*-(4-bromo-2-metoxý-5-nitrophenyl)-4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 138, 944mg, 2,12mmol), sắt (710mg, 12,7mmol) và NH_4Cl (85mg, 1,59mmol) trong etanol (40ml) và nước (13ml) ở điều kiện hồi lưu trong thời gian 1,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh và lọc. Phần còn lại được nghiền thành bột trong 10% CH_3OH trong CH_2Cl_2 (30ml) trong thời gian 15 phút và sau đó được lọc. Phần còn lại được nghiền tiếp thành bột bằng 10% CH_3OH trong CH_2Cl_2 (30ml) và lọc. Hỗn hợp dịch lọc được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% CH_3OH trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (814mg, 92%) dưới dạng chất rắn màu nâu sau khi nghiền bằng diethyl ete;

$^1\text{H NMR}$: 1,80-1,87 (2H, m), 1,96-2,03 (2H, m), 3,13 (2H, t), 3,77 (3H, s), 4,12 (2H, t), 4,82 (2H, s), 7,02 (1H, s), 7,05 (1H, d), 7,75 (1H, s), 7,77 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,34 (1H, d); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 415/417.

Hợp chất trung gian 138: *N*-(4-bromo-2-metoxý-5-nitrophenyl)-4-(4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amin

Gia nhiệt dung dịch chứa 3-(2-clopyrimidin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin (hợp chất trung gian 128, 0,893g, 3,80mmol), *p*-toluen sulphonic monohydrat của axit (1,034g, 5,43mmol) và 4-bromo-2-metoxý-5-nitroanilin (hợp chất trung gian 4,

0,895g, 3,62mmol) in 2-pentanol (35ml) ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 16 giờ trong khí quyển N₂. Sau đó, hỗn hợp này được để nguội, và cô trong chân không. Nghiền phần cặn tạo ra trong CH₃CN cho đến khi tạo ra chất kết tủa màu vàng. Chất rắn này được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng diethyl ete. Sau đó, hoà tan chất rắn trong 10% CH₃OH trong CH₂Cl₂ và dung dịch thu được rửa hai lần bằng NaHCO₃ bão hòa, sau đó bằng nước. Dung dịch này sau đó được làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không. Nghiền phần cặn tạo ra bằng CH₃CN, thu được chất rắn được gom bằng cách lọc, rửa bằng diethyl ete, và sau đó làm khô trong không khí để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,946g, 59%) dưới dạng chất rắn màu vàng;

¹H NMR: 1,80-1,87 (2H, m), 1,96-2,03 (2H, m), 3,11 (2H, t), 4,04 (3H, s), 4,13 (2H, t), 7,17 (1H, d), 7,50 (1H, s), 8,13 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,45 (1H, d), 9,10 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 445/447.

Hợp chất trung gian 139: 4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-6-metoxi-*N*-[4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,3-diamin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm *N*-[4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-2-metoxi-5-nitrophenyl]-4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 140, 130mg, 0,28mmol), sắt (94mg, 1,68mmol) và NH₄Cl (10,48mg, 0,20mmol) trong ethanol (12ml) và nước (4ml) ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2,5 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, lọc và cô trong chân không. Tinh chế một phần bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX, với rửa giải bằng 0,7M amoniac hòa tan trong metanol tạo ra chất liệu thô dưới dạng gồm màu nâu. Tinh chế thêm bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (111mg, 91%) dưới dạng gồm màu nâu;

¹H NMR (CDCl₃): 1,90-1,98 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,20 (6H, s), 3,08-3,16 (1H, m), 3,23 (2H, t), 3,35 (1H, s), 3,56 (2H, t), 3,84 (3H, s), 3,93 (2H, dd), 4,20 (2H, t), 6,37 (1H, s), 6,76 (1H, d), 7,35 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,28 (1H, d); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 435,58.

Hợp chất trung gian 140: *N*-[4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-2-metoxi-5-nitrophenyl]-4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amin

Đậy kín *N,N*-dimethylazetidin-3-amin dihydroclorua (hợp chất trung gian 26, 109mg, 0,63mmol), *N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 127, 300mg, 0,60mmol), DIPEA (0,386ml, 2,22mmol) và DMA (4ml) trong ống vi sóng và gia nhiệt đến nhiệt độ 140°C trong thời gian 1 giờ trong lò phản ứng vi sóng. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ phòng, tinh chế một phần hỗn hợp này bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX. Cột này được rửa trước tiên bằng CH₃OH và sau đó rửa giải sản phẩm mong muốn ra khỏi cột bằng cách sử dụng 0,7M amoniac hòa tan trong metanol. Các phân đoạn sạch được cô trong chân không để tạo ra gồm màu da cam. Tinh chế thêm bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (140mg, 50%) dưới dạng chất rắn màu da cam;

¹H NMR (CDCl₃): 1,90-1,98 (2H, m), 2,05-2,12 (2H, m), 2,20 (6H, s), 3,15-3,23 (1H, m), 3,28 (2H, t), 3,69 (2H, dd), 3,96 (3H, s), 4,18 (4H, dt), 6,03 (1H, s), 6,87 (1H, d), 7,35 (1H, s), 7,97 (1H, s), 8,31 (1H, d), 9,02 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 465,61.

Hợp chất trung gian 141: 4-metoxi-6-(8-metyl-2,8-diazaspiro[3.4]octan-2-yl)-*N'*-[4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,3-diamin

Đun hồi lưu *N*-[2-metoxi-4-(8-metyl-2,8-diazaspiro[3.4]octan-2-yl)-5-nitrophenyl]-4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 142, 320mg, 0,65mmol), sắt (219mg, 3,91mmol) và NH₄Cl (26,2mg, 0,49mmol) trong etanol (18ml) và nước (6ml) for 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh, lọc và cô trong chân không. Nghiền phần cặn tạo ra trong 10% CH₃OH trong CH₂Cl₂ (15ml) trong thời gian 15 phút và sau đó lọc hỗn hợp này. Phần còn lại được nghiền lại thành bột bằng 10% CH₃OH trong CH₂Cl₂ (15ml) và sau đó lọc hỗn hợp này. Hỗn hợp dịch lọc này được rửa bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 2% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (251mg, 84%) dưới dạng gồm màu nâu, chất này kết tinh khi đứng yên;

¹H NMR: 1,64-1,76 (2H, m), 1,75-1,87 (2H, m), 1,91-2,03 (2H, m), 2,08 (2H, dd), 2,39 (3H, s), 2,63 (2H, t), 3,06 (2H, t), 3,56 (2H, d), 3,72 (3H, s), 3,82 (2H, d), 4,01

(2H, s), 4,10 (2H, t), 6,25 (1H, s), 6,91 (1H, d), 7,21 (1H, s), 7,67 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,23 (1H, d); m/z : $ES^+ MH^+$ 461,37.

Hợp chất trung gian 142: *N*-[2-metoxi-4-(8-metyl-2,8-diazaspiro[3.4]octan-2-yl)-5-nitrophenyl]-4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amin

Gia nhiệt *N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 127, 300mg, 0,78mmol), 8-metyl-2,8-diazaspiro[3.4]octan (hợp chất trung gian 47, 118mg, 0,94mmol) và DIPEA (0,162ml, 0,94mmol) đến nhiệt độ 100°C trong DMA (4ml) trong thời gian 1,75 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được hấp thụ lên cột SCX, tiếp theo rửa cột này bằng CH₃OH và sau đó rửa giải bằng 1:1 7M amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂. Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 2,5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (321mg, 84%) dưới dạng bột màu da cam;

¹H NMR: 1,62-1,74 (2H, m), 1,74-1,85 (2H, m), 1,91-2,00 (2H, m), 2,00-2,06 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,65 (2H, t), 3,03 (2H, t), 3,71 (2H, d), 3,95 (3H, s), 4,04-4,15 (4H, m), 6,27 (1H, s), 7,01 (1H, d), 8,01 (1H, s), 8,09 (1H, s), 8,33 (1H, d), 8,54 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 491,6.

Hợp chất trung gian 143: 4-metoxi-6-(1-metyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl)-*N'*-[4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,3-diamin

Cho 1,1 bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi diclorua (16,74mg, 0,03mmol) vào dung dịch chứa 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (139mg, 0,62mmol), 4-bromo-6-metoxi-*N*-[4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,3-diamin (hợp chất trung gian 144, 220mg, 0,52mmol), và K₃PO₄ (220mg, 1,04mmol) trong 1,4-dioxan (6ml) và nước (1,5ml, đã loại khí trong thời gian 20 phút trước khi sử dụng). Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ và sau đó cô trong chân không. Hoà tan phần cặn tạo ra trong EtOAc. Dung dịch này được rửa bằng nước (x3), nước muối, và sau đó được làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-10% amoniac hòa tan trong metanol trong

CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (191mg, 84%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt sau khi nghiền bằng diethyl ete;

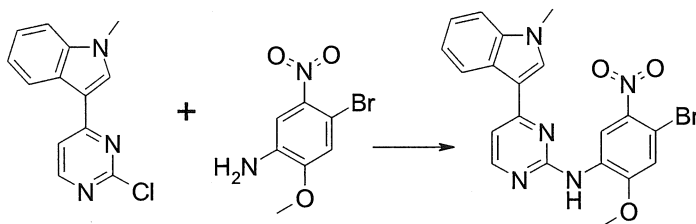
$^1\text{H NMR}$: 2,31 (3H, s), 2,37-2,43 (2H, m), 2,61 (2H, t), 3,01-3,04 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,37 (2H, br s), 5,70-5,73 (1H, m), 6,63 (1H, s), 7,18-7,22 (2H, m), 7,25-7,29 (1H, m), 7,54 (1H, d), 7,63 (1H, s), 7,81 (1H, s), 8,31 (1H, d), 8,34 (1H, s), 8,46 (1H, d); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 441,57.

Hợp chất trung gian 144: 4-bromo-6-metoxi-*N*-[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-benzen-1,3-diamin

Đun hồi lưu *N*-(4-bromo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 145, 1,074g, 2,36mmol), sắt (0,792g, 14,19mmol) và NH_4Cl (95mg, 1,77mmol) trong etanol (39ml) và nước (13ml) trong thời gian 1,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh và cô trong chân không. Nghiền phần cặn tạo ra trong 10% CH_3OH trong CH_2Cl_2 (30ml) trong thời gian 15 phút và sau đó lọc hỗn hợp này. Phần còn lại được nghiền tiếp thành bột bằng 10% CH_3OH trong CH_2Cl_2 (30ml) và sau đó lọc hỗn hợp này. Hỗn hợp dịch lọc được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,937g, 93%) dưới dạng bột như kem;

$^1\text{H NMR}$: 3,79 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,86 (2H, s), 7,06 (1H, s), 7,18-7,30 (3H, m), 7,54 (1H, d), 7,83 (1H, s), 7,87 (1H, s), 8,33 (1H, d), 8,35 (1H, s), 8,43 (1H, d); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 424/426.

Hợp chất trung gian 145: *N*-(4-bromo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-amin



Gia nhiệt dung dịch chứa 3-(2-clopyrimidin-4-yl)-1-metylindol (hợp chất trung gian 130, 0,829g, 3,40mmol), monohydrat của axit *p*-toluen sulphonic (0,924g,

4,86mmol) và 4-bromo-2-metoxi-5-nitroanilin (hợp chất trung gian 4, 0,8g, 3,24mmol) ở nhiệt độ hồi lưu trong 2-pentanol (32ml) trong khí quyển N₂ trong thời gian 18 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được để nguội, và tiếp theo cô trong chân không. Nghiền phần cặn tạo ra bằng CH₃CN cho đến khi tạo ra chất kết tủa màu vàng. Chất rắn này được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng diethyl ete. Chất rắn được tạo huyền phù trong 10% CH₃OH trong CH₂Cl₂ và rửa bằng NaHCO₃ bão hoà trong nước (2x) tiếp đó là nước. Sau đó, cô dung dịch hữu cơ này trong chân không, và nghiền phần cặn tạo ra trong CH₃CN/nước. Hỗn hợp này sau đó được lọc, và chất rắn gom được rửa bằng CH₃CN tiếp đó là diethyl ete và sau đó được làm khô trong không khí để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,082g, 74%) dưới dạng chất rắn màu vàng;

¹H NMR: 3,90 (3H, s), 4,05 (3H, s), 7,15-7,21 (1H, m), 7,26-7,31 (1H, m), 7,36 (1H, d), 7,52 (1H, s), 7,56 (1H, d), 8,34 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,40-8,45 (2H, m), 9,20 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 454/456.

Hợp chất trung gian 146: 4-metoxi-6-(8-metyl-2,8-diazaspiro[3.4]octan-2-yl)-*N'*-[4-(1-metylinol-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,3-diamin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm *N*-[2-metoxi-4-(8-metyl-2,8-diazaspiro[3.4]octan-2-yl)-5-nitrophenyl]-4-(1-metylinol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 147, 200mg, 0,40mmol), sắt (134mg, 2,40mmol) và NH₄Cl (16mg, 0,30mmol), etanol (18ml) và nước (6ml) ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 1 giờ sau đó để nguội hỗn hợp này. Hỗn hợp này sau đó được lọc và cô trong chân không. Nghiền phần cặn tạo ra trong 10% CH₃OH trong CH₂Cl₂ (15ml) trong thời gian 15 phút và hỗn hợp này sau đó được lọc. Phần còn lại được nghiền tiếp thành bột bằng 10% CH₃OH trong CH₂Cl₂ (15ml) và sau đó lọc hỗn hợp này. Hỗn hợp dịch lọc được rửa bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 2% 7N amoniác hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (144mg, 77%) dưới dạng bột màu xanh lá cây sẫm;

¹H NMR: 1,66-1,80 (2H, m), 2,06-2,16 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,66 (2H, t), 3,59 (2H, d), 3,75 (3H, s), 3,83-3,91 (5H, m), 4,01 (2H, s), 6,30 (1H, s), 7,09 (1H, d), 7,16 (1H,

t), 7,21-7,28 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,51 (1H, d), 7,70 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,26 (1H, s), 8,43 (1H, d); m/z : $ES^+ MH^+$ 470,7.

Hợp chất trung gian 147: *N*-[2-metoxi-4-(8-metyl-2,8-diazaspiro[3.4]octan-2-yl)-5-nitrophenyl]-4-(1-metylinol-3-yl)pyrimidin-2-amin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm *N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-(1-metylinol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 129, 300mg, 0,76mmol), 8-metyl-2,8-diazaspiro[3.4]octan (hợp chất trung gian 47, 115mg, 0,92mmol), DIPEA (0,158ml, 0,92mmol) và DMA (4ml) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được hấp thụ lên cột SCX, và rửa cột này bằng CH_3OH . Tiếp theo, rửa giải cột này bằng 1:1 amoniac trong metanoic trong CH_2Cl_2 và các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1,5% CH_3OH trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (209mg, 55%) dưới dạng chất rắn màu da cam;

1H NMR: 1,71 (2H, dt), 2,00-2,10 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,67 (2H, t), 3,74 (2H, d), 3,88 (3H, s), 3,96 (3H, s), 4,11 (2H, d), 6,31 (1H, s), 7,12 (1H, t), 7,20 (1H, d), 7,25 (1H, dd), 7,52 (1H, d), 8,02 (1H, s), 8,28-8,34 (2H, m), 8,36 (1H, d), 8,63 (1H, s); m/z : $ES^+ MH^+$ 500,6.

