

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045628**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2023.12.12

(21) Номер заявки

202290297

(22) Дата подачи заявки

2018.01.26

(51) Int. Cl. *A61K 31/404* (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПИРИМИДИНОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 10-2017-0012766

(32) 2017.01.26

(33) KR

(43) 2022.04.29

(62) 201991580; 2018.01.26

(56) US-A1-20111183975
WO-A2-2015154039
US-A1-20110015173
US-A1-20090318446
WO-A2-2014155300

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ХАНМИ ФАРМ. КО., ЛТД. (KR)

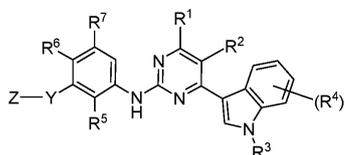
(72) Изобретатель:

Хам Ён Джин, Кан Сок Чон, Чой Чже
Юль, Ким Со Хи, Ким Тэ У, Бэ Ин
Хван, Ан Ён Гиль, Су Кви Хён (KR)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель, способу ингибирования активности киназы у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение эффективного количества указанной фармацевтической композиции, и способу лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение эффективного количества указанной фармацевтической композиции,



Формула 1

где R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, Y, Z и k являются такими, как указано в формуле изобретения.

B1**045628****045628****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новому пиримидиновому соединению, способу его получения и фармацевтическому применению нового пиримидинового соединения.

Уровень техники

Киназы опосредуют реакцию, в которой фосфатная группа из высокоэнергетических молекул, в частности АТФ, переносится к субстрату. Киназы стабилизируют связи фосфорного ангидрида и обеспечивают расположение субстрата и фосфатной группы в конкретном положении с увеличением скорости реакции. В большинстве случаев переходное состояние, возникающее вследствие взаимодействия с фосфатной группой, имеющей отрицательный заряд, электростатически стабилизируется с помощью окружающих аминокислот, имеющих положительный заряд, и некоторые киназы могут координироваться фосфатной группой с помощью металлического кофактора.

Киназы можно классифицировать, например, в виде протеинкиназ, липидкиназ и углеводных киназ в соответствии с субстратом и характеристиками. Белки, липиды или углеводы могут различаться по своей активности, реакционной способности, способности связываться с другими молекулами и т.д. в зависимости от состояния фосфорилирования. Киназы влияют на внутриклеточную передачу сигнала и регулируют сложные биологические механизмы внутри клеток. Вследствие фосфорилирования некоторые молекулы могут обладать повышенной или пониженной активностью и можно контролировать их способность взаимодействовать с другими молекулами. Поскольку многие киназы реагируют на условия окружающей среды или сигналы, в зависимости от ситуации клетки могут контролировать внутриклеточные молекулы посредством киназ. Таким образом, киназа играет решающую роль в росте клеток, дифференциации, пролиферации, выживании, метаболизме, передаче сигнала, транспорте клеток, секреции и многих других вариантах клеточных реакций.

Киназы были обнаружены у ряда видов, в том числе бактерий, грибов, насекомых и млекопитающих, и на сегодняшний день 500 или больше киназ были обнаружены у людей.

Протеинкиназы могут увеличивать или уменьшать активность белка, становиться маркером в отношении стабилизации или разрушения, помещать белок в конкретный клеточный компартмент или инициировать или нарушать взаимодействия белка с другими белками. Известно, что протеинкиназы составляют большинство киназ, и считается, что они являются важным объектом исследований. Протеинкиназы, наряду с фосфатазой, регулируют активность белков и ферментов, а также передачу сигнала в клетке. Хотя белки клеток являются объектом для присоединения многочисленных ковалентных связей, существует немного таких обратимых связей, таких как фосфорилируемые. Соответственно можно сказать, что фосфорилирование белков выполняет регуляторную функцию. Протеинкиназы зачастую могут иметь несколько субстратов, и иногда конкретный белок может действовать как субстрат для по меньшей мере одной киназы. По этой причине протеинкиназы называют с помощью факторов, которые регулируют их активность. Например, кальмодулин-зависимая протеинкиназа регулируется кальмодулином. В некоторых случаях киназы могут быть классифицированы на подгруппы. Например, циклические АМР-зависимые протеинкиназы типа I и типа II предусматривают идентичные субъединицы фермента, но их регуляторные субъединицы, связывающиеся с циклическим АМР, отличаются друг от друга. Протеинкиназа представляет собой фермент, который катализирует фосфорилирование гидроксигруппы, расположенной в остатках тирозина, серина и треонина белков, и играет важную роль в передаче сигналов факторов роста, которые вызывают рост, дифференциацию и пролиферацию клеток (Melnikova, I. et al., *Nature Reviews Drug Discovery*, 3 (2004), 993), и сообщается, что в раковых клетках зачастую возникает аномальная экспрессия или мутация конкретной киназы. Одним из способов, которым клетки распознают внешние раздражители, является распознавание с помощью тирозинкиназы, которая является рецептором в мембране клетки. Рецепторная тирозинкиназа (RTK) состоит из внеклеточной части, расположенной снаружи клетки, внутриклеточной части, расположенной во внутриклеточной цитоплазме, и трансмембранной части, проходящей через плазматическую мембрану между внеклеточной частью и внутриклеточной частью. Внеклеточная часть рецептора представляет собой часть, с которой связывается специфичный лиганд, и внутриклеточная часть выполняет функцию передачи сигнала активации рецептора, активированного лигандом, в клетку. RTK имеет домен, обладающий тирозинкиназной активностью, в С-концевой области, расположенной в клетке, и когда специфичный лиганд присоединяется к внеклеточной части, то происходит активация С-концевого тирозинкиназного домена фермента киназы, подвергнувшегося воздействию цитоплазматической части рецепторного белка, и две RTK перекрестно фосфорилируют тирозины на С-концах соседних RTK. Данный процесс фосфорилирования тирозина является наиболее важным процессом передачи сигналов, соответствующих внеклеточной стимуляции, в клетки. Существует множество известных рецепторов, которые обладают тирозинкиназной активностью, для передачи внеклеточных стимулов в клетки с помощью данного механизма. Примерами таких рецепторов являются SRC, EGFR, IR, IGFR, c-fms, VEGFR, FGFR, AXL, CLK2 и NIAK1. Среди них рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR) относится к киназе, которая, как известно, вовлечена в регуляцию ангиогенеза. В частности, солидные опухоли требуют больше питательных веществ и кислорода, чем нормальные ткани. Следовательно, по сравнению с вариантами нормального состояния, в случае когда крови недостаточно, кровоснабжение является важным фактором. Кроме того, сверхэкспрессия или сверхактивация

VEGFR индуцирует ангиогенез, что играет важную роль в ангиогенезе, необходимом для роста и пролиферации опухолевых клеток (Kliche, S., Waltenberger, J., Life, 52 (2002), 61). Следовательно, были проведены различные клинические исследования в отношении лечения опухолей посредством ингибирования ангиогенеза и было получено несколько многообещающих результатов. Кроме того, VEGF играет важную роль в прогрессировании рака крови и сверхэкспрессируется в различных злокачественных солидных опухолях. Известно, что сверхэкспрессия VEGF характеризуется высокой корреляцией с прогрессированием заболевания, ассоциированного со злокачественными опухолями. VEGFR классифицированы в соответствии с подтипами, включая VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3. VEGFR-2 (KDR) является типичной мишенью для заболеваний, ассоциированных с опухолями, характеризующихся экспрессией VEGFR. Иллюстративные заболевания, обусловленные сверхэкспрессией VEGFR-2, представляют собой рак легкого, рак молочной железы, неходжкинскую лимфому, карциному яичника, рак поджелудочной железы и т.д. В дополнение к своей ангиогенной активности VEGF, который является лигандом VEGFR, может способствовать росту опухоли в результате непосредственного эффекта, способствующего выживаемости опухолевых клеток (Simons, M., Gordon, E., Claesson-Welsh, L., Nature Reviews Drug Discovery, 17 (2016), 611).

Рецепторная тирозин-протеинкиназа UFO (AXL) относится к киназе, которая выполняет функцию переноса сигналов внеклеточных субстратов к цитоплазме посредством связывания факторов роста, таких как ген, кодирующий витамин К-зависимый регулирующий рост специфический белок 6 (GAS6) (Wu, X. et al., Oncotarget, 5 (2014), 9546). Кроме того, AXL-киназа в значительной степени вовлечена в пролиферацию клеток и их выживание. AXL может опосредовать агрегацию клеток путем гомологичного связывания. Белок AXL экспрессируется в строме костного мозга, клетках костного мозга, опухолевых клетках и сосудистой сети опухоли. В опухолевых клетках AXL экспрессируется не только в иммунных клетках, в том числе дендритных клетках, макрофагах и NK-клетках, но также в опухолевых клетках. AXL является компонентом в ряде клеточных процессов, которые играют решающую роль в развитии, росте и распространении опухолей, в том числе пролиферации, инвазии и миграции, эпителиально-мезенхимальном переходе, стволовости, ангиогенезе и иммунной модуляции, при этом связан с онкогенами и связан с выживанием и пролиферацией различных опухолей, включая рак молочной железы с тройным негативным фенотипом (TNBC), рак крови, мелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак поджелудочной железы и рак яичников (Paccez, J. et al., Int. J. Cancer, 134 (2014), 1024).

Результаты последних исследований демонстрируют, что киназа NUAK1, также известная как связанная с АМПК киназа 5 (ARK5), играет важную роль в регуляции роста и выживания опухоли посредством метаболических изменений в различных видах карциномы, в частности гепатоцеллюлярной карциноме. В отношении физиологической и патологической роли NUAK в опухоли и метаболических заболеваниях, известно, что NUAK действует в качестве важного регулятора видов клеточной физиологической активности, таких как полярность клеток и подвижность клеток, и посредством взаимодействия с киназой, ассоциированной с АМПК-активируемой протеинкиназой (АМПК), NUAK поддерживает гомеостаз в отношении роста и пролиферации опухоли. Таким образом, ключевая стратегия в отношении противораковых и связанных заболеваний может заключаться в ингибировании достижения энергетического гомеостаза в опухолях (Sun, X et al., J. Mol. Endocrinol., 51 (2013), R15).

Протеинкиназа с двойной специфичностью (CLK2) взаимодействует с серин/аргинин-богатым (SR) белком сплайсного комплекса и фосфорилирует его. Взаимодействие и фосфорилирование являются частью регуляторных механизмов, которые обеспечивают регулирование SR-белками сплайсинга РНК. Данная протеинкиназа вовлечена в качестве регулятора в процессы роста различных опухолевых клеток и выполняет функцию связующего между прогрессированием клеточного цикла, апоптозом и регуляцией длины теломер (Araki, S., PLoS ONE, 10 (2015), e0116929).

Документ, являющийся частью предшествующего уровня техники

1. Melnikova, I. et al., Nature Reviews Drug Discovery, 3 (2004), 993.
2. Kliche, S. et al., Life, 52 (2002), 61.
3. Simons, M. et al., Nature Reviews Drug Discovery, 17 (2016), 611.
4. Wu, X. et al., Oncotarget, 5 (2014), 9546.
5. Paccez, J. et al., Int. J. Cancer, 134 (2014), 1024.
6. Sun, Xetal., J. Mol. Endocrinol., 51 (2013), R15.
7. Araki, S., PLoS ONE, 10 (2015), e0116929.

Раскрытие настоящего изобретения

Техническая цель настоящего изобретения.

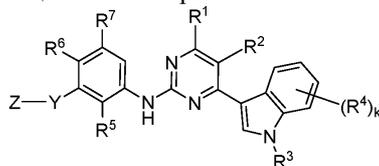
В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения предусмотрено новое пиримидиновое соединение, обладающее ингибирующей киназу активностью.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предусмотрен способ получения пиримидинового соединения.

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения предусмотрено фармацевтическое применение пиримидинового соединения.

Способы достижения технической цели.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемый носитель:



формула 1

где R^1 представляет собой водород,

R^2 представляет собой галоген, цианогруппу, галоген- C_{1-4} алкильную группу или C_{1-4} алкильную группу,

R^3 представляет собой водород,

каждый из R^4 независимо представляет собой галоген, гидроксигруппу, цианогруппу, $-SR_c$, галоген- C_{1-4} алкильную группу, C_{1-4} алкоксигруппу, или C_{1-4} алкильную группу,

R_c представляет собой C_{1-4} алкильную группу,

k представляет собой целое число от 0 до 2,

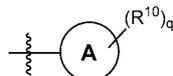
каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой водород,

R^7 представляет собой водород, линейную или разветвленную C_{1-6} алкильную группу, C_{3-7} циклоалкильную группу или C_{1-4} алкоксигруппу, Y представляет собой непосредственную связь, $-(CH_2)_m-$, $-O-$, $-O(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mO-$, $-C(=O)-$, $-NR^9-$, $-SO_2-$, $-(CH_2)_mO-(CH_2)_n-$, $-CO(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mCO-$, $-(CH_2)_mCO-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_mNR^9-$, $-NR^9(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mNR^9-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_mSO_2-$, $-SO_2(CH_2)_m-$ или $-(CH_2)_mSO_2-(CH_2)_n-$,

где R^9 представляет собой водород, и

каждый из m и n независимо представляет собой целое число от 1 до 3,

Z представлен формулой 2



формула 2

где \textcircled{A} представляет собой C_{3-10} циклоалкильную группу или C_{3-6} гетероциклоалкильную группу, включающую один или два гетероатома, выбранных из O, N и S,

каждый из R^{10} независимо представляет собой гидроксигруппу, тиольную группу, линейную или разветвленную C_{1-4} алкоксигруппу, линейную или разветвленную гидрокси- C_{1-4} алкильную группу, линейную или разветвленную C_{1-4} алкильную группу, линейную или разветвленную гидрокси- C_{1-4} алкилкарбонильную группу, C_{3-10} циклоалкильную группу, C_{2-9} гетероциклоалкильную группу, включающую от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S, гидрокси- C_{2-9} гетероциклоалкильную группу, включающую от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S, $-NR^{11}R^{12}$ или $-COR^{13}$, где каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой водород, линейную или разветвленную гидрокси- C_{1-4} алкильную группу или линейную или разветвленную C_{1-4} алкильную группу, R^{13} представляет собой гидрокси- C_{1-4} алкильную группу или C_{1-4} алкильную группу, и

q представляет собой целое число от 0 до 3.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предусмотрен способ ингибирования активности киназы у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции по изобретению, где указанная киназа выбрана из AXL, CLK2, VEGFR2 и NUAK1.

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения предусмотрен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции по изобретению.

Эффект настоящего изобретения.

Поскольку соединение формулы 1 в соответствии с аспектом настоящего изобретения обладает ингибирующей киназу активностью, соединение может быть применимо для ингибирования киназы.

Описание варианта осуществления.

Настоящее изобретение будет описано более подробно.

Если не указано иное, все термины (включая технические и научные термины), используемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понятно рядовому специалисту в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Хотя в данном документе и перечислены иллюстративные способы или материалы, другие аналогичные или эквивалентные способы или материалы также входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, считается, что числовые значения, излагаемые в данном документе, включают значение "приблизительно", если не указано иное.

Все публикации, раскрытые в данном документе в качестве литературных источников, включены во всей своей полноте посредством ссылки.

В формуле 1 каждый из остатков, описанных как $R^1 - R^{15}$, применяется в значении, обычно понятном рядовому специалисту в области, к которой относится настоящее изобретение.

Термин "галоген", если не указано иное, включает фтор, хлор, бром или йод, в частности фтор или хлор.

Термин "алкил" относится к насыщенному одновалентному углеводородному радикалу. Примеры алкила включают метил, этил, пропил, в том числе н-пропил и изопропил, н-бутил, втор-бутил, бутил, в том числе изобутил и трет-бутил, пентил, в том числе н-пентил, 1-метилбутил, изопентил, неопентил и трет-пентил, гексил, в том числе н-гексил, 3,3-диметилбутил и изогексил. В случае когда каждое из соединений является достаточно стабильным и подходящим для требуемого применения в качестве, например, фармацевтического вещества, замещенная алкильная группа может быть замещена в любом положении.

