



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **113470** (13) **C2**  
(51) МПК (2016.01)**C07D 213/04** (2006.01)**C07D 239/24** (2006.01)**A61K 31/505** (2006.01)**A61K 31/44** (2006.01)

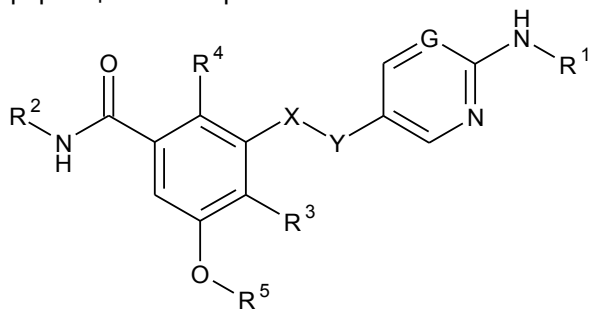
A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2015 09752</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Су Вей-Го (CN),</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>14.03.2014</b>		<b>Чжан Вейхань (CN),</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>25.01.2017</b>		<b>Лі Цзіньхуей (CN)</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>PCT/CN2013/072690</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>ХАТЧІСОН МЕДІФАРМА ЛІМІТЕД,</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>15.03.2013</b>		Building 4, 720 Cailun Road, ZJ. Hi-Tech Park, Shanghai 201203, China (CN)
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>CN</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр. №184</b>
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>10.12.2015, Бюл.№ 23</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2013/129369 A1 (ASTELLAS PHARMA INC ET AL.), 06.09.2013
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.01.2017, Бюл.№ 2</b>		WO 2013/133351 A1 (ASTELLAS PHARMA INC ET AL.), 12.09.2013
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/CN2014/073444, 14.03.2014</b>		WO 2007/056075 A2 (TARGEEN INC ET AL.), 18.05.2007
			WO 2010/086646 A1 (KARUS THERAPEUTICS LTD ET AL.), 05.08.2010
			WO 2004/065378 A1 (WARNER LAMBERT CO ET AL.), 05.08.2004

**(54) ПІРИМІДИНОВІ ТА ПІРИДИНОВІ СПОЛУКИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ****(57) Реферат:**

Даний винахід стосується нових піримідинових та піридинових сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей



, (I)

де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, X, Y та G визначені в описі, фармацевтичних композицій, що їх містять, способу їх отримання та їх застосування у терапії захворювання, яке реагує на інгібування FGFR, наприклад раку.

UA 113470 C2



Галузь даного винаходу

Даний винахід відноситься до нових піримідинових та піридинових сполук, фармацевтичних композицій, що містять їх, способу їх отримання та їх застосування в терапії.

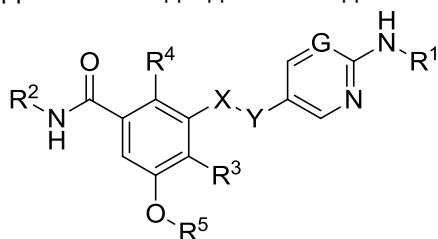
Передумови винаходу

5 Фактор росту фібробластів (FGF) визначено важливим медіатором у багатьох фізіологічних процесах. Родина рецепторів фактора росту фібробластів рецепторних тирозинкіназ включає чотири представника (FGFR1, FGFR2, FGFR3 та FGFR4). Фактори росту фібробластів (FGF) та їх рецептори (FGFR) відіграють важливі ролі у клітинній проліферації, клітинному диференціюванні, міграції клітин, виживанні клітин, синтезі білка та ангіогенезі. Є багато даних, що безпосередньо зв'язують передачу сигналу FGF з раком. Порушення регуляції передачі сигналу FGFR було залучено до ряду ракових захворювань, у тому числі сквамозного недрібноклітинного раку легені (NSCLC), дрібноклітинного раку легені (SCLC), карциноми шлунку, печінки, молочної залози, яєчника, ендометрія та сечового міхура, наприклад, було виявлено, що FGFR1 ампліфікується в 22 % випадків сквамозного NSCLC, ампліфікації FGFR2 10 були зареєстровані у майже 10 % випадків раку шлунка, та мутація FGFR3 була виявлена у 15 приблизно 50-60 % випадків нем'язової інвазії та у 17 % випадків раку сечового міхура високого ступеню, що викликає значний інтерес до FGFR як мішеней для терапевтичного втручання.

Таким чином, потрібні нові сполуки та способи модуляції генів FGFR та лікування проліфераційних порушень, у тому числі раку. Даний винахід спрямований на ці потреби.

20 Короткий опис винаходу

Даний винахід відноситься до сполуки формули (I):



(I),

25 та/або її проліків, енантіомерів, діастереомерів, таутомерів або їх сумішей у будь-якому співвідношенні, або до її фармацевтично прийнятної солі;

де

X являє собою CH<sub>2</sub>, Y вибраний з CH<sub>2</sub>, O або S(O)<sub>2</sub>; або X та Y разом зі зв'язком між ними утворюють -CH=CH- або -C≡C-;

G являє собою N або CH;

30 R<sup>1</sup> являє собою арил або гетероарил, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з галогену, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -OR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C(O)R<sup>10</sup>, -CN, -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>8</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>n</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, оксо, необов'язково заміщеного алкілу, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-необов'язково заміщеного циклоалкілу, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-необов'язково заміщеного гетероциклілу, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного алкенілу та необов'язково заміщеного алкінілу;

35 R<sup>2</sup> незалежно вибраний з необов'язково заміщеного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксі або необов'язково заміщеного C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкілу;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> незалежно вибрані з водню, галогену, -CN або необов'язково заміщеного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу,

R<sup>5</sup> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл,

40 або R<sup>3</sup> та R<sup>5</sup> разом з атомом O, до якого приєднаний R<sup>5</sup>, та зі зв'язком між ними утворюють 5- або 6-членне окси-вмісне гетероциклічне кільце;

n дорівнює 1 або 2;

m, p, q та r незалежно вибрані з 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

45 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> та R<sup>12</sup> незалежно вибрані з водню, алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, кожен з яких, за виключенням водню, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з галогену, гідроксилу, меркапто, оксо, алкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, необов'язково заміщеного аміно та необов'язково заміщеного амідну,

50 де кожна вищезазначена необов'язково заміщена група, для якої замісник(и) спеціально не зазначений(и), може бути незаміщеною або незалежно заміщеною одним або декількома, наприклад, одним, двома або трьома, замісниками, незалежно вибраними з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, циклоалкілу, арилу, гетероциклілу, гетероарилу, арил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл-, гетероарил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкіл-, -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, -OC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілфенілу, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл-ОН, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл-SH, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкілу, галогену, -ОН,

меркапто,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл-NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})$ ,  $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкілфеніл})$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкілфеніл})$ , ціано, нітро, оксо,  $-\text{C}(\text{O})\text{-OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6\text{алкілу}$ ,  $-\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})_2$ ,  $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})(\text{феніл})$ ,  $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})$ ,  $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})\text{C}(\text{O})(\text{феніл})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкілу}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкілфенілу}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкілу}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкілу}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{-C}_1\text{-C}_6\text{алкілу}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_6\text{алкілу}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{-фенілу}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{-C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкілу}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{феніл})$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})_2(\text{феніл})$  та  $-\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкіл})$ , в яких кожен з фенілу, арилу, гетероциклілу та гетероарилу необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, циклоалкілу, гетероциклілу,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкілу}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкіл-}$ ,  $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{алкілу}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл-OH}$ ,  $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл-O-C}_1\text{-C}_6\text{алкілу}$ ,  $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{галогеналкілу}$ , ціано, нітро,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{-OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6\text{алкілу}$ ,  $-\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})_2$ ,  $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})$ ,  $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})$ ,  $-\text{SO}_2(\text{феніл})$ ,  $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкіл})$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{феніл})$ ,  $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})$ ,  $-\text{NHSO}_2(\text{феніл})$  та  $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкіл})$ .

Також запропоновано фармацевтичну композицію, що містить щонайменше одну сполуку формули (I) та/або щонайменше одну її фармацевтично прийнятну сіль, описану у даному документі, та необов'язково щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

Також запропоновано спосіб *in vivo* або *in vitro* інгібування активності FGFR, що передбачає введення FGFR у контакт з ефективною кількістю щонайменше однієї сполуки формули (I) та/або щонайменше однієї її фармацевтично прийнятної солі, описаної у даному документі.

Також запропоновано спосіб лікування захворювання, яке реагує на інгібування FGFR, що передбачає введення суб'єкту, який потребує цього, кількості, ефективною для лікування зазначеної хвороби, щонайменше однієї сполуки формули (I) та/або щонайменше однієї її фармацевтично прийнятної солі, описаної у даному документі.

Також запропоновано застосування щонайменше однієї сполуки формули (I) та/або щонайменше однієї її фармацевтично прийнятної солі, описаної у даному документі, для лікування захворювання, що реагує на інгібування FGFR.

Також запропоновано застосування щонайменше однієї сполуки формули (I) та/або щонайменше однієї її фармацевтично прийнятної солі, описаної у даному документі, у виготовленні медикаменту для лікування захворювання, що реагує на інгібування FGFR.

Детальний опис винаходу

Визначення

Використані у даній заявці наступні слова, фрази та символи, як правило, передбачають значення, що наведено нижче, за виключенням тих випадків, коли у контексті, в якому вони застосовуються, вказується інше.

Тире ("—"), яке розташоване не між двома буквами або символами, використовується для зазначення точки приєднання замісника. Наприклад,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  приєднується через атом вуглецю.

Термін "алкіл", як застосовується у даному документі, відноситься до прямого або розгалуженого насиченого вуглеводневого радикала, що містить 1-18, переважно 1-12, більш переважно 1-6, ще більш переважно 1-4, особливо 1-3 атомів вуглецю. Приклади алкільних груп включають без обмеження метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, ізо-бутил, втор-бутил та трет-бутил.

Термін "алкоксі", як застосовується у даному документі, відноситься до групи  $-\text{O-алкіл}$ , де алкіл визначений вище. Приклади алкоксигруп включають без обмеження метоксі, етоксі, н-пропілоксі, ізо-пропілоксі, н-бутилоксі, ізо-бутилоксі, трет-бутилоксі, пентилоксі, гексилоксі, у тому числі їх ізомери.

Термін "алкеніл", як застосовується у даному документі, відноситься до прямого або розгалуженого вуглеводневого радикала, що містить один або декілька подвійних зв'язків  $\text{C}=\text{C}$  та 2-10, переважно 2-6, більш переважно 2-4 атомів вуглецю. Приклади алкенільних груп включають без обмеження вініл, 2-пропеніл та 2-бутеніл.

Термін "алкініл", як застосовується у даному документі, відноситься до прямого або розгалуженого вуглеводневого радикала, що містить один або декілька потрійних зв'язків  $\text{C}\equiv\text{C}$  та 2-10, переважно 2-6, більш переважно 2-4 атомів вуглецю. Приклади алкінільних груп включають без обмеження етиніл, 2-пропініл та 2-бутиніл.

Термін "циклоалкіл", як застосовується у даному документі, відноситься до насиченого та частково ненасиченого циклічного вуглеводневого радикала з 3-12, переважно 3-8, більш переважно 3-6 атомами вуглецю. Приклади циклоалкільних груп включають без обмеження циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогексеніл, циклогептил та циклооктил. Кільце циклоалкільної групи може бути насиченим або мати один або декілька,

наприклад, один або два подвійних зв'язки (тобто бути частково ненасиченим), але не повністю спряженим, і не арилом, визначеним у даному документі.

Термін "арил", як застосовується у даному документі, відноситься до 5- та 6-членного моноциклічного карбоциклічного ароматичного вуглеводневого радикала та 8-12-членного біциклічного карбоциклічного вуглеводневого радикала, де щонайменше одне кільце є ароматичним, наприклад, феніл, нафталеніл, 1,2,3,4-тетрагідронафталеніл, інденіл, інданіл, азуленіл.

Термін "галоген", як застосовується у даному документі, включає фтор, хлор, бром та йод, а термін "галогеновий", як застосовується у даному документі, включає фторний, хлорний, бромний та йодний.