Hợp chất trung gian 148: 4-[(3*S*)-3-dimetylaminopyrrolidin-1-yl]-6-metoxi-*N*-[4-(1-metylinol-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,3-diamin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm *N*-[4-[(3*S*)-3-dimetylaminopyrrolidin-1-yl]-2-metoxi-5-nitrophenyl]-4-(1-metylinol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 149, 230mg, 0,47mmol), sắt (158mg, 2,83mmol), NH_4Cl (17,7mg, 0,33mmol), etanol (9ml) và nước (3ml) ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 50 phút. Phản ứng này được đánh giá là không hoàn toàn nên cho thêm sắt (158mg, 2,83mmol) và NH_4Cl (17,7mg, 0,33mmol) nữa vào và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ hồi lưu trong 0,5 giờ nữa. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được lọc và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1,5-7% 7M amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (187mg, 87%) dưới dạng bột màu xám;

^1H NMR: 1,78 (1H, m), 2,06 (1H, m), 2,20 (6H, s), 2,86 (1H, d), 2,90-3,01 (2H, m), 3,12 (1H, m), 3,15-3,23 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,27 (2H, s), 6,72 (1H, s), 7,14 (1H, d), 7,15-7,21 (1H, m), 7,22-7,34 (1H, m), 7,50 (1H, s), 7,52 (1H, d), 7,74 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,43 (1H, d); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 458,75.

Hợp chất trung gian 149: *N*-{4-[(3*S*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-2-metox-5-nitrophenyl}-4-(1-metylinol-3-yl)pyrimidin-2-amin

Hoà tan *N*-(4-flo-2-metox-5-nitrophenyl)-4-(1-metylinol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 129, 295mg, 0,75mmol), ((3*S*)-*N,N*-dimetylpyrrolidin-3-amin (103mg, 0,90mmol) và DIPEA (0,196ml, 1,13mmol) trong DMA (3ml) và đóng kín vào vào ống vi sóng. Gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 100°C trong thời gian 45 phút trong lò phản ứng vi sóng, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ phòng, pha loãng bằng CH_3OH và hấp thụ lên cột SCX. Cột này được rửa bằng CH_3OH và sau đó rửa giải bằng 1:1 amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 . Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 2-7% amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (235mg, 64%) dưới dạng chất rắn màu đỏ;

^1H NMR: 1,83 (1H, m), 2,17 (1H, m), 2,22 (6H, s), 2,72-2,86 (1H, m), 3,17 (2H, m), 3,26 (1H, m), 3,47 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,97 (3H, s), 6,58 (1H, s), 7,12 (1H, t), 7,19 (1H, d), 7,21-7,31 (1H, m), 7,52 (1H, d), 8,01 (1H, s), 8,23-8,33 (2H, m), 8,36 (1H, d), 8,58 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 488,35.

Hợp chất trung gian 150: 4-metox-6-(1-metyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl)-*N'*-(4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)benzen-1,3-diamin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm *N*-[2-metox-4-(1-metyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl)-5-nitrophenyl]-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 151, 285mg, 0,56mmol), sắt (188mg, 3,36mmol), NH_4Cl (21mg, 0,39mmol) etanol (10,5ml) và nước (3,5ml) ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 1,5 giờ. Phản ứng này được đánh giá là không hoàn toàn nên cho thêm NH_4Cl (21mg, 0,39mmol) và sắt (188mg, 3,36mmol) nữa vào và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ hồi lưu trong 1,5 giờ nữa. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được lọc và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 2-10%

7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (183mg, 69%) dưới dạng gồm màu da cam chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm;

$^1\text{H NMR}$: 2,30 (3H, s), 2,36-2,45 (2H, m), 2,60 (2H, t), 2,98-3,06 (2H, m), 3,74 (3H, s), 4,34 (2H, s), 5,73 (1H, s), 6,64 (1H, s), 7,09 (1H, m), 7,26 (1H, d), 7,38-7,49 (2H, m), 8,00 (1H, s), 8,35 (1H, d), 8,58 (1H, d), 8,80 (2H, m); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 427.

Hợp chất trung gian 151: *N*-[2-metoxi-4-(1-metyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl)-5-nitrophenyl]-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin

Gia nhiệt dung dịch chứa 3-(2-clopyrimidin-4-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin (hợp chất trung gian 152, 256mg, 1,00mmol), *p*-toluen sulphonic monohydrat của axit (271mg, 1,43mmol) và 2-metoxi-4-(1-metyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl)-5-nitroanilin (hợp chất trung gian 3, 250mg, 0,95mmol) và 2-pentanol (12ml) ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 4 giờ trong khí quyển N_2 . Sau đó, cô hỗn hợp này trong chân không và hoà tan phần còn lại trong CH_3OH . Dung dịch này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX, với rửa giải bằng 7M amoniac hòa tan trong metanol. Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được cô trong chân không để tạo ra phần còn lại, mà được hoà tan trong DMF nóng (10ml). Dung dịch này được lọc và cô trong chân không để tạo ra gồm mà được nghiền bằng CH_3CN (10ml) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (285mg, 66%) dưới dạng bột màu vàng;

$^1\text{H NMR}$: 2,36 (5H, s), 2,67 (2H, s), 3,07 (2H, s), 4,02 (3H, s), 5,66 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,12 (1H, t), 7,41 (1H, m), 7,45 (1H, m), 8,45 (2H, t), 8,59 (1H, d), 8,83 (2H, t), 8,90 (1H, s); m/z : $\text{ES}^- \text{M-H}^-$ 456.

Hợp chất trung gian 152: 3-(2-clopyrimidin-4-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin

Cho K_2CO_3 (5,18g, 37,50mmol) cho vào 1-aminopyridini iodua (4,50g, 20,25mmol) và (*E*)-2-clo-4-(2-etoxyvinyl)pyrimidin (hợp chất trung gian 153, 2,77g, 15mmol) trong DMF (20ml) ở nhiệt độ 25°C. Khuấy huyền phù màu xanh sẫm thu được ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 15 giờ (màu huyết đậm), và sau đó được gia nhiệt đến nhiệt độ 110°C trong thời gian 2 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được cho vào nước

(100ml) và chất rắn màu nâu thu được được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô bằng cách hút. Dịch lọc nước được chiết bằng EtOAc (2 x 100ml) và dung dịch hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước (100ml x 4) và nước muối bão hoà (50ml). Dung dịch này sau đó được làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Phần cặn tạo ra được kết hợp chất rắn màu nâu được gom trước đây, và được hoà tan trong THF (100ml). Dung dịch này được lọc qua tấm silic dioxit 30 g. Cô đặc dung môi rửa giải và rửa phần cặn tạo ra bằng -70°C CH_3OH để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,274g, 37%) dưới dạng chất rắn ở dạng tinh thể màu be;

^1H NMR: 7,19 (1H, m), 7,65 (1H, m), 7,95 (1H, d), 8,49 (1H, m), 8,61 (1H, d), 8,85-8,91 (1H, m), 8,92 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 231.

Hợp chất trung gian 153: 4-[(3R)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-6-metoxi-*N*-(4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)benzen-1,3-diamin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm *N*-[4-[(3R)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-2-metoxi-5-nitrophenyl]-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 154, 440mg, 0,93mmol), sắt (311mg, 5,56mmol), NH_4Cl (37,2mg, 0,70mmol), etanol (15ml) và nước (5ml) ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 1,5 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được cô trong chân không. Nghiền phần cặn tạo ra trong 10% CH_3OH trong CH_2Cl_2 (20ml) trong thời gian 15 phút và sau đó lọc. Phần còn lại được nghiền tiếp thành bột bằng 10% CH_3OH trong CH_2Cl_2 (10ml) và sau đó lọc. Hỗn hợp dịch lọc được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-10% amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (339mg, 82%) dưới dạng chất rắn màu vàng sau khi nghiền bằng dietyl ete;

^1H NMR: 1,73-1,83 (1H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,20 (6H, s), 2,81-2,90 (1H, m), 2,92-3,00 (2H, m), 3,11-3,16 (1H, m), 3,17-3,24 (1H, m), 3,73 (3H, s), 4,28 (2H, br s), 6,71 (1H, s), 7,07 (1H, td), 7,20 (1H, d), 7,27 (1H, s), 7,37-7,42 (1H, m), 7,97 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,53 (1H, d), 8,76 (1H, s), 8,79 (1H, d); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 445,33.

Hợp chất trung gian 154: *N*-[4-[(3R)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-2-metoxi-5-nitrophenyl]-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin

Cho (3*R*)-*N,N*-dimethylpyrrolidin-3-amin (0,166ml, 1,31mmol) vào huyền phù của *N*-(4-flo-2-metoxy-5-nitrophenyl)-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 155, 415mg, 1,09mmol) và DIPEA (0,227ml, 1,31mmol) trong DMA (3,2ml) và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 1 giờ. Việc tinh chế một phần được thực hiện bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX, với rửa giải bằng 7M amoniac hòa tan trong metanol. Các phân đoạn sạch được kết hợp và cô đặc. Tinh chế thêm bằng FCC, với rửa giải bằng 0-7% CH₃OH trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (443mg, 86%) dưới dạng chất rắn màu da cam;

¹H NMR: 1,77-1,88 (1H, m), 2,13-2,20 (1H, m), 2,23 (6H, s), 2,75-2,84 (1H, m), 3,14-3,26 (3H, m), 3,43-3,51 (1H, m), 3,96 (3H, s), 6,58 (1H, s), 7,08 (1H, td), 7,27 (1H, d), 7,34-7,39 (1H, m), 8,24 (1H, s), 8,35 (1H, d), 8,40 (1H, s), 8,49 (1H, d), 8,78 (1H, s), 8,80 (1H, d); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 475,31.

Hợp chất trung gian 155: *N*-(4-flo-2-metoxy-5-nitrophenyl)-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm 3-(2-clopyrimidin-4-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin (hợp chất trung gian 152, 1,476g, 6,40mmol), 4-flo-2-metoxy-5-nitroanilin (hợp chất trung gian 23, 1,310g, 7,04mmol), monohydrat của axit *p*-toluensulfonic (1,339g, 7,04mmol) và 2-pentanol (45ml) ở nhiệt độ 125°C trong thời gian 22 giờ. Sau khi làm nguội, lọc hỗn hợp này. Chất rắn này được rửa bằng CH₃OH, dietyl ete và sau đó làm khô trên phễu lọc để tạo ra chất rắn màu nâu. Hoà tan chất rắn này trong CH₂Cl₂ và dung dịch này được rửa bằng NaHCO₃ bão hòa (x3), nước và nước muối, sau đó làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không. Nghiền phần cặn tạo ra trong CH₃CN sôi và sau đó để nguội. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong không khí để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,29g, 53%) dưới dạng chất rắn màu nâu;

¹H NMR: 4,03 (3H, s), 7,11 (1H, td), 7,37 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,43-7,48 (1H, m), 8,45 (1H, d), 8,51 (1H, s), 8,58 (1H, d), 8,82-8,84 (2H, m), 9,00 (1H, d); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 381,54.

Hợp chất trung gian 156: 4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-6-metoxy-*N*-(4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)benzen-1,3-diamin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm *N*-[4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-2-metoxi-5-nitrophenyl]-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 157, 355mg, 0,77mmol), sắt (258mg, 4,63mmol), NH_4Cl (30,9mg, 0,58mmol), etanol (12,6ml) và nước (4,2ml) ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 1,5 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được cô trong chân không. Nghiền phần cặn tạo ra trong 10% CH_3OH trong CH_2Cl_2 (20ml) trong thời gian 15 phút và sau đó lọc hỗn hợp này. Phần còn lại được nghiền tiếp thành bột bằng 10% CH_3OH trong CH_2Cl_2 (20ml) và sau đó lọc. Hỗn hợp dịch lọc này được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-10% amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (249mg, 75%) dưới dạng chất rắn màu nâu sau khi nghiền bằng dietyl ete;

^1H NMR: 2,12 (6H, s), 3,02-3,09 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,71 (3H, s), 3,98 (2H, t), 4,04 (2H, br s), 6,28 (1H, s), 7,05 (1H, td), 7,09 (1H, s), 7,16 (1H, d), 7,36-7,41 (1H, m), 7,93 (1H, s), 8,27 (1H, d), 8,48 (1H, d), 8,74 (1H, s), 8,77 (1H, d); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 431,35.

Hợp chất trung gian 157: *N*-[4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-2-metoxi-5-nitrophenyl]-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin

Cho *N,N*-dimethylazetidin-3-amin dihydroclorua (hợp chất trung gian 26, 227mg, 1,31mmol) vào huyền phù của *N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 155, 415mg, 1,09mmol) và DIPEA (0,755ml, 4,36mmol) trong DMA (3,2ml) và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 1 giờ.

Hỗn hợp này được tinh chế một phần bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX và với rửa giải bằng 7M amoniac hòa tan trong metanol. Các phân đoạn sạch được kết hợp và cô trong chân không. Tinh chế thêm bằng FCC, với rửa giải bằng 0-7% CH_3OH trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (360mg, 72%) dưới dạng chất rắn màu da cam;

^1H NMR: 2,15 (6H, s), 3,12-3,19 (1H, m), 3,74-3,78 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,04-4,09 (2H, m), 6,29 (1H, s), 7,08 (1H, td), 7,28 (1H, d), 7,36-7,41 (1H, m), 8,26 (1H, s), 8,35 (1H, d), 8,45-8,49 (2H, m), 8,78 (1H, s), 8,80 (1H, d); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 461,33.

Hợp chất trung gian 158: *N'*-(2-dimethylaminoethyl)-5-metoxi-*N'*-metyl-*N'*-(4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)benzen-1,2,4-triamin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm *N'*-(2-dimethylaminoethyl)-2-metoxi-*N'*-metyl-5-nitro-*N'*-(4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)benzen-1,4-diamin (hợp chất trung gian 159, 440mg, 0,95mmol), sắt (319mg, 5,71mmol), NH₄Cl (38,2mg, 0,71mmol), etanol (15ml) và nước (5ml) ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 1,5 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được cô trong chân không. Nghiền phần cặn tạo ra trong 10% CH₃OH trong CH₂Cl₂ (20ml) trong thời gian 15 phút và sau đó lọc hỗn hợp này. Phần còn lại được nghiền tiếp thành bột bằng 10% CH₃OH trong CH₂Cl₂ (20ml) và sau đó lọc. Hỗn hợp dịch lọc được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-10% amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (321mg, 78 %) dưới dạng gồm màu nâu sau khi nghiền bằng dietyl ete;

¹H NMR: 2,18 (6H, s), 2,37 (2H, t), 2,65 (3H, s), 2,91 (2H, t), 3,72 (3H, s), 4,57 (2H, br s), 6,77 (1H, s), 7,07 (1H, td), 7,22 (1H, d), 7,29 (1H, s), 7,37-7,42 (1H, m), 7,97 (1H, s), 8,31 (1H, d), 8,52 (1H, d), 8,76 (1H, s), 8,77-8,80 (1H, m); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 433,36.

Hợp chất trung gian 159: *N'*-(2-dimethylaminoethyl)-2-metoxi-*N'*-metyl-5-nitro-*N'*-(4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)benzen-1,4-diamin

Cho *N'*,*N'*,*N'*-trimetyletan-1,2-diamin (138mg, 1,35mmol) vào huyền phù của *N'*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 155, 428mg, 1,13mmol) và DIPEA (0,234ml, 1,35mmol) trong DMA (3,3ml), và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 1,5 giờ. Tinh chế một phần được thực hiện bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX và với rửa giải bằng 7M amoniac hòa tan trong metanol. Các phân đoạn sạch được kết hợp và cô trong chân không. Tinh chế thêm bằng FCC, với rửa giải bằng 0-10% CH₃OH trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (444mg, 85%) dưới dạng dầu màu da cam;

¹H NMR: 2,18 (6H, s), 2,50-2,53 (2H, m), 2,87 (3H, s), 3,26-3,30 (2H, m), 3,95 (3H, s), 6,86 (1H, s), 7,09 (1H, td), 7,30 (1H, d), 7,35-7,40 (1H, m), 8,27 (1H, s), 8,37 (1H, d), 8,47-8,51 (2H, m), 8,79 (1H, s), 8,79-8,82 (1H, m); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 463,33.