Термин "циклоалкил", если не указано иное, относится к замещенному или незамещенному циклическому алкилу, например моно- или бициклоалифатической группе. Примеры циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклогептенил, циклооктил, циклооктенил, 2,5-циклогексадиенил, бицикло[2.2.2]октил, адамант-1-ил, декагидронафтильную группу, оксоциклогексил, диоксоциклогексил, тиоциклогексил, 2-оксобицикло[2.2.1]гепт-1-ил или без ограничения любой их подходящий изомер.

Термин "гетероциклоалкил", применяемый в данном документе, если не указано иное, относится к одному кольцу, содержащему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N и S, в частности от 1 до 4 гетероатомов, или к циклическому алкилу, который может быть замещенным или незамещенным, содержащему по меньшей мере два кольца. Примеры моногетероциклоалкила включают пиперидинил, морфолинил, тиаморфолинил, пирролидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, диазобициклогептанил, диазобициклооктанил, диазаспирооктанил и т.п., но их примеры не ограничены ими.

В настоящем описании числовой диапазон, указанный с применением термина "до" относится к диапазону, включающему числовые значения, описанные до и после термина в качестве нижнего предела и верхнего предела соответственно.

В иллюстративном варианте осуществления согласно аспекту настоящего изобретения R^1 в соединении формулы 1 может представлять собой водород.

В иллюстративном варианте осуществления R^2 в соединении формулы 1 может представлять собой галоген, C_{1-4} алкильную группу или галоген- C_{1-4} алкильную группу.

В иллюстративном варианте осуществления R^3 в соединении формулы 1 может представлять собой водород.

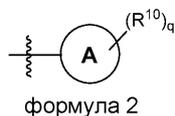
В иллюстративном варианте осуществления R^4 в соединении формулы 1 может представлять собой галоген, гидроксигруппу, C_{1-4} алкоксигруппу или C_{1-4} алкильную группу.

В иллюстративном варианте осуществления каждый из R^5 и R^6 в соединении формулы 1 может независимо представлять собой водород.

В иллюстративном варианте осуществления R^7 в соединении формулы 1 может представлять собой C_{3-7} циклоалкильную группу.

В иллюстративном варианте осуществления Y в соединении формулы 1 может представлять собой $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ или $-(CH_2)_m-CO-(CH_2)_n-$, где каждый из m и n может независимо представлять собой целое число, выбранное из 1 и 2.

В иллюстративном варианте осуществления Z в соединении формулы 1 может быть представлен формулой 2



где \textcircled{A} может представлять собой C_{3-6} гетероциклоалкильную группу, содержащую один или два гетероатома, выбранные из O, N и S,

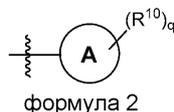
каждый из R^{10} может независимо представлять собой гидроксигруппу, линейную или разветвленную гидрокси- C_{1-4} алкильную группу, линейную или разветвленную C_{1-4} алкильную группу, C_{3-10} циклоалкильную группу, C_{2-9} гетероциклоалкильную группу, включающую от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S, гидрокси- C_{2-9} гетероциклоалкильную группу, включающую от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S, $-NR^{11}R^{12}$ или $-COR^{13}$, где каждый из R^{11} и R^{12} может независимо представлять собой водород, линейную или разветвленную гидрокси- C_{1-4} алкильную группу или линейную или разветвленную C_{1-4} алкильную группу, R^{13} может представлять собой гидрокси- C_{1-4} алкильную группу или C_{1-4} алкильную группу, и

каждый из q может независимо представлять собой целое число от 0 до 3.

В иллюстративном варианте осуществления в соединении формулы 1

R^1 может представлять собой водород,

R^2 может представлять собой галоген, C_{1-4} алкильную группу или галоген- C_{1-4} алкильную группу,
 R^3 может представлять собой водород,
 R^4 может представлять собой галоген, гидроксигруппу, C_{1-4} алкоксигруппу или C_{1-4} алкильную группу,
 k может представлять собой целое число от 0 до 2, каждый из R^5 и R^6 может независимо представлять собой водород,
 R^7 может представлять собой циклопропильную группу,
 Y может представлять собой непосредственную связь, $-(CH_2)_m-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ или $-(CH_2)_m-CO-(CH_2)_n-$,
 Z может быть представлен формулой 2



где \textcircled{A} может представлять собой C_{3-6} гетероциклоалкильную группу, содержащую один или два гетероатома, выбранные из O, N и S,

каждый из R^{10} может независимо представлять собой гидроксигруппу, гидрокси- C_{1-4} алкильную группу, C_{1-4} алкильную группу, C_{3-10} циклоалкильную группу, C_{2-9} гетероциклоалкильную группу, включающую от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S, гидрокси- C_{2-9} гетероциклоалкильную группу, включающую от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S, $-NR^{11}R^{12}$ или $-COR^{13}$, где каждый из R^{11} и R^{12} может независимо представлять собой водород, гидрокси- C_{1-4} алкильную группу или C_{1-4} алкильную группу, R^{13} может представлять собой гидрокси- C_{1-4} алкильную группу или C_{1-4} алкильную группу, и каждый из q может независимо представлять собой целое число от 0 до 3.

В иллюстративном варианте осуществления в соединении формулы 1

каждый из R^1 , R^3 , R^5 и R^6 может представлять собой водород,

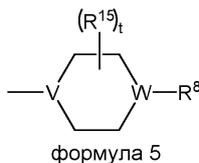
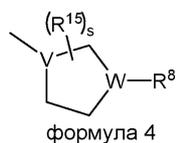
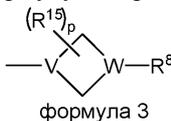
R^2 может представлять собой галоген,

R^4 может представлять собой C_{1-4} алкильную группу или галоген,

R^7 может представлять собой водород, линейную или разветвленную C_{1-6} алкильную группу, C_{3-7} циклоалкильную группу или C_{1-4} алкоксигруппу,

Y может представлять собой непосредственную связь, $-CH_2-$, $-O-$, этиленокси или $-C(=O)-$, и

Z может представлять собой любую формулу, выбранную из формул 3-5:



где каждый из V и W может независимо представлять собой N или CH при условии, что по меньшей мере один из V и W не представляет собой CH,

R^8 может быть выбран из группы, состоящей из водорода, линейной или разветвленной C_{1-4} алкильной группы, линейной или разветвленной гидрокси- C_{1-4} алкильной группы, гидроксигруппы, $-NR^{11}R^{12}$, линейной или разветвленной гидрокси- C_{1-4} алкилкарбонильной группы, C_{2-9} гетероциклоалкильной группы, включающей от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S, гидрокси- C_{2-9} гетероциклоалкильной группы, включающей от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S, и линейной или разветвленной C_{1-4} алкоксигруппы,

каждый из R^{11} и R^{12} может независимо представлять собой водород, линейную или разветвленную C_{1-4} алкильную группу или линейную или разветвленную гидрокси- C_{1-4} алкильную группу,

каждый из R^{15} может независимо представлять собой линейную или разветвленную C_{1-4} алкильную группу или линейную или разветвленную гидрокси- C_{1-4} алкильную группу,

p может представлять собой целое число от 0 до 3, и

каждый из s и t может независимо представлять собой целое число от 0 до 3 при условии, что R^8 представляет собой водород, или целое число от 0 до 2 при условии, что R^8 не представляет собой водород.

В частности, в соединении формулы 1

R^7 может представлять собой водород или C_{3-7} циклоалкильную группу,

Y может представлять собой непосредственную связь или -CH₂-,

Z может представлять собой формулу 4 или формулу 5,

R⁸ может представлять собой водород, линейную или разветвленную C₁₋₄алкильную группу, линейную или разветвленную гидроксигруппу, C₂₋₉гетероциклоалкильную группу, включающую от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S, или гидроксигруппу, включающую от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S, и

каждый из R¹⁵ может независимо представлять собой линейную или разветвленную C₁₋₄алкильную группу или линейную или разветвленную гидроксигруппу.

В иллюстративном варианте осуществления соединения формулы 1 может быть выбрано из группы, состоящей из соединений, показанных в табл. 1.

Таблица 1

№	Соединение
1	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-фтор-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
2	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
3	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
4	(S)-1-((1-(3-((5-хлор-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)пропан-2-ол
5	(S)-1-((1-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)пропан-2-ол
6	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
7	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-метокси-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
8	(S)-1-((1-(3-((5-хлор-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ол
9	(S)-1-((1-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ол
10	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-(6-метокси-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
11	(S)-1-((1-(3-((5-хлор-4-(6-метокси-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ол
12	2-(4-(3-((4-(1H-индол-3-ил)-5-метилпиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
13	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(4-морфолино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
14	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(4-(этил(метил)амино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин
15	5-хлор-N-(3-циклопропил-5-(4-(диэтиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин

16	5-хлор- <i>N</i> -(3-циклопропил-5-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)фенил)-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-амин
17	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-1-ол
18	<i>N</i> -(3-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-циклопропилфенил)-5-хлор-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-амин
19	5-хлор- <i>N</i> -(3-циклопропил-5-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-амин
20	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-фтор-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-1-ол
21	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперидин-1-ил)этан-1-ол
22	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-хлор-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
23	5-хлор- <i>N</i> -(3-циклопропил-5-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-амин
24	1-(1-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперидин-4-ил)азетидин-3-ол
25	2-(4-(3-((5-хлор-4-(1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
26	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-фтор-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
27	2-(4-(3-((5-хлор-4-(1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)этан-1-ол
28	2-(4-(3-((5-хлор-4-(1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
29	5-хлор- <i>N</i> -(3-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-(1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-амин
30	5-хлор- <i>N</i> -(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)фенил)-4-(1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-амин
31	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-фтор-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол

32	2-(4-(3-((5-хлор-4-(1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-изопропоксифенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
33	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-фтор-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-изопропоксифенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
34	5-хлор- <i>N</i> -(3-циклопропил-5-(пиперазин-1-илметил)фенил)-4-(6-фтор-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-амин
35	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-фтор-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-метоксибензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
36	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-фтор-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)бензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
37	2-(4-(3-((5-хлор-4-(1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-метоксибензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
38	2-(4-(3-((5-хлор-4-(1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-1-ол
39	(<i>S</i>)-1-((1-(3-((5-хлор-4-(1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)пропан-2-ол
40	(<i>S</i>)-1-((1-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)пропан-2-ол
41	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-1-ол
42	(<i>S</i>)-1-((1-(3-((5-хлор-4-(1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ол
43	(<i>S</i>)-1-((1-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ол
44	(<i>S</i>)-1-((1-(3-((5-хлор-4-(6-метокси-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ол
45	1-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперидин-4-ол
46	(<i>S</i>)-5-хлор- <i>N</i> -(3-циклопропил-5-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-амин
47	1-(4-(3-((5-хлор-4-(6-фтор-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-он
48	1-(4-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-он
49	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-этил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
50	(3-((5-хлор-4-(1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-метоксифенил)(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)метанон
51	1-(2-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфеноксид)этил)пиперидин-4-ол
52	1-(2-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-этилфеноксид)этил)пиперидин-4-ол
53	(<i>R</i>)-2-(3-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфеноксид)пирролидин-1-ил)этан-1-ол
54	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфеноксид)пиперидин-1-ил)этан-1-ол
55	2-(4-(3-((5-хлор-4-(1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-метоксифеноксид)пиперидин-1-ил)этан-1-ол

Термин "оптический изомер", применяемый в данном документе, относится к различным стерео-изомерам и геометрическим изомерам соединения в соответствии с настоящим изобретением. Поскольку соединения формулы 1 могут иметь асимметричный углеродный центр (асимметричный атом углерода), соединения формулы 1 в соответствии с аспектом настоящего изобретения могут находиться в форме

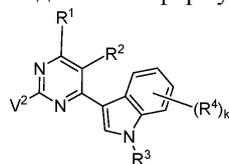
энантиомера (R- или S-изомера), рацемата, диастереомера или любой их смеси. Все такие изомеры и смеси включены в объем настоящего изобретения. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть разделены с применением традиционных методик или могут быть получены с применением хирального синтона или хиральных реагентов. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может находиться в E-форме или Z-форме. Если соединение содержит циклоалкильную группу, которая имеет два заместителя, соединение может находиться в цис-форме или транс-форме. Кроме того, если соединение формулы 1 содержит кольцо с мостиковой связью, соединение может находиться в форме экзо-изомера или эндо-изомера. Соединение формулы 1 может содержать все таутомеры.

Соединение формулы 1 и его оптический изомер могут находиться в форме сольвата. Термин "сольват" может включать молекулярный комплекс, включающий соединение и по меньшей мере одно вещество, представляющее собой фармацевтически приемлемый растворитель, например, этанол или воду. Комплекс, в котором вещество, представляющее собой растворитель, является водой, также называется "гидратом".

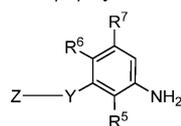
Соединение формулы 1, его оптический изомер и его сольват могут находиться в форме фармацевтически приемлемой соли. Термин "фармацевтически приемлемая соль", применяемый в данном документе, относится к соли, которая обладает низкой токсичностью в отношении людей и не оказывает неблагоприятного воздействия на биологическую активность и физико-химические свойства исходного соединения. Фармацевтически приемлемая соль может включать соли присоединения кислоты фармацевтически приемлемой свободной кислоты и основного соединения формулы 1, соли щелочных металлов (такие как натриевые соли) и соли щелочноземельных металлов (такие как кальциевые соли), соли присоединения органических оснований органической основной группы и карбоновой кислоты со структурой формулы 1, соли присоединения аминокислот и т.п., но варианты осуществления этим не ограничены.

Фармацевтически приемлемая соль может быть получена традиционным способом. Например, соединение формулы 1 можно растворять в растворителе, который можно смешивать с водой, например в метаноле, этаноле, ацетоне, 1,4-диоксане, и затем к ним можно добавлять свободную кислоту или свободное основание для кристаллизации с получением таким образом фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем описании также раскрыт способ получения соединения формулы 1, включающий проведение реакции соединения формулы 6 с соединением формулы 7:



формула 6



формула 7

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , Y, Z и k могут соответственно быть определены так же, как и таковые в формулах 1 и 2, и

V^2 может представлять собой галоген.

Органическое основание, например триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и т.п.; неорганическое основание, например карбонат натрия, карбонат калия, гидрогенизированный натрий и т.п.; органическую кислоту, например трифторуксусную кислоту, толуолсульфоновую кислоту и т.п.; или неорганическую кислоту, например хлористоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту и т.п., можно добавлять или не добавлять к реакционному раствору при осуществлении реакции. Растворитель, применяемый в реакции, может представлять собой любой растворитель, который не препятствует реакции, например полярный апротонный растворитель, такой как диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид, ацетонитрил или тетрагидрофуран (THF); полярный протонный растворитель, такой как метанол, этанол, 2-пропанол или 2-бутанол; или неполярный апротонный растворитель, такой как толуол или 1,4-диоксан. Температура реакции может находиться в диапазоне от 0 до 150°C, например от комнатной температуры до приблизительно 100°C.

Соединения формул 6 и 7 можно получать с применением традиционных знаний в области органической химии.

В иллюстративном варианте осуществления соединения формулы 1 можно получать, как показано на схеме реакции 1:

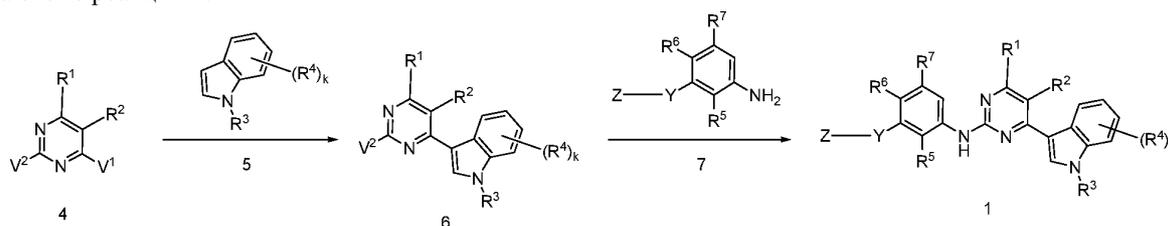


Схема реакции 1

где $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, Y, Z$ и k могут соответственно быть определены так же, как и таковые в формулах 1 и 2, и

каждый из V и V^2 может независимо представлять собой галоген.