Термін "гетероарил", як застосовується у даному документі, відноситься до 5-6-членного моноциклічного ароматичного вуглеводневого радикала, що містить один або декілька, наприклад, від 1 до 4, або, в деяких варіантах здійснення, від 1 до 3, в деяких варіантах здійснення, 1 або 2 гетероатома, незалежно вибраних з N, O та S, при цьому решта атомів кільця являють собою вуглець; та 8-12-членного біциклічного вуглеводневого радикала, що містить один або декілька, наприклад, від 1 до 4, або, в деяких варіантах здійснення, від 1 до 3, в деяких варіантах здійснення, 1 або 2 гетероатома, незалежно вибраних з N, O та S, при цьому решта атомів кільця являють собою вуглець, де щонайменше одне з кілець є ароматичним. Наприклад, біциклічний гетероарил включає 5-7-членне гетероциклічне ароматичне кільце, конденсоване з 5-7-членним циклоалкілним кільцем.

Якщо загальне число атомів S і O у гетероарильній групі перевищує 1, то такі гетероатоми розташовані не поруч один з одним. У деяких варіантах здійснення загальне число атомів S і O у гетероарильній групі становить не більше 2. У деяких варіантах здійснення загальне число атомів S і O у гетероарильній групі становить не більше 1.

Гетероарильна група також включає таку, де гетероатом N зустрічається у вигляді N-оксиду, такого як піридиніл-N-оксиди.

Приклади гетероарильної групи включають без обмеження піридил, піридил-N-оксид, такий як пірид-2-іл, пірид-3-іл, пірид-4-іл або їх N-оксид; піразиніл, такий як піразин-2-іл, піразин-3-іл; піримідиніл, такий як піримідин-2-іл, піримідин-4-іл; піразоліл, такий як піразол-1-іл, піразол-3-іл, піразол-4-іл, піразол-5-іл; імідазоліл, імідазол-2-іл, імідазолін-4-іл; оксазоліл; ізоксазоліл; тіазоліл; ізотіазоліл; тіадіазоліл; тетразоліл; триазоліл, такий як 1H-1,2,4-триазоліл, 4H-1,2,4-триазоліл, 1H-1,2,3-триазоліл, 2H-1,2,3-триазоліл; тієніл; фурил; піраніл; піроліл; піридазиніл; безодіоксоліл, такий як бензо[d][1,3]діоксоліл; бензоксазоліл, такий як бензо[d]оксазоліл; імідазопіридиніл, такий як імідазо[1,2-a]піридиніл; триазолопіридиніл, такий як [1,2,4]триазоло[4,3-a]піридиніл та [1,2,4]триазоло[1,5-a]піридиніл; індазоліл, 2H-індазоліл; піразолопіримідиніл, такий як піразоло[1,5-a]піримідиніл; тетразолопіридиніл, такий як тетразоло[1,5-a]піридиніл; бензотієніл; бензофурил; бензоімідазолініл; індоліл; індолініл; хинолініл, ізохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл та 5,6,7,8-тетрагідрохінолініл.

Термін "гетероцикліл", як застосовується у даному документі, відноситься до 3-14-членного, переважно 4-12-членного моноциклічного, біциклічного або трициклічного насиченого або частково ненасиченого вуглеводневого радикала, що містить щонайменше 2 атоми вуглецю та 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибраних з кисню, сірки та азоту. Більш переважно "гетероцикліл" відноситься до 4-8-членної, особливо 4-, 5- або 6-членної моноциклічної гетероциклільної групи, що містить 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибраних з N, O та S. "Гетероцикліл" також відноситься до аліфатичного спіроциклічного кільця, що містить один або декілька гетероатомів, незалежно вибраних з N, O та S. Кільця можуть бути насиченими або мати один або декілька подвійних зв'язків (тобто частково ненасиченими). Точкою приєднання може бути вуглець або гетероатом у гетероциклічній групі. Однак, жодне з кілець в гетероциклічній групі не є ароматичним, таким чином, гетероциклільна група не є гетероарильною, як зазначено у даному документі. Гетероциклільна група також включає такі, де гетероатом N або S зустрічається у складі її оксиду. Приклади гетероциклілу включають без обмеження оксетаніл, такий як оксетан-2-іл або оксетан-3-іл; азетидиніл, такий як азетидин-2-іл або азетидин-3-іл; піролідиніл, такий як піролідин-1-іл, піролідин-2-іл, піролідин-3-іл; тетрагідрофураніл, такий як тетрагідрофуран-2-іл, тетрагідрофуран-3-іл; тетрагідропіраніл, такий як тетрагідропіран-2-іл, тетрагідропіран-3-іл, тетрагідропіран-4-іл; діоксоланіл, такий як 1,3-діоксоланіл; діоксаніл, такий як 1,4-діоксаніл, 1,3-діоксаніл; морфолініл, морфолініл-N-оксид, такий як морфолін-2-іл, морфолін-3-іл, морфолін-4-іл (морфоліно) (пронумерований, де кисню призначено пріоритет 1); тіоморфолініл, 1-оксо-тіоморфолін-4-іл, 1,1-діоксо-тіоморфолін-4-іл; імідазолініл, такий як імідазолін-2-іл, імідазолін-4-іл; піразолідиніл, такий як піразолідин-2-іл, піразолідин-3-іл; піперидиніл або піперидиніл-N-оксид, такий як піперидин-1-іл та піперидин-

2-іл, піперидин-3-іл, піперидин-4-іл або його N-оксид; та піперазиніл, такий як піперазин-1-іл, піперазин-2-іл, піперазин-3-іл; октагідропіроло[3,4-b]піроліл.

Термін "5- або 6-членне окси-вмісне гетероциклічне кільце", як застосовується у даному документі, відноситься до 5- або 6-членного ненасиченого кільця, що необов'язково містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, на додаток до кисневого гетероатома, що зв'язує фенільне кільце та групу R<sup>5</sup> у формулі (I) з іншими кільцевими атомами, що є атомами вуглецю. "5- або 6-членне окси-вмісне гетероциклічне кільце" переважно являє собою фуран, дигідрофуран, піран або дигідропіран.

"Гідроксил" відноситься до радикала –OH.

"Нітро" відноситься до радикала –NO<sub>2</sub>.

"Меркапто" відноситься до радикала –SH.

"Ціано" відноситься до радикала –CN.

"Оксо" відноситься до радикала =O.

"Карбоксил" відноситься до радикала –C(O)-OH.

Термін "необов'язковий" або "необов'язково" означає, що подія або факт, описані далі, можуть відбуватися або можуть не відбуватися, і що опис включає випадки, коли відбувається подія або факт, і випадки, коли це не відбувається. Наприклад, "необов'язково заміщений алкіл" охоплює як "незаміщений алкіл", так і "заміщений алкіл", визначені в даному документі. Передбачається, що фахівцям у даній галузі буде зрозуміло стосовно будь-якої групи, яка містить один або декілька замісників, що такі групи не включають будь-яке заміщення або патерни заміщення, які є стерично неможливими, хімічно некоректними, синтетично нездійсненними та/або нестабільними за своєю природою.

Термін "заміщений", як застосовується у даному документі, означає, що один або декілька атомів водню на певних атомі або групі заміщені одним або декількома, вибраними із зазначеної групи замісників, за умов, що не перевищена нормальна валентність певного атома. Якщо замісником є оксо (тобто =O), то на окремому атомі заміщаються 2 водня. Комбінації замісників та/або змінних є припустимими, тільки якщо такі комбінації дають хімічно коректні та стабільні сполуки. Хімічно коректна та стабільна структура означає сполуку, яка достатньо стійка, щоб витримати виділення з реакційної суміші та подальше складання як засобу, який має щонайменше практичну застосовність. Якщо не вказано інше, замісників називають в основній структурі. Наприклад, має бути зрозумілим, що якщо у ролі можливого замісника згадується (циклоалкіл)алкіл, то точка приєднання цього замісника до основної структури розташована на алкільній частині.

Термін "заміщений одним або декількома замісниками", як застосовується у даному документі, означає, що один або декілька атомів водню на певному атомі або групі незалежно заміщені одним або декількома, вибраними з зазначеної групи замісників. В деяких варіантах здійснення "заміщений одним або декількома замісниками" означає, що зазначений атом або група заміщені двома замісниками, незалежно вибраними із зазначеної групи замісників. В деяких варіантах здійснення "заміщений одним або декількома замісниками" означає, що зазначений атом або група заміщені трьома замісниками, незалежно вибраними із зазначеної групи замісників. В деяких варіантах здійснення "заміщений одним або декількома замісниками" означає, що зазначений атом або група заміщені чотирма замісниками, незалежно вибраними із зазначеної групи замісників.

Фахівцям в даній галузі буде зрозуміло, що деякі зі сполук формули (I) можуть містити один або декілька хіральних центрів та, таким чином, існувати у двох або більше стереоізомерних формах. Рацемати цих ізомерів, окремі ізомери та суміші, збагачені одним енантіомером, а також діастереомери, якщо існують два хіральних центри, та суміші, частково збагачені конкретними діастереомерами, підпадають під об'єм даного винаходу. Крім того, фахівцям в даній галузі буде зрозуміло, що даний винахід передбачає усі їх окремі стереоізомери (наприклад, енантіомери), рацемічні суміші або частково розділені суміші сполук формули (I) та, якщо необхідно, окремі таутомерні форми.

Можна застосовувати рацемати як такі або можна розділяти на їх окремі ізомери. Розділення може дати стереохімічно чисті сполуки або суміші, збагачені на один або декілька ізомерів. Способи відділення ізомерів добре відомі (cf. Allinger N. L. та Eliel E. L. in "Topics in stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) та передбачають фізичні способи, такі як хроматографія із застосуванням хірального адсорбенту. Окремі ізомери можуть бути отримані у хіральній формі з хіральних попередників. Як альтернатива, окремі ізомери можуть бути відділені хімічно з суміші шляхом утворення діастереомерних солей хіральної кислоти, наприклад, окремі енантіомери 10-камфорсульфоїкислоти, камфорної кислоти, альфа-бромкамфорної кислоти, винної кислоти, діацетилвинної кислоти, яблучної кислоти, піролідон-5-

карбонової кислоти та подібні, фракційної кристалізації солей, а потім вилучення однієї або обох розділених основ, при необов'язковому повторенні процесу з отриманням таким чином однієї або обох практично вільних одна від іншої; тобто у формі з оптичною чистотою >95 %. Як альтернатива, рацемати можуть бути ковалентно зв'язані з хіральною сполукою (допоміжною сполукою) з утворенням діастереомерів, які можуть бути відділені хроматографією або фракційною кристалізацією, після чого хіральну допоміжну сполуку хімічно видаляють з отриманням чистих енантіомерів.

"Фармацевтично прийнятна сіль" включає без обмеження солі приєднання кислот, утворені сполукою формули (I) з неорганічною кислотою, такі як гідрохлорид, гідробромід, карбонат, бікарбонат, фосфат, сульфат, сульфід, нітрат тощо; а також з органічною кислотою, такі як формиат, ацетат, малат, малеат, фумарат, тарtrat, сукцинат, цитрат, лаклат, метансульфонат, п-толуолсульфонат, 2-гідроксіетилсульфонат, бензоат, саліцилат, стеарат та солі алкан-дикарбонової кислоти формули  $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ , де  $n$  дорівнює 0-4, тощо. Також "фармацевтично прийнятна сіль" включає солі приєднання основ, утворені сполукою формули (I), що несе кислотний фрагмент, з фармацевтично прийнятними катіонами, наприклад, натрію, калію, кальцію, алюмінію, літію та амонію.

Крім того, якщо сполуку, описану в даному документі, одержують у вигляді солі приєднання кислот, вільну основу можна одержувати підлужуванням розчину солі приєднання кислот. Навпаки, якщо продукт є вільною основою, сіль приєднання кислот, зокрема фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислот, можна одержувати шляхом розчинення вільної основи в прийнятному розчиннику та обробки розчину кислотою згідно з традиційними процедурами одержання солей приєднання кислот з основних сполук. Фахівці в даній галузі встановляють різні методики синтезу, які можуть бути застосовані без зайвого експерименту для одержання нетоксичних фармацевтично прийнятних солей приєднання кислот.