Hợp chất trung gian 160: 4-[(3a*R*,6a*R*)-5-metyl-2,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-*b*]-pyrrol-1-yl]-6-metoxi-*N*-(4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)benzen-1,3-diamin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm *N*-[4-[(3a*R*,6a*R*)-5-metyl-2,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-*b*]pyrrol-1-yl]-2-metoxi-5-nitrophenyl]-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 161, 190mg, 0,39mmol), sắt (131mg, 2,34mmol), NH₄Cl (14,62mg, 0,27mmol), ethanol (6ml) và nước (2ml) ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 4 giờ và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tinh chế một phần được thực hiện bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX và với rửa giải bằng 7N amoniac hòa tan trong metanol. Sau đó, cô các phân đoạn thích hợp trong chân không trên silic dioxit. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra chất liệu không tinh khiết. Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp và tinh chế tiếp bằng FCC, với rửa giải bằng 0-2,5% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (100mg, 56%); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 457,21.

Hợp chất trung gian 161: *N*-[4-[(3a*R*,6a*R*)-5-metyl-2,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-*b*]-pyrrol-1-yl]-2-metoxi-5-nitrophenyl]-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin

Cho DIPEA (0,343ml, 1,97mmol) vào huyền phù của *N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 155, 300mg, 0,79mmol) và (3a*R*,6a*R*)-5-metyl-2,3,3a,4,6,6a-hexahydro-1*H*-pyrrol[3,4-*b*]pyrrol (hợp chất trung gian 37, 109mg, 0,87mmol) trong 2,2,2-trifloetanol (5ml) và gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được tinh chế một phần bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX và với rửa giải bằng 7M amoniac hòa tan trong metanol. Sau đó, cô các phân đoạn thích hợp trong chân không trên silic dioxit. Tinh chế thêm bằng FCC, với rửa giải bằng 0-4% 7N amoniac hòa tan trong metanol trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (198mg, 52%) là chất rắn hơi không tinh khiết màu da cam/màu đỏ chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm;

^1H NMR (CDCl_3): 1,89 (1H, dd), 2,06-2,18 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,31 (1H, dd), 2,47 (2H, ddd), 2,65 (1H, t), 2,99-3,10 (1H, m), 3,26 (1H, t), 3,51-3,60 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,39-4,46 (1H, m), 6,46 (1H, s), 6,93 (1H, td), 7,04 (1H, d), 7,38 (1H, s), 7,43 (1H, ddd), 8,36 (1H, d), 8,46 (1H, s), 8,52 (1H, m), 8,58 (1H, m), 8,98 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 487,15.

Hợp chất trung gian 162: 4-metoxi-6-(8-metyl-2,8-diazaspiro[3.4]octan-2-yl)-*N'*-(4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)benzen-1,3-diamin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm *N*-[2-metoxi-4-(8-metyl-2,8-diazaspiro[3.4]octan-2-yl)-5-nitrophenyl]-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 163, 404mg, 0,83mmol), sắt (278mg, 4,98mmol), NH_4Cl (33,3mg, 0,62mmol), etanol (15ml) và nước (5ml) ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 1,5 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được lọc và phần còn lại được rửa bằng 1:10 $\text{CH}_3\text{OH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20ml). Cô hỗn hợp dịch lọc này trong chân không trên silic dioxit. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 1-10% amoniac hòa tan trong metanol trong CH_2Cl_2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (338mg, 89%) dưới dạng chất rắn màu vàng;

^1H NMR: 1,72 (2H, dt), 2,11 (2H, dd), 2,42 (3H, s), 2,66 (2H, t), 3,63 (2H, d), 3,72 (3H, s), 3,87 (2H, d), 4,03 (2H, s), 6,29 (1H, s), 7,06 (1H, td), 7,10 (1H, s), 7,16 (1H, d), 7,35-7,42 (1H, m), 7,93 (1H, s), 8,27 (1H, d), 8,52 (1H, d), 8,74 (1H, s), 8,77 (1H, t); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 457,36.

Hợp chất trung gian 163: *N*-[2-metoxi-4-(8-metyl-2,8-diazaspiro[3.4]octan-2-yl)-5-nitrophenyl]-4-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylpyrimidin-2-amin

Cho 8-metyl-2,8-diazaspiro[3.4]octan (hợp chất trung gian 47, 133mg, 0,88mmol) vào huyền phù của *N*-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)-pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 155, 280mg, 0,74mmol) và DIPEA (0,153ml, 0,88mmol) trong DMA (3ml) và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, tinh chế một phần hỗn hợp này bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX, với rửa giải bằng 7M amoniac hòa tan trong metanol. Các phân đoạn sạch được kết hợp và cô trong chân không. Tinh chế thêm bằng FCC, với

rửa giải bằng 1-8% CH₃OH trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (300mg) dưới dạng màng rắn màu da cam;

¹H NMR: 1,71 (2H, dt), 2,05 (2H, dd), 2,40 (3H, s), 2,67 (2H, t), 3,75 (2H, d), 3,95 (3H, s), 4,11 (2H, d), 6,31 (1H, s), 7,09 (1H, td), 7,28 (1H, d), 7,35-7,41 (1H, m), 8,25 (1H, s), 8,36 (1H, d), 8,47 (1H, s), 8,50 (1H, d), 8,79 (1H, s), 8,79-8,82 (1H, m); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 487,30.

Hợp chất trung gian 164: 4-[(3*R*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-*N*-[4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-6-metoxybenzen-1,3-diamin

Cho nước (4ml) vào hỗn hợp được khuấy của *N*-{4-[(3*R*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-2-metoxy-5-nitrophenyl}-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 165, 286mg, 0,60mmol), sắt (202mg, 3,62mmol), NH₄Cl (22,6mg, 0,42mmol) và ethanol (24ml). Khuấy hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ 105°C trong thời gian 3 giờ và sau đó lọc qua diatomit (XelitTM) và cô trong chân không. Tinh chế một phần bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX và với rửa giải bằng 0,35M amoniac hòa tan trong metanol tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (312mg, 116%) dưới dạng gồm màu nâu, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm;

¹H NMR: 2,13 (2H, d), 2,32 (2H, d), 2,80 (6H, d), 2,87-2,98 (2H, m), 3,19 (2H, d), 3,77 (3H, s), 6,74 (1H, s), 7,17 (4H, ddd), 7,46 (1H, d), 7,56 (1H, s), 7,77 (1H, s), 8,28 (2H, dd), 8,43 (1H, d), 11,76 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 444.

Hợp chất trung gian 165: *N*-{4-[(3*R*)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl]-2-metoxy-5-nitrophenyl}-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin

Cho (3*R*)-*N,N*-dimethylpyrrolidin-3-amin (92mg, 0,81mmol) vào hỗn hợp gồm *N*-(4-flo-2-metoxy-5-nitrophenyl)-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 68, 404mg, 0,73mmol) và DIPEA (0,256ml, 1,46mmol) trong DMA 3ml. Sau đó, gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 0,5 giờ. Tinh chế một phần được thực hiện bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX (20g) và với rửa giải bằng 0,35M amoniac hòa tan trong metanol. Các phân đoạn thích

hợp được kết hợp và cô trong chân không để tạo ra gồm màu da cam/màu nâu. Gôm này được nghiền bằng etanol (15ml) để tạo ra chất rắn, chất rắn này được thu gom bằng cách lọc và sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (291mg, 84%) dưới dạng chất rắn màu da cam ;

$^1\text{H NMR}$: 1,82 (1H, dt), 2,12-2,20 (1H, m), 2,22 (6H, s), 2,73-2,83 (1H, m), 3,12-3,22 (2H, m), 3,22-3,27 (1H, m), 3,41-3,51 (1H, m), 3,97 (3H, s), 6,58 (1H, s), 7,07 (1H, t), 7,18 (1H, t), 7,26 (1H, d), 7,45 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,28-8,31 (2H, m), 8,35 (1H, d), 8,57 (1H, s), 11,78 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 474,30.

Hợp chất trung gian 166: 4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-*N*-[4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-6-metoxybenzen-1,3-diamin

Cho nước (4ml) vào hỗn hợp gồm *N*-[4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-2-metoxy-5-nitrophenyl]-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 167, 240mg, 0,52mmol), sắt (175mg, 3,13mmol), NH_4Cl (19,56mg, 0,37mmol) và etanol (24ml). Khuấy hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ 105°C trong thời gian 3 giờ, và sau đó lọc qua diatomit (XelitTM). Dịch lọc được cô trong chân không và tinh chế một phần bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX và với rửa giải bằng 0,35M amoniac hòa tan trong metanol. Các phân đoạn thích hợp được kết hợp và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (241mg, 107 %) dưới dạng gồm màu nâu chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm; m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 430.

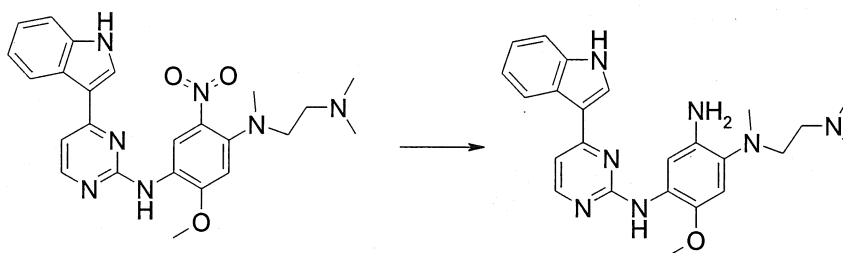
Hợp chất trung gian 167: *N*-[4-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl)-2-metoxy-5-nitrophenyl]-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin

Cho *N,N*-dimethylazetidin-3-amin dihydroclorua (hợp chất trung gian 26, 140mg, 0,81mmol) vào huyền phù của *N*-(4-flo-2-metoxy-5-nitrophenyl)-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 68, 406mg, 0,74mmol) và DIPEA (0,514ml, 2,94mmol) trong DMA (3ml). Gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 0,5 giờ. Sau đó, tinh chế một phần hỗn hợp này bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX (20g) và với rửa giải bằng 0,35M amoniac hòa tan trong metanol. Các phân đoạn thích hợp được kết hợp và cô trong chân không để tạo ra gồm màu da cam/màu nâu. Gôm này được nghiền bằng etanol (15ml) để tạo ra chất

rắn, chất rắn này được thu gom bằng cách lọc và sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (245mg, 72%) dưới dạng chất rắn màu da cam;

^1H NMR: 2,15 (6H, s), 3,17 (1H, dd), 3,76 (2H, dd), 3,97 (3H, s), 4,03-4,10 (2H, m), 6,29 (1H, s), 7,08 (1H, t), 7,14-7,21 (1H, m), 7,27 (1H, d), 7,45 (1H, d), 8,01 (1H, s), 8,28-8,37 (3H, m), 8,64 (1H, s), 11,79 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 460,32.

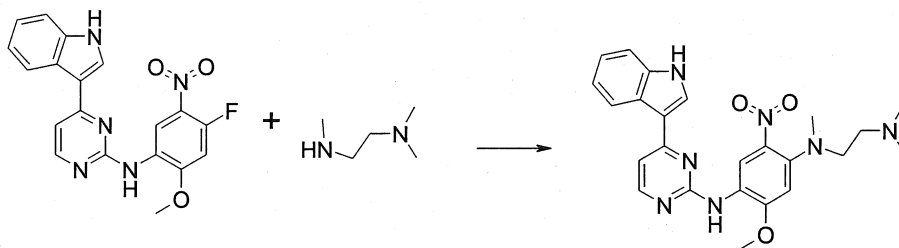
Hợp chất trung gian 168: N' -(2-dimethylaminoethyl)- N' -[4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-5-methoxy- N' -methylbenzen-1,2,4-triamin



Cho nước (4ml) làm một lần vào hỗn hợp gồm N' -(2-dimethylaminoethyl)- N' -[4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-2-methoxy- N' -methyl-5-nitrobenzen-1,4-diamin (hợp chất trung gian 169, 270mg, 0,59mmol), sắt (196mg, 3,51mmol), NH_4Cl (21,9mg, 0,41mmol) và ethanol (24ml). Gia nhiệt hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ 105°C trong thời gian 3 giờ sau đó lọc qua diatomit (XelitTM). Dịch lọc được cô trong chân không và sau đó tinh chế một phần bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX và với rửa giải bằng 0,35M amoniac hòa tan trong metanol. Các phân đoạn thích hợp được kết hợp và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (244mg, 97%) dưới dạng chất rắn màu nâu chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm;

^1H NMR: 2,18 (6H, s), 2,37 (2H, s), 2,64 (3H, s), 2,90 (2H, s), 3,76 (3H, s), 6,77 (1H, s), 7,03-7,26 (3H, m), 7,46 (1H, d), 7,52 (1H, s), 7,74 (1H, s), 8,18-8,35 (2H, m), 8,42 (1H, d), 11,72 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 432.

Hợp chất trung gian 169: N' -(2-dimethylaminoethyl)- N' -[4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-2-methoxy- N' -methyl-5-nitrobenzen-1,4-diamin



Cho N^1, N^1, N^2 -trimetyletan-1,2-diamin (83mg, 0,82mmol) vào hỗn hợp gồm N -(4-flo-2-metoxy-5-nitrophenyl)-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 68, 409mg, 0,74mmol), DIPEA (0,259ml, 1,48mmol) và DMA (3ml). Gia nhiệt hỗn hợp thu được này trong lò vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 0,5 giờ. Tiến hành tinh chế một phần bằng phương pháp sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX (20g) và với rửa giải bằng 0,35 M amoniac hòa tan trong metanol. Các phân đoạn thích hợp được cô trong chân không để tạo ra gồm màu da cam/ màu nâu. Gôm này được nghiền bằng ethanol (15ml) để tạo ra chất rắn, chất rắn này được thu gom bằng cách lọc và sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (275mg, 80%) dưới dạng chất rắn màu da cam;

$^1\text{H NMR}$: 2,18 (6H, s), 2,45-2,55 (2H, m), 2,87 (3H, s), 3,25-3,30 (2H, m), 3,97 (3H, s), 6,87 (1H, s), 7,08 (1H, t), 7,18 (1H, t), 7,29 (1H, d), 7,46 (1H, d), 8,03 (1H, s), 8,33 (3H, dd), 8,66 (1H, s), 11,80 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 462,34.

Hợp chất trung gian 170: *tert*-butyl N -[2-[[5-metoxy-4-[[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]-2-(prop-2-enoylamino)phenyl]-metylamino]etyl]- N -metylcarnamat

Cho từng giọt acryloyl clorua (0,069ml, 0,85mmol) trong CH_2Cl_2 (2,5ml) trong thời gian 5 phút vào dung dịch chứa *tert*-butyl N -[2-[[2-amino-5-metoxy-4-[[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]phenyl]-metylamino]etyl]- N -metylcarnamat (hợp chất trung gian 171, 377mg, 0,71mmol) và DIPEA (0,234ml, 1,42mmol) trong CH_2Cl_2 (8ml) được làm lạnh trong bể đá/metanol. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 0,5 giờ. Tiếp theo pha loãng hỗn hợp này bằng 10% CH_3OH trong CH_2Cl_2 . Dung dịch thu được được rửa bằng NaHCO_3 bão hòa, làm khô (MgSO_4) và sau đó cô trong chân không. Tinh

chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-3% CH₃OH trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (325mg, 78%) dưới dạng bột màu vàng;

¹H NMR: 1,38 (9H, s), 2,71 (3H, s), 2,77 (3H, s), 3,00 (2H, t), 3,34 (2H, t), 3,88 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,73-5,78 (1H, m), 6,27 (1H, dd), 6,67 (1H, dd), 6,99 (1H, s), 7,17 (1H, t), 7,21-7,27 (2H, m), 7,53 (1H, d), 7,87 (1H, s), 8,26 (1H, d), 8,33 (1H, d), 8,62 (1H, s), 8,99 (1H, s), 9,10 (1H, s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 584,73.