При получении соединения формулы 6 путем проведения реакции соединения формулы 4 с соединением формулы 5 реакцию можно проводить путем добавления металлоорганического соединения. Например, металлоорганическое соединение может представлять собой алкилмагниевое соединение или алкиллитиевое соединение.

Растворитель, применяемый при проведении реакции, может представлять собой любой растворитель, который не препятствует реакции, например полярный апротонный растворитель, такой как диметилсульфоксид, *N,N*-диметилформамид, ацетонитрил или THF; или неполярный апротонный растворитель, такой как толуол или 1,4-диоксан. Температура реакции может находиться в диапазоне от 0 до 100°C, например от 0 до 60°C.

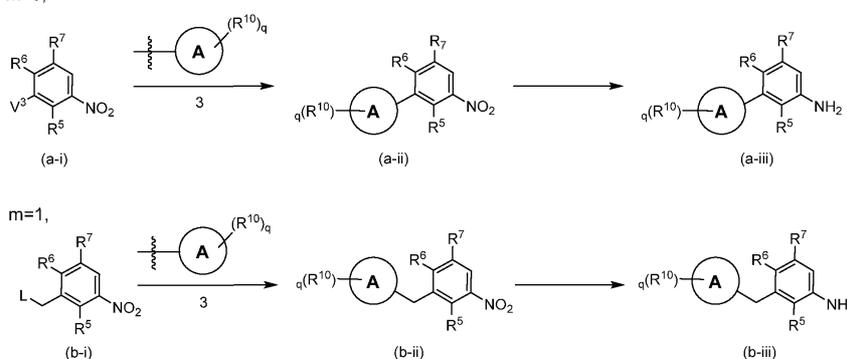
При получении соединения формулы 7

в случае когда Y представляет собой $-(CH_2)_m-$, каждый из m может независимо равняться 0 и 1,

в случае когда Y представляет собой $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, m может равняться 0 и каждый из n может независимо равняться 0 и 2,

в случае когда Y представляет собой $-(CH_2)_m-CO-(CH_2)_n-$, каждый из m и n может равняться 0 и соединение формулы 7 можно получать с применением традиционных знаний в области органической химии, как показано на схемах получения 1-3.

На схеме получения 1, в случае когда Y представляет собой $-(CH_2)_m-$,

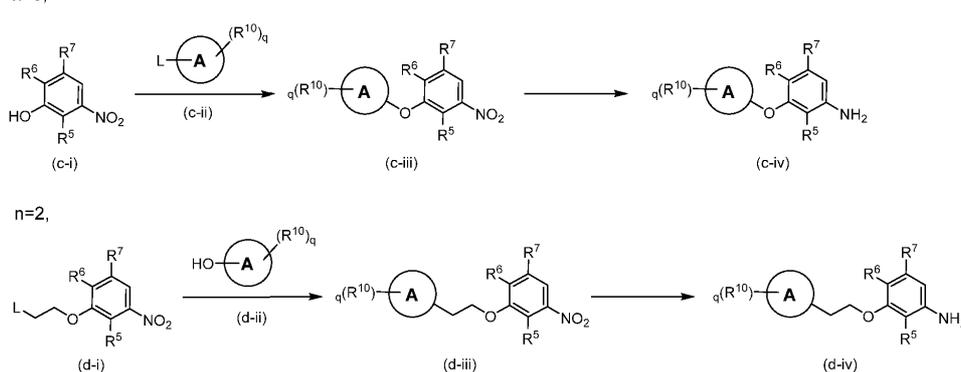


где на схеме получения 1 R^5, R^6, R^7, R^{10}, A и q могут соответственно быть определены так же, как и таковые из формул 1 и 3,

V^3 может представлять собой галоген, и

L может представлять собой Cl, Br, I, OMs, OTs или т.п.;

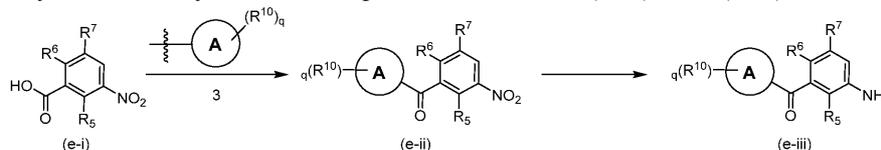
на схеме получения 2, в случае когда Y представляет собой $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$,



где на схеме получения 2 R^6 , R^7 , R^{10} , \textcircled{A} и q могут соответственно быть определены так же, как и таковые из формул 1 и 3, и

L может представлять собой Cl, Br, I, OMs, OTs или т.п.; и

в схеме получения 3, в случае когда Y представляет собой $-(\text{CH}_2)_m\text{-CO-}(\text{CH}_2)_n-$,



где на схеме получения 3 R^6 , R^7 , R^{10} , \textcircled{A} и q могут соответственно быть определены так же, как и таковые из формул 1 и 3.

Хотя способ получения соединения формулы 1 был описан с помощью конкретных примеров, конкретные условия реакции, такие как количество реакционного растворителя, основания и реагирующего вещества, подлежащих применению, не ограничены теми, которые описаны в настоящем описании, и не могут быть истолкованы как ограничивающие объем настоящего изобретения. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предусмотрено фармацевтическое применение фармацевтической композиции в соответствии с аспектом настоящего изобретения для предупреждения и лечения рака.

В настоящем описании также раскрыт фармацевтическое применение соединения формулы 1 в соответствии с аспектом настоящего изобретения для получения лекарственного препарата для предупреждения и лечения рака. В иллюстративном варианте осуществления фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или добавку. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть составлена в соответствии с общепринятым способом и может быть составлена в различные лекарственные формы для перорального применения, такие как таблетка, пилюля, порошок, капсула, сироп, эмульсия и микроэмульсия; или лекарственные формы для парентерального применения, например для внутримышечного, внутривенного или подкожного введения. Если фармацевтическая композиция по настоящему изобретению получена в форме состава для перорального применения, примеры носителя или добавки, подлежащих применению, включают разбавитель, разрыхлитель, связующее, смазывающее вещество, поверхностно-активное вещество, суспензию и эмульгатор. Если фармацевтическая композиция по настоящему изобретению получена в форме для инъекции, примеры носителя или добавки могут включать воду, солевой раствор, водный раствор глюкозы, раствор псевдосахаридов, спирт, гликоль, простой эфир (например, полиэтиленгликоль 400), масло, жирную кислоту, сложный эфир жирной кислоты, глицерид, поверхностно-активное вещество, суспензию и эмульгатор. Такие способы составления широко известны рядовым специалистам в области фармации. Доза соединения формулы 1 в качестве активного ингредиента представляет собой эффективное количество для лечения или предупреждения рака у субъекта или пациента. При необходимости соединение можно вводить перорально или парентерально. Если соединение вводят перорально, активный ингредиент можно вводить в количестве в диапазоне от 0,01 до 1000 миллиграмм (мг), более конкретно от 0,1 до 300 мг на килограмм (кг) веса тела в сутки. Если соединение вводят парентерально, активный ингредиент можно вводить от одного до нескольких раз в количестве в диапазоне от 0,01 до 100 мг, более конкретно от 0,1 до 50 мг/кг веса тела в сутки. Дозу для конкретного субъекта или пациента следует определять с учетом веса, возраста, пола, состояния здоровья, режима питания пациента, времени введения, способа введения, тяжести заболевания и т.д. Следует понимать, что доза может соответствующим образом регулироваться практикующим врачом. Доза не предназначена для ограничения каким-либо образом объема настоящего изобретения.

В настоящем описании также раскрыт способ предупреждения или лечения рака, при этом способ включает введение субъекту или пациенту соединения, выбранного из соединения формулы 1 в соответствии с аспектом настоящего изобретения, его оптического изомера, его сольвата и его фармацевтически приемлемой соли.

Подробное описание способа предупреждения или лечения может быть таким же, как описано выше со ссылкой на фармацевтическую композицию в соответствии с аспектом настоящего изобретения.

Термин "лечение", применяемый в данном документе, применяют в качестве понятия, которое включает лечение, улучшение, облегчение или контроль течения заболевания.

Термин "обеспечение предупреждения" или "предупреждение", применяемый в данном документе, относится к предупреждению заболевания, например предупреждению заболевания, состояния или нарушения у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или нарушению, но который еще не имеет патологии, связанной с заболеванием, или симптома заболевания или они еще не проявились у него.

Термин "субъект" или "пациент", применяемый в данном документе, относится к любому животному, включая млекопитающих, например мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, коров, овец, лошадей или приматов и людей.

Далее в данном документе настоящее изобретение будет описано более подробно со ссылкой на следующие примеры и экспериментальные примеры.

Однако эти примеры и экспериментальные примеры предназначены для того, чтобы способствовать пониманию настоящего изобретения, и при этом объем настоящего изобретения никоим образом не ограничивается ними.

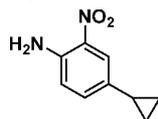
Каждая из аббревиатур, применяемых в следующих примерах получения, способах получения и примерах, обозначает

VINAP: (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил),

Pd(OAc)₂: ацетат палладия(II).

Пример 1. 2-(4-(3-((5-Хлор-4-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол.

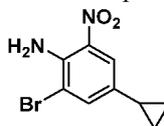
Стадия 1. Получение 4-циклопропил-2-нитроанилина.



1,5 грамм (г) (6,90 миллимоль (ммоль)) 4-Бром-2-нитроанилина, 1,22 г (13,83 ммоль) циклопропилбороновой кислоты, 4,5 г (20,70 ммоль) фосфата калия, 159 мг (0,69 ммоль) ацетата палладия(II) и 543 мг (2,07 ммоль) трифенилфосфина растворяли в 12 миллилитрах (мл) толуола и 6 мл воды и затем перемешивали при температуре 100°C в герметизированной пробирке в течение 17 ч. После завершения реакции полученное вещество охлаждали до комнатной температуры и к нему добавляли по каплям воду. В отношении полученного три раза проводили процесс экстракции с помощью хлороформа. Полученное вещество высушивали с помощью безводного сульфата натрия и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью жидкостной хроматографии среднего давления (MPLC) (хлороформ:метанол=100:1 (об./об.)) и полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением таким образом 880 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 72%.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,65 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 1,83 (m, 1H), 0,82 (m, 2H), 0,58 (m, 2H).

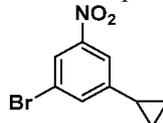
Стадия 2. Получение 2-бром-4-циклопропил-6-нитроанилина.



880 мг (4,94 ммоль) 4-Циклопропил-2-нитроанилина, полученного на стадии 1, растворяли в 16 мл уксусной кислоты и к этому медленно добавляли 922 мг (5,18 ммоль) N-бромсукцинимид при температуре 0°C. Полученное вещество перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. После завершения реакции к смеси добавляли по каплям воду. В отношении нее три раза проводили процесс экстракции с помощью диэтилового эфира. Полученное вещество высушивали с помощью безводного сульфата натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением таким образом 1,24 г необходимого соединения с выходом, составляющим 98%.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,88 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 0,88 (m, 2H), 0,64 (m, 2H).

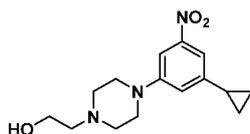
Стадия 3. Получение 1-бром-3-циклопропил-5-нитробензола.



1,24 г (4,82 ммоль) 2-Бром-4-циклопропил-6-нитроанилина, полученного на стадии 2, растворяли в 24 мл этанола. Затем к этому медленно добавляли 1,6 мл (30,39 ммоль) серной кислоты при температуре 0°C. Обеспечивали повышение температуры полученного вещества до включительно 60°C и затем к нему медленно добавляли 1,06 г (15,42 ммоль) нитрита натрия. Данную смесь перемешивали с обратным холодильником при температуре 100°C в течение 4 ч. После завершения реакции полученное вещество охлаждали до комнатной температуры и к нему добавляли этилацетат и воду. От полученного отделяли органический слой, который затем высушивали с помощью безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью MPLC (этилацетат:гексан=1:50 (об./об.)) и полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением, таким образом, 790 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 68%.

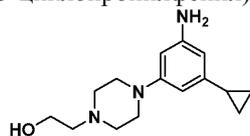
¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,11 (m, 2H), 0,86 (m, 2H).

Стадия 4. Получение 2-(4-(3-циклопропил-5-нитрофенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола.



790 мг (3,26 ммоль) 1-Бром-3-циклопропил-5-нитробензола, полученного на стадии 3, 637 мг (4,89 ммоль) 1-(2-гидроэтил)пиперазина, 300 мг (0,33 ммоль) трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0), 207 мг (0,33 ммоль) BINAP и 3,2 г (9,78 ммоль) карбоната цезия растворяли в 6 мл 1,4-диоксана и затем смесь перемешивали при температуре 100°C в герметизированной пробирке в течение 15 ч. После завершения реакции полученное вещество охлаждали до комнатной температуры и к нему добавляли по каплям воду. В отношении полученного три раза проводили процесс экстракции с помощью хлороформа и метанола. Полученное вещество высушивали с помощью безводного сульфата натрия и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью MPLC (хлороформ:метанол=10:1 (об./об.)) и полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением таким образом 234 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 24%.

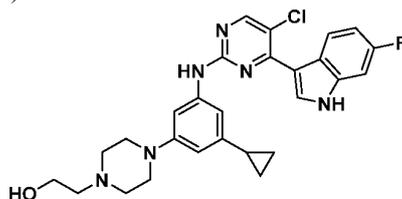
Стадия 5. Получение 2-(4-(3-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола.



220 мг (3,96 ммоль) Железа и 0,03 мл (0,32 ммоль) хлористоводородной кислоты растворяли в 4 мл 50% этанола. Смесь перемешивали с обратным холодильником при температуре 110°C в течение 1 ч. К ней медленно добавляли 234 мг (0,79 ммоль) 2-(4-(3-циклопропил-5-нитрофенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола, полученного на стадии 4. Данную смесь перемешивали с обратным холодильником при температуре 110°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и затем нейтрализовали с помощью насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия. В отношении нее проводили процесс фильтрации с помощью целитного фильтра. Затем в отношении полученного проводили процесс промывания с помощью хлороформа и метанола. От полученного отделяли органический слой, который затем высушивали с помощью безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью MPLC (хлороформ:метанол=8:1 (об./об.)) и полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением таким образом 152 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 74%.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 5,90 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 2,97 (m, 4H), 2,47 (m, 4H), 2,40 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 0,76 (m, 2H), 0,51 (m, 2H).

Стадия 6. Получение 2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-фтор-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола.

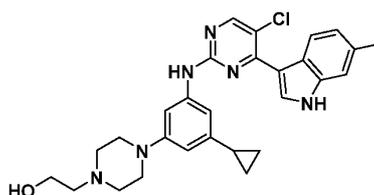


50 мг (0,19 ммоль) 2-(4-(3-Амино-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола, полученного на стадии 5, 54 мг (0,19 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1H-индола и 36 мг (0,19 ммоль) моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты растворяли в 1,2 мл 2-бутанола. Затем смесь перемешивали при температуре 120°C в герметизированной пробирке в течение 3,5 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и затем к ней добавляли хлороформ, метанол и насыщенный гидрокарбонат натрия. От полученного отделяли органический слой, который затем высушивали с помощью безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью MPLC (хлороформ:метанол=7:1 (об./об.)) и полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением таким образом 65 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 67%.

MS (ESI+ масса/заряд): 507 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,93 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,44 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,27 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 0,85 (m, 2H), 0,61 (m, 2H).

Пример 2. 2-(4-(3-((5-Хлор-4-(6-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол.

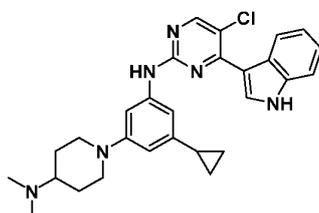


Получали 72 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 89%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 1, за исключением того, что применяли 50 мг (0,18 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метил-1Н-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1Н-индола на стадии 6 примера 1.

MS (ESI+, масса/заряд): 503 [M+H]⁺.

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

Пример 3. 5-Хлор-N-(3-циклопропил-5-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-(1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-амин.