Термін "сольвати" означає форми приєднання сольвентів, що містять або стехіометричні, або нестехіометричні кількості сольвенту. Деякі сполуки мають тенденцію зберігати фіксоване молярне співвідношення сольвентних молекул у твердому стані з утворенням таким чином сольвату. Якщо сольвентом є вода, то утворений сольват являє собою гідрат, якщо сольвентом є спирт, то утворений сольват являє собою алкогольат. Гідрати утворюються шляхом комбінації однієї або декілька молекул води з однією з речовин, в яких вода зберігає свій молекулярний стан як  $\text{H}_2\text{O}$ , при цьому така комбінація здатна утворювати один або декілька гідратів, наприклад, гемігідрати, моногідрат та дігідрат.

"Проліки" являють собою сполуку, яка перетворюється на терапевтично активну сполуку після введення, та термін треба інтерпретувати в даному документі в широкому сенсі, як це зазвичай розуміється у рівні техніки. Без обмеження об'єму даного винаходу перетворення може відбуватися шляхом гідролізу естерної групи або певної іншої біологічно лабільної групи. В цілому, але не обов'язково, проліки є неактивними або менш активними, ніж терапевтично активна сполука, на яку вони перетворюються. Наприклад, естер може бути отриманий з карбонової кислоти C1 (тобто кінцевої карбонової кислоти природного простагландину) або естер може бути отриманий з карбоновокислотної функціональної групи на іншій частині молекули, наприклад, на фенільному кільці. Без обмеження, естером може бути алкільний естер, арильний естер або гетероарильний естер.

Як застосовується у даному документі, терміни "група", "радикал" або "фрагмент" є синонімами та включають функціональні групи або фрагменти молекул, що можуть приєднуватися до інших фрагментів молекул.

Терміни "процес лікування", "лікувати" або "лікування" хвороби або порушення відносяться до введення однієї або декількох фармацевтичних речовин, зокрема щонайменше однієї сполуки формули (I) та/або щонайменше однієї її фармацевтично прийнятної солі, описаної у даному документі, суб'єкту, що страждає на хворобу або порушення, або має симптом хвороби або порушення, або схильний до хвороби або порушення, з метою вилікування, підлікування, полегшення, ослаблення, зміни, лікування, усунення, досягнення позитивної динаміки або впливу щодо хвороби або порушення, симптомів хвороби або порушення, або схильності до хвороби або порушення. У деяких варіантах здійснення захворювання або порушення є рак.

Терміни "процес лікування", "приведення у контакт" та "приведення до реакції" по відношенню до хімічної реакції означають додавання або змішування двох або більше реагентів при відповідних умовах з отриманням зазначеного та/або бажаного продукту. Слід розуміти, що реакція, яка дає зазначений та/або бажаний продукт необов'язково може бути безпосередньо результатом комбінації двох реагентів, які додавали спочатку, тобто, може бути одна або декілька проміжних сполук, які утворюються у суміші, що в кінцевому рахунку веде до утворення

зазначеного та/або бажаного продукту.

Термін "ефективна кількість", як застосовується у даному документі, відноситься до кількості щонайменше однієї сполуки формули (I) та/або щонайменше однієї її фармацевтично прийнятної солі, описаної у даному документі, ефективною для "лікування", як визначено вище, хвороби або порушення у суб'єкта, який реагує на інгібування FGFR. Ефективна кількість може викликати будь-яку зі змін, яку можна спостерігати або вимірювати у суб'єкта, як описано вище у визначенні вищезазначених термінів "процес лікування", "лікувати" або "лікування". Наприклад, у випадку раку ефективна кількість може зменшувати число ракових або пухлинних клітин; зменшувати розмір пухлини; інгібувати або зупиняти інфільтрацію пухлинних клітин у периферичні органи, у тому числі, наприклад, поширення пухлини в м'яку тканину та кістку; інгібувати та зупиняти метастазування пухлини; інгібувати та зупиняти ріст пухлини; послабляти певною мірою один або декілька симптомів, асоційованих з раком, зменшувати захворюваність і смертність; покращувати якість життя або характеризуватися комбінацією таких ефектів. Ефективна кількість може бути кількістю, достатньою для зменшення симптомів захворювання, що реагує на інгібування FGFR. Термін "ефективна кількість" також може стосуватися кількості щонайменше однієї сполуки формули (I) та/або щонайменше однієї фармацевтично прийнятної солі, описаних у даному документі, ефективною для інгібування активності FGFR у суб'єкта, який реагує на інгібування FGFR.

Термін "інгібування" або "процес інгібування" означає зниження вихідної активності біологічної активності або процесу. "Інгібування FGFR" відноситься до зниження активності FGFR як прямого або опосередкованого реагування на присутність щонайменше однієї сполуки формули (I) та/або щонайменше однієї її фармацевтично прийнятної солі, описаної у даному документі, відносно активності FGFR за відсутності щонайменше однієї сполуки формули (I) та/або щонайменше однієї її фармацевтично прийнятної солі. Зниження активності може бути викликане прямою взаємодією щонайменше однієї сполуки формули (I) та/або щонайменше однієї її фармацевтично прийнятної солі, описаної у даному документі, з FGFR, або викликане взаємодією щонайменше однієї сполуки формули (I) та/або щонайменше однієї її фармацевтично прийнятної солі, описаної у даному документі, з одним або декількома іншими факторами, які у свою чергу впливають на активність FGFR. Наприклад, присутність щонайменше однієї сполуки формули (I) та/або щонайменше однієї її фармацевтично прийнятної солі, описаних у даному документі, може знижувати активність FGFR шляхом прямого зв'язування з FGFR, шляхом забезпечення (безпосередньо або опосередковано) іншого фактора для зниження активності FGFR або шляхом (прямо або опосередковано) зниження кількості FGFR, присутнього в клітині або організмі.

Термін "суб'єкт" як застосовується у даному документі означає ссавців та відмінних від ссавців тварин. Ссавці передбачають будь-якого представника класу ссавців, у тому числі без обмеження людей; відмінних від людей приматів, таких як шимпанзе та інші людиноподібні мавпи і види мавп; сільськогосподарських тварин, таких як велика рогата худоба, коні, вівці, кози та свині; домашніх тварин, таких як кролі, собаки та кішки; лабораторних тварин, у тому числі гризунів, таких як щури, миші та морські свинки; та подібних. Приклади відмінних від ссавців тварин включають без обмеження птицю та подібних. Термін "суб'єкт" не визначає конкретні вік або стать.

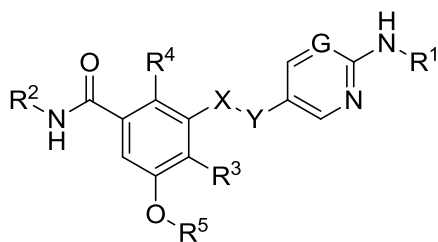
Термін "фармацевтично прийнятний" означає, що речовина, яка супроводжує цей термін, застосовна в отриманні фармацевтичної композиції та зазвичай є безпечною, нетоксичною, та не є ні біологічно, ні іншим чином небажаною, особливо для фармацевтичного застосування людиною.

Термін "приблизно", що застосовується в даному документі, означає близько, біля, наближено або зразково. Якщо термін "приблизно" застосовується разом з числовим діапазоном, він модифікує цей діапазон шляхом розширення межі вище та нижче зазначених числових значень. В цілому, термін "приблизно" застосовується в даному документі для модифікації числового значення вище та нижче встановленого значення за допомогою дисперсії 20 %.

Технічні та наукові терміни, застосовні в даному винаході та не визначені спеціально, мають значення, загальновідомі фахівцям в даній галузі, до якої належить даний винахід.

Варіанти здійснення даного винаходу

Згідно з одним аспектом даний винахід забезпечує сполуку формули (I):



(I),

та/або її проліки, енантіомери, діастереомери, таутомери або їх суміші у будь-якому співвідношенні, або її фармацевтично прийнятну сіль;

де

5 X являє собою  $\text{CH}_2$ , Y вибраний з  $\text{CH}_2$ , O або  $\text{S}(\text{O})_2$ ; або X та Y разом зі зв'язком між ними утворюють  $-\text{CH}=\text{CH}-$  або  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ;

G являє собою N або CH;

10  $\text{R}^1$  являє собою арил або гетероарил, кожний з яких необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{OR}^8$ ,  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$ ,  $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ ,  $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^6\text{R}^7$ , оксо, необов'язково заміщеного алкілу,  $-(\text{CH}_2)_p$ -необов'язково заміщеного циклоалкілу,  $-(\text{CH}_2)_m$ -необов'язково заміщеного гетероциклілу,  $-(\text{CH}_2)_q$ -необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного алкенілу та необов'язково заміщеного алкінілу;

15  $\text{R}^2$  незалежно вибраний з необов'язково заміщеного  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу, необов'язково заміщеного  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкокси або необов'язково заміщеного  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкілу;

$\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  незалежно вибрані з водню, галогену,  $-\text{CN}$  або необов'язково заміщеного  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,

$\text{R}^5$  являє собою  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкіл,

20 або  $\text{R}^3$  та  $\text{R}^5$  разом з атомом O, до якого приєднаний  $\text{R}^5$ , та зі зв'язком між ними утворюють 5- або 6-членне окси-вмісне гетероциклічне кільце;

n дорівнює 1 або 2;

m, p, q та r незалежно вибрані з 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

25  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$  та  $\text{R}^{12}$  незалежно вибрані з водню, алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, кожен з яких, за виключенням водню, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з галогену, гідроксилу, меркапто, оксо, алкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, необов'язково заміщеного аміно та необов'язково заміщеного амідну,

30 де кожна вищезазначена необов'язково заміщена група, для якої замісник(и) спеціально не зазначений(и), може бути незаміщеною або незалежно заміщеною одним або декількома, наприклад, одним, двома або трьома, замісниками, незалежно вибраними з  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілу, циклоалкілу, арилу, гетероциклілу, гетероарилу, арил- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкіл-, гетероарил- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкіл-,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ галогеналкіл-,  $-\text{OC}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $-\text{OC}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілу,  $-\text{OC}_1$ - $\text{C}_6$ алкілфенілу,  $-\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкіл-ОН,  $-\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкіл-SH,  $-\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкіл-O- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $-\text{OC}_1$ - $\text{C}_6$ галогеналкілу, галогену, -ОН, меркапто,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкіл- $\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкіл) $_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкіл),  $-\text{N}(\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкіл)( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілфеніл),  $-\text{NH}(\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілфеніл), ціано, нітро, оксо,  $-\text{C}(\text{O})$ -ОН,  $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $-\text{CON}(\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкіл) $_2$ ,  $-\text{CONH}(\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкіл),  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкіл),  $-\text{NHC}(\text{O})(\text{феніл})$ ,  $-\text{N}(\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкіл) $\text{C}(\text{O})(\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкіл),  $-\text{N}(\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкіл) $\text{C}(\text{O})(\text{феніл})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілфенілу,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ галогеналкілу,  $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $-\text{S}(\text{O})_2$ - $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $-\text{S}(\text{O})$ - $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $-\text{S}(\text{O})_2$ -фенілу,  $-\text{S}(\text{O})_2$ - $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ галогеналкілу,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу),  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{феніл})$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкіл),  $-\text{NHS}(\text{O})_2(\text{феніл})$  та  $-\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ галогеналкіл).

40 Згідно з варіантом здійснення сполуки формули (I) кожна вищезазначена необов'язково заміщена група може бути незаміщеною або незалежно заміщеною одним або декількома замісниками, незалежно вибраними гідроксилу, меркапто, галогену,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкінілу,  $-\text{OC}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $-\text{NH}_2$ ,  $\text{N}(\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкіл) $_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкіл), ціано, нітро, оксо,  $-\text{S}(\text{O})_2$ - $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $-\text{S}(\text{O})$ - $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $-\text{S}(\text{O})_2$ - $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ галогеналкілу,  $-\text{C}(\text{O})$ -ОН,  $-\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкіл-ОН,  $-\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкіл-SH, гетероциклілу.