Hợp chất trung gian 171: *tert*-butyl *N*-[2-[[2-amino-5-metoxo-4-[[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]phenyl]-metylamino]etyl]-*N*-metylcarnamat

Gia nhiệt *tert*-butyl *N*-[2-[[5-metoxo-4-[[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]-2-nitrophenyl]-metylamino]etyl]-*N*-metylcarnamat (hợp chất trung gian 172, 428mg, 0,76mmol), sắt (255mg, 4,57mmol) và NH₄Cl (30,6mg, 0,57mmol) đến trong ethanol (16ml) và nước (5,33ml) ở điều kiện hồi lưu trong thời gian 1,5 giờ (gia nhiệt khối ở nhiệt độ 100°C) và sau đó hỗn hợp này được làm nguội và cô trong chân không. Nghiền phân cặn tạo ra trong 10% CH₃OH/CH₂Cl₂ (30ml) và lọc. Phần còn lại được nghiền tiếp thành bột bằng 10% CH₃OH/CH₂Cl₂ (30ml) và lọc. Hỗn hợp dịch lọc được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-5% CH₃OH trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (380mg, 94%) dưới dạng bột màu nâu sáng;

¹H NMR: 1,41 (9H, s), 2,64 (3H, s), 2,80 (3H, s), 2,95 (2H, t), 3,34 (2H, t), 3,77 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,40 (2H, s), 6,78 (1H, s), 7,14-7,20 (2H, m), 7,23-7,27 (1H, m), 7,52 (1H, d), 7,55 (1H, s), 7,75 (1H, s), 8,28 (1H, d), 8,29 (1H, s), 8,42 (1H, d); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 532,37.

Hợp chất trung gian 172: *tert*-butyl *N*-[2-[[5-metoxo-4-[[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]-2-nitrophenyl]-metylamino]etyl]-*N*-metylcarnamat

Cho *tert*-butyl *N*-metyl-*N*-(2-metylaminoetyl)carnamat (hợp chất trung gian 173, 300mg, 1,59mmol) vào huyền phù của *N*-(4-flo-2-metoxo-5-nitrophenyl)-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 129, 522mg, 1,33mmol) và DIPEA (0,462ml, 2,65mmol) trong DMA (5ml). Gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng ở nhiệt

độ 100°C trong thời gian 4 giờ. Tiếp theo pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc và rửa bằng nước (5x), nước muối, làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-2% CH₃OH trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (431mg, 58%) dưới dạng chất rắn màu da cam sau khi nghiền bằng diethyl ete;

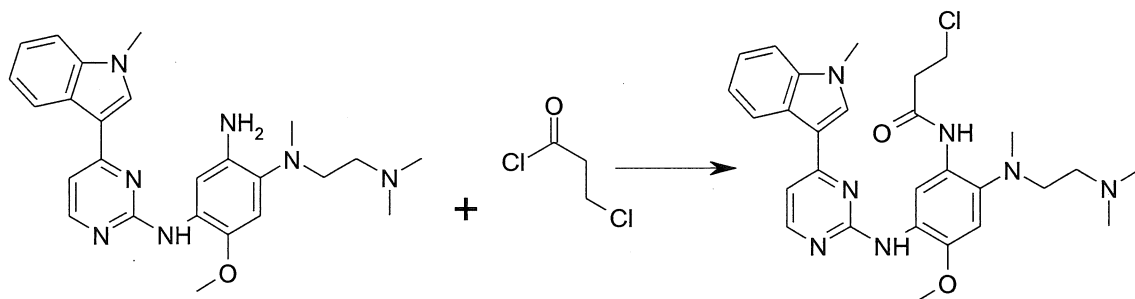
¹H NMR: 1,37 (9H, s), 2,79 (3H, s), 2,88 (3H, s), 3,29-3,36 (2H, m), 3,39-3,44 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,99 (3H, s), 6,85 (1H, d), 7,14 (1H, t), 7,21-7,28 (2H, m), 7,53 (1H, br d), 8,04 (1H, s), 8,31-8,38 (3H, m), 8,72 (1H, br s); *m/z*: ES⁺ MH⁺ 562,35.

Hợp chất trung gian 173: *tert*-butyl *N*-metyl-*N*-(2-metylaminioetyl)carbamát

Cho từng giọt dung dịch di-*tert*-butyl đicacbonat (4,95g, 22,69mmol) trong CH₂Cl₂ (240ml) vào dung dịch đã được khuấy chứa *N,N'*-dimetyletan-1,2-diamin (4g, 45,38mmol) trong CH₂Cl₂ (80ml) trong khoảng thời gian 20 giờ. Khuấy hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Sau đó, rửa lần lượt hỗn hợp này bằng Na₂CO₃ bão hòa (2 x 100ml), nước (50ml), và nước muối bão hòa (50ml). Dung dịch hữu cơ này được làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FCC, với rửa giải bằng 0-10% CH₃OH trong CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,177g, 51%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt;

¹H NMR: 1,40 (9H, s), 2,28 (3H, s), 2,57 (2H, t), 2,79 (3H, s), 3,20 (2H, t).

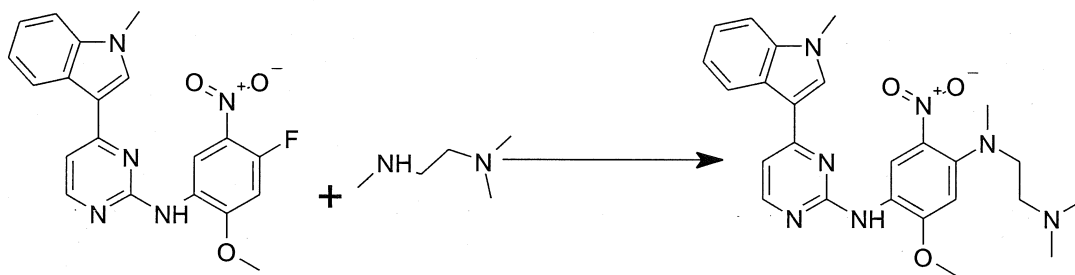
Hợp chất trung gian 174: 3-clo-*N*-[2-[2-dimetylaminioetyl(metyl)amino]-4-metoxi-5-[[4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]phenyl]propanamit



Cho 3-clopropanoyl clorua (9,78g, 74,74mmol) ở nhiệt độ -50°C vào huyền phù được khuấy của *N*¹-(2-dimetylaminioetyl)-5-metoxi-*N*¹-metyl-*N*⁴-[4-(1-metylinđol-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzen-1,2,4-triamin (hợp chất trung gian 175, 33g, 62,29mmol) và K₂CO₃ (6,09g, 43,6mmol) trong axeton (300ml). Hỗn hợp thu được này được gia nhiệt

đến nhiệt độ -20°C và khuấy trong thời gian 0,5 giờ. Cho CH_3OH (27,75ml) và dung dịch NaOH (2,24g, 56,06mmol trong 300ml nước) vào. Khuấy hỗn hợp thu được này trong thời gian 3-4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô ở nhiệt độ 50°C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (32,5g, 95%). $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 2,95 (2H, t), 3,04 (6H, d), 3,50 (3H, s), 3,63 (2H, s), 3,81 (2H, t), 4,01 (6H, s), 4,33-4,37 (2H, m), 7,33-7,42 (3H, m), 7,47 (1H, t), 7,51-7,55 (1H, m), 8,11-8,21 (3H, m), 8,48 (1H, s), 8,87 (1H, s), 9,17 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 536,24.

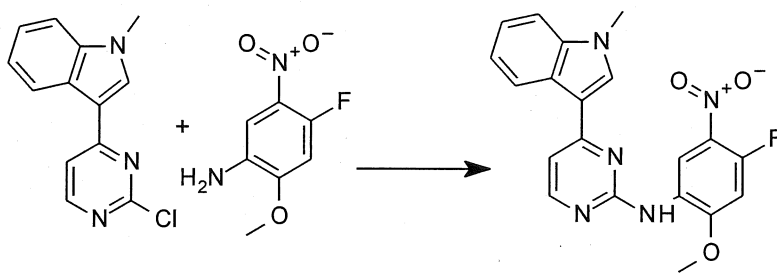
Hợp chất trung gian 175: N^4 -(2-dimethylaminoethyl)-2-metoxyn- N^4 -metyl- N^1 -[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]-5-nitro-benzen-1,4-diamin



Cho N -etyl- N -isopropyl-propan-2-amin (26,93g, 208,4mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch đã được khuấy chứa N -(4-flo-2-metoxyn-5-nitro-phenyl)-4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất trung gian 176, 65g, 160,28mmol) và N,N',N' -trimetyl-etan-1,2-diamin (19,65g, 192,3mmol) trong DMA (630ml). Khuấy hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 5-6 giờ, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ phòng. Tiếp theo, cho nước (630ml) vào và khuấy hỗn hợp này trong thời gian 3-4 giờ. Chất liệu rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước (315ml) và làm khô ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 12 giờ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (79,4g, 96%) dưới dạng chất rắn màu da cam;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2,29 (6H, s) 2,60 (2H, t), 2,93 (3H, s), 3,31 (2H, t), 3,96 (3H, s), 4,00 (3H, s), 6,69 (1H, s), 7,21 (1H, d), 7,30-7,38 (2H, m), 7,43 (1H, d), 7,56 (1H, s), 8,18 (1H, d), 8,30 (1H, s), 8,41 (1H, d), 9,59 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 476,23.

Hợp chất trung gian 176: N -(4-flo-2-metoxyn-5-nitro-phenyl)-4-(1-metylindol-3-yl)-pyrimidin-2-amin



Cho 1,4-dioxan (585ml) vào hỗn hợp gồm 3-(2-clopyrimidin-4-yl)-1-metyl-indol (hợp chất trung gian 177, 50g, 160,04mmol), 4-flo-2-metoxi-5-nitro-anilin (38,03g, 192,04mmol) và monohydrat của axit *p*-toluensulfonic (37,09g, 192,04mmol) ở nhiệt độ trong phòng Khuấy hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được tôi với nước amoniac 23% (39,59ml, 480,1mmol) và nước (195ml, 510,1mmol) và chất rắn tạo kết tủa. Khuấy huyền phù đặc thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3-4 giờ. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô ở nhiệt độ 50°C trong chân không trong thời gian 12 giờ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (74,6g, 85%) dưới dạng chất rắn màu vàng;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 4,01 (6H, s), 6,90 (1H, d), 7,37-7,48 (4H, m), 8,05-8,12 (2H, m), 8,43 (1H, s), 8,90 (1H, s), 9,34 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 394,12.

Hợp chất trung gian 177: 3-(2-clopyrimidin-4-yl)-1-metyl-indol

Cho FeCl_3 (77,16g, 459,12mmol) và 1-metyl indol (68,28g) ở nhiệt độ 60°C vào dung dịch đã được khuấy chứa 2, 4-điclopyrimidin (70,5g, 463,76mmol) trong dimetoxietan (900ml). Khuấy hỗn hợp thu được này qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội, chất rắn được tạo kết tủa bằng cách cho metanol (345ml) và nước (900ml) vào. Khuấy huyền phù đặc thu được trong thời gian 3 giờ. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng CH_3OH (1,38 lít) và làm khô ở nhiệt độ 50°C qua đêm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (138,7g, 81,5%) dưới dạng chất rắn màu tím nhạt;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 3,89 (3H, s), 7,36-7,41 (3H, m), 7,49 (1H, s), 7,96 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,45 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 244,05.

Các dạng thù hình tinh thể hữu ích của *N*-(2-{2-dimetyl-aminoetyl-metyl-amino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit (được

nêu trong trong bản mô tả này là “Hợp chất X”) và muối mesylat của nó (được nêu trong trong bản mô tả này là “Muối msylat Y”)

Dạng thù hình A của hợp chất X

Hợp chất X được tạo ra ban đầu được nhận thấy là chất rắn vô định hình. dạng thù hình tinh thể A của hợp chất X được điều chế sau đó bằng cách lấy một phần hợp chất X vô định hình này (~20mg) và tạo nó thành huyền phù trong xyclohexan (~2ml) ở nhiệt độ 50°C đồng thời khuấy bằng thanh khuấy từ trong thời gian ~4 ngày. Sau đó mẫu này được để nguội, bỏ nắp đáy ra khỏi bình nhỏ, và để khô mẫu trong điều kiện môi trường để tạo ra dạng A của hợp chất X. Mẫu nhiễu xạ bột tia X cho dạng A của hợp chất X được thể hiện trên Fig. 1. Biểu đồ nhiệt DSC của dạng A của hợp chất X được thể hiện trên Fig. 2 thể hiện hiện tượng ban đầu với khởi điểm ở 35,1°C và một đỉnh ở 50,1°C tiếp đó là sau đó đường thu nhiệt nóng chảy với khởi điểm ở 80,2°C và một đỉnh ở 88,3°C.

Dạng thù hình B của hợp chất X

Hợp chất X được tạo ra ban đầu được nhận thấy là chất rắn vô định hình. dạng thù hình tinh thể B của hợp chất X được điều chế sau đó bằng cách lấy một phần hợp chất X vô định hình này (~20mg) và hoà tan nó trong lượng tối thiểu cần thiết của EtOAc để đạt được sự hòa tan hoàn toàn. Dung dịch này sau đó được để bay hơi đến khô trong điều kiện môi trường để tạo ra dạng B của hợp chất X. Mẫu nhiễu xạ bột tia X cho dạng B của hợp chất X được thể hiện trên Fig. 3. Biểu đồ nhiệt DSC của dạng B của hợp chất X được thể hiện trên Fig. 4 thể hiện đường thu nhiệt nóng chảy với khởi điểm ở 94,1°C và một đỉnh ở 113,6°C.

Dạng thù hình C của hợp chất X

Hợp chất X được tạo ra ban đầu được nhận thấy là chất rắn vô định hình. dạng thù hình tinh thể C của hợp chất X được điều chế sau đó bằng cách lấy một phần hợp chất X vô định hình này (~20mg) và hoà tan nó trong lượng tối thiểu dietyl ete cần thiết để đạt được sự hòa tan hoàn toàn. Dung dịch này sau đó được để bay hơi đến khô trong điều kiện môi trường để tạo ra dạng C của hợp chất X. Mẫu nhiễu xạ bột tia X cho dạng C của hợp chất X được thể hiện trên Fig. 5. Biểu đồ nhiệt DSC của dạng C của hợp chất X được

thể hiện trên Fig. 6 thể hiện đường thu nhiệt nóng chảy với khởi điểm ở $91,1^{\circ}\text{C}$ và một đỉnh ở $103,8^{\circ}\text{C}$.

Dạng thù hình D của hợp chất X

Dạng thù hình D của hợp chất X, được cho là dạng monohydrat tinh thể của hợp chất X, được tạo ra thông qua phương pháp đã nêu trên cho ví dụ 28 – Các phương pháp tổng hợp thay thế 1 & 2. Mẫu nhiễu xạ bột tia X cho dạng D của hợp chất X được thể hiện trên Fig. 7. Biểu đồ nhiệt DSC của dạng C của hợp chất X được thể hiện trên Fig. 8 thể hiện đường thu nhiệt nóng chảy với khởi điểm ở $108,8^{\circ}\text{C}$ và một đỉnh ở $117,7^{\circ}\text{C}$. Phân tích nhiệt trọng cho thấy sự giảm khối lượng vào khoảng 3,3% cho thấy có dạng monohydrat (monohydrat theo lý thuyết = 3,5%). Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên Fig. 9.