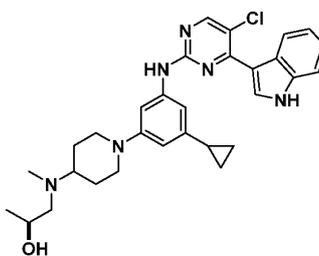


Получали 48 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 58%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 1, за исключением того, что применяли 44 мг (0,17 ммоль) 1-(3-амино-5-циклопропилфенил)-N,N-диметилпиперидин-4-амина вместо 2-(4-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 51 мг (0,19 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1Н-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1Н-индола на стадии 6 примера 1.

MS (ESI+ масса/заряд): 487 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,90 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,47 (m, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,12 (t, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,65 (d, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,30 (d, 6H), 1,80 (m, 3H), 1,49 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 0,63 (m, 2H).

Пример 4. (S)-1-((1-(3-((5-хлор-4-(1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)пропан-2-ол.

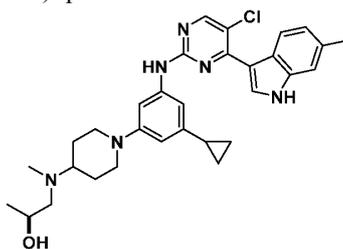


Получали 52 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 58%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 1, за исключением того, что применяли 50 мг (0,17 ммоль) (S)-1-((1-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)пропан-2-ола вместо 2-(4-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 51 мг (0,19 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1Н-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1Н-индола на стадии 6 примера 1.

MS (ESI+ масса/заряд): 531 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,91 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,24 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,18 (bs, 1H), 3,65 (m, 3H), 2,59 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,24 (m, 1H), 1,10 (m, 2H), 0,85 (m, 3H), 0,63 (m, 2H).

Пример 5. (S)-1-((1-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)пропан-2-ол.

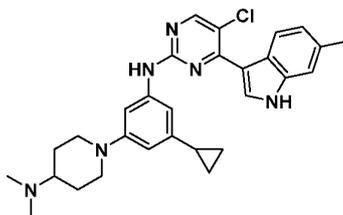


Получали 58 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 65%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 1, за исключением того, что применяли 50 мг (0,17 ммоль) (S)-1-((1-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)пропан-2-ола вместо 2-(4-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 50 мг (0,18 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метил-1H-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1H-индола на стадии 6 примера 1.

MS (ESI+ масса/заряд): 545 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,75 (bs, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,39 (m, 3H), 7,27 (d, 2H), 6,90 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 4,18 (bs, 1H), 3,61 (m, 3H), 2,54 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,23 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 1,02 (d, 6H), 0,86 (m, 2H), 0,60 (m, 2H).

Пример 6. 5-Хлор-N-(3-циклопропил-5-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин.

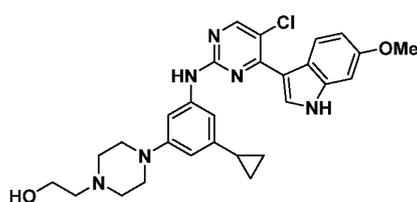


Получали 86 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 86%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 1, за исключением того, что применяли 52 мг (0,20 ммоль) 1-(3-амино-5-циклопропилфенил)-N,N-диметилпиперидин-4-амина вместо 2-(4-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 61 мг (0,22 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метил-1H-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1H-индола на стадии 6 примера 1.

MS (ESI+ масса/заряд): 501 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,77 (bs, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,39 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,30 (s, 1H), 3,61 (d, 1H), 2,57 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (m, 6H), 1,79 (m, 3H), 1,47 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,61 (m, 2H).

Пример 7. 2-(4-(3-((5-Хлор-4-(6-метокси-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол.

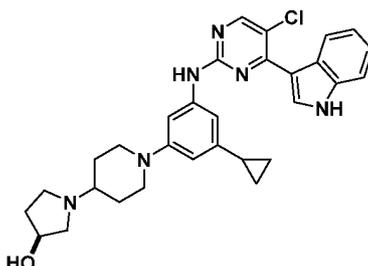


Получали 5 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 6%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 1, за исключением того, что применяли 50 мг (0,17 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метокси-1H-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1H-индола на стадии 6 примера 1.

MS (ESI+ масса/заряд): 519 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,70 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,42 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,29 (s, 1H), 3,04 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H).

Пример 8. (S)-1-(1-(3-((5-хлор-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ол.

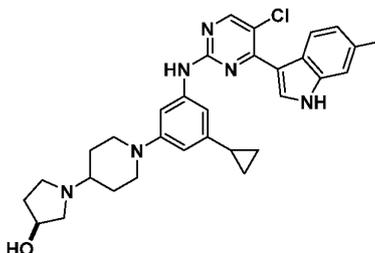


Получали 68 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 76%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 1, за исключением того, что применяли 50 мг (0,17 ммоль) (S)-1-(1-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ола вместо 2-(4-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 51 мг (0,19 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1H-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1H-индола на стадии 6 примера 1.

MS (ESI+, масса/заряд): 529 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,91 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,09 (t, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,92 (bs, 1H), 4,20 (bs, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,54 (d, 2H), 2,58 (m, 4H), 2,28 (s, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,83 (m, 3H), 1,70 (m, 4H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H).

Пример 9. (S)-1-(1-(3-((5-Хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ол.

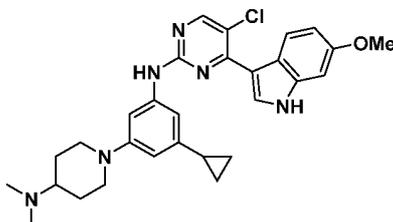


Получали 64 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 69%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 1, за исключением того, что применяли 50 мг (0,17 ммоль) (S)-1-(1-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ола вместо 2-(4-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 51 мг (0,18 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метил-1H-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1H-индола на стадии 6 примера 1.

MS (ESI+ масса/заряд): 543 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,77 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,45 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,29 (s, 1H), 4,92 (bs, 1H), 4,20 (bs, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,56 (d, 2H), 2,61 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (s, 1H), 1,81 (m, 4H), 1,44 (m, 4H), 0,87 (m, 2H), 0,64 (m, 2H).

Пример 10. 5-Хлор-N-(3-циклопропил-5-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-(6-метокси-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин.

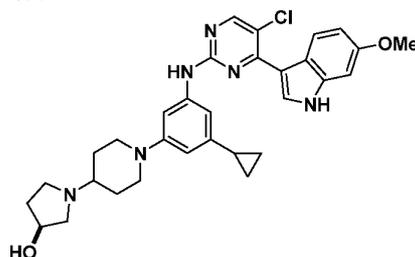


Получали 20 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 23%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 1, за исключением того, что применяли 44 мг (0,17 ммоль) 1-(3-амино-5-циклопропилфенил)-N,N-диметилпиперидин-4-амина вместо 2-(4-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 50 мг (0,17 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метокси-1H-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1H-индола на стадии 6 примера 1.

MS (ESI+ масса/заряд): 517 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,70 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,41 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,62 (d, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 0,84 (d, 2H), 0,61 (d, 2H).

Пример 11. (S)-1-(1-(3-((5-Хлор-4-(6-метокси-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ол.

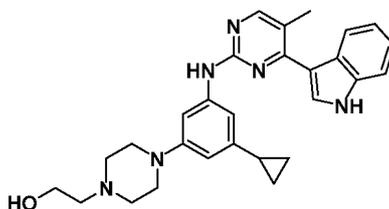


Получали 9 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 10%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 1, за исключением того, что применяли 51 мг (0,17 ммоль) (S)-1-(1-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ола вместо 2-(4-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 50 мг (0,17 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метокси-1H-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1H-индола на стадии 6 примера 1.

MS (ESI+ масса/заряд): 559 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,70 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,41 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 6,29 (s, 1H), 4,78 (brs, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,77 (d, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 0,83 (d, 2H), 0,60 (d, 2H).

Пример 12. 2-(4-(3-((4-(1H-Индол-3-ил)-5-метилпиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол.

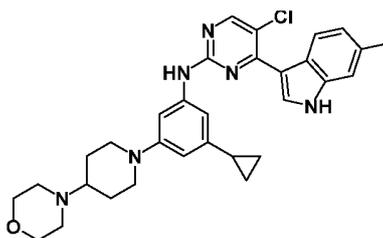


Получали 60 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 67%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 1, за исключением того, что применяли 51 мг (0,21 ммоль) 3-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1H-индола на стадии 6 примера 1.

MS (ESI+ масса/заряд): 469 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,69 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,19-7,02 (m, 3H), 6,19 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 2,39 (m, 5H), 1,96 (m, 1H), 0,82 (m, 2H), 0,58 (m, 2H).

Пример 13. 5-Хлор-N-(3-циклопропил-5-(4-морфолинопиперидин-1-ил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин.

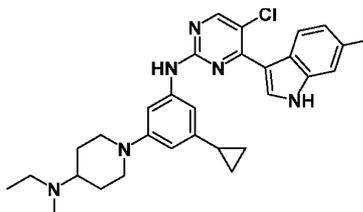


Получали 100 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 56%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 1, за исключением того, что применяли 100 мг (0,33 ммоль) 3-циклопропил-5-(4-морфолинопиперидин-1-ил)анилина вместо 2-(4-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 138 мг (0,50 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метил-1H-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1H-индола на стадии 6 примера 1.

MS (ESI+, масса/заряд): 543 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,76 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,50 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 3,57 (s, 6H), 2,60 (m, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,79 (m, 3H), 1,40 (q, 2H), 0,84 (m, 2H), 0,61 (m, 2H).

Пример 14. 5-Хлор-N-(3-циклопропил-5-(4-(этил(метил)амино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин.

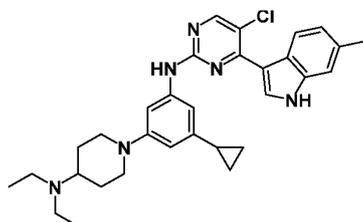


Получали 50 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 30%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 1, за исключением того, что применяли 90 мг (0,33 ммоль) 1-(3-амино-5-циклопропилфенил)-N-этил-N-метилпиперидин-4-амина вместо 2-(4-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 137 мг (0,49 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метил-1H-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1H-индола на стадии 6 примера 1.

MS (ESI+, масса/заряд): 515 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,76 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,45 (m, 3H), 7,25 (d, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 3,62 (d, 2H), 2,59 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,79 (m, 1H), 1,68 (d, 2H), 1,45 (q, 2H), 1,20 (m, 1H), 0,98 (t, 3H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H).

Пример 15. 5-Хлор-N-(3-циклопропил-5-(4-(диэтиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин.

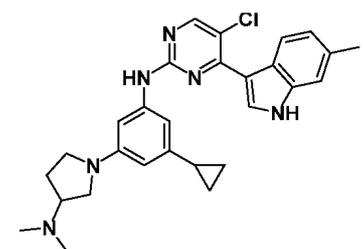


Получали 50 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 30%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 1, за исключением того, что применяли 90 мг (0,31 ммоль) 1-(3-амино-5-циклопропилфенил)-N,N-диметилпиперидин-4-амина вместо 2-(4-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 131 мг (0,47 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метил-1H-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1H-индола на стадии 6 примера 1.

MS (ESI+ масса/заряд): 529 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,76 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 3,61 (d, 2H), 2,59 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,65 (d, 2H), 1,45 (q, 2H), 1,20 (m, 2H), 0,95 (t, 6H), 0,87 (m, 2H), 0,62 (m, 2H).

Пример 16. 5-Хлор-N-(3-циклопропил-5-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин.

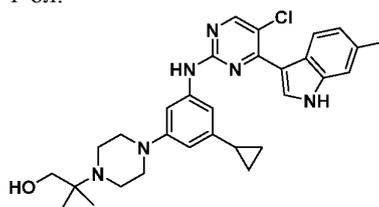


Получали 110 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 54%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 1, за исключением того, что применяли 103 мг (0,42 ммоль) 1-(3-амино-5-циклопропилфенил)-N,N-диметилпирролидин-3-амина вместо 2-(4-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 120 мг (0,42 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метил-1H-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1H-индола на стадии 6 примера 1.

MS (ESI+ масса/заряд): 487 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,73 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,43 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,96 (m, 6H), 1,73 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 0,61 (m, 2H).

Пример 17. 2-(4-(3-((5-Хлор-4-(6-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-1-ол.

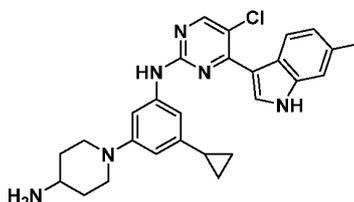


Получали 36 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 29%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 1, за исключением того, что применяли 67 мг (0,23 ммоль) 2-(4-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-1-ола вместо 2-(4-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 70 мг (0,25 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метил-1Н-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1Н-индола на стадии 6 примера 1.

MS (ESI+ масса/заряд): 531 [M+H]⁺.

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,75 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,44 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,58 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,79 (m, 1H), 0,94 (s, 6H), 0,88 (m, 2H), 0,63 (m, 2H).

Пример 18. N-(3-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-циклопропилфенил)-5-хлор-4-(6-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-амин.

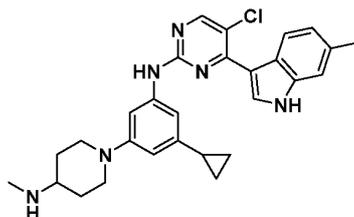


Получали 32 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 29%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 1, за исключением того, что применяли 76 мг (0,23 ммоль) трет-бутил-(1-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперидин-4-ил)карбамата вместо 2-(4-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 70 мг (0,25 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метил-1Н-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1Н-индола на стадии 6 примера 1.

MS (ESI+, масса/заряд): 473 [M+H]⁺.

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,77 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,47 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 3,67 (d, 2H), 3,11 (m, 1H), 2,73 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,82 (m, 3H), 1,54 (m, 3H), 0,90 (m, 2H), 0,63 (m, 2H).

Пример 19. 5-Хлор-N-(3-циклопропил-5-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-(6-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-амин.

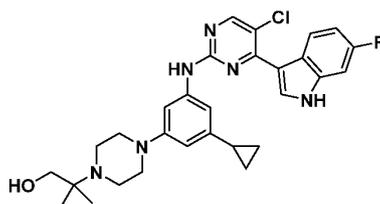


Получали 11 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 10%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 1, за исключением того, что применяли 79 мг (0,23 ммоль) трет-бутил-(1-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперидин-4-ил)(метил)карбамата вместо 2-(4-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 70 мг (0,25 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метил-1Н-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1Н-индола на стадии 6 примера 1.

MS (ESI+, масса/заряд): 487 [M+H]⁺.

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,75 (bs, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,46 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,63 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,81 (m, 3H), 1,23 (m, 2H), 0,86 (2H), 0,62 (2H).

Пример 20. 2-(4-(3-((5-Хлор-4-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-1-ол.

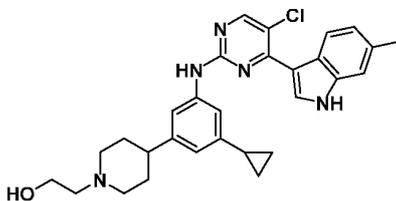


Получали 30 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 33%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 1, за исключением того, что применяли 50 мг (0,17 ммоль) 2-(4-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-1-ола вместо 2-(4-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола на стадии 6 примера 1.

MS (ESI+, масса/заряд): 535 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,95 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,01 (bs, 4H), 2,60 (bs, 4H), 1,79 (m, 1H), 0,95 (s, 6H), 0,87 (m, 2H), 0,63 (m, 2H).

Пример 21. 2-(4-(3-((5-Хлор-4-(6-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперидин-1-ил)этан-1-ол.

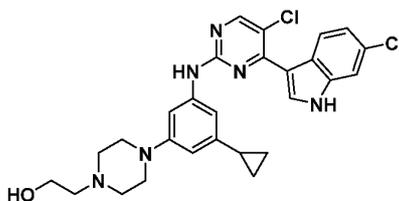


Получали 7 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 6%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 1, за исключением того, что применяли 64 мг (0,25 ммоль) 2-(4-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперидин-1-ил)этан-1-ола вместо 2-(4-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 103 мг (0,37 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метил-1Н-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1Н-индола на стадии 6 примера 1.