45 Згідно з варіантом здійснення сполуки формули (I)  $\text{R}^1$  являє собою арил або гетероарил, кожний з яких необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з галогену, оксо, необов'язково заміщеного алкілу,  $-(\text{CH}_2)_m$ -необов'язково заміщеного гетероциклілу,  $-(\text{CH}_2)_p$ -необов'язково заміщеного циклоалкілу,  $-(\text{CH}_2)_q$ -необов'язково заміщеного гетероарилу,  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$ ,  $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ , необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу,  $-\text{OR}^8$ , де n дорівнює 1 або 2; m, p, q та r незалежно вибрані з 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$  та  $\text{R}^{10}$  незалежно вибрані з водню, алкілу, гетероциклілу, кожен з яких, за виключенням

водню, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з алкілу, оксо, гетероциклілу;

де "необов'язково заміщений алкіл", "необов'язково заміщений гетероцикліл", "необов'язково заміщений циклоалкіл", "необов'язково заміщений гетероарил", "необов'язково заміщений алкеніл" та "необов'язково заміщений алкініл" в вищезазначеному  $R^1$  можуть бути незаміщеними або незалежно заміщеними одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, меркапто, галогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $-OC_1$ - $C_6$ алкілу,  $-NH_2$ ,  $-N(C_1-C_6\text{алкіл})_2$ ,  $-NH(C_1-C_6\text{алкіл})$ , ціано, нітро, оксо,  $-S(O)_2$ - $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $-S(O)$ - $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $-S(O)_2$ - $C_1$ - $C_6$ галогеналкілу,  $-C(O)$ -ОН,  $-C_1$ - $C_6$ алкіл-ОН,  $-C_1$ - $C_6$ алкіл-SH, гетероциклілу.

Згідно з варіантом здійснення сполуки формули (I)  $R^1$  являє собою арил або гетероарил, кожний з яких необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з (1) галогену; (2) оксо; (3) алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, меркапто, галогену,  $-OC_1$ - $C_6$ алкілу,  $-NH_2$ ,  $-N(C_1-C_6\text{алкіл})_2$ ,  $-NH(C_1-C_6\text{алкіл})$ , ціано, нітро,  $-S(O)_2$ - $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $-S(O)$ - $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $-C(O)$ -ОН; (4)  $-(CH_2)_m$ -гетероциклілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $-C_1$ - $C_6$ алкіл-ОН,  $-C_1$ - $C_6$ алкіл-SH та оксо, де  $m$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; (5)  $-(CH_2)_p$ -незаміщеного циклоалкілу, де  $p$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; (6)  $-(CH_2)_q$ -гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з  $C_1$ - $C_6$ алкілу, де  $q$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; (7)  $-S(O)_nR^9$ , де  $R^9$  являє собою  $C_1$ - $C_6$ алкіл, та  $n$  дорівнює 1 або 2; (8)  $-(CH_2)_r-C(O)R^{10}$ , де  $R^{10}$  являє собою гетероцикліл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з  $C_1$ - $C_6$ алкілу та оксо, де  $r$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; (9) незаміщеного  $C_2$ - $C_6$ алкенілу; (10) незаміщеного  $C_2$ - $C_6$ алкінілу; (11)  $-OR^8$ , де  $R^8$  вибраний з водню, алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з гетероциклілу.

Згідно з варіантом здійснення сполуки формули (I)  $R^1$  являє собою арил або гетероарил, кожний з яких необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з

(1) галогену;

(2)  $-NR^6R^7$ , де  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрані з водню та  $C_1$ - $C_6$ алкілу, необов'язково заміщеного аміно, який необов'язково заміщений  $C_1$ - $C_6$ алкілом;

(3)  $-OR^8$ , де  $R^8$  вибраний з водню та  $C_1$ - $C_6$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з гетероциклілу, необов'язково заміщеного  $-OH$  або меркапто, та аміно, необов'язково заміщеного  $C_1$ - $C_6$ алкілом,

(4)  $-S(O)_nR^9$ , де  $R^9$  являє собою  $C_1$ - $C_6$ алкіл, та  $n$  дорівнює 1 або 2;

(5)  $-(CH_2)_r-C(O)R^{10}$ , де  $R^{10}$  являє собою  $C_1$ - $C_6$ алкіл або гетероцикліл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з  $C_1$ - $C_6$ алкілу та оксо, де  $r$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

(6)  $-CN$ ;

(7)  $-C(O)NR^6R^7$ , де  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрані з водню та  $C_1$ - $C_6$ алкілу, необов'язково заміщеного аміно, який необов'язково заміщений  $C_1$ - $C_6$ алкілом;

(8)  $-NR^6C(O)R^{10}$ , де  $R^6$  являє собою H, та  $R^{10}$  являє собою  $C_1$ - $C_6$ алкіл;

(9) оксо;

(10) алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, меркапто, галогену,  $-OC_1$ - $C_6$ алкілу,  $-NH_2$ ,  $-N(C_1-C_6\text{алкіл})_2$ ,  $-NH(C_1-C_6\text{алкіл})$ , ціано, нітро,  $-S(O)_2$ - $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $-S(O)$ - $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $-C(O)$ -ОН;

(11)  $-(CH_2)_p$ -незаміщеного циклоалкілу, де  $p$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

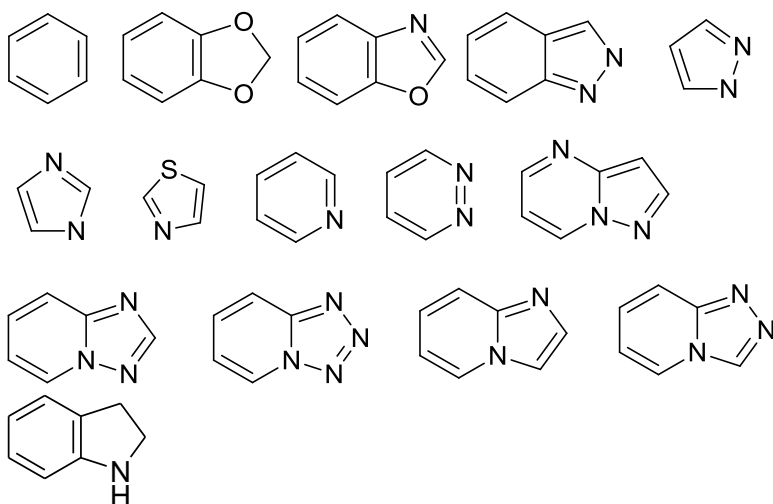
(12)  $-(CH_2)_m$ -гетероциклілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкілу,  $-C_1$ - $C_6$ алкіл-ОН,  $-C_1$ - $C_6$ алкіл-SH,  $-C_1$ - $C_6$ алкіл- $O$ - $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $-NH_2$ ,  $-N(C_1-C_6\text{алкіл})_2$ ,  $-NH(C_1-C_6\text{алкіл})$ , оксо,  $-C(O)C_1$ - $C_6$ алкілу, де  $m$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

(13)  $-(CH_2)_q$ -гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з  $C_1$ - $C_6$ алкілу, де  $q$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

(14) незаміщеного  $C_2$ - $C_6$ алкенілу;

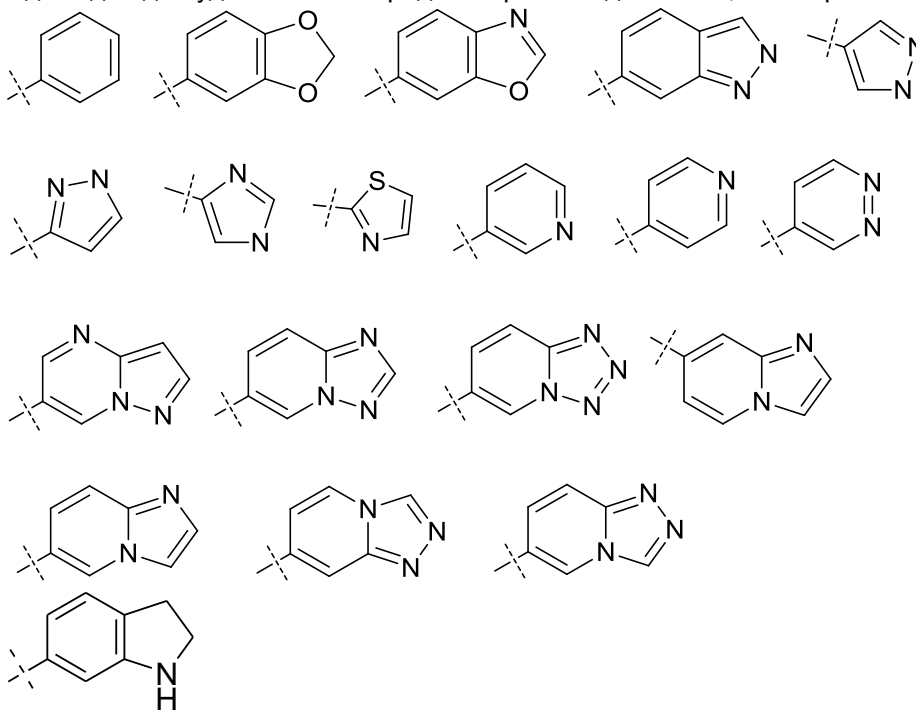
(15) незаміщеного  $C_2$ - $C_6$ алкінілу.

Згідно з будь-якими з попередніх варіантів здійснення,  $R^1$  являє собою радикал кільця або кільцевої системи, вибраних з



кожний з яких необов'язково заміщений, як визначено вище.

Відповідно до будь-яких з попередніх варіантів здійснення,  $R^1$  вибраний з



5

кожний з яких необов'язково заміщений, як визначено вище.

Згідно з варіантом здійснення сполуки формули (I)  $R^8$  являє собою атом водню або  $C_1$ - $C_6$ алкіл, необов'язково заміщений гетероциклілом.

10 Згідно з варіантом здійснення сполуки формули (I)  $R^{10}$  являє собою гетероцикліл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з  $C_1$ - $C_6$ алкілу та оксо.

15 Згідно з варіантом здійснення сполуки формули (I)  $R^1$  являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з (1) галогену; (2) алкілу, необов'язково заміщеного за допомогою  $-C(O)-OH$ ; (3)  $-(CH_2)_m$ -гетероциклілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $-C_1$ - $C_6$ алкіл- $OH$ ,  $-C_1$ - $C_6$ алкіл- $SH$  та оксо, де  $m$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; (4)  $-(CH_2)_q$ -гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з  $C_1$ - $C_6$ алкілу, де  $q$  дорівнює 0; (5)  $-(CH_2)_r-C(O)R^{10}$ , де  $R^{10}$  являє собою гетероцикліл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з  $C_1$ - $C_6$ алкілу та оксо, де  $r$  дорівнює 0; (6) незаміщеного  $C_2$ - $C_6$ алкенілу; (7) незаміщеного  $C_2$ - $C_6$ алкінілу; (8)  $-OR^8$ , де  $R^8$  вибраний з водню, алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з гетероциклілу.

20 Згідно з варіантом здійснення сполуки формули (I)  $R^1$  являє собою феніл, заміщений

піперазинілом, при цьому піперазиніл необов'язково заміщений одним або декількома  $C_1$ - $C_6$ алкілами або  $C_3$ - $C_8$ циклоалкілами, переважно  $C_1$ - $C_6$ алкілом, більш переважно  $R^1$  являє собою феніл, заміщений піперазинілом, який необов'язково заміщений одним або декількома метилами або етилами. Згідно з конкретним варіантом здійснення  $R^1$  являє собою феніл, заміщений піперазинілом, при цьому піперазиніл необов'язково заміщений одним або декількома  $C_1$ - $C_6$ алкілами. Згідно з більш конкретним варіантом здійснення  $R^1$  являє собою феніл, заміщений піперазинілом, який необов'язково заміщений одним або декількома метилами або етилами.