Dạng thù hình E của hợp chất X

Dạng thù hình E của hợp chất X, được cho là dạng được hydrat hoá có hệ số tỷ lượng 1,25 của hợp chất X, được tạo ra bằng cách tạo huyền phù đặc hợp chất X [154g, được điều chế như mô tả cho ví dụ 28 (bằng cách sử dụng acryloyl clorua)] trong hỗn hợp gồm metanol (150ml) và nước (600ml). Cho 10g hợp chất X (Dạng D) vào và khuấy huyền phù đặc này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 ngày. Sau đó, chất rắn thu được được gom bằng cách lọc và rửa bằng nước và được để khô. Mẫu nhiễu xạ bột tia X cho dạng E của hợp chất X được thể hiện trên Fig. 10. Biểu đồ nhiệt DSC của dạng E của hợp chất X được thể hiện trên Fig. 11 thể hiện hiện tượng ban đầu với khởi điểm ở $66,1^{\circ}\text{C}$ và một đỉnh ở $77,2^{\circ}\text{C}$ tiếp đó là hiện tượng tiếp với khởi điểm ở $93,6^{\circ}\text{C}$ và một đỉnh ở $101,5^{\circ}\text{C}$ tiếp đó là đường thu nhiệt nóng chảy sau đó với khởi điểm ở $130,9^{\circ}\text{C}$ và một đỉnh ở $135,3^{\circ}\text{C}$. Phân tích nhiệt trọng cho thấy sự giảm khối lượng vào khoảng 4,7% cho thấy dạng được hydrat hoá tương đương với hydrat 1,25 hệ số tỷ lượng. (1,25 hydrat theo lý thuyết = 4,3%). Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên Fig. 12.

Dạng thù hình F của hợp chất X

Dạng thù hình F của hợp chất X, được cho là dạng hydrat hoá hệ số tỷ lượng 0,25 của hợp chất X, được tạo ra bằng cách lấy một phần dạng E của hợp chất X và làm khô nó

trong nồi chân không, ở nhiệt độ trong phòng, đến khối lượng ổn định. Mẫu nhiễu xạ bột tia X cho dạng F của hợp chất X được thể hiện trên Fig. 13. Biểu đồ nhiệt DSC của dạng F của hợp chất X được thể hiện trên Fig. 14 thể hiện hiện tượng ban đầu với khởi điểm ở 80,9°C và một đỉnh ở 92,8°C tiếp đó là đường thu nhiệt nóng chảy sau đó với khởi điểm ở 130,7°C và một đỉnh ở 135,7°C. Phân tích nhiệt trọng cho thấy sự giảm khối lượng vào khoảng 0,7% cho thấy dạng G được hydrat hoá một phần tương đương với hydrat hệ số tỷ lệ 0,25. (0,25 hydrat theo lý thuyết = 0,89%). Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên Fig. 15.

Dạng thù hình K của hợp chất X

Dạng thù hình này của hợp chất X được tạo ra theo phương pháp sau:

Cho từng giọt dung dịch acryloyl clorua (0,026 lít), 318,48mmol) trong CH₂Cl₂ (290ml) trong thời gian 25 phút vào huyền phù được khuấy của *N*¹-(2-(dimethylamino)ethyl)-5-metoxyl-*N*¹-metyl-*N*⁴-(4-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)benzen-1,2,4-triamin (129g, 289,52mmol) trong CH₂Cl₂ (2,9 lít) mà được làm nguội xuống -5°C. Quá trình bổ sung là toả nhiệt nhưng hỗn hợp này không được để ấm nhiều hơn 1°C trong quá trình bổ sung. Khuấy hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ -5 °C trong thời gian 2 giờ. Sau đó, cho thêm từng giọt dung dịch NaHCO₃ bão hòa lạnh (1l) vào đồng thời giữ nhiệt độ thấp hơn -2°C. Sau đó, hỗn hợp này làm ấm đến nhiệt độ phòng. Các pha được tách riêng, và dung dịch hữu cơ thu được được rửa bằng nước (100ml) và nước muối bão hoà (100ml). Dung dịch này sau đó được làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không. Hoà tan phần còn lại trong 5% CH₃OH trong CH₂Cl₂ (60ml) và sau đó lọc. Tinh chế dung dịch đã được lọc này bằng FCC, với rửa giải bằng 5% CH₃OH trong CH₂Cl₂ và các phân đoạn sạch được kết hợp và cô đặc để tạo ra hợp chất không tinh khiết X dưới dạng gồm màu nâu (96g). Tinh chế thêm bằng HPLC điều chế không đối xứng tạo ra mẫu hợp chất X mà được tạo huyền phù trong CH₃OH (50ml). Không phải tất cả hợp chất X sẽ hòa tan. Sau đó, cho thêm nước (250ml) vào và tạo huyền phù hỗn hợp thu được này qua đêm bằng cách khuấy từ. Sau đó, chất rắn thu được được gom bằng cách lọc và làm khô trong nồi chân không trong cuối tuần để tạo ra 16,2 g hợp chất X ở dạng thù hình được xác định trong bản mô tả này là dạng K. ¹H NMR: 2,20 (6H, s), 2,28 (2H, m), 2,71 (3H,

s), 2,88 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,90 (3H, s), 5,76 (1H, d), 6,27 (1H, d), 6,43 (1H, m), 7,03 (1H, s), 7,15 (1H, m), 7,22 (2H, m), 7,51 (1H, d), 7,87 (1H, s), 8,23 (1H, m), 8,33 (1H, m), 8,68 (1H, s), 9,18 (1H, s), 10,16 (1H, s).

Mẫu nhiễu xạ bột tia X cho dạng K của hợp chất X được thể hiện trên Fig. 16. Biểu đồ nhiệt DSC của dạng K của hợp chất X được thể hiện trên Fig. 17 thể hiện đường thu nhiệt nóng chảy với khởi điểm ở 129,3°C và một đỉnh ở 133,4°C.

Dạng thù hình A của muối mesylat Y

Dạng thù hình A của muối mesylat Y được điều chế bằng phương pháp được mô tả trên đây (Ví dụ 28A, Quy trình 3). Mẫu nhiễu xạ bột tia X cho dạng A của muối mesylat Y được thể hiện trên Fig. 18. Biểu đồ nhiệt DSC của dạng A của muối mesylat Y được thể hiện trên Fig. 19 thể hiện hiện tượng ban đầu với khởi điểm ở 28,1°C và một đỉnh ở 62,2°C, tiếp đó là đường thu nhiệt nóng chảy sau đó với khởi điểm ở 258,8°C và một đỉnh ở 262,0°C.

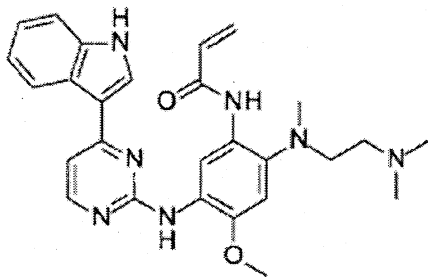
Dạng thù hình B của muối mesylat Y

Dạng thù hình A của muối mesylat Y được điều chế bằng phương pháp được mô tả trên đây (Ví dụ 28A, các Quy trình 1 và 2). Mẫu nhiễu xạ bột tia X cho dạng A của muối mesylat Y được thể hiện trên Fig. 20. Biểu đồ nhiệt DSC của dạng A của muối mesylat Y được thể hiện trên Fig. 21 thể hiện đường thu nhiệt nóng chảy với khởi điểm ở 245,0°C và một đỉnh ở 246,5°C.

YÊU CẦU BẢO HỘ

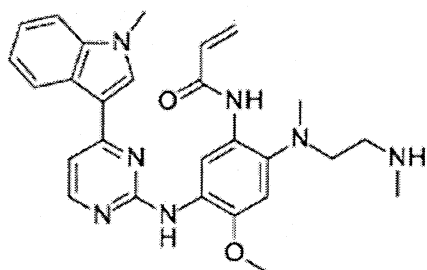
1. Hợp chất được chọn từ:

N-(2-[2-dimethylaminoethyl-methylamino]-5-{[4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-4-metoxypheyl)-prop-2-enamit:



và

N-(4-metoxi-5-{[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-2-[metyl-(2-metylaminioetyl)amino]phenyl)prop-2-enamit:



hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là: *N*-(2-[2-dimethylaminoethyl-methylamino]-5-{[4-(1 *H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-4-metoxypheyl)-prop-2-enamit.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là: *N*-(4-metoxi-5-{[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-2-[metyl-(2-metylaminioetyl)amino]phenyl)prop-2-enamit.

4. Dược phẩm, chứa hợp chất hoặc muối dược dụng của nó, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, kết hợp với chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Fig. 1: Mẫu nhiễu xạ bột tia X của *N*-(2-{2-dimethylaminoethyl-methylamino}-4-metoxy-5-{[4-(1-methylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit dạng A

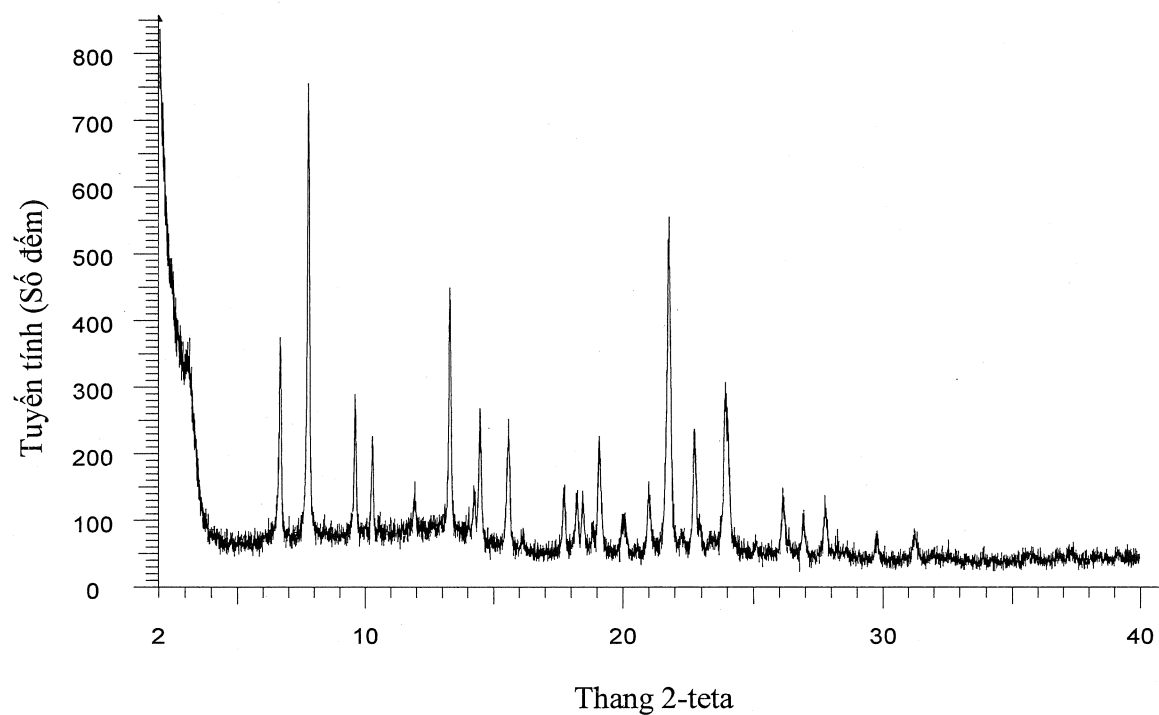


Fig. 2: Biểu đồ nhiệt của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân DSC của *N*-(2-{2-dimethylaminoethyl-methylamino}-4-metoxý-5-{[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit dạng A

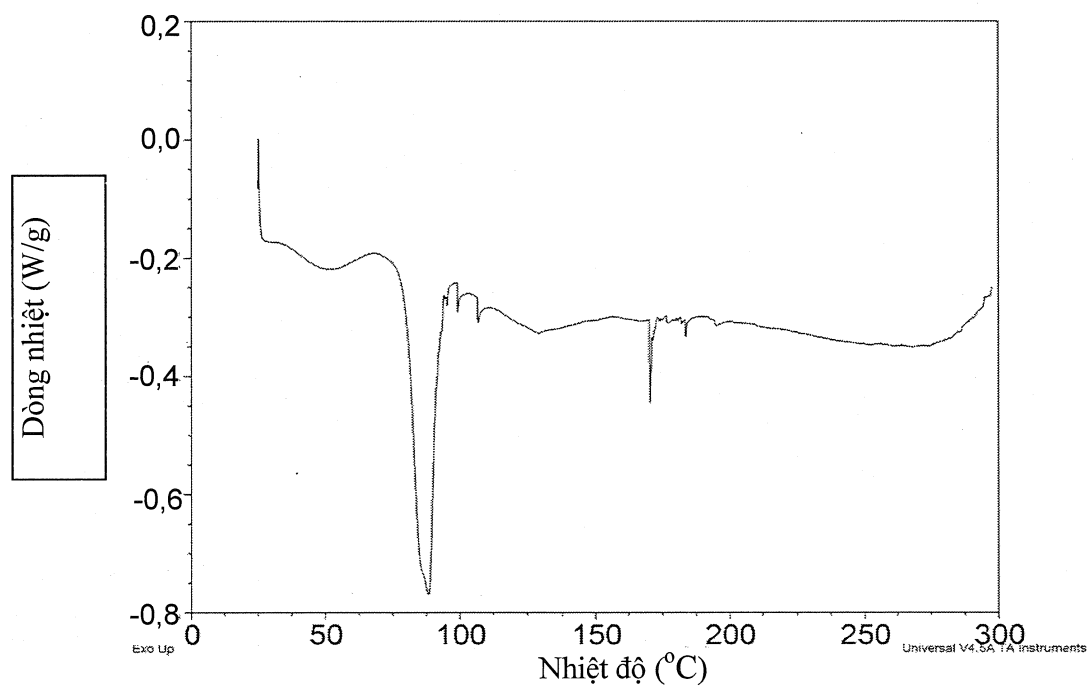


Fig. 3: Mẫu nhiễu xạ bột tia X của *N*-(2-{2-dimetylaminoethyl-metylamino}-4-metoxy-5-{[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit dạng B

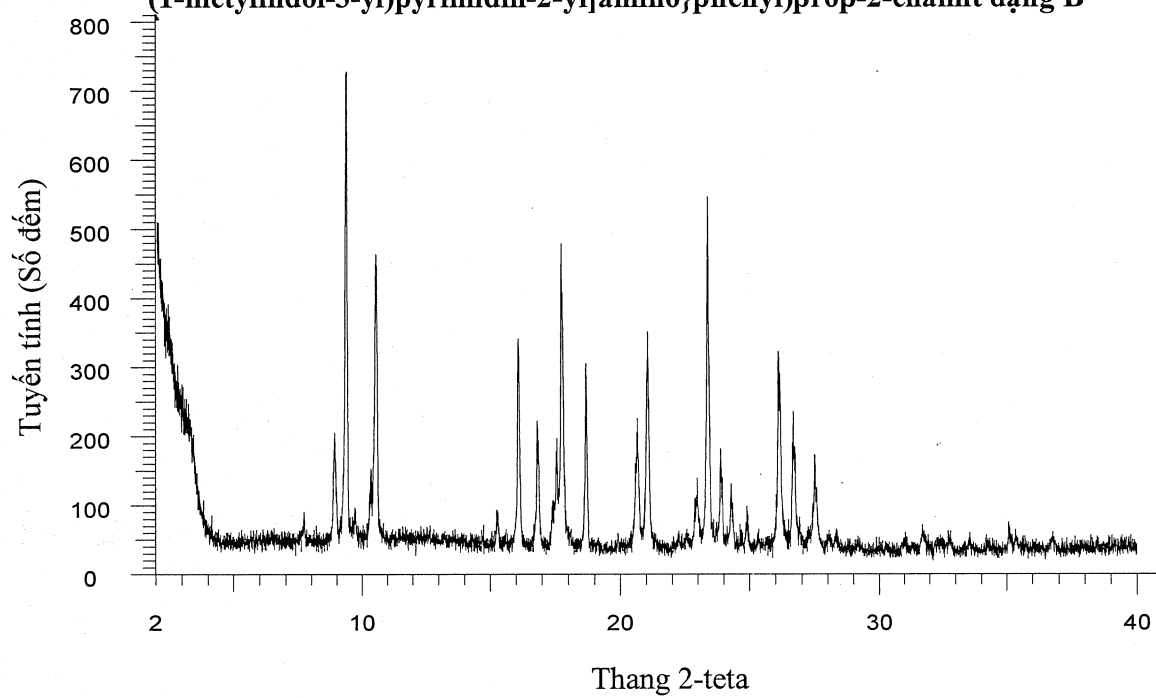


Fig. 4: Biểu đồ nhiệt của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân DSC của N-(2-{2-dimethylaminoethyl-metyl-amino}-4-metox-5-{[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit dạng B