MS (ESI+, масса/заряд): 502 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,78 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,49 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,98 (d, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,70 (m, 4H), 1,23 (s, 2H), 0,91 (m, 2H), 0,64 (m, 2H).

Пример 22. 2-(4-(3-((5-Хлор-4-(6-хлор-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол.

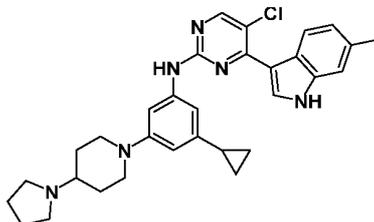


Получали 84 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 59%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 1, за исключением того, что применяли 88 мг (0,29 ммоль) 6-хлор-3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-хлор-1Н-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1Н-индола на стадии 6 примера 1.

MS (ESI+, масса/заряд): 532 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,99 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,41 (t, 1H), 3,51 (q, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,46 (s, 4H), 2,40 (t, 2H), 1,79 (m, 1H), 0,87 (m, 2H), 0,62 (m, 2H).

Пример 23. 5-Хлор-N-(3-циклопропил-5-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-4-(6-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-амин.



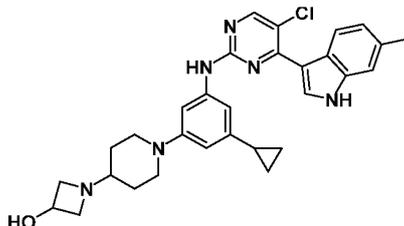
Получали 135 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 73%, по сути таким же спо-

собом, как на стадии 6 примера 1, за исключением того, что применяли 100 мг (0,35 ммоль) 3-циклопропил-5-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)анилина вместо 2-(4-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 146 мг (0,53 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метил-1Н-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1Н-индола на стадии 6 примера 1.

MS (ESI+, масса/заряд): 527 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,76 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,45 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,53 (d, 2H), 3,34 (m, 7H), 2,42 (s, 3H), 1,85 (m, 3H), 1,69 (s, 4H), 1,43 (d, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H).

Пример 24. 1-(1-(3-((5-Хлор-4-(6-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперидин-4-ил)азетидин-3-ол.

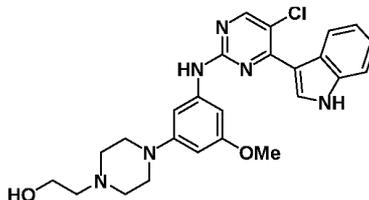


Получали 130 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 71%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 1, за исключением того, что применяли 100 мг (0,35 ммоль) 1-(1-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперидин-4-ил)азетидин-3-ола вместо 2-(4-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 145 мг (0,52 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метил-1Н-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1Н-индола на стадии 6 примера 1.

MS (ESI+, масса/заряд): 529 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,77 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,47 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,27 (brs, 1H), 3,73 (m, 5H), 2,72 (m, 5H), 1,90 (m, 3H), 1,31 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 0,62 (m, 2H).

Пример 25. 2-(4-(3-((5-Хлор-4-(1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол.

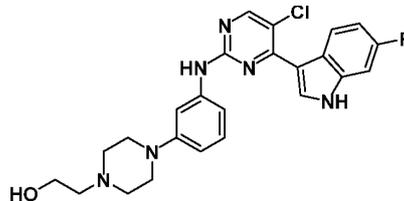


Получали 25 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 27%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 1, за исключением того, что применяли 48 мг (0,19 ммоль) 2-(4-(3-амино-5-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола вместо 2-(4-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 56 мг (0,21 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1Н-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1Н-индола на стадии 6 примера 1.

MS (ESI+ масса/заряд): 479 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,87 (bs, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,44 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,46 (m, 2H).

Пример 26. 2-(4-(3-((5-Хлор-4-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол.

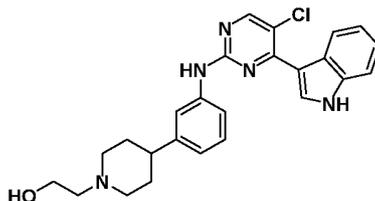


Получали 23 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 28%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 1, за исключением того, что применяли 50 мг (0,177 ммоль) 2-(4-(3-аминофенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола вместо 2-(4-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола на стадии 6 примера 1.

MS (ESI+ масса/заряд): 467 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,93 (bs, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 4,42 (t, 1H), 3,53 (q, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,48 (m, 4H), 2,41 (t, 2H).

Пример 27. 2-(4-(3-((5-Хлор-4-(1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)этан-1-ол.

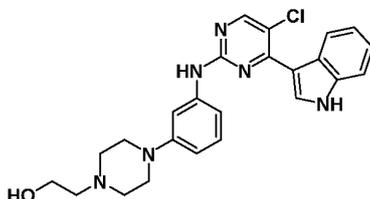


Получали 20 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 25%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 1, за исключением того, что применяли 40 мг (0,18 ммоль) 2-(4-(3-аминофенил)пиперидин-1-ил)этан-1-ола вместо 2-(4-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 53 мг (0,20 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1Н-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1Н-индола на стадии 6 примера 1.

MS (ESI+, масса/заряд): 448 [M+H]⁺.

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,92 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,47 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,25 (q, 2H), 7,12 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,41 (bs, 1H), 3,43 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,41 (m, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,61 (m, 4H).

Пример 28. 2-(4-(3-((5-Хлор-4-(1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол.

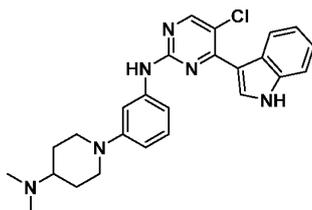


Получали 33 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 39%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 1, за исключением того, что применяли 42 мг (0,19 ммоль) 2-(4-(3-аминофенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола вместо 2-(4-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 55 мг (0,21 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1Н-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1Н-индола на стадии 6 примера 1.

MS (ESI+ масса/заряд): 449 [M+H]⁺.

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,88 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,46 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (m, 4H), 6,57 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,04 (s, 4H), 2,47 (m, 4H), 2,38 (m, 2H).

Пример 29. 5-Хлор-N-(3-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-(1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-амин.

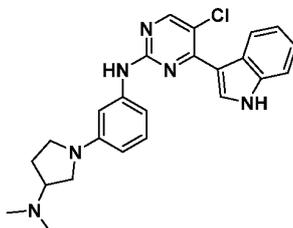


Получали 47 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 66%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 1, за исключением того, что применяли 35 мг (0,16 ммоль) 1-(3-аминофенил)-N,N-диметилпиперидин-4-амина вместо 2-(4-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 48 мг (0,18 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1Н-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1Н-индола на стадии 6 примера 1.

MS (ESI+ масса/заряд): 447 [M+H]⁺.

¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,90 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,44 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,12 (q, 2H), 6,59 (dd, 1H), 3,61 (m, 3H), 2,60 (t, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,78 (d, 2H), 1,44 (m, 2H).

Пример 30. 5-Хлор-N-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)фенил)-4-(1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-амин.

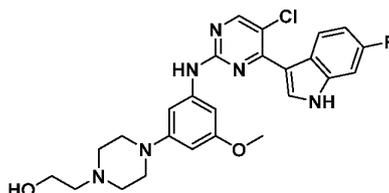


Получали 26 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 38%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 1, за исключением того, что применяли 33 мг (0,16 ммоль) (S)-1-(3-амино-5-циклопропилфенил)-N,N-диметилпирролидин-3-амина вместо 2-(4-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 48 мг (0,18 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1H-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1H-индола на стадии 6 примера 1.

MS (ESI+ масса/заряд): 473 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,88 (bs, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 6,20 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,94 (t, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,12 (s, 6H), 1,73 (m, 1H).

Пример 31. 2-(4-(3-((5-Хлор-4-(6-фтор-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол.

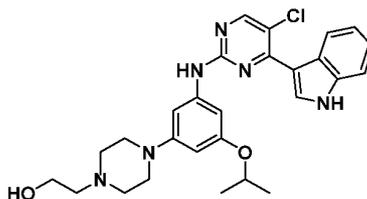


Получали 40 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 50%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 1, за исключением того, что применяли 40 мг (0,16 ммоль) 2-(4-(3-амино-5-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола вместо 2-(4-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола на стадии 6 примера 1.

MS (ESI+ масса/заряд): 497 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,95 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,60 (dd, 1H), 8,50 (m, 2H), 7,29 (dd, 1H), 6,99 (m, 3H), 6,13 (s, 1H), 4,43 (t, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,52 (q, 2H), 3,06 (bs, 4H), 2,49 (bs, 4H), 2,40 (t, 2H).

Пример 32. 2-(4-(3-((5-хлор-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-изопропоксифенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол.

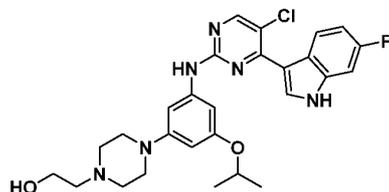


Получали 61 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 67%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 1, за исключением того, что применяли 50 мг (0,18 ммоль) 2-(4-(3-амино-5-изопропоксифенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола вместо 2-(4-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 54 мг (0,20 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1H-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1H-индола на стадии 6 примера 1.

MS (ESI+ масса/заряд): 507 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,87 (bs, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,02 (m, 4H), 2,48 (m, 5H), 1,20 (m, 6H).

Пример 33. 2-(4-(3-((5-Хлор-4-(6-фтор-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-изопропоксифенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол.



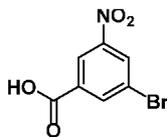
Получали 74 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 78%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 1, за исключением того, что применяли 50 мг (0,18 ммоль) 2-(4-(3-амино-5-изопропоксифенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола вместо 2-(4-(3-амино-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола на стадии 6 примера 1.

MS (ESI+ масса/заряд): 525 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,91 (bs, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,46 (s, 2H), 7,28 (d, 1H), 6,97 (m, 3H), 6,07 (s, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,27 (m, 4H), 2,48 (m, 3H), 1,17 (m, 6H).

Пример 34. 5-Хлор-N-(3-циклопропил-5-(пиперазин-1-илметил)фенил)-4-(6-фтор-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин.

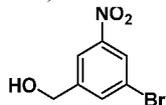
Стадия 1. Получение 3-бром-5-нитробензойной кислоты.



11,2 г (67 ммоль) 3-Нитробензойной кислоты растворяли в 30 мл концентрированной (конц.) серной кислоты (H_2SO_4) и повышали температуру до $60^\circ C$. К этому добавляли 14,3 г (80,4 ммоль) N-бромсукцинимид три раза в течение 15 мин. Затем смесь перемешивали при температуре $60^\circ C$ в течение 2 ч. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли лед. Полученное твердое вещество фильтровали и затем высушивали при температуре $50^\circ C$ в печи в течение 12 ч с получением таким образом 16,4 г необходимого соединения с выходом, составляющим 99%.

1H -ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,59 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,38 (s, 1H).

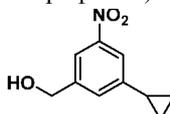
Стадия 2. Получение (3-бром-5-нитрофенил)метанола.



4,0 г (16,3 ммоль) 3-Бром-5-нитробензойной кислоты, полученной на стадии 1, растворяли в 25 мл THF и понижали температуру до $0^\circ C$. К этому медленно добавляли по каплям 32,5 мл (65,2 ммоль) боран-диметилсульфида (2,0 M в THF) в течение 45 мин. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и затем перемешивали с обратным холодильником при температуре $70^\circ C$ в течение 1,5 ч. После завершения реакции полученное вещество охлаждали до комнатной температуры и к нему добавляли по каплям насыщенный гидрокарбонат натрия. В отношении полученного три раза проводили процесс экстракции с помощью этилацетата и органический слой промывали минерализованной водой, высушивали с помощью безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (хлорметилен:метанол=10:1 (об./об.)) и полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением таким образом 3,0 г необходимого соединения с выходом, составляющим 80%.

1H -ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,23 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 4,63 (s, 2H).

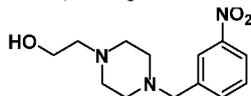
Стадия 3. Получение (3-циклопропил-5-нитрофенил)метанола.



5 г (22,93 ммоль) (3-Бром-5-нитрофенил)метанола, полученного на стадии 2, 5,9 г (68,80 ммоль) циклопропилбороновой кислоты, 514 мг (2,29 ммоль) $Pd(OAc)_2$, 14,6 г (68,80 ммоль) фосфата калия и 1,8 г (6,88 ммоль) трифенилфосфина растворяли в 75 мл смешанного растворителя из толуола и H_2O (в соотношении 2:1) и затем продували азотом в течение 5 мин с удалением газа. Реакционную смесь герметизировали и повышали температуру до $100^\circ C$ с последующим перемешиванием с обратным холодильником в течение 12 ч. После завершения реакции раствор смеси охлаждали до комнатной температуры и раствор смеси фильтровали с помощью целитного фильтра. Слой целита промывали этилацетатом. Отделяли органический слой от раствора смеси и органический слой промывали минерализованной водой, высушивали с помощью безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат:гексан=1:10 (об./об.)) и полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением таким образом 1,25 г необходимого соединения с выходом, составляющим 50%.

1H -ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,07 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,01 (m, 2H), 0,71 (m, 2H).

Стадия 4. Получение 2-(4-(3-нитробензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола.

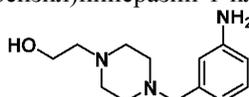


1,0 г (6,53 ммоль) (3-Циклопропил-5-нитрофенил)метанола, полученного на стадии 3, растворяли в 44 мл растворителя (THF:вода=10:1). Затем к этому добавляли 0,52 г (13,06 ммоль) гидроксида натрия и 1,6 г (8,49 ммоль) п-толуолсульфонилхлорида. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции к смеси добавляли по каплям воду. В отношении нее три раза проводили процесс экстракции с помощью этилацетата и органический слой промывали минерализованной водой, высушивали с помощью безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в 20 мл N,N-диметилформамида и затем к этому добавляли 1,33 г

(9,60 ммоль) карбоната калия (K_2CO_3) и 0,75 г (5,76 ммоль) 2-(пиперазин-1-ил)этан-1-ола с последующим перемешиванием при температуре 100°C в течение 1 ч. После завершения реакции раствор смеси охлаждали до комнатной температуры и к нему добавляли по каплям этилацетат и воду. Из полученного экстрагировали органический слой и органический слой промывали минерализованной водой, высушивали с помощью безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (хлорметилен:метанол=30:1 (об./об.)) и полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением таким образом 602 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 47%.

1H -ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,11 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 4,33 (t, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,34 (m, 10H).

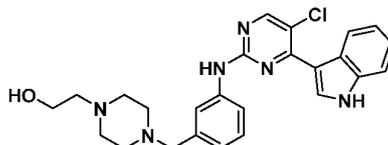
Стадия 5. Получение 2-(4-(3-аминобензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола.



Добавляли 50% этанол к железному порошку (Fe) и к этому медленно добавляли по каплям конц. HCl. Затем смесь перемешивали с обратным холодильником при температуре 120°C в течение 1 ч с активацией смеси.

602 мг (2,27 ммоль) 2-(4-(3-Нитробензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола, полученного на стадии 4, добавляли к смеси, содержащей активированное железо, с последующим перемешиванием с обратным холодильником при температуре 120°C в течение 1 ч. После завершения реакции в отношении смеси проводили процесс фильтрации с помощью целитного фильтра. Раствор смеси в хлороформе и 2-пропаноле (3:1) и насыщенный раствор гидрокарбоната натрия добавляли по каплям к фильтрату. Отделяли органический слой от раствора смеси, промывали минерализованной водой, высушивали с помощью безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением таким образом 330 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 62%.

Стадия 6. Получение 2-(4-(3-((5-хлор-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)бензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола.