Згідно з варіантом здійснення сполуки формули (I)  $R^1$  являє собою піразоліл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з (1) алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, меркапто, галогену,  $-OC_1-C_6$ алкілу,  $-NH_2$ ,  $-N(C_1-C_6$ алкіл) $_2$ ,  $-NH(C_1-C_6$ алкіл),  $-S(O)_2-C_1-C_6$ алкілу,  $-S(O)-C_1-C_6$ алкілу; (2)  $-(CH_2)_m$ -гетероциклілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з  $C_1$ - $C_6$ алкілу, де  $m$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; (3)  $-(CH_2)_p$ -незаміщеного циклоалкілу, де  $p$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; (4)  $-(CH_2)_q$ -гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з  $C_1$ - $C_6$ алкілу, де  $q$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; (5)  $-S(O)_nR^9$ , де  $R^9$  являє собою  $C_1$ - $C_6$ алкіл, та  $n$  дорівнює 1 або 2; (6)  $-(CH_2)_r-C(O)R^{10}$ , де  $R^{10}$  являє собою гетероцикліл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з  $C_1$ - $C_6$ алкілу та оксо, де  $r$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6.

Згідно з будь-яким з попередніх варіантів здійснення  $R^2$  вибраний з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_1$ - $C_6$ алкоксі, необов'язково заміщеного гідроксилем, або  $C_3$ - $C_8$ циклоалкілу (переважно  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілу). Згідно з конкретним варіантом здійснення  $R^2$  являє собою метил, етил, метоксі, етоксі, заміщений гідроксилем, ізопропоксі або циклопропіл. Згідно з конкретним варіантом здійснення  $R^2$  являє собою метил.

Згідно з будь-яким з попередніх варіантів здійснення  $R^3$ ,  $R^4$  незалежно вибрані з водню, галогену,  $-CN$  або незаміщеного  $C_1$ - $C_6$ алкілу (переважно незаміщеного  $C_1$ - $C_3$ алкілу),  $R^5$  являє собою  $C_1$ - $C_6$ алкіл, переважно  $C_1$ - $C_3$ алкіл, або  $R^3$  та  $R^5$  разом з атомом  $O$ , до якого приєднаний  $R^5$ , та зі зв'язком між ними, утворюють 5- або 6-членне окси-вмісне гетероциклічне кільце. Згідно з конкретним варіантом здійснення  $R^3$  являє собою водень,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $-CN$ , метил,  $R^4$  являє собою водень або  $F$ ,  $R^5$  являє собою метил або етил. Згідно з іншим конкретним варіантом здійснення  $R^4$  являє собою водень, та  $R^3$  та  $R^5$  разом з атомом  $O$ , до якого приєднаний  $R^5$ , та зі зв'язком між ними утворюють фуранове або дигідрофуранове кільце.

Згідно з конкретним варіантом здійснення сполука формули (I) вибрана зі сполук 1-309, отриманих у прикладах.

У іншому аспекті даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить щонайменше одну сполуку формули (I) та/або щонайменше одну її фармацевтично прийнятної сіль, описану у даному документі, та необов'язково щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

У іншому аспекті даний винахід відноситься до способу *in vivo* або *in vitro* інгібування активності FGFR, що передбачає введення FGFR у контакт з ефективною кількістю щонайменше однієї сполуки формули (I) та/або щонайменше однієї її фармацевтично прийнятної солі, описаної у даному документі.

У іншому аспекті даний винахід відноситься до способу лікування захворювання, яке реагує на інгібування FGFR, що передбачає введення суб'єкту, який потребує цього, ефективною кількістю для лікування зазначеної хвороби щонайменше однієї сполуки формули (I) та/або щонайменше однієї її фармацевтично прийнятної солі, описаної у даному документі.

У іншому аспекті даний винахід відноситься до застосування щонайменше однієї сполуки формули (I) та/або щонайменше однієї її фармацевтично прийнятної солі, описаної у даному документі, для лікування захворювання, яке реагує на інгібування FGFR.

У іншому аспекті даний винахід відноситься до застосування щонайменше однієї сполуки формули (I) та/або щонайменше однієї її фармацевтично прийнятної солі, описаної у даному документі, у виготовленні медикаменту для лікування захворювання, що реагує на інгібування FGFR.

Згідно з деякими варіантами здійснення зазначеною хворобою, яка реагує на інгібування FGFR, є рак, наприклад, рак легені, рак шлунку, рак печінки, рак молочної залози, рак яєчника, ендометріальна карцинома або карцинома сечового міхура.

Сполука формули (I), описана в даному документі, та/або її фармацевтично прийнятна сіль може бути синтезована з комерційно доступних вихідних матеріалів за допомогою способів, добре відомих в даній галузі, разом з розкриттям даної патентної заявки. Наступні схеми

ілюструють способи одержання деяких сполук, розкритих у даному документі.

Схема I

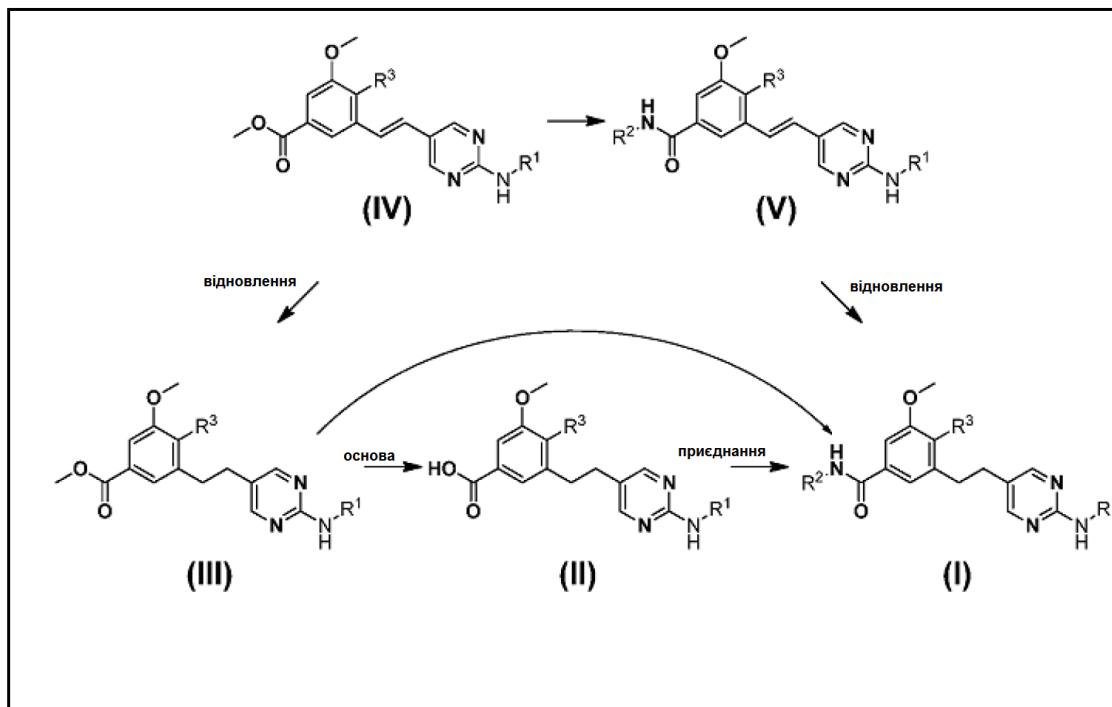
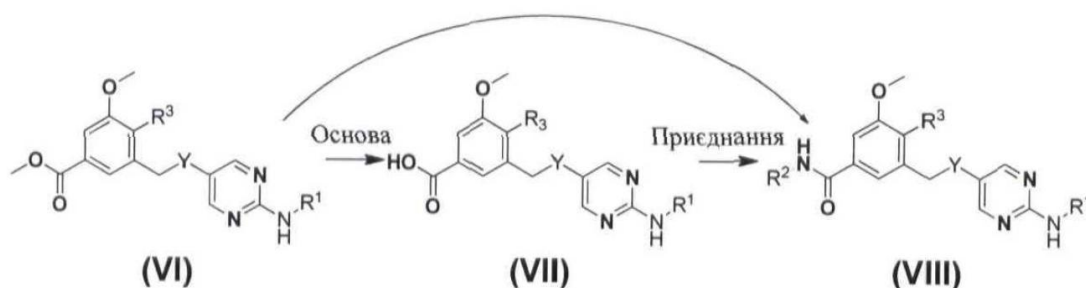


Схема I

Як показано на схемі I, сполуки формули (I) можуть бути отримані відновленням сполук формули (V). Відновлення можна здійснювати з воднем за присутності каталізатора, такого як паладій або платина тощо, або здійснювати з іншими відновлювачами, такими як 4-метилбензолсульфогідразид тощо. Сполуки формули (V) можуть бути отримані зі сполук формули (IV) шляхом амінолізної реакції без іншого реагенту або з іншим реагентом, таким як триметилалюміній. Згідно з іншими варіантами здійснення сполуки формули (I) можуть бути отримані зі сполук формули (III), які можуть бути отримані шляхом відновлення сполук формули (IV), способу з реакцією гідролізу, а потім з реакцією приєднання або іншими придатними способами, які можуть бути відомими фахівцю в даній галузі. I R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, і R<sup>3</sup> зазначені у даному документі вище.

Схема II

Схема II



Як показано на схемі II, сполуки формули (VIII) можуть бути отримані зі сполук формули (VI) за умов, описаних на схемі I. I R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, і Y зазначені у даному документі вище. Одержані таким чином сполуки далі можуть бути модифіковані за їхніми периферичними положеннями з одержанням бажаних сполук. Синтетичні хімічні перетворення описані, наприклад, у R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts,

Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); та L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) та наступні їх видання.

5 Перед застосуванням сполука формули (I) та/або її фармацевтично прийнятна сіль, описані в даному документі, можуть бути очищені за допомогою колонкової хроматографії, високоефективної рідинної хроматографії, кристалізації або іншими придатними способами.

Фармацевтичні композиції та застосовність

10 Композиція, що містить щонайменше одну сполуку формули (I) та/або щонайменше одну її фармацевтично прийнятну сіль, описані в даному документі, може бути введена різними відомими шляхами, такими як пероральний, парентеральний, за допомогою інгаляційного розпилення або через імплантований резервуар. Термін "парентеральний", як використовується у даному документі, включає техніки підшкірної, внутрішньоскірної, внутрішньовенної, внутрішньом'язової, внутрішньосуглобової, внутрішньоартеріальної, внутрішньосиновіальної, інтрастернальної, інтратекальної, внутрішньовогнищевої та внутрішньочерепної ін'єкції або інфузії.

20 Пероральна композиція може являти собою будь-яку лікарську форму, прийнятну для перорального введення, включаючи без обмеження таблетки, капсули, емульсії та водні суспензії, дисперсії та розчини. Традиційно застосовувані носії для таблеток включають лактозу та кукурудзяний крохмаль. Як правило, у таблетки також додають змащувальні засоби, такі як стеарат магнію.

25 Для перорального введення у формі капсул придатні розріджувачі включають лактозу та сухий кукурудзяний крохмаль. Якщо водні суспензії або емульсії вводяться перорально, то активний інгредієнт може бути суспендованим або розчиненим у масляній фазі, поєднаний з емульгуювальними або суспендувальними засобами. За необхідності можуть бути додані певні підсолоджувачі, ароматизатори або барвники.

30 Стерильна композиція для ін'єкції (наприклад, водна суспензія або масляна суспензія) може бути складена згідно з техніками, відомими у даній галузі, з використанням прийнятних диспергувальних або змочувальних засобів (таких як, наприклад, Tween 80) і суспендувальних засобів. Стерильна проміжна сполука для ін'єкції також може являти собою стерильний розчин або суспензію для ін'єкції в нетоксичному розріджувачі або розчиннику, прийнятних для парентерального введення, наприклад, у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. З числа фармацевтично прийнятних середовищ та розчинників можна застосовувати маніт, воду, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні нелеткі масла традиційно використовуються як розчинник або суспендувальне середовище (наприклад, синтетичні моно- або дигліцериди). Жирині кислоти, такі як олеїнова кислота та її гліцеридні похідні, застосовні у проміжних сполуках ін'єкційних препаратів, так само як і природні фармацевтично прийнятні олії, такі як оливкова олія або рицинова олія, особливо в їх поліоксиетильованих формах. Дані масляні розчини або суспензії також можуть містити довголанцюговий спиртовий розріджувач або дисперсант, або карбоксиметилцелюлозу, або подібні засоби для диспергування.

45 Інгаляційна композиція може бути отримана згідно з техніками, добре відомими в галузі одержання фармацевтичних препаратів, і може бути отримана у вигляді розчинів у фізіологічному розчині з використанням бензилового спирту або інших прийнятних консервантів, стимуляторів абсорбції для посилення біодоступності, фторвуглеців та/або інших засобів, що розчиняють, або диспергувальних засобів, відомих у даній галузі техніки.