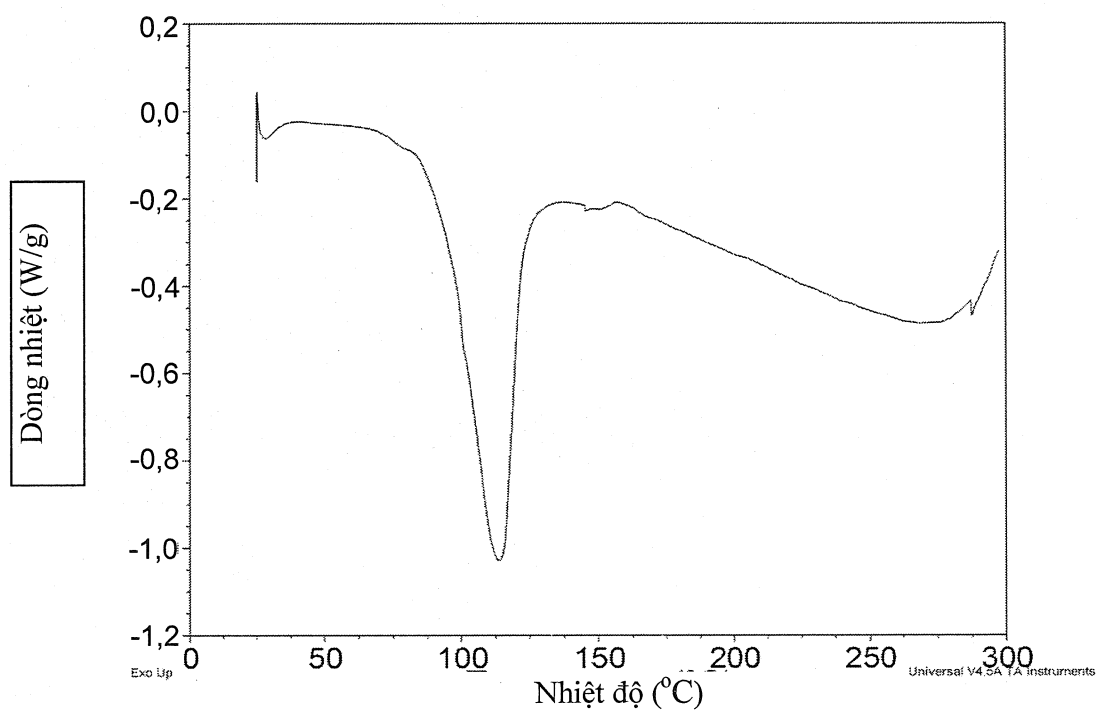


Fig. 5: Mẫu nhiễu xạ bột tia X của *N*-(2-{2-dimethylaminoethyl-methylamino}-4-methoxy-5-[[4-(1-methylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit dạng C

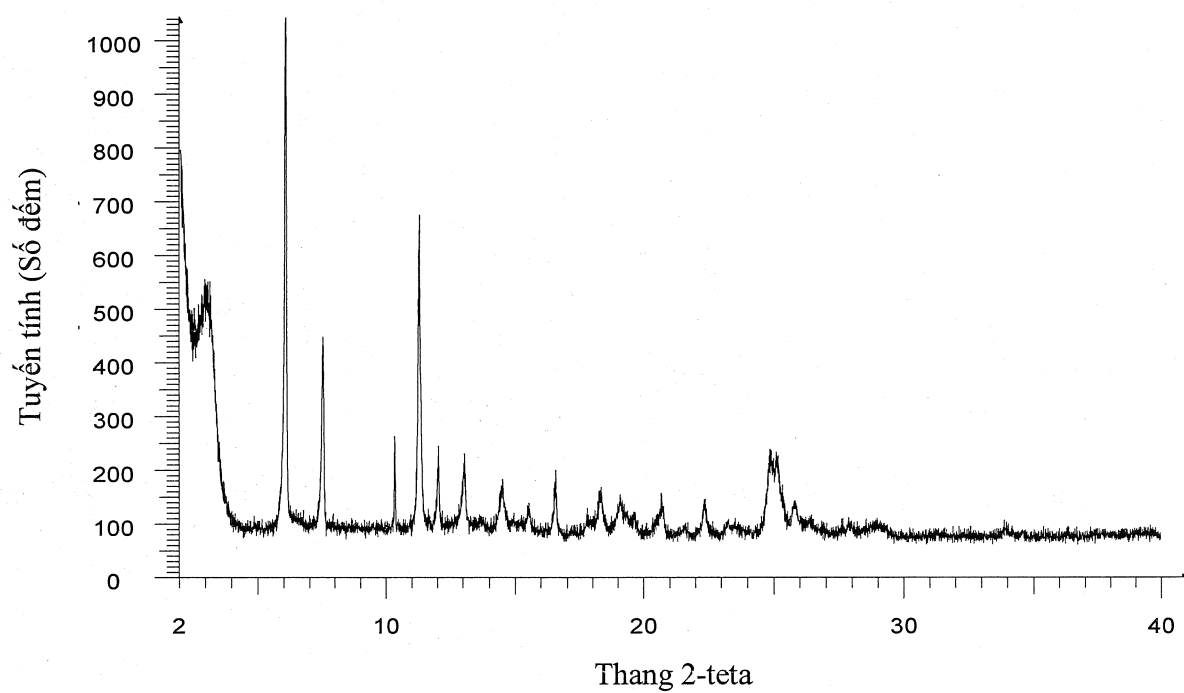


Fig. 6: Biểu đồ nhiệt của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân DSC của N-(2-{2-dimethylaminoethyl-metyl-amino}-4-metoxý-5-[[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit dạng C

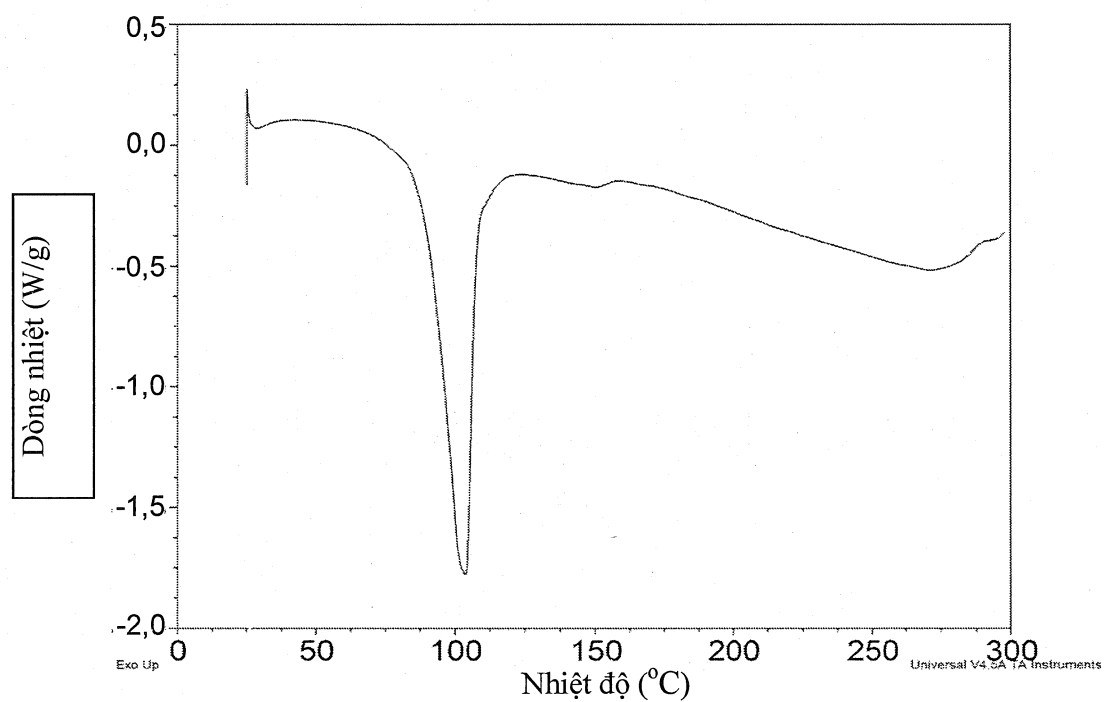


Fig. 7: Mẫu nhiễu xạ bột tia X của *N*-(2-{2-dimetylaminoethyl-metylamino}-4-metoxy-5-{[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit dạng D (Monohydrat)

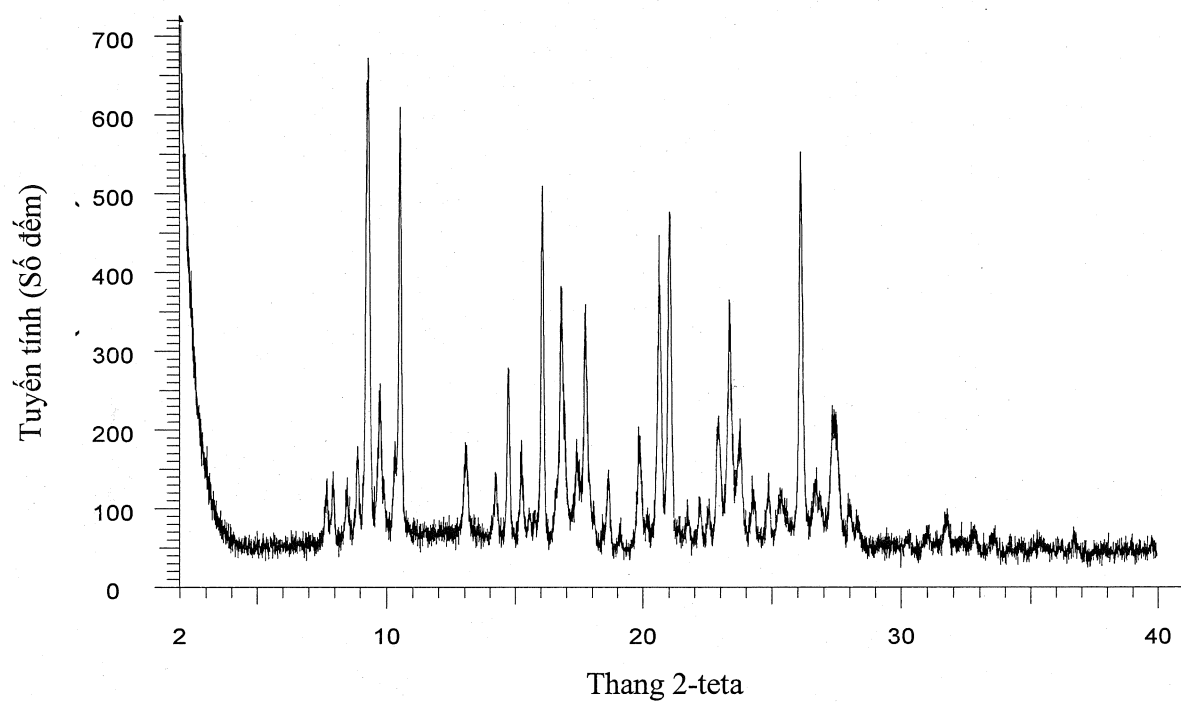


Fig. 8: Biểu đồ nhiệt của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân DSC của N-(2-{2-dimethylaminoethyl-metyl-amino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit dạng D (Monohydrat)

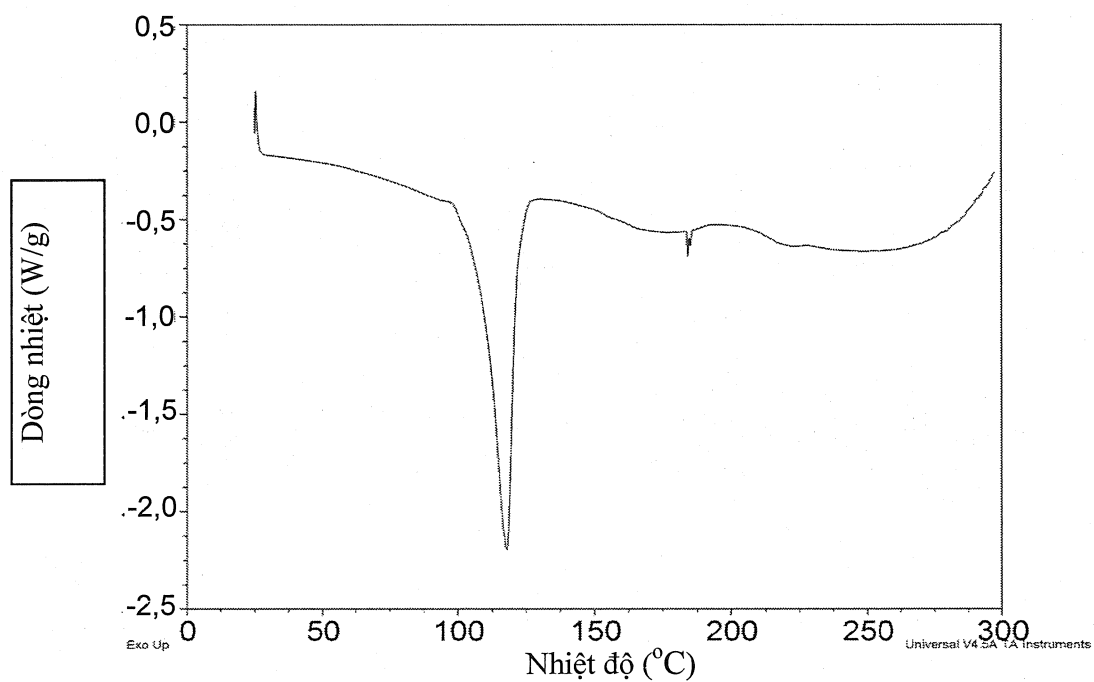


Fig. 9: Biểu đồ nhiệt TGA của *N*-(2-{2-dimethylaminoethyl-methylamino}-4-metoxy-5-[[4-(1-methylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit dạng D (Monohydrat)

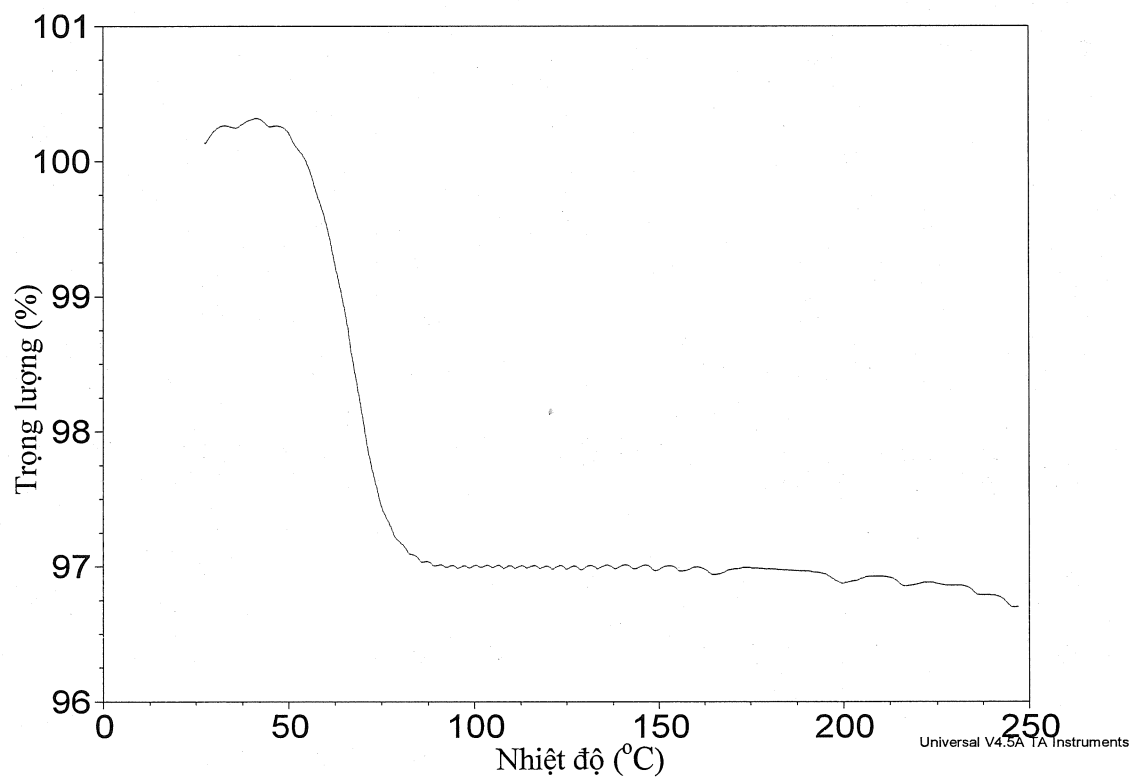


Fig. 10: Mẫu nhiễu xạ bột tia X của *N*-(2-{2-dimetylaminoethyl-metylamino}-4-metoxy-5-{[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit dạng E (dạng được hydrat hóa)