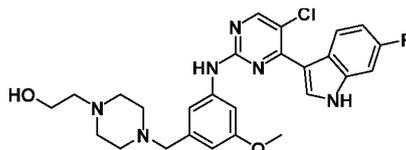


45 мг (0,19 ммоль) 2-(4-(3-Аминобензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола, полученного на стадии 5, и 50 мг (0,19 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1H-индола (полученного в соответствии с WO 2013-014448) растворяли в 2-бутаноле и к этому добавляли 36 мг (0,19 ммоль) *p*-толуолсульфоната (*p*-TsOH). Данную реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником при температуре 120°C в течение 4 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и к ней добавляли по каплям насыщенный раствор гидрокарбоната натрия с последующим осуществлением процесса экстракции с помощью хлорметилена 2 раза. Экстрагированный органический слой промывали минерализованной водой, высушивали с помощью безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (хлороформ:метанол=9:1 (об./об.)) и полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением таким образом 31 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 35%.

MS (ESI+, масса/заряд): 463 [M+H]⁺.

1H -ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,89 (bs, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,48 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,12 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,66 (m, 5H), 2,34 (m, 9H).

Пример 35. 2-(4-(3-((5-Хлор-4-(6-фтор-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-метоксибензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол.



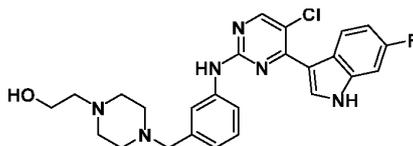
Получали 79 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 59%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 35, за исключением того, что применяли 63 мг (0,24 ммоль) 2-(4-(3-амино-5-метоксибензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола вместо 2-(4-(3-аминобензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 68 мг (0,24 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1H-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1H-индола на стадии 6 примера 35.

MS (ESI+, масса/заряд): 511 [M+H]⁺.

1H -ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,96 (bs, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,48 (s, 1H),

7,38 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,35 (t, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,37 (m, 4H), 2,32 (m, 10H).

Пример 36. 2-(4-(3-((5-Хлор-4-(6-фтор-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)бензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол.

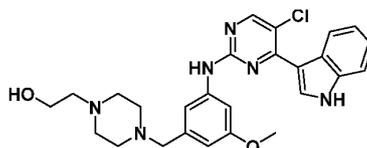


Получали 53 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 52%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 35, за исключением того, что применяли 59 мг (0,21 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1H-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1H-индола на стадии 6 примера 35.

MS (ESI+, масса/заряд): 481 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,94 (bs, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 3,46 (m, 5H), 2,32 (m, 9H).

Пример 37. 2-(4-(3-((5-Хлор-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-метоксибензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол.

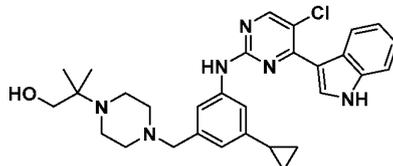


Получали 44 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 47%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 35, за исключением того, что применяли 50 мг (0,19 ммоль) 2-(4-(3-амино-5-метоксибензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола вместо 2-(4-(3-аминобензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола на стадии 6 примера 35.

MS (ESI+, масса/заряд): 493 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,89 (bs, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,48 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,37 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,40 (m, 5H), 2,32 (m, 9H).

Пример 38. 2-(4-(3-((5-Хлор-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-1-ол.

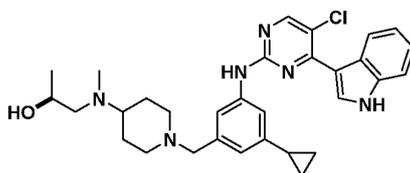


Получали 31 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 45%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 35, за исключением того, что применяли 40 мг (0,13 ммоль) 2-(4-(3-амино-5-циклопропилбензил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-1-ола вместо 2-(4-(3-аминобензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола на стадии 6 примера 35.

MS (ESI+, масса/заряд): 531 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,92 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,22 (t, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,24 (bs, 2H), 2,33 (bs, 4H), 1,85 (m, 1H), 1,23 (m, 2H), 0,92 (m, 10H), 0,61 (m, 2H).

Пример 39. (S)-1-((1-(3-((5-хлор-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)пропан-2-ол.

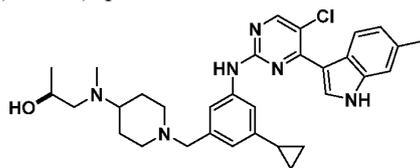


Получали 26 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 30%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 35, за исключением того, что применяли 50 мг (0,16 ммоль) (S)-1-((1-(3-амино-5-циклопропилбензил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)пропан-2-ола вместо 2-(4-(3-аминобензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола на стадии 6 примера 35.

MS (ESI+, масса/заряд): 545 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,94 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,22 (t, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,66 (bs, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,81 (d, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,48 (m, 3H), 1,27 (m, 2H), 1,02 (d, 3H), 0,91 (m, 2H), 0,61 (m, 2H).

Пример 40. (S)-1-((1-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)пропан-2-ол.

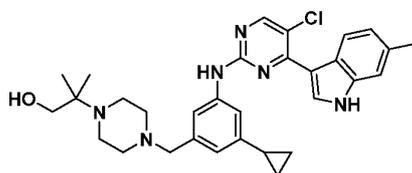


Получали 67 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 75%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 35, за исключением того, что применяли 50 мг (0,16 ммоль) (S)-1-((1-(3-амино-5-циклопропилбензил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)пропан-2-ола вместо 2-(4-(3-аминобензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 48 мг (0,17 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метил-1H-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1H-индола на стадии 6 примера 35.

MS (ESI+, масса/заряд): 559 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,78 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,47 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,85 (bs, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,82 (d, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,86 (m, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,51 (m, 3H), 1,24 (m, 2H), 1,03 (d, 3H), 0,91 (m, 2H), 0,62 (m, 2H).

Пример 41. 2-(4-(3-((5-Хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-1-ол.

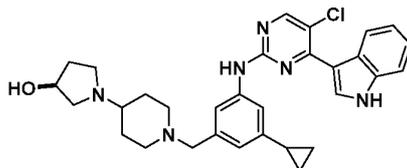


Получали 40 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 52%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 35, за исключением того, что применяли 43 мг (0,14 ммоль) 2-(4-(3-амино-5-циклопропилбензил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-1-ола вместо 2-(4-(3-аминобензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 43 мг (0,16 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метил-1H-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1H-индола на стадии 6 примера 35.

MS (ESI+, масса/заряд): 545 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,77 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,46 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,16 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,33 (m, 4H), 1,78 (m, 1H), 0,91 (m, 8H), 0,62 (m, 2H).

Пример 42. (S)-1-(1-(3-((5-хлор-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ол.

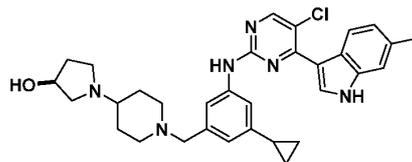


Получали 60 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 69%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 35, за исключением того, что применяли 50 мг (0,16 ммоль) (S)-1-(1-(3-амино-5-циклопропилбензил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ола вместо 2-(4-(3-аминобензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола на стадии 6 примера 35.

MS (ESI+, масса/заряд): 543 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,94 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,12 (m, 2H), 2,71 (m, 4H), 2,45 (m, 2H), 1,92 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 1,33 (m, 4H), 0,90 (m, 2H), 0,61 (m, 2H).

Пример 43. (S)-1-(1-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ол.

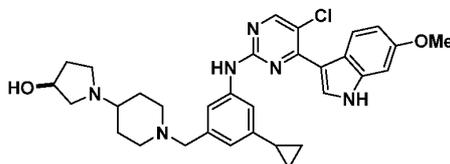


Получали 50 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 56%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 35, за исключением того, что применяли 50 мг (0,16 ммоль) (S)-1-(1-(3-амино-5-циклопропилбензил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ола вместо 2-(4-(3-аминобензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 47 мг (0,17 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метил-1H-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1H-индола на стадии 6 примера 35.

MS (ESI+, масса/заряд): 557 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,78 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,47 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,17 (d, 2H), 2,72 (t, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,33 (d, 1H), 1,93 (m, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,33 (m, 4H), 0,90 (m, 2H), 0,63 (m, 2H).

Пример 44. (S)-1-(1-(3-((5-Хлор-4-(6-метокси-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ол.

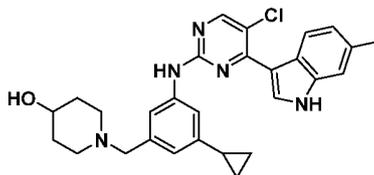


Получали 29 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 30%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 35, за исключением того, что применяли 54 мг (0,17 ммоль) (S)-1-(1-(3-амино-5-циклопропилбензил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ола вместо 2-(4-(3-аминобензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 50 мг (0,17 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метокси-1H-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1H-индола на стадии 6 примера 35.

MS (ESI+, масса/заряд): 573 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,71 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,49 (m, 3H), 7,41 (d, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,72 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 1,89 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 0,95 (m, 4H), 0,90 (m, 2H), 0,61 (m, 2H).

Пример 45. 1-(3-((5-Хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперидин-4-ол.

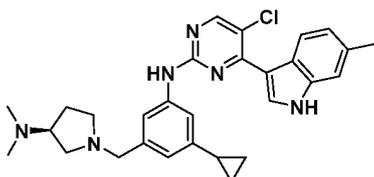


Получали 100 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 88%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 35, за исключением того, что применяли 57 мг (0,23 ммоль) 1-(3-амино-5-циклопропилбензил)пиперидин-4-ола вместо 2-(4-(3-аминобензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 96 мг (0,35 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метил-1H-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1H-индола на стадии 6 примера 35.

MS (ESI+, масса/заряд): 488 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,82 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,53 (m, 3H), 7,47 (d, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,48 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,72 (d, 2H), 1,41 (d, 2H), 0,92 (m, 2H), 0,65 (d, 2H).

Пример 46. (S)-5-хлор-N-(3-циклопропил-5-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин.

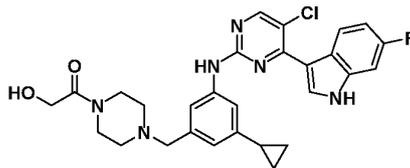


Получали 180 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 96%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 35, за исключением того, что применяли 100 мг (0,37 ммоль) (S)-1-(3-амино-5-циклопропилбензил)-N,N-диметилпирролидин-3-амин вместо 2-(4-(3-аминобензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 153 мг (0,55 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метил-1H-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1H-индола на стадии 6 примера 35.

MS (ESI+, масса/заряд): 501 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,83 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,52 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,58 (d, 1H), 3,47 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,65 (t, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,88 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,09 (t, 1H), 0,93 (d, 2H), 0,65 (d, 2H).

Пример 47. 1-(4-(3-((5-Хлор-4-(6-фтор-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-он.

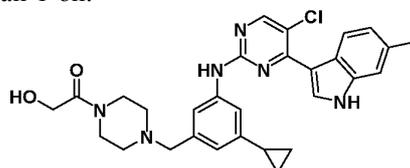


Получали 19 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 19%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 35, за исключением того, что применяли 53 мг (0,18 ммоль) 1-(4-(3-амино-5-циклопропилбензил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-она вместо 2-(4-(3-аминобензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 51 мг (0,18 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1 Н-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1Н-индола на стадии 6 примера 35.

MS (ESI+, масса/заряд): 535 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,95 (bs, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,50 (t, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,40 (bs, 4H), 3,28 (m, 2H), 2,32 (m, 4H), 1,85 (m, 1H), 0,83 (m, 2H), 0,60 (m, 2H).

Пример 48. 1-(4-(3-((5-Хлор-4-(6-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-он.

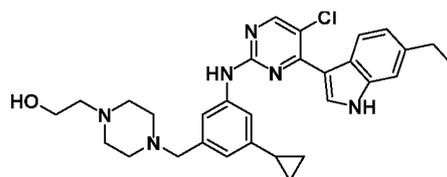


Получали 31 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 32%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 35, за исключением того, что применяли 53 мг (0,18 ммоль) 1-(4-(3-амино-5-циклопропилбензил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-она вместо 2-(4-(3-аминобензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 56 мг (0,20 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метил-1Н-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1Н-индола на стадии 6 примера 35.

MS (ESI+, масса/заряд): 531 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,77 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,47 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,50 (t, 1H), 4,05 (d, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,40 (s, 4H), 3,27 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (m, 4H), 1,86 (m, 1H), 0,93 (m, 2H), 0,65 (m, 2H).

Пример 49. 2-(4-(3-((5-Хлор-4-(6-этил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол.



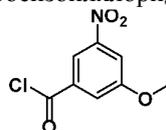
Получали 70 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 65%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 35, за исключением того, что применяли 56 мг (0,20 ммоль) 2-(4-(3-амино-5-циклопропилбензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола вместо 2-(4-(3-аминобензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола и применяли 84 мг (0,30 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-этил-1Н-индола вместо 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1Н-индола на стадии 6 примера 35.

MS (ESI+, масса/заряд): 531 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,78 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,48 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,35 (t, 1H), 3,45 (q, 2H), 2,72 (q, 2H), 2,36 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,24 (t, 4H), 0,91 (m, 2H), 0,64 (m, 2H).

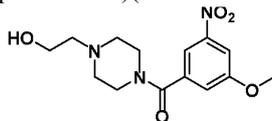
Пример 50. 3-((5-Хлор-4-(1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-метоксифенил(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)метанон.

Стадия 1. Получение 3-метокси-5-нитробензоилхлорида.



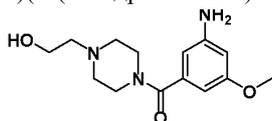
1,0 г (5,07 ммоль) 3-Метокси-5-нитробензоата растворяли в 10 мл дихлорметана. К этому добавляли 0,9 мл (10,14 ммоль) оксалилхлорида и от 3 до 4 капель N,N-диметилформамида. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 1,09 г необходимого соединения с выходом, составляющим 99%.

Стадия 2. (4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)(3-метокси-5-нитрофенил)метанон.



1,09 г (5,06 ммоль) 3-Метокси-5-нитробензоилхлорида, полученного на стадии 1, и 2,0 г (15,18 ммоль) 2-(пиперазин-1-ил)этан-1-ола, и 2,1 мл (15,18 ммоль) триэтиламина растворяли в 10 мл дихлорметана и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. После завершения реакции к смеси добавляли по каплям воду и хлороформ. От нее отделяли органический слой и его промывали водой 2 раза. Органический слой промывали минерализованной водой и высушивали с помощью безводного сульфата натрия с последующим удалением растворителя при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью MPLC (хлороформ:метанол=20:1 (об./об.)) и полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением таким образом 1,08 г необходимого соединения с выходом, составляющим 69%.

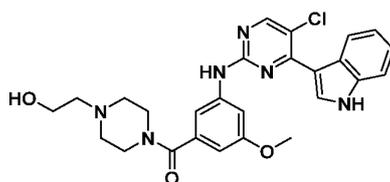
Стадия 3. (3-Амино-5-метоксифенил)(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)метанон.



975 мг (17,46 ммоль) Железа и 0,12 мл (1,40 ммоль) хлористоводородной кислоты растворяли в 12 мл 50% этанола. Смесь перемешивали с обратным холодильником при температуре 110°C в течение 1 ч. К ней медленно добавляли 1,08 г (3,49 ммоль) (4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)(3-метокси-5-нитрофенил)метанона, полученного на стадии 2. Данную смесь перемешивали с обратным холодильником при температуре 110°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и затем нейтрализовали с помощью насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия. В отношении нее проводили процесс фильтрации с помощью целитного фильтра. Затем в отношении полученного проводили процесс промывания с помощью хлороформа и метанола. От полученного отделяли органический слой, который затем высушивали с помощью безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью MPLC (хлороформ:метанол=8:1 (об./об.)) и полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением таким образом 806 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 83%.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 6,13 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,23 (bs, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,49 (m, 4H), 2,38 (m, 6H).

Стадия 4. (3-((5-Хлор-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-метоксифенил)(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)метанон.



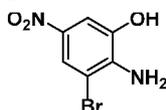
53 мг (0,19 ммоль) (3-Амино-5-метоксифенил)(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)метанона, полученного на стадии 3, 50 мг (0,19 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метил-1H-индола и 36 мг (0,19 ммоль) моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты растворяли в 1,2 мл 2-бутанола. Затем смесь перемешивали при температуре 120°C в герметизированной пробирке в течение 17 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и затем к ней добавляли хлороформ, метанол и насыщенный гидрокарбонат натрия. От полученного отделяли органический слой, который затем высушивали с помощью безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с применением MPLC (хлороформ:метанол=7:1 (об./об.)) и полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением таким образом 25 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 26%.