50 Композиція для місцевого застосування може бути складена у формі масла, крему, лосьйону, мазі тощо. Придатні носії для композиції включають рослинні або мінеральні масла, медичний вазелін (білий м'який парафін), жири або масла з розгалуженим ланцюгом, тваринні жири та високомолекулярні спирти (більше C<sub>12</sub>). У деяких варіантах здійснення фармацевтично прийнятним носієм є носій, у якому розчиняється активний інгредієнт. Також можуть бути включені емульгатори, стабілізатори, зволожувальні засоби та антиоксиданти, а також засоби, що надають колір або аромат, за необхідності. Крім того, у таких складах для місцевого застосування можуть бути використані підсилювачі черезешкірної проникності. Приклади таких підсилювачів можна знайти у патентах США №№ 3989816 та 4444762.

60 Креми можуть бути складені із суміші мінерального масла, самоемульгуювального бджолиного воску та води, у яку підмішана суміш активного інгредієнта, розчиненого в невеликій кількості олії, такої як мигдальна олія. Приклад такого крему включає за вагою приблизно 40 частин води, приблизно 20 частин бджолиного воску, приблизно 40 частин мінерального масла та приблизно 1 частину мигдальної олії. Мазі можуть бути складені шляхом змішування розчину

активного інгредієнта в рослинній олії, такий як мигдальна олія, з теплим м'яким парафіном і забезпечення охолодження суміші. Прикладом такої мазі є мазь, яка включає приблизно 30 % за вагою мигдальної олії і приблизно 70 % за вагою білого м'якого парафіну.

Фармацевтично прийнятний носій стосується носія, який є сумісним з активними інгредієнтами композиції (а у деяких варіантах здійснення, здатним стабілізувати активні інгредієнти) і нешкідливим для суб'єкта, який підлягає лікуванню. Наприклад, солюбілізуючі засоби, такі як циклодекстрини (які утворюють специфічні, більш розчинні комплекси зі сполукою формули (I) та/або її фармацевтично прийнятною сіллю, описаною в даному документі), можуть застосовуватися як фармацевтичні допоміжні засоби для доставки активних інгредієнтів. Приклади інших носіїв включають колоїдний діоксид кремнію, стеарат магнію, целюлозу, лаурилсульфат натрію та барвники, такі як D&C Yellow № 10.

Прийнятні *in vitro* аналізи можуть використовуватися для попередньої оцінки ефективності сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі, описаної в даному документі, щодо інгібування активності FGFR кінази. Сполуку формули (I) та/або її фармацевтично прийнятну сіль, описані в даному документі, можна додатково перевірити щодо ефективності лікування запального захворювання за допомогою *in vivo* аналізів. Наприклад, сполуку формули (I) та/або її фармацевтично прийнятну сіль, описані в даному документі, можна ввести тварині (наприклад, мишачій моделі), що страждає запальним захворюванням, та оцінити їх терапевтичні ефекти. На підставі результатів також може бути визначений належний діапазон доз та метод введення для тварин, таких як людина.

Сполуку формули (I) та/або її фармацевтично прийнятну сіль, описані в даному документі, можна використовувати для досягнення сприятливого терапевтичного або профілактичного ефекту, наприклад у суб'єктів, хворих на рак. Як застосовується у даному документі, термін "рак" відноситься до клітинного порушення, що характеризується неконтрольованою або дисрегульованою клітинною проліферацією, зниженням клітинним диференціюванням, неприпустимою здатністю уражати оточувальну тканину та/або здатністю заново проростати на ектопічні ділянки. Термін "рак" передбачає без обмеження солідні пухлини та гемобластози. Термін "рак" охоплює хвороби шкіри, тканин, органів, кісток, хрящів, крові та судин. Термін "рак", крім того, охоплює первинний та метастатичний типи раку.

Необмежувальні приклади солідних пухлин включають рак підшлункової залози; рак сечового міхура; колоректальний рак; рак молочної залози, у тому числі метастатичний рак молочної залози; рак простати, у тому числі андроген-залежний та андроген-незалежний рак простати; рак нирки, у тому числі, наприклад, метастатична нирковоклітинна карцинома; гепатоклітинний рак; рак легені, у тому числі, наприклад, недрібноклітинний рак легені (NSCLC), бронхіолоальвеолярна карцинома (BAC) та аденокарцинома легені; рак яєчника, у тому числі, наприклад, прогресуючий епітеліальний або первинний перитонеальний рак; цервікальний рак; шлунково-кишковий рак; рак стравоходу; рак голови та шиї, у тому числі, наприклад, сквамозноклітинна карцинома голови та шиї; рак шкіри, у тому числі, наприклад, злоякісна меланома; нейроендокринний рак, у тому числі метастатичні нейроендокринні пухлини; пухлини мозку, у тому числі, наприклад, гліома, анапластична олігодендрогліома, мультиформна гліобластома дорослих та анапластична астроцитома дорослих; рак кістки; саркома м'яких тканин та тиреокарцинома.

Необмежувальні приклади гематологічних злоякісних захворювань включають гострий мієлоїдний лейкоз (AML); хронічний мієлогенний лейкоз (CML), у тому числі прискорений CML та CML у бластній фазі (CML-BP); гострий лімфобластний лейкоз (ALL); хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL); хворобу Ходжкіна (HD); неходжкінську лімфому (NHL), у тому числі фолікулярну лімфому та лімфому мантильних клітин; В-клітинну лімфому; Т-клітинну лімфому; множинну мієлому (MM); макроглобулінемію Вальденстрема; мієлодиспластичні синдроми (MDS), у тому числі рефракторну анемію (RA), рефракторну анемію з кільцеподібними сидеробластами (RARS), (рефракторну анемію з надлишком бластів (RAEB) та RAEB в трансформації (RAEB-T) та мієлопроліферативні синдроми.

У деяких варіантах здійснення приклади раку, що належить лікуванню, включають без обмеження рак легені (такий як сквамозний недрібноклітинний рак легені (NSCLC), дрібноклітинний рак легені (SCLC)), рак шлунка, рак печінки, рак молочної залози, рак яєчника, ендометріальну карциному та карциноми сечового міхура.

У деяких варіантах здійснення сполуку формули (I) та/або її фармацевтично прийнятну сіль, описані в даному документі, вводять у комбінації з іншим терапевтичним засобом. У деяких варіантах здійснення іншим терапевтичним засобом є засіб, який зазвичай вводять пацієнтам із захворюванням або станом, який лікують. Сполуку формули (I) та/або її фармацевтично прийнятну сіль, описані в даному документі, можна вводити з іншим терапевтичним засобом в

одній лікарській формі або у вигляді окремої лікарської форми. При введенні у вигляді окремої лікарської форми інший терапевтичний засіб можна вводити перед, одночасно або після введення сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі, описаних у даному документі.

У деяких варіантах здійснення сполуку формули (I) та/або її фармацевтично прийнятну сіль, описані в даному документі, вводять у комбінації з протинеопластичним засобом. Як застосовується у даному документі, термін "протиухлинний засіб" відноситься до будь-якого засобу, що вводять суб'єкту, що страждає на рак, з метою лікування раку. Необмежувальні приклади протиухлинних засобів включають радіотерапію; імунотерапію; хіміотерапевтичні засоби, що пошкоджують ДНК, та хіміотерапевтичні засоби, що порушують розмноження клітин.

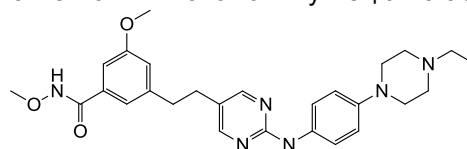
Необмежувальні приклади хіміотерапевтичних засобів, що пошкоджують ДНК, включають інгібітори топоізомерази I (наприклад, іринотекан, топотекан, камптотецин і його аналоги або метаболіти та доксорубіцин); інгібітори топоізомерази II (наприклад, етопозид, теніпозид та даунорубіцин); алкілувальні засоби (наприклад, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, тіотепа, іфосфамід, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин, декарбазин, метотрексат, мітомуцин C та циклофосфамід); інтеркалятори ДНК (наприклад, цисплатин, оксалиплатин та карбоплатин); інтеркалятори ДНК та генератори вільних радикалів, такі як блеомицин; та нуклеозидні міметики (наприклад, 5-фторурацил, капецитибін, гемцитабін, флударабін, цитарабін, меркаптопурин, тіогуанін, пентостатин та гідроксисечовина).

Хіміотерапевтичні засоби, що порушують розмноження клітин, включають паклітаксел, доцетаксел та родинні аналоги; вінкристин, вінбластин та родинні аналоги; талідомід та родинні аналоги (наприклад, CC-5013 та CC-4047); інгібітори протеїнтирозинкінази (наприклад, іматиніб мезилат та гефітініб); інгібітори протеасоми (наприклад, бортезоміб); інгібітори NF-каппа В, у тому числі інгібітори I каппа В кінази; антитіла, які зв'язуються з білками, що надекспресуються при різних видах раку та тим самим негативно регулюють розмноження клітин (наприклад, трастузумаб, ритуксимаб, цетуксимаб та бевацизумаб); та інші інгібітори білків або ферментів, які, як відомо, позитивно регулюються, надекспресуються або активуються при різних видах раку, інгібування яких негативно регулює розмноження клітин.

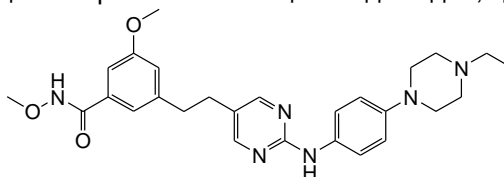
#### Приклади

Нижченаведені приклади призначені виключно для ілюстрації та не повинні розглядатися як будь-яким чином обмежувальні. Були докладені зусилля для забезпечення точності щодо застосовуваних чисел (наприклад, кількостей, температури тощо), але повинні враховуватися деякі експериментальні помилки та відхилення. Якщо не зазначене інше, частини є частинами за вагою, температура наведена у градусах Цельсія, а тиск є атмосферним або близьким до такого. Усі дані MS були перевірені за допомогою Agilent 6120 та/або Agilent 1100. <sup>1</sup>H-ЯМР спектри реєстрували на приладі, що працює при 400 МГц. ЯМР спектри зрізків в розчинах CDCl<sub>3</sub> (зареєстровані у ppm) отримували із застосуванням хлороформу як еталонного стандарту (7,26 ppm) або тетраметилсилану як внутрішнього стандарту (0,00 ppm) за необхідності. При потребі використовували інші розчинники для ЯМР. Якщо реєструються пікові множинності, застосовуються наступні аббревіатури: s (сінглет), d (дуплет), t (триплет), m (мультиплет), q (квартет), br (розширений), dd (дуплет дуплетів), dt (дуплет триплетів). Константи зв'язку, якщо приводяться, виражаються у герцах (Гц). Усі реагенти, за винятком проміжних сполук, застосовані у даному винаході, є комерційно доступними. Усі назви сполук, за винятком реагентів, складені за допомогою Chemdraw.