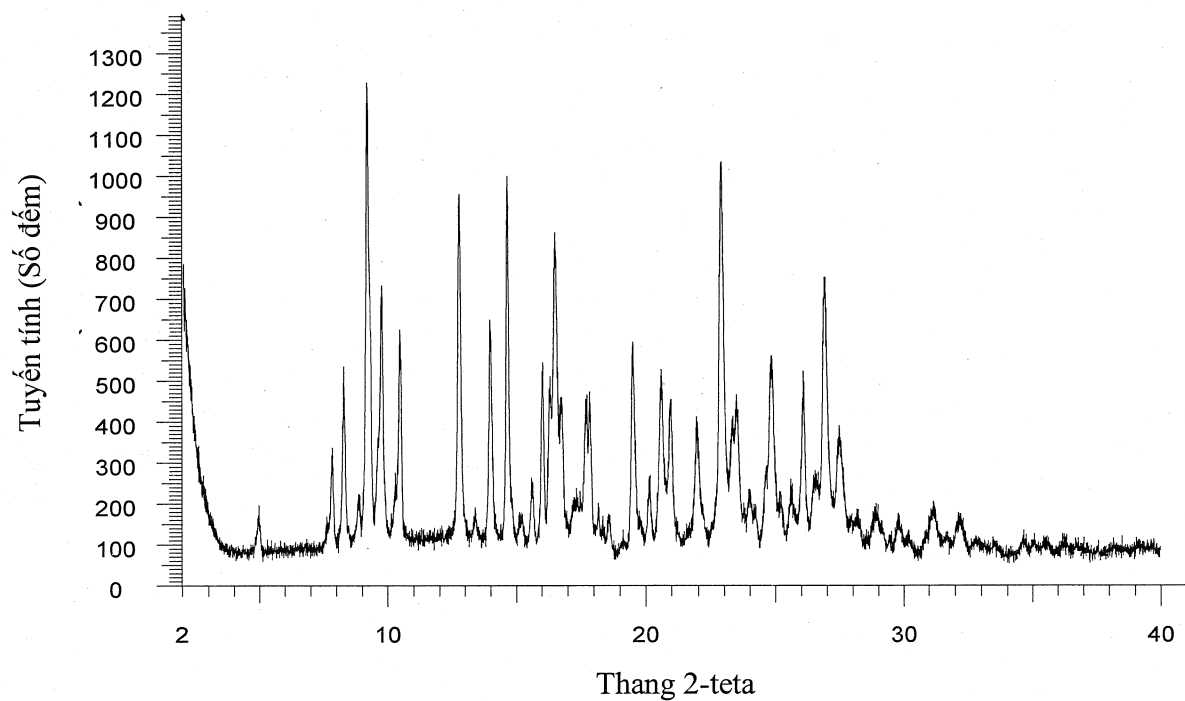


Fig. 11: Biểu đồ nhiệt của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân DSC của N-(2-{2-dimethylaminoethyl-methylamino}-4-methoxy-5-{[4-(1-methylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit dạng E (dạng được hydrat hóa)

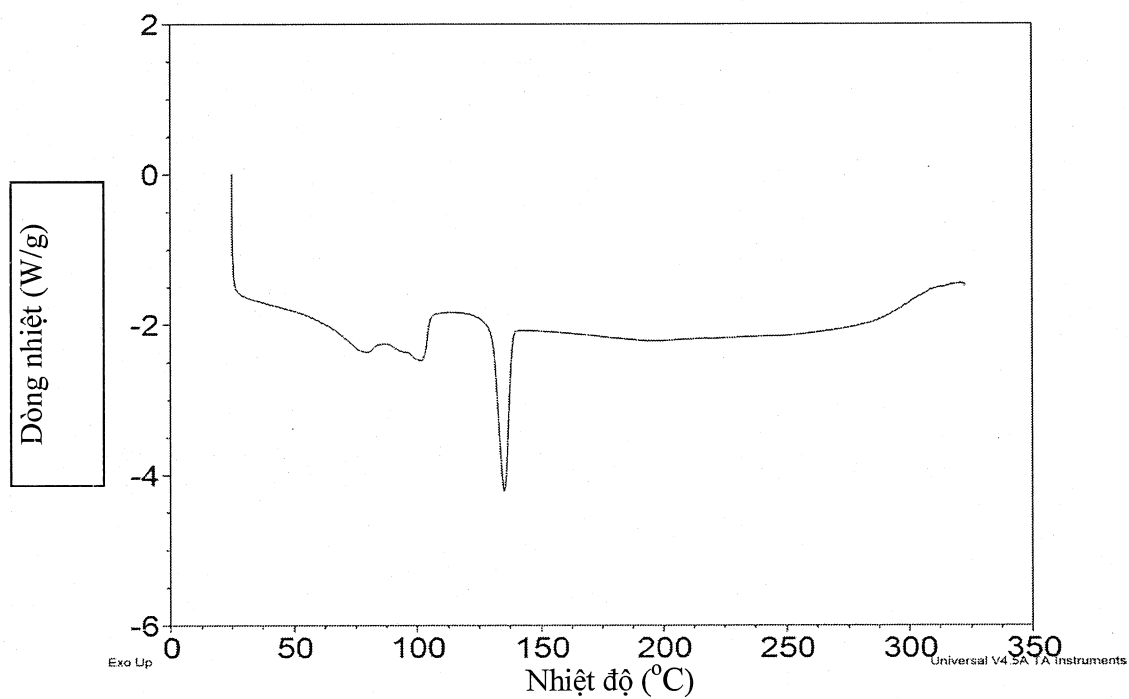
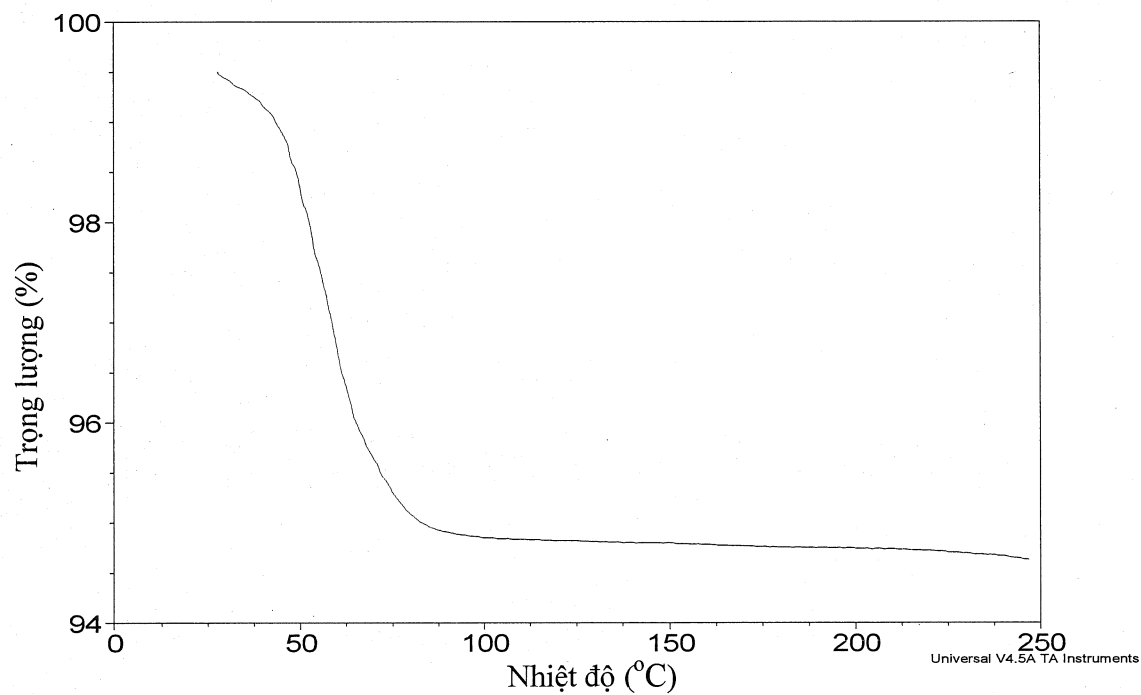


Fig. 12: Biểu đồ nhiệt TGA của *N*-(2-{2-dimethylaminoethyl-metyl-amino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metylin-dol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit dạng E (dạng được hydrat hóa)



**Fig. 13: Mẫu nhiễu xạ bột tia X của *N*-(2-{2-dimethylaminoethyl-methylamino}-4-metoxy-5-
{[4-(1-methylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit dạng F (dạng được
hydrat hóa)**

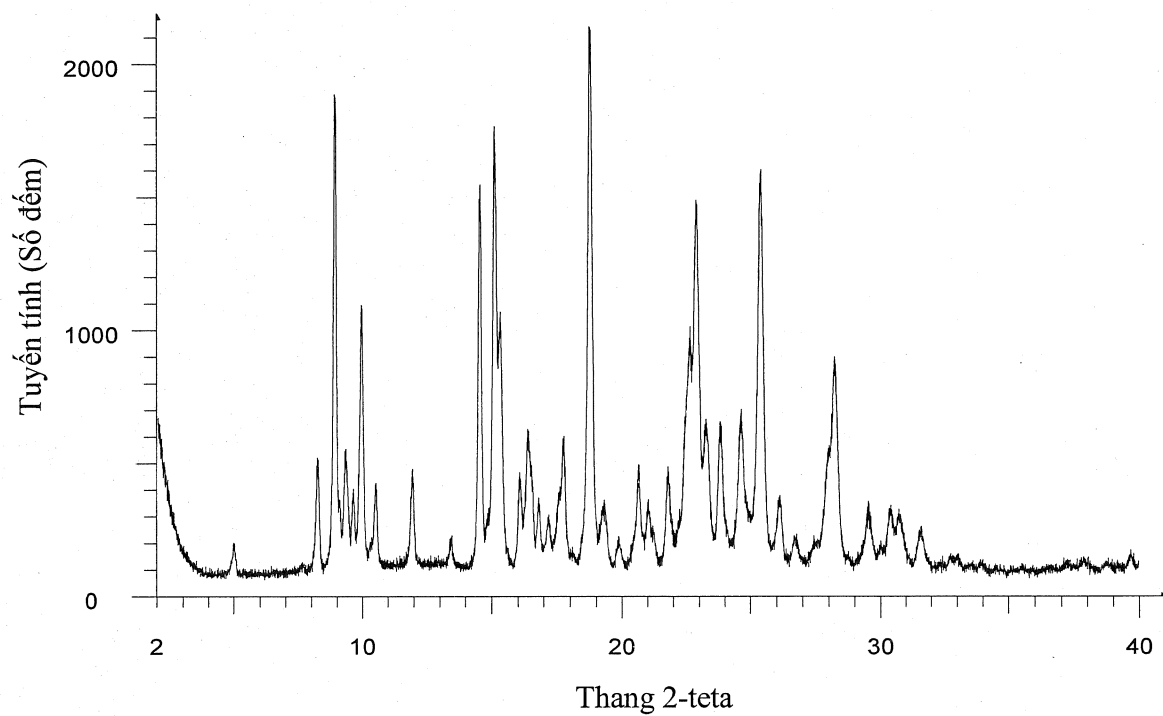


Fig. 14: Biểu đồ nhiệt của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân DSC của N-(2-{2-dimethylaminoethyl-methylamino}-4-methoxy-5-[4-(1-methylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit dạng F (dạng được hydrat hóa)

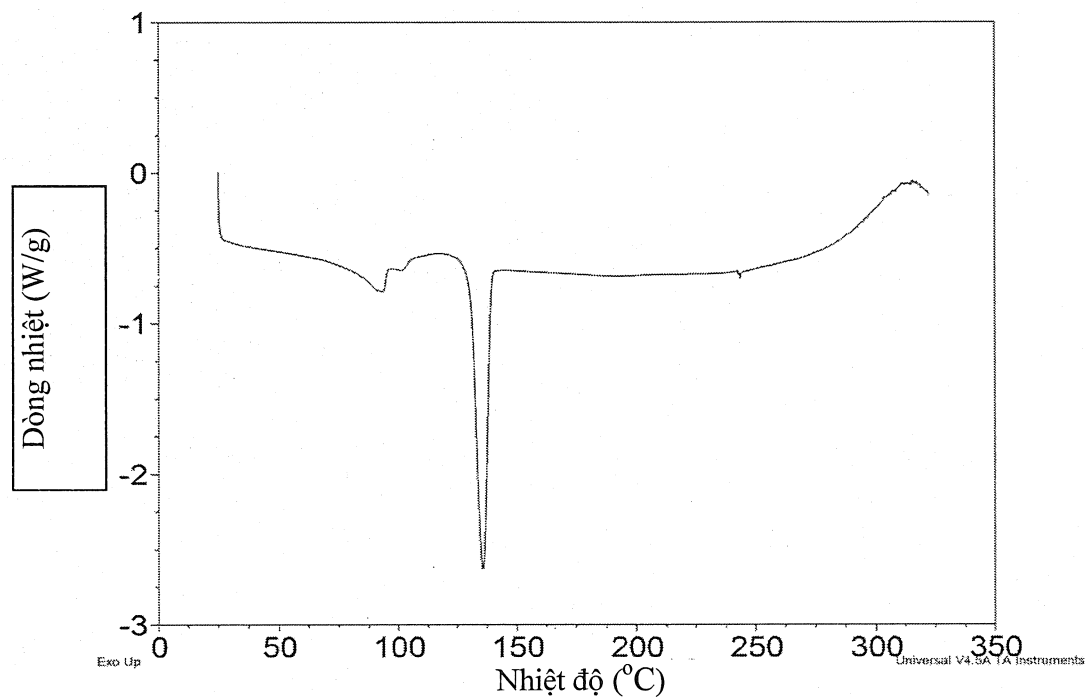


Fig. 15: Biểu đồ nhiệt TGA của *N*-(2-{2-dimethylaminoethyl-metyl-amino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metylinol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit dạng F (dạng được hydrat hóa)