MS (ESI⁺, масса/заряд): 507 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,93 (bs, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,49 (s, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,46-3,34 (m, 6H), 2,46 (m, 6H).

Пример 51. 1-(2-(3-((5-Хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенокси)этил)пиперидин-4-ол.

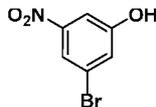
Стадия 1. 2-Амино-3-бром-5-нитрофенол.



25 г (162 ммоль) 2-Амино-5-нитрофенола растворяли в 1,0 л ацетонитрила и к этому медленно добавляли 28,8 г (170 ммоль) N-бромсукцинимид. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и удаляли из нее растворитель при пониженном давлении. Полученное вещество перемешивали в растворе смеси этилацетата и гексана (1:1). Полученное твердое вещество подвергали процессу фильтрации с получением таким образом 31,5 г необходимого соединения с выходом, составляющим 83%.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,66 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,15 (s, 2H).

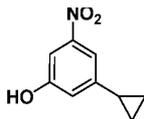
Стадия 2. Получение 3-бром-5-нитрофенола.



75,6 г (0,32 ммоль) 2-Амино-3-бром-5-нитрофенола, полученного на стадии 1, растворяли в 1,5 л этанола. Смесь охлаждали до температуры -10°C. К ней добавляли 62,3 мл (1,17 ммоль) серной кислоты при температуре в диапазоне от -10 до -2°C в течение 30 мин. Температуру реакционной смеси повышали до 50°C и к ней медленно добавляли нитрит натрия в течение 30 мин. Температуру реакционной смеси повышали до 80°C и смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 3 ч. После завершения реакции растворитель удаляли из смеси при пониженном давлении и к ней добавляли по каплям воду и этилацетат. Из нее три раза экстрагировали органический слой и затем промывали минерализованной водой. Органический слой высушивали с помощью безводного сульфата натрия и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат:гексан=0,5:10 (об./об.)) и полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением таким образом 60 г необходимого соединения с выходом, составляющим 85%.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,90 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,36 (s, 1H).

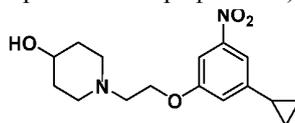
Стадия 3. Получение 3-цикло-5-нитрофенола.



3,0 г (13,76 ммоль) 3-Бром-5-нитрофенола, полученного на стадии 2, 3,54 г (41,28 ммоль) циклопропилбороновой кислоты, 8,8 г (41,28 ммоль) фосфата калия, 310 мг (1,38 ммоль) ацетата палладия(II) и 1,1 г (4,13 ммоль) трифенилфосфина растворяли в смеси 30 мл толуола и 15 мл воды с последующим перемешиванием с обратным холодильником при температуре 100°C в течение 16 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и смесь фильтровали с помощью целитного фильтра. Полученное вещество промывали хлороформом. От полученного отделяли органический слой, промывали водой 2 раза и высушивали с помощью безводного сульфата натрия с последующим удалением растворителя при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью MPLC (хлороформ:метанол=20:1 (об./об.)) и полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением таким образом 1,52 г необходимого соединения с выходом, составляющим 62%.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,32 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 1,99 (m, 1H), 0,98 (m, 2H), 0,70 (m, 2H).

Стадия 4. Получение 1-(2-(3-циклопропил-5-нитрофенокси)этил)пиперидин-4-ола.

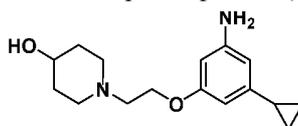


500 мг (2,79 ммоль) 3-Цикло-5-нитрофенола, полученного на стадии 3, и 0,37 мл (4,19 ммоль) 1,2-дибромэтана растворяли в 7 мл ацетонитрила с последующим добавлением 2,7 г (8,37 ммоль) карбоната цезия. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. После завершения реакции к смеси добавляли по каплям воду и этилацетат. Из нее экстрагировали органический слой и органический слой промывали минерализованной водой, высушивали с помощью безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в 10 мл ацетонитрила с последующим добавлением 544 мг (5,38 ммоль) 4-гидроксипиперидина и 745 мг (5,38 ммоль) карбоната калия. Температуру реакционной смеси повышали до 90°C и смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 4 ч. После завершения реакции к смеси добавляли по каплям воду и этилацетат. От нее отделяли органический слой и его промывали водой 2 раза. Органический слой промывали минерализованной водой и высушивали с помощью безводного сульфата натрия с последующим удалением растворителя при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол=10:1 (об./об.)) и полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением таким образом 464 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 56%.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,47 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 4,52 (s, 1), 4,13 (m, 2H), 3,41 (m, 1H), 2,77

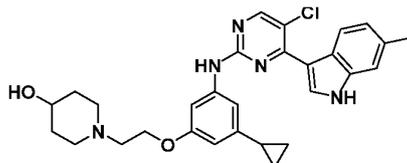
(m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,09 (m, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 1,01 (m, 2H), 0,79 (m, 2H).

Стадия 5. Получение 1-(2-(3-амино-5-циклопропилфенокси)этил)пиперидин-4-ола.



464 мг (1,51 ммоль) 1-(2-(3-Циклопропил-5-нитрофенокси)этил)пиперидин-4-ола, полученного на стадии 4, растворяли в 10 мл метанола с последующим добавлением 50 мг (10%) Pd/C. Перемешивали смесь в атмосфере газообразного водорода в течение 3 ч. После завершения реакции в отношении нее проводили процесс фильтрации с помощью целитного фильтра и удаляли фильтрат при пониженном давлении с получением 429 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 99%.

Стадия 6. Получение 1-(2-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенокси)этил)пиперидин-4-ола.

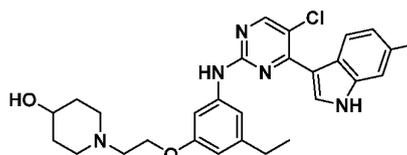


100 мг (0,36 ммоль) 1-(2-(3-Амино-5-циклопропилфенокси)этил)пиперидин-4-ола, полученного на стадии 5, и 151 мг (0,54 ммоль) 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-метил-1H-индола растворяли в 2-бутаноле с последующим добавлением к этому 103 мг (0,54 ммоль) p-TsOH. Данную реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником при температуре 120°C в течение 3 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и к ней добавляли по каплям насыщенный раствор гидрокарбоната натрия с последующим осуществлением процесса экстракции с помощью хлорметилена 2 раза. Экстрагированный органический слой промывали минерализованной водой, высушивали с помощью безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (хлороформ:метанол=9:1 (об./об.)) и полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением таким образом 105 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 56%.

MS (ESI+, масса/заряд): 518 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,77 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,48 (m, 3H), 7,29 (d, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,52 (d, 1H), 3,93 (t, 2H), 3,43-3,32 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,67 (d, 2H), 1,34 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 0,67 (m, 2H).

Пример 52. 1-(2-(3-((5-Хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-этилфенокси)этил)пиперидин-4-ол.



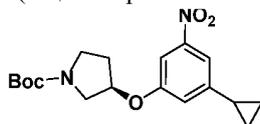
Получали 150 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 79%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 51, за исключением того, что применяли 100 мг (0,38 ммоль) 1-(2-(3-амино-5-этилфенокси)этил)пиперидин-4-ола вместо 1-(2-(3-амино-5-циклопропилфенокси)этил)пиперидин-4-ола на стадии 6 примера 51.

MS (ESI+, масса/заряд): 518 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,77 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,48 (m, 3H), 7,30 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,53 (d, 1H), 3,95 (t, 2H), 3,42 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,16 (t, 3H).

Пример 53. (R)-2-(3-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенокси)пирролидин-1-ил)этан-1-ол.

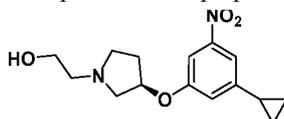
Стадия 1. Получение трет-бутил-(R)-3-(3-циклопропил-5-нитрофенокси)пирролидин-1-карбоксилата.



3,0 г (16,74 ммоль) 3-Цикло-5-нитрофенола, полученного на стадии 3 примера 51, 5,3 г (20,09 ммоль) трет-бутил-(S)-3-(метилсульфонил)окси)пирролидин-1-карбоксилата и 11,0 г (33,49 ммоль) карбоната цезия растворяли в 80 мл N,N-диметилформамида с последующим перемешиванием при температуре 100°C в течение 14 ч. После завершения реакции полученное вещество охлаждали до комнатной темпе-

ратуры и к нему добавляли по каплям воду и этилацетат. Из полученного экстрагировали органический слой и органический слой промывали минерализованной водой, высушивали с помощью безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (хлороформ:метанол=9:1 (об./об.)) и полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением таким образом 3,9 г необходимого соединения с выходом, составляющим 67%.

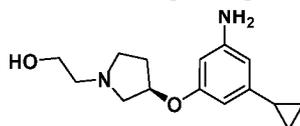
Стадия 2. Получение (R)-2-(3-(3-циклопропил-5-нитрофенокси)пирролидин-ил)этан-1-ола.



3,9 г (11,19 ммоль) трет-Бутил-(R)-3-(3-циклопропил-5-нитрофенокси)пирролидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 1, растворяли в 40 мл дихлорметана с последующим добавлением по каплям к этому 12 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции органический растворитель концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток, 1,65 мл (22,38 ммоль) бромэтанола и 8,6 мл (61,55 ммоль) триэтиламина, растворяли в 30 мл N,N-диметилформамида. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. После завершения реакции полученное вещество охлаждали до комнатной температуры и к нему добавляли по каплям воду и этилацетат. От нее отделяли органический слой и его промывали водой 2 раза. Органический слой промывали минерализованной водой и высушивали с помощью безводного сульфата натрия с последующим удалением растворителя при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол=20:1 (об./об.)) и полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением таким образом 1,8 г необходимого соединения с выходом, составляющим 55%.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,47 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,01 (m, 2H), 0,77 (m, 2H).

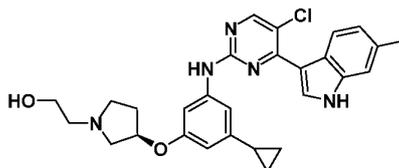
Стадия 3. Получение (R)-2-(3-(3-амино-5-циклопропилфенокси)пирролидин-ил)этан-1-ола.



1,7 г (30,79 ммоль) Железа и 0,21 мл (2,46 ммоль) хлористоводородной кислоты растворяли в 20 мл 50% этанола. Смесь перемешивали с обратным холодильником при температуре 110°C в течение 1 ч. К ней медленно добавляли 1,8 г (6,16 ммоль) (R)-2-(3-(3-циклопропил-5-нитрофенокси)пирролидин-ил)этан-1-ола, полученного на стадии 2. Данную смесь перемешивали с обратным холодильником при температуре 110°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и затем нейтрализовали с помощью насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия. В отношении нее проводили процесс фильтрации с помощью целитного фильтра. Затем в отношении полученного проводили процесс промывания с помощью хлороформа и метанола. От полученного отделяли органический слой, который затем высушивали с помощью безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью MPLC (хлороформ:метанол=8:1 (об./об.)) и полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением таким образом 1,48 г необходимого соединения с выходом, составляющим 87%.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 5,83 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 4,88 (brs, 2H), 4,64 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 0,51 (m, 2H).

Стадия 4. Получение (R)-2-(3-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенокси)пирролидин-1-ил)этан-1-ола.



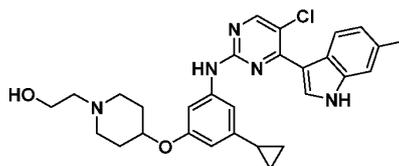
Получали 195 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 44%, по сути таким же способом, как на стадии 6 примера 51, за исключением того, что применяли 230 мг (0,88 ммоль) (R)-2-(3-(3-амино-5-циклопропилфенокси)пирролидин-1-ил)этан-1-ола вместо 1-(2-(3-амино-5-циклофенокси)этил)пиперидин-4-ола на стадии 6 примера 51.

MS (ESI+, масса/заряд): 504 [M+H] $^+$.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,76 (bs, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,45 (m, 3H), 7,46 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 2,69 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,26 (m, 1H),

1,78 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 0,61 (m, 2H).

Пример 54. Получение 2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфеноксипиперидин-1-ил)этан-1-ола.

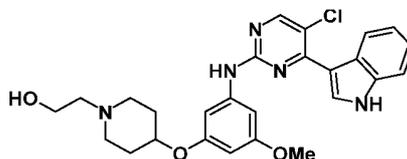


Получали 185 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 40%, по сути таким же способом, как на стадии 4 примера 53, за исключением того, что применяли 250 мг (0,90 ммоль) 2-(4-(3-амино-5-циклопропилфеноксипиперидин-1-ил)этан-1-ола вместо (R)-2-(3-(3-амино-5-циклопропилфеноксипирролидин-ил)этан-1-ола на стадии 4 примера 53.

MS (ESI+, масса/заряд): 518 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,77 (bs, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,40 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,81 (m, 4H), 1,78 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 0,61 (m, 2H).

Пример 55. Получение 2-(4-(3-((5-хлор-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-метоксифеноксипиперидин-1-ил)этан-1-ола.



Получали 81 мг необходимого соединения с выходом, составляющим 40%, по сути таким же способом, как на стадии 4 примера 53, за исключением того, что применяли 110 мг (0,41 ммоль) 2-(4-(3-амино-5-метоксифеноксипиперидин-1-ил)этан-1-ола вместо (R)-2-(3-(3-амино-5-циклопропилфеноксипирролидин-ил)этан-1-ола на стадии 4 примера 53.

MS (ESI+, масса/заряд): 494 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,90 (bs, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,45 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,21 (m, 2H).

Экспериментальные примеры.

Оценивали ингибирующую активность в отношении киназы и ингибирующую активность в отношении роста клеток вышеуказанных соединений, полученных в примерах. Их результаты выглядят следующим образом.

Экспериментальный пример 1. Оценка ингибирующей активности в отношении киназы.

Измеряли ингибирующую активность иллюстративных соединений из числа вышеуказанных соединений в отношении киназ AXL, CLK2, VEGFR2 (KDR), NUAК1. Применяли набор Z'-LYTE™ Kinase Assay Kit-Тур 6 Peptide (№ по кат. PV4122, доступный от Life Technologies) в отношении AXL, набор Z'-LYTE™ Kinase Assay Kit-Ser/Thr Peptide 6 (№ по кат. PV3179, доступный от Life Technologies) в отношении CLK2, набор Z'-LYTE™ Kinase Assay Kit (№ по кат. PV3190, доступный от Life Technologies) в отношении VEGFR и Adapta™ Universal Kinase Assay Kit (№ по кат. PV5099, доступный от Life Technologies) в отношении NUAК1(ARK5). Эксперименты проводились корпорацией Life Technologies. Результаты ингибирования активности (%) при концентрации соединения, составляющей 100 нМ, в отношении каждой из киназ показаны в табл. 2-5.

Таблица 2
Ингибирующая активность (доля в процентах, %) пиридинового соединения в отношении киназы VEGFR2

Соединение	Степень ингибирования (%)
Пример 1	71
Пример 2	46
Пример 6	62
Пример 16	56
Пример 17	67
Пример 38	99
Пример 41	63

Таблица 3

Ингибирующая активность (%) пиримидинового соединения в отношении киназы AXL

Соединение	Степень ингибирования (%)
Пример 1	52
Пример 2	56
Пример 6	49
Пример 16	27
Пример 17	66
Пример 38	51
Пример 41	50

Таблица 4

Ингибирующая активность (%) пиримидинового соединения в отношении киназы NUAК1

Соединение	Степень ингибирования (%)
Пример 1	84
Пример 2	71
Пример 6	57
Пример 16	67
Пример 17	72
Пример 38	63

Таблица 5

Ингибирующая активность (%) пиримидинового соединения в отношении киназы CLK2

Соединение	Степень ингибирования (%)
Пример 1	99
Пример 2	91
Пример 6	66
Пример 16	77
Пример 17	93
Пример 38	97

Экспериментальный пример 2. Оценка ингибирующей активности в отношении роста клеток.