Крім того, для зручності та для чіткого розуміння фахівцями даної галузі, не усі атоми водню були спеціально зазначені як такі, що зв'язуються з кожним атомом вуглецю та/або



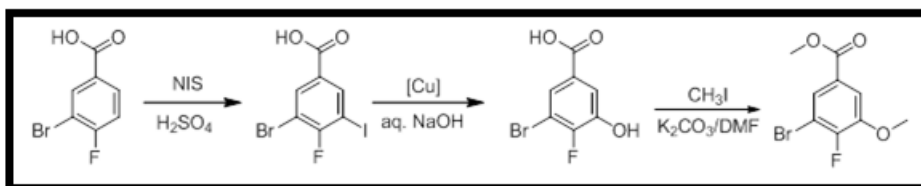
азоту. Наприклад, сполука 16 позначається формулою у нижченаведеному прикладі 3, де не був вказаний один атом водню, що зв'язується з атомом азоту між піримідиновим кільцем та фенільним кільцем. Відповідно, ця формула представляє ту



саму сполуку, що й формула

У наступних прикладах застосовуються нижченаведені аббревіатури

AIBN а, а'-азо-ізобутироннітрил  
 CCl<sub>4</sub> перхлорметан  
 DCM дихлорметан  
 DEAD діетилазодикарбоксилат  
 5 DIPEA N, N-діізопропілетиламін  
 DMF N, N-диметилформамід  
 EA етилацетат  
 год. година(и)  
 HATU O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетра-метилуронію гексафторфосфат  
 10 ISCO комбінована флеш-хроматографія  
 KHMDS калію біс(триметилсиліл)амід  
 мл мілілітр(и)  
 хв. хвилина(и)  
 MeOH метанол  
 15 NBS N-бромсукцинімід  
 NIS N-йодсукцинімід  
 PE петролейний етер  
 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладій(II) дихлорид  
 дихлорметановий комплекс  
 20 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0)  
 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> біс(трифенілфосфін)паладій(II)дихлорид  
 PPh<sub>3</sub> трифенілфосфін  
 PTLC препаративна тонкошарова хроматографія  
 THF тетрагідрофуран  
 25 TFA трифтороцтова кислота  
 ксантифос 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен  
 Проміжна сполука 1  
 Водн. NaOH  
 30 Метил-3-бром-4-фтор-5-метоксибензоат



(А) 3-Бром-4-фтор-5-йодбензойна кислота

До суміші 3-бром-4-фторбензойної кислоти (45 г, 0,21 моля) у H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (96 %, 150 мл) порціями  
 35 додавали NIS (50 г, 0,22 моля) при 0 °С за 30 хв. Суміш перемішували при кімнатній  
 температурі протягом 2 годин. Потім суміш розбавляли льодяною водою, фільтрували.  
 Відфільтрований матеріал промивали льодяною водою, сушили з отриманням названої сполуки  
 у вигляді жовтої твердої речовини (60 г, 84,7 % вихід). MS (маса/заряд): 342,7, 344,7 (M-H)<sup>-</sup>.

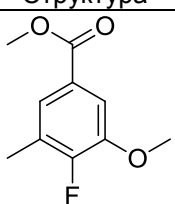
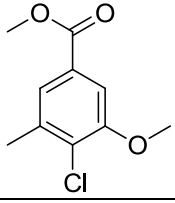
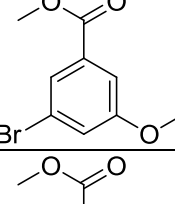
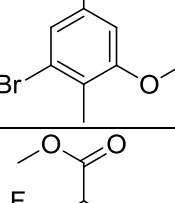
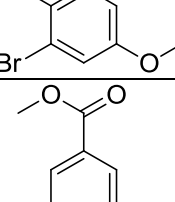
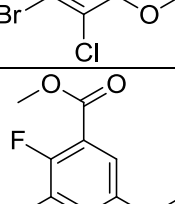
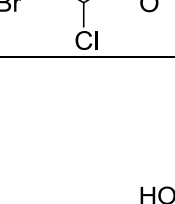
(В) 3-Бром-4-фтор-5-гідроксибензойна кислота

Суміш 3-бром-4-фтор-5-йодбензойної кислоти (60 г, 0,17 моля), Cu<sub>2</sub>O (3,0 г, 0,021 моля) та  
 40 NaOH (35 г, 0,88 моля) у воді (600 мл) нагрівали при 100 °С протягом 16 годин. Потім реакційну  
 суміш охолоджували при кімнатній температурі та фільтрували. Фільтрат підкислювали водн.  
 HCl (5 N) та екстрагували за допомогою EA. Органічний шар відділяли, концентрували та  
 сушили з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (35 г, 85,6 % вихід).

(С) Метил-3-бром-4-фтор-5-метоксибензоат

До суміші 3-бром-4-фтор-5-гідроксибензойної кислоти (35 г, 0,15 моля) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (45 г, 0,32  
 50 моля) у DMF (150 мл) додавали йодметан (45 г, 0,32 моля) при кімнатній температурі. Суміш  
 перемішували при 80 °С протягом 4 годин. Потім суміш розбавляли водою, екстрагували за  
 допомогою EA. Органічний шар відділяли та концентрували, а потім залишок очищали  
 хроматографією на сілікагелі (PE/EA) з отриманням названої сполуки у вигляді білої твердої  
 речовини (15 г, 38,3 % вихід). MS (маса/заряд): 263,2, 265,2 (M+H)<sup>+</sup>.

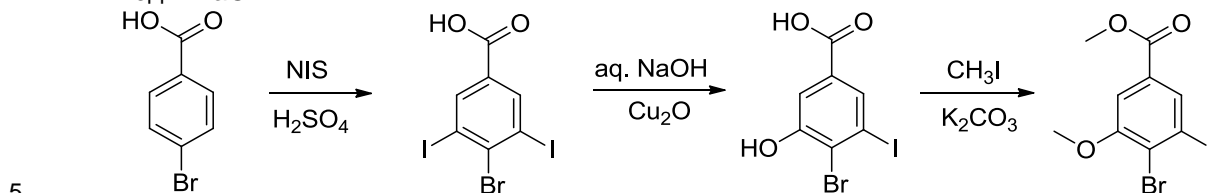
Наступні проміжні сполуки отримували за процедурами з проміжною сполукою 1 із  
 застосуванням відповідних проміжних сполук та реагентів при відповідних умовах, що будуть  
 відомі фахівцю в даній галузі.

Проміжна сполука	Структура	MS (маса/заряд) (M+H) <sup>+</sup>
2		199,1
3		215,0
4		245,0/247,0
5		259,0/261,0
6		262,8/264,8
7		278,9/280,9
8		297,0/299,0

Проміжна сполука 9

Метил-4-бром-3-йод-5-метоксибензоат

Водн. NaOH



(A) 4-Бром-3,5-дйодбензойна кислота

10 До суміші 4-бромбензойної кислоти (2,7 г, 13 ммоль) у H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (96 %, 50 мл) порціями додавали NIS (7,5 г, 33 ммоль) при 0 °C за 15 хвилин та утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім суміш розбавляли льодяною водою, потім водним розчином Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Потім суміш фільтрували. Відфільтрований матеріал промивали льодяною водою, сушили з отриманням названої сполуки у вигляді світло-рожевої твердої

речовини (5,8 г, 95,4 % вихід). MS (маса/заряд): 450,5, 452,5 (M-H)<sup>-</sup>.

(B) 4-Бром-3-гідрокси-5-йодбензойна кислота

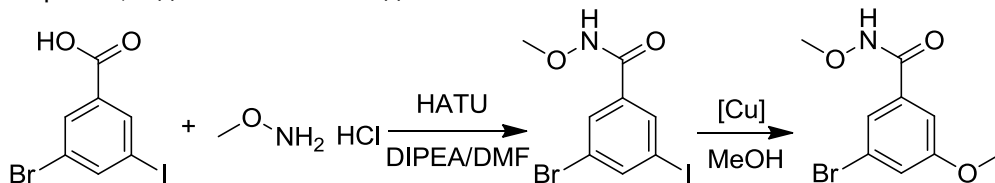
Суміш 4-бром-3,5-дйодбензойної кислоти (3,0 г, 6,6 ммоль), Cu<sub>2</sub>O (0,10 г, 0,70 ммоль) та NaOH (1,4 г; 35 ммоль) у воді (30 мл) нагрівали при 80 °C протягом 3 годин. Потім реакційну суміш розбавляли водою, підкисляли за допомогою водн. HCl (10 N), потім фільтрували. Відфільтрований матеріал промивали льодяною водою та сушили з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (1,8 г, 79,2 % вихід). MS (маса/заряд): 340,6, 342,6 (M-H)<sup>-</sup>.

(C) Метил-4-бром-3-йод-5-метоксибензоат

До суміші 4-бром-3-гідрокси-5-йодбензойної кислоти (1,8 г, 5,3 ммоль) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,8 г, 13 ммоль) у DMF (30 мл) додавали йодметан (1,7 г, 12 ммоль) при кімнатній температурі, а потім суміш перемішували при 80 °C протягом 4 годин. Потім суміш розбавляли водою, екстрагували за допомогою EA. Органічний шар відділяли та концентрували з отриманням названої сполуки у вигляді сірої твердої речовини (1,9 г, 97,6 % вихід). MS (маса/заряд): 370,7, 372,7 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 10

3-Бром-N, 5-диметоксибензамід



(A) 3-Бром-5-йод-N-метоксибензамід

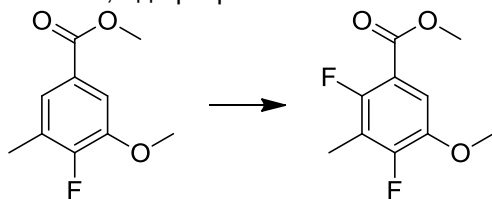
До розчину 3-бром-5-йодбензойної кислоти (5,0 г, 15 ммоль) та метоксиламіну гідрохлориду (1,3 г, 16 ммоль) у DCM (70 мл) додавали HATU (7,0 г, 18 ммоль) та DIPEA (4,0 г, 31 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, розбавляли водою та екстрагували за допомогою DCM. Об'єднані органічні шари концентрували, а залишок очищали хроматографією на сілікагелі (DCM/MeOH) з отриманням названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (4,2 г, 77,1 % вихід). MS (маса/заряд): 356,2, 358,2 (M+H)<sup>+</sup>.

(B) 3-Бром-N, 5-диметоксибензамід

Суміш 3-бром-5-йод-N-метоксибензаміду (3,6 г, 10 ммоль), CuI (0,20 г, 1,1 ммоль), 1,10-фенантроліну (0,38 г, 2,1 ммоль) та Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,6 г, 14 ммоль) у MeOH (20 мл) нагрівали при 100 °C протягом 1 години у мікрохвилях. Потім суміш фільтрували та відфільтрований матеріал промивали за допомогою MeOH (20 мл). Фільтрат концентрували та залишок очищали хроматографією на сілікагелі (PE/EA) з отриманням названої сполуки у вигляді твердої речовини кавового кольору (1,1 г, 41,8 % вихід). MS (маса/заряд): 262,0, 260,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 11

Метил-2,4-дифтор-5-метокси-3-метилбензоат

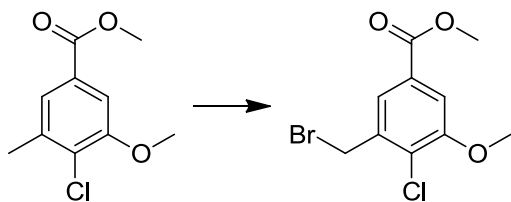


(A) Метил-2,4-дифтор-5-метокси-3-метилбензоат

До розчину метил-4-фтор-3-метокси-5-метилбензоат (5,0 г, 25,23 ммоль) та 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан-1,4-дії тетрафторборату (9,8 г, 27,66 ммоль) в ацетонітрилі (150 мл) додавали оцтову кислоту (30 мл) та отриману суміш перемішували при 70 °C протягом 18 годин в атмосфері азоту. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску та залишок очищали колонковою хроматографією на сілікагелі (елюювали з EA у PE 0~100 %) з отриманням названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (1,50 г, 27,5 % вихід). MS (маса/заряд): 217,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 12

Метил-3-(бромметил)-4-хлор-5-метоксибензоат

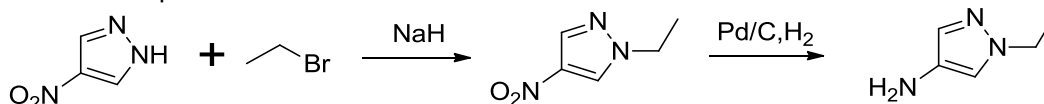


(A) Метил-3-(бромметил)-4-хлор-5-метоксибензоат

До розчину метил-4-хлор-3-метокси-5-метилбензоату (2,00 г, 9,32 ммоль) в  $\text{CCl}_4$  (40 мл) додавали NBS (1,99 г, 11,18 ммоль) та AIBN (153 мг, 0,93 ммоль). Потім суміш перемішували при 70 °C протягом ночі. Після охолодження при кімнатній температурі суміш розподіляли між DCM та водою. Водний шар екстрагували за допомогою DCM. Об'єднані органічні шари промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним натрію сульфатом та концентрували. Залишок суспендували в PE (5 мл) та перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Після фільтрації відфільтрований матеріал промивали з PE (2\*2 мл), сушили при зниженому тиску при 60 °C протягом 1 години з отриманням жовтої твердої речовини (2,66 г, 97,3 % вихід). MS (маса/заряд): 293,0/295,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Наступну проміжну сполуку отримували за процедурами з проміжною сполукою 12 із застосуванням відповідних проміжних сполук та реагентів при відповідних умовах, які відомі фахівцю в даній галузі.