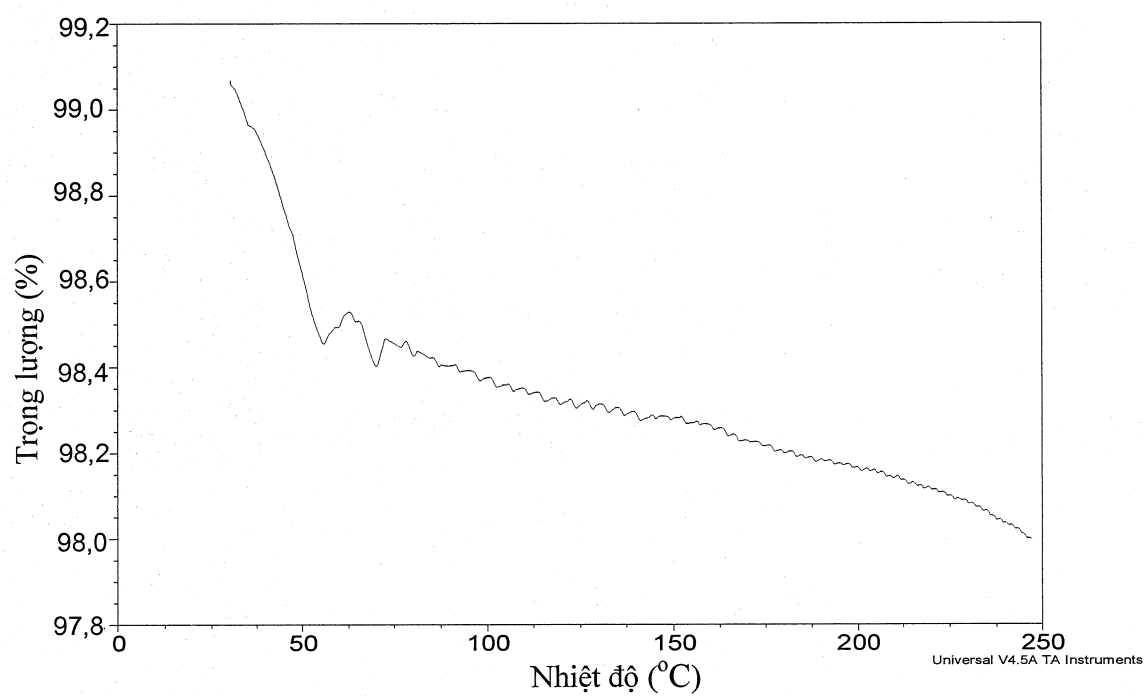


Fig. 16: Mẫu nhiễu xạ bột tia X của *N*-(2-{2-dimethylaminoethyl-methylamino}-4-metoxý-5-{[4-(1-methylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit dạng K

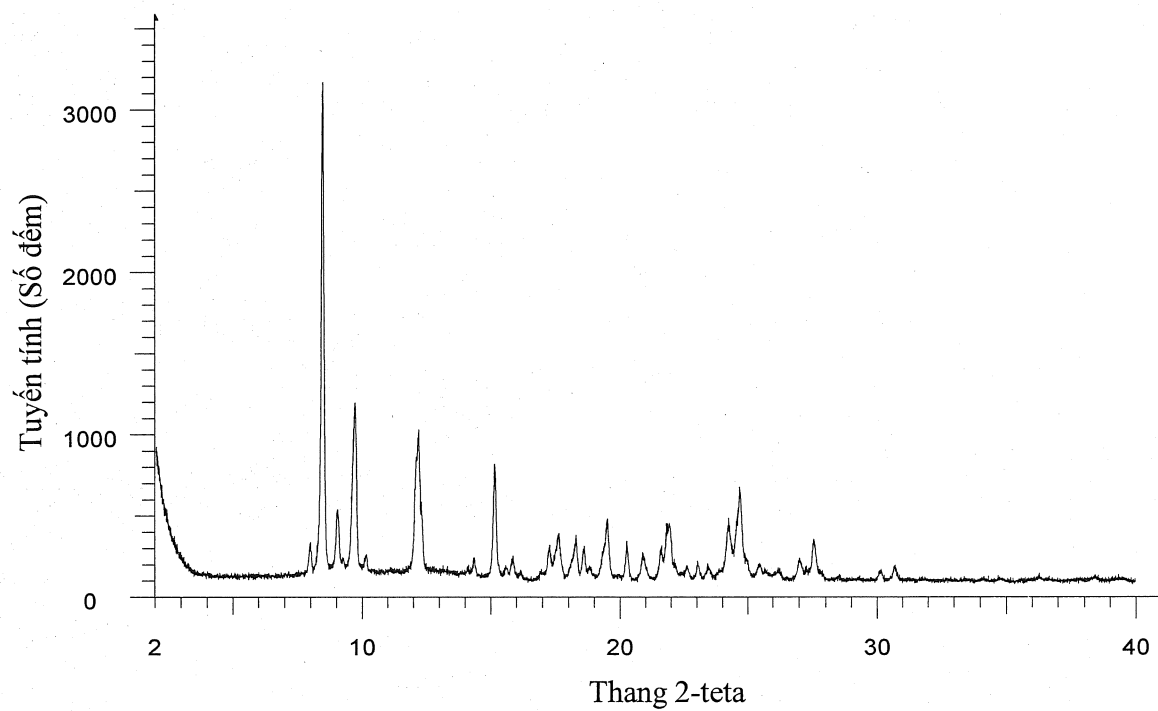


Fig. 17: Biểu đồ nhiệt của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân DSC của *N*-(2-{2-dimethylaminoethyl-methylamino}-4-metoxý-5-{[4-(1-methylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit dạng K

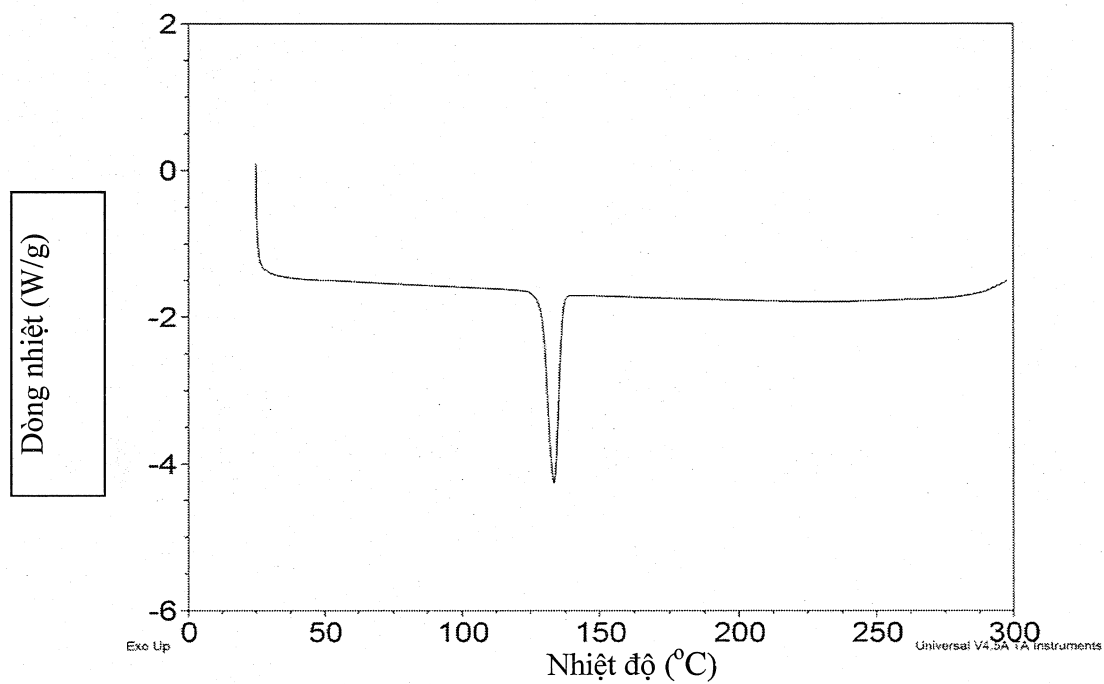


Fig. 18: Mẫu nhiễu xạ bột tia X của *N*-(2-{2-dimethylaminoethyl-methylamino}-4-methoxy-5-
[4-(1-methylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit muối mesylat dạng A

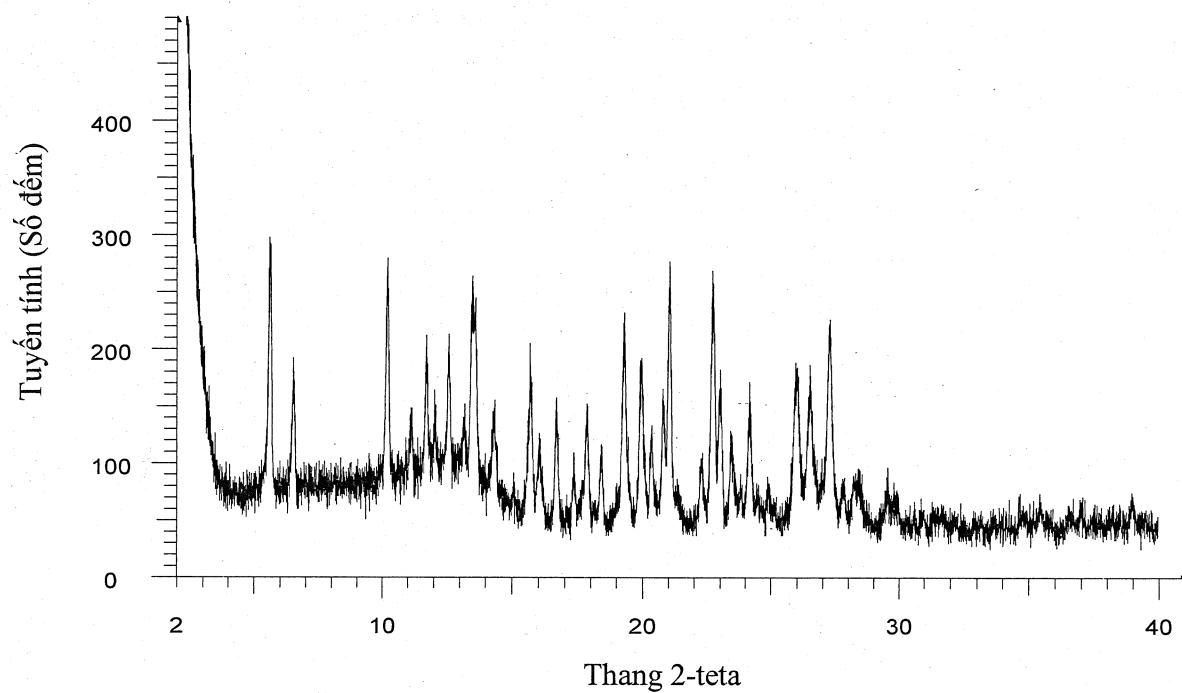


Fig. 19: Biểu đồ nhiệt của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân DSC của N-(2-{2-dimethylaminoethyl-metyl-amino}-4-metoxý-5-{[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit muối mesylat - dạng A

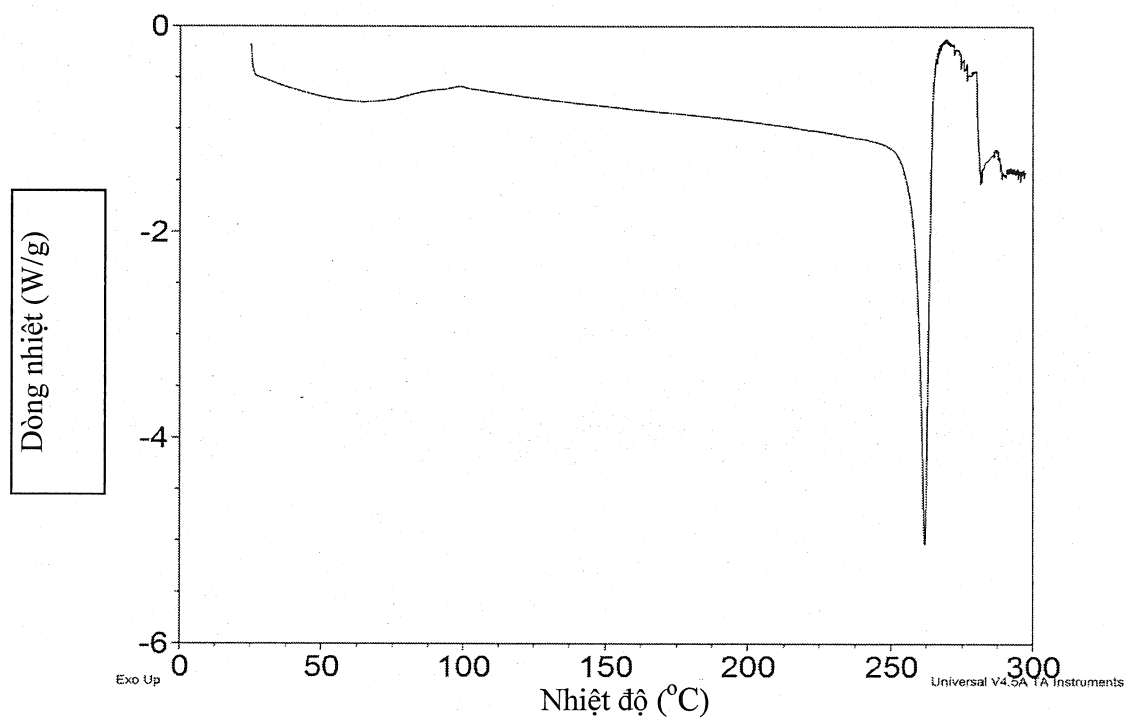


Fig. 20: Mẫu nhiễu xạ bột tia X của *N*-(2-{2-dimethylaminoethyl-methylamino}-4-methoxy-5-[[4-(1-methylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit muối mesylat - dạng B

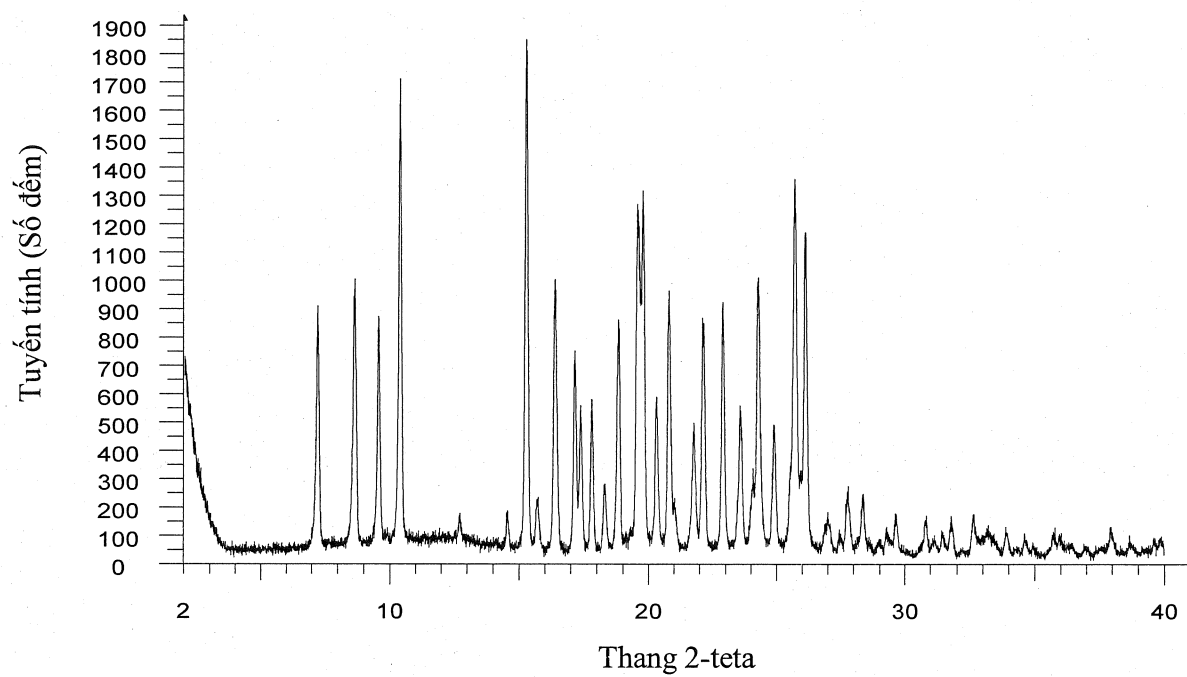


Fig. 21: Biểu đồ nhiệt của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân DSC của N-(2-{2-dimethylaminoethyl-methylamino}-4-methoxy-5-[[4-(1-methylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit muối mesylat - dạng B