Инкубировали клеточную линию RS4-11 в культуральной среде RPMI1640 (10% фетальной бычьей сыворотки (FBS)) при температуре 37°C.

Получали инкубированную клеточную линию в количестве, составляющем $2,0 \times 10^4$ клеток/100 мкл, и затем помещали в 96-луночные планшеты. Среду RPMI1640 серийно разбавляли с помощью тестируемых соединений в концентрации в диапазоне от 10 мкМ до 0,1 нМ в соотношении 1/10. Затем в отношении нее проводили инкубацию в течение трех дней. Проводили MTS-тест для измерения жизнеспособности клеток и рассчитывали значение концентрации, вызывающей 50% ингибирование роста (GI50), для клеточной линии с помощью программного обеспечения GraphPad Prism. Результаты этого показаны в табл. 6.

Таблица 6

Ингибирующая активность пиримидинового соединения в отношении роста клеток

Соединение	GI ₅₀ (нМ)
Пример 1	147
Пример 7	33

Инкубировали клеточную линию MV4-11 в среде IMDM (10% FBS) при температуре 37°C. Получали инкубированную клеточную линию в количестве, составляющем 2×10^4 клеток/100 мкл, и затем помещали в 96-луночные планшеты. Среду IMDM обрабатывали с помощью ступенчатых разбавлений тестируемыми соединениями в концентрации в диапазоне от 1 мкМ до 0,01 нМ в соотношении 1/10. Затем в отношении нее проводили инкубацию в течение трех дней. Проводили MTS-тест для измерения жизнеспособности клеток и рассчитывали значение концентрации, вызывающей 50% ингибирование роста (GI50), для клеточной линии с помощью программного обеспечения GraphPad Prism. Результаты этого

показаны в табл. 7.

Таблица 7

Ингибирующая активность пиримидинового соединения (MV-4-11) в отношении роста клеток

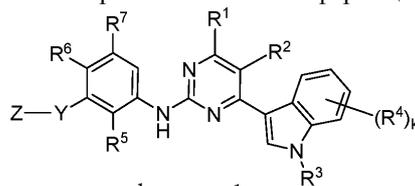
Соединение	GI ₅₀ (нМ)
Пример 30	0,8
Пример 50	1,2
Пример 52	0,8
Пример 53	1,1

Как видно из вышеуказанных таблиц, было установлено, что соединения по настоящему изобретению проявляют превосходную ингибирующую активность в отношении киназы и превосходную ингибирующую активность в отношении роста клеток.

Хотя настоящее изобретение было конкретно продемонстрировано и описано со ссылкой на его иллюстративные варианты осуществления, специалистам в данной области техники будет понятно, что в нем можно сделать различные изменения в форме и подробностях без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения, определенных прилагаемой формулой изобретения. Иллюстративные варианты осуществления следует рассматривать только в описательном смысле, а не в целях ограничения. Следовательно, объем настоящего изобретения определен не подробным описанием настоящего изобретения, а формулой изобретения, и все различия в пределах объема будут рассматриваться как охватываемые настоящим изобретением.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель,



формула 1

где R¹ представляет собой водород,

R² представляет собой галоген, цианогруппу, галоген-C₁₋₄алкильную группу или C₁₋₄алкильную группу,

R³ представляет собой водород,

каждый из R⁴ независимо представляет собой галоген, гидроксигруппу, цианогруппу, -SR_c, галоген-C₁₋₄алкильную группу, C₁₋₄алкоксигруппу или C₁₋₄алкильную группу,

R_c представляет собой C₁₋₄алкильную группу,

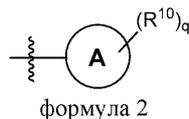
k представляет собой целое число от 0 до 2,

каждый из R⁵ и R⁶ представляет собой водород,

R⁷ представляет собой водород, линейную или разветвленную C₁₋₆алкильную группу, C₃₋₇циклоалкильную группу или C₁₋₄алкоксигруппу,

Y представляет собой непосредственную связь, -(CH₂)_m-, -O-, -O(CH₂)_m-, -(CH₂)_mO-, -C(=O)-, -NR⁹-, -SO₂-, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_n-, -CO(CH₂)_m-, -(CH₂)_mCO-, -(CH₂)_mCO-(CH₂)_n-, -(CH₂)_mNR⁹-, -NR⁹(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-NR⁹-(CH₂)_n-, -(CH₂)_mSO₂-, -SO₂(CH₂)_m- или -(CH₂)_m-SO₂-(CH₂)_n-, где R⁹ представляет собой водород и каждый из m и n независимо представляет собой целое число от 1 до 3,

Z представлен формулой 2

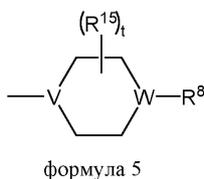
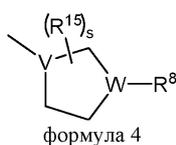
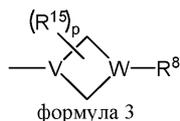


формула 2

где \textcircled{A} представляет собой C₃₋₁₀циклоалкильную группу или C₃₋₆гетероциклоалкильную группу, включающую один или два гетероатома, выбранных из O, N и S,

каждый из R¹⁰ независимо представляет собой гидроксигруппу, тиольную группу, линейную или разветвленную C₁₋₄алкоксигруппу, линейную или разветвленную гидроксигруппу, линейную или разветвленную C₁₋₄алкильную группу, линейную или разветвленную гидроксигруппу, C₃₋₁₀циклоалкильную группу, C₂₋₉гетероциклоалкильную группу, включающую от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S, гидроксигруппу, C₂₋₉гетероциклоалкильную группу,

- включающую от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ или $-\text{COR}^{13}$,
 каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой водород, линейную или разветвленную гидрокси- C_{1-4} алкильную группу или линейную или разветвленную C_{1-4} алкильную группу,
 R^{13} представляет собой гидрокси- C_{1-4} алкильную группу или C_{1-4} алкильную группу, и
 q представляет собой целое число от 0 до 3.
2. Фармацевтическая композиция по п.1, где Y представляет собой $-(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{O}-$ или $-\text{C}(=\text{O})-$.
3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, где Y представляет собой $-\text{CH}_2-$ или $-(\text{CH}_2)_2-$.
4. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, где R^7 представляет собой C_{3-7} циклоалкильную группу.
5. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, где R^7 представляет собой циклопропильную группу.
6. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-5, где Z представляет собой любую формулу, выбранную из формул 3-5:



где каждый из V и W независимо представляет собой N или CH при условии, что по меньшей мере один из V и W не представляет собой CH,

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, линейной или разветвленной C_{1-4} алкильной группы, линейной или разветвленной гидрокси- C_{1-4} алкильной группы, гидроксигруппы, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, линейной или разветвленной гидрокси- C_{1-4} алкилкарбонильной группы, C_{2-9} гетероциклоалкильной группы, включающей от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S, гидрокси C_{2-9} гетероциклоалкильной группы, включающей от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S, и линейной или разветвленной C_{1-4} алкоксигруппы,

каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой водород, линейную или разветвленную C_{1-4} алкильную группу или линейную или разветвленную гидрокси- C_{1-4} алкильную группу,

каждый из R^{15} независимо представляет собой линейную или разветвленную C_{1-4} алкильную группу или линейную или разветвленную гидрокси- C_{1-4} алкильную группу,

p представляет собой целое число от 0 до 3, и

каждый из s и t независимо представляет собой целое число от 0 до 3 при условии, что R^8 представляет собой водород, или целое число от 0 до 2 при условии, что R^8 не представляет собой водород.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1 и 4, 5, где

R^1 представляет собой водород,

R^2 представляет собой галоген, линейную или разветвленную C_{1-4} алкильную группу или линейную или разветвленную галоген- C_{1-4} алкильную группу,

R^3 представляет собой водород,

R^4 представляет собой галоген, гидроксигруппу, линейную или разветвленную C_{1-4} алкоксигруппу или линейную или разветвленную C_{1-4} алкильную группу,

k представляет собой целое число от 0 до 2,

каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой водород,

R^7 представляет собой циклопропильную группу,

Y представляет собой $-(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ или $-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-$,

(A) представляет собой C_{3-6} гетероциклоалкильную группу, содержащую один или два гетероатома, выбранные из O, N и S,

каждый из R^{10} независимо представляет собой гидроксигруппу, линейную или разветвленную гидрокси- C_{1-4} алкильную группу, линейную или разветвленную C_{1-4} алкильную группу, C_{3-10} циклоалкильную группу, C_{2-9} гетероциклоалкильную группу, включающую от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S, гидрокси- C_{2-9} гетероциклоалкильную группу, включающую от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ или $-\text{COR}^{13}$,

q представляет собой целое число от 0 до 3,

каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой водород, линейную или разветвленную гидрокси- C_{1-4} алкильную группу или линейную или разветвленную C_{1-4} алкильную группу, и

R^{13} представляет собой линейную или разветвленную гидрокси- C_{1-4} алкильную группу или линейную или разветвленную C_{1-4} алкильную группу.

8. Фармацевтическая композиция по п.1, где

каждый из R^1 , R^3 , R^5 и R^6 представляет собой водород,

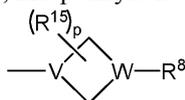
R^2 представляет собой галоген,

R^4 представляет собой C_{1-4} алкильную группу или галоген,

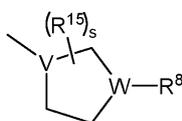
R^7 представляет собой водород, линейную или разветвленную C_{1-6} алкильную группу, C_{3-7} циклоалкильную группу или C_{1-4} алкоксигруппу,

Y представляет собой непосредственную связь, $-CH_2-$, $-O-$, этиленокси или $-C(=O)-$, и

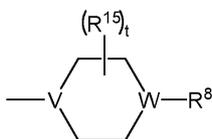
Z представляет собой любую формулу, выбранную из формул 3-5:



формула 3



формула 4



формула 5

где каждый из V и W независимо представляет собой N или CH при условии, что по меньшей мере один из V и W не представляет собой CH,

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, линейной или разветвленной C_{1-4} алкильной группы, линейной или разветвленной гидрокси- C_{1-4} алкильной группы, гидроксигруппы, $-NR^{11}R^{12}$, линейной или разветвленной гидрокси- C_{1-4} алкилкарбонильной группы, C_{2-9} гетероциклоалкильной группы, включающей от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S, гидрокси C_{2-9} гетероциклоалкильной группы, включающей от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S, и линейной или разветвленной C_{1-4} алкоксигруппы,

каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой водород, линейную или разветвленную C_{1-4} алкильную группу или линейную или разветвленную гидрокси- C_{1-4} алкильную группу,

каждый из R^{15} независимо представляет собой линейную или разветвленную C_{1-4} алкильную группу или линейную или разветвленную гидрокси- C_{1-4} алкильную группу,

p представляет собой целое число от 0 до 3, и

каждый из s и t независимо представляет собой целое число от 0 до 3 при условии, что R^8 представляет собой водород, или целое число от 0 до 2 при условии, что R^8 не представляет собой водород.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, где

R^7 представляет собой водород или C_{3-7} циклоалкильную группу,

Y представляет собой непосредственную связь или $-CH_2-$,

Z представляет собой формулу 4 или формулу 5,

R^8 представляет собой водород, линейную или разветвленную C_{1-4} алкильную группу, линейную или разветвленную гидрокси- C_{1-4} алкильную группу, C_{2-9} гетероциклоалкильную группу, включающую от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S, или гидрокси C_{2-9} гетероциклоалкильную группу, включающую от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S, и

каждый из R^{15} независимо представляет собой линейную или разветвленную C_{1-4} алкильную группу или линейную или разветвленную гидрокси- C_{1-4} алкильную группу.

10. Фармацевтическая композиция по п.1, где соединение выбрано из группы следующих соединений, представленных ниже:

№	Соединение
1	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-фтор-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
2	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-

	циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
3	5-хлор- <i>N</i> -(3-циклопропил-5-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-(1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-амин
4	(<i>S</i>)-1-(1-(3-((5-хлор-4-(1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)пропан-2-ол
5	(<i>S</i>)-1-(1-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)пропан-2-ол
6	5-хлор- <i>N</i> -(3-циклопропил-5-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-амин
7	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-метокси-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
8	(<i>S</i>)-1-(1-(3-((5-хлор-4-(1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ол
9	(<i>S</i>)-1-(1-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ол
10	5-хлор- <i>N</i> -(3-циклопропил-5-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-(6-метокси-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-амин
11	(<i>S</i>)-1-(1-(3-((5-хлор-4-(6-метокси-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ол
12	2-(4-(3-((4-(1 <i>H</i> -индол-3-ил)-5-метилпиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
13	5-хлор- <i>N</i> -(3-циклопропил-5-(4-морфолинопиперидин-1-ил)фенил)-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-амин
14	5-хлор- <i>N</i> -(3-циклопропил-5-(4-(этил(метил)амино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-амин
15	5-хлор- <i>N</i> -(3-циклопропил-5-(4-(диэтиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-амин
16	5-хлор- <i>N</i> -(3-циклопропил-5-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)фенил)-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-амин
17	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-1-ол
18	<i>N</i> -(3-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-циклопропилфенил)-5-хлор-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-амин
19	5-хлор- <i>N</i> -(3-циклопропил-5-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-амин
20	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-фтор-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-1-ол
21	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперидин-1-ил)этан-1-ол
22	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-хлор-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
23	5-хлор- <i>N</i> -(3-циклопропил-5-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-амин
24	1-(1-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфенил)пиперидин-4-ил)азетидин-3-ол

25	2-(4-(3-((5-хлор-4-(1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
26	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-фтор-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
27	2-(4-(3-((5-хлор-4-(1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)этан-1-ол
28	2-(4-(3-((5-хлор-4-(1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
29	5-хлор- <i>N</i> -(3-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-(1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-амин
30	5-хлор- <i>N</i> -(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)фенил)-4-(1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-амин
31	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-фтор-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
32	2-(4-(3-((5-хлор-4-(1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-изопропоксифенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
33	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-фтор-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-изопропоксифенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
34	5-хлор- <i>N</i> -(3-циклопропил-5-(пиперазин-1-илметил)фенил)-4-(6-фтор-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-амин
35	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-фтор-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-метоксибензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
36	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-фтор-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)бензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
37	2-(4-(3-((5-хлор-4-(1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-метоксибензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
38	2-(4-(3-((5-хлор-4-(1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-1-ол
39	(<i>S</i>)-1-(1-(3-((5-хлор-4-(1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперидин-4-ил)(метил)аминопропан-2-ол
40	(<i>S</i>)-1-(1-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперидин-4-ил)(метил)аминопропан-2-ол
41	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропан-1-ол
42	(<i>S</i>)-1-(1-(3-((5-хлор-4-(1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ол
43	(<i>S</i>)-1-(1-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ол
44	(<i>S</i>)-1-(1-(3-((5-хлор-4-(6-метокси-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ол
45	1-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперидин-4-ол
46	(<i>S</i>)-5-хлор- <i>N</i> -(3-циклопропил-5-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)фенил)-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-амин
47	1-(4-(3-((5-хлор-4-(6-фтор-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-он
48	1-(4-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-он

49	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-этил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилбензил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол
50	(3-((5-хлор-4-(1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-метоксифенил)(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)метанол
51	1-(2-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфеноксипиперидин-4-ил)этан-1-ол
52	1-(2-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-этилфеноксипиперидин-4-ил)этан-1-ол
53	(<i>R</i>)-2-(3-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфеноксипирролидин-1-ил)этан-1-ол
54	2-(4-(3-((5-хлор-4-(6-метил-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-циклопропилфеноксипиперидин-1-ил)этан-1-ол
55	2-(4-(3-((5-хлор-4-(1 <i>H</i> -индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-метоксифеноксипиперидин-1-ил)этан-1-ол

11. Способ ингибирования активности киназы у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп.1-10, где указанная киназа выбрана из AXL, CLK2, VEGFR2 и NUAК1.

12. Способ по п.11, где у субъекта есть рак.

13. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп.1-10.