Проміжна сполука	Структура	MS (маса/заряд) ( $\text{M}+\text{H}^+$ )
13		277,0/279,0
14		295,3/297,3

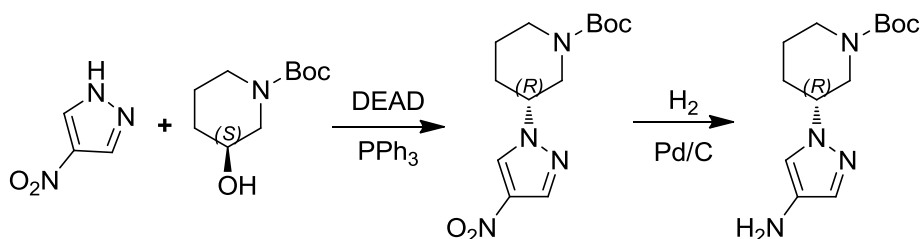
Проміжна сполука 15  
1-Етил-1H-піразол-4-амін

(A) 1-Етил-1H-піразол-4-амін

До розчину 4-нітро-1H-піразолу (500 мг, 4,42 ммоль) у безводному THF (20 мл) порціями додавали NaH (60 % дисперсія у мінеральному маслі, 353 мг, 8,84 ммоль) при 0 °C. Отриману суміш перемішували при 0 °C протягом 10 хвилин. Потім краплями додавали 1-брометан (723 мг, 6,64 ммоль) у безводному THF (2 мл) при 0 °C. Суміш перемішували при температурі середовища протягом 16 годин. Потім реакцію гасили за допомогою  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) та видаляли леткі речовини при зниженому тиску. Отриманий водний шар екстрагували за допомогою EA (2\*30 мл). Об'єднані екстракти концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в MeOH (30 мл), а потім додавали Pd/C (10 %, 100 мг). Суміш перемішували при температурі середовища в атмосфері водню протягом 16 годин. Каталізатор відфільтровували. Фільтрат концентрували та залишок очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH в  $\text{H}_2\text{O}$  0~100 %) з отриманням названої сполуки у вигляді коричневого масла (260 мг, 52,9 % вихід, 2 стадії). MS (маса/заряд): 112,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Проміжна сполука 16

(R)-Трет-бутил-3-(4-аміно-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат



(A) (R)-Трет-бутил-3-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат

До розчину 4-нітро-1H-піразолу (1, 2,0 г, 17,7 ммоль), (S)-трет-бутил-3-гідроксіпіперидин-1-карбоксилату (4,2 г, 21,2 ммоль) та  $\text{PPh}_3$  (6,9 г, 26,6 ммоль) у THF (35 мл) краплями додавали DEAD (4,6 г, 26,6 ммоль) з охолодженням у бані з льодяною водою. Після додавання суміш перемішували при кімнатній температурі ще 12 годин. Отриману суміш концентрували *in vacuo*. Залишок очищали хроматографією на сілікагелі (елюювали з ЕА в РЕ 0–60 %) з отриманням жовтого масла (2,5 г, 47,7 % вихід). MS (маса/заряд): 197,0 ( $\text{M}+\text{H}-100$ )<sup>+</sup>.

(B) (R)-Трет-бутил-3-(4-аміно-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат

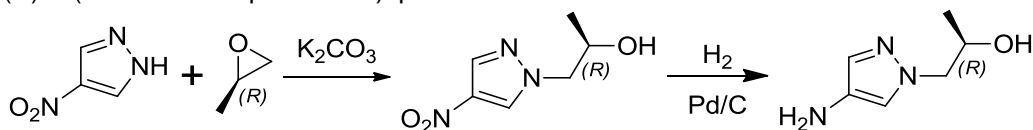
Суміш (R)-трет-бутил-3-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (1,0 г, 3,37 ммоль) та Pd/C (5 %, 200 мг) у MeOH (20 мл) перемішували при 1 атм.  $\text{H}_2$  при кімнатній температурі протягом 12 годин. Отриману суміш фільтрували та фільтрат концентрували *in vacuo* з отриманням коричневого масла (920 мг, кількісний вихід). MS (маса/заряд): 267,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Наступні проміжні сполуки отримували за процедурами з проміжною сполукою 16 із застосуванням відповідних проміжних сполук та реагентів при відповідних умовах, що будуть відомі фахівцю в даній галузі.

Проміжна сполука	Структура	MS (маса/заряд) ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup>
17		140,0
18		154,0
19		154,1
20		168,0
21		182,9( $\text{M}+\text{H}-56$ ) <sup>+</sup>
22		153,0( $\text{M}+\text{H}-100$ ) <sup>+</sup>
23		153,1( $\text{M}+\text{H}-100$ ) <sup>+</sup>
24		167,0( $\text{M}+\text{H}-100$ ) <sup>+</sup>
25		267,1

## Проміжна сполука 26

(R)-1-(4-Аміно-1H-піразол-1-іл)пропан-2-ол



## 5 (A) (R)-1-(4-Нітро-1H-піразол-1-іл)пропан-2-ол

До розчину 4-нітро-1H-піразолу (500 мг, 4,42 ммоль) у DMF (5 мл) додавали (R)-2-метилоксиран (282 мг, 4,86 ммоль) та  $K_2CO_3$  (1,2 г, 8,84 ммоль). Отриману суміш перемішували при 60 °C у закритій пробірці протягом 16 годин. Реакційну суміш розподіляли між  $H_2O$  (30 мл) та EA (30 мл). Органічний шар концентрували та очищали за допомогою ISCO (PE/ EA) з отриманням названої сполуки у вигляді безкольорового масла (360 мг, 47,6 % вихід). MS (маса/заряд): 171,9 (M+H)<sup>+</sup>.

## 10 (B) (R)-1-(4-Аміно-1H-піразол-1-іл)пропан-2-ол

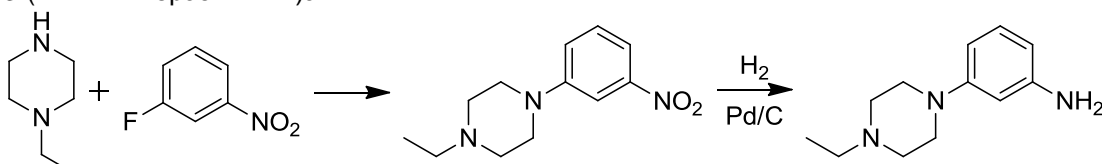
До розчину (R)-1-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)пропан-2-олу (140 мг, 0,82 ммоль) у MeOH (30 мл) додавали Pd/C (10 %, 50 мг). Суміш перемішували при температурі середовища в атмосфері водню протягом 16 годин. Каталізатор відфільтровували та фільтрат концентрували з отриманням названої сполуки у вигляді коричневого масла (115 мг, 0,82 ммоль, кількісний вихід). MS (маса/заряд): 142,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Наступну проміжну сполуку отримували за процедурами з проміжною сполукою 26 із застосуванням відповідних проміжних сполук та реагентів при відповідних умовах, які відомі фахівцю в даній галузі.

Проміжна сполука	Структура	MS (маса/заряд) (M+H) <sup>+</sup>
27		142,0

## Проміжна сполука 28

3-(4-Етилпіперазин-1-іл)анілін



## 25 (A) 1-Етил-4-(3-нітрофеніл)піперазин

Суміш 1-етилпіперазину (3,23 г, 0,0283 моля) та 1-фтор-3-нітробензолу (2,0 г, 0,0142 моля) нагрівали із зворотним холодильником протягом 2 днів. Отриману суміш охолоджували та концентрували in vacuo. Залишок вливали у воду (50 мл), екстрагували за допомогою EA (2\*50 мл). Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою ISCO (елюювали з EA у PE 0-70 %) з отриманням жовтої твердої речовини (1,80 г, 54,0 % вихід). MS (маса/заряд): 236,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## 30 (B) 3-(4-Етилпіперазин-1-іл)анілін

Суміш 1-етил-4-(3-нітрофеніл)піперазину (1,8 г, 0,00765 моля) та Ranu-Ni (1,0 г) у MeOH (20 мл) перемішували в 1 атм.  $H_2$  при кімнатній температурі протягом 6 годин. Отриману суміш фільтрували та фільтрат концентрували in vacuo з отриманням сірої завісі (1,5 г, 95,5 % вихід). MS (маса/заряд): 206,2 (M+H)<sup>+</sup>.

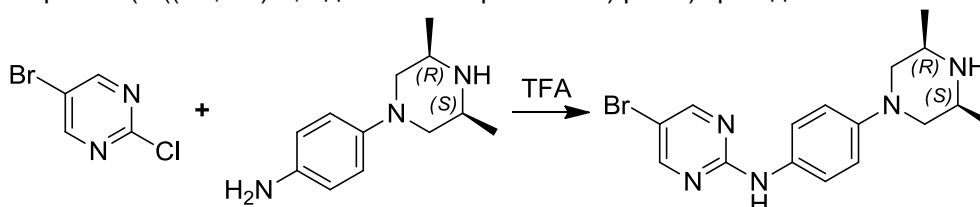
Наступні проміжні сполуки отримували за процедурами з проміжною сполукою 28 із застосуванням відповідних проміжних сполук та реагентів при відповідних умовах, що будуть відомі фахівцю в даній галузі.

Проміжна сполука	Структура	MS (маса/заряд) (M+H) <sup>+</sup>
29		178,1

Проміжна сполука	Структура	MS (маса/заряд) (M+H) <sup>+</sup>
30		206,1

Проміжна сполука 31

5-Бром-N-(4-((3R, 5S)-3,5-диметилпіперазин-1-іл)феніл)піримідин-2-амін



5

(A) 5-Бром-N-(4-((3R, 5S)-3,5-диметилпіперазин-1-іл)феніл)піримідин-2-амін

Суміш 5-бром-2-хлорпіримідину (392 мг, 2,03 ммоль), 4-((3R, 5S)-3,5-диметилпіперазин-1-іл)аніліну (416 мг, 1,968 ммоль) та TFA (0,5 мл, 6,09 ммоль) у пропан-2-олі (5 мл) перемішували при 150 °C протягом 80 хвилин у мікрохвилях. Отриману суміш концентрували, підвищували основність за допомогою аміачної води, очищали за допомогою ISCO (DCM/MeOH) з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (550 мг, 74,9 % вихід). MS (маса/заряд): 362,0(M+H)<sup>+</sup>.

10

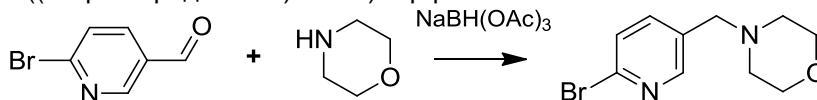
Наступні проміжні сполуки отримували за процедурами з проміжною сполукою 31 із застосуванням відповідних проміжних сполук та реагентів при відповідних умовах, що будуть відомі фахівцю в даній галузі.

15

Проміжна сполука	Структура	MS (маса/заряд) (M+H) <sup>+</sup>
32		206,1
33		267,9/269,9
34		361,1/363,1
35		362,1/364,1
36		362,1/364,1

Проміжна сполука 37

4-((6-Бромпіридин-3-іл)метил)морфолін



20

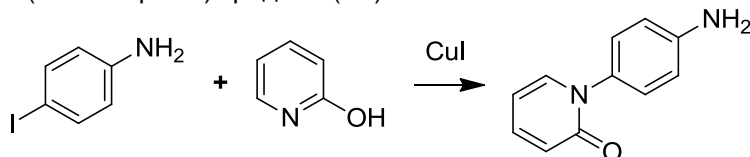
(A) 4-((6-Бромпіридин-3-іл)метил)морфолін

До розчину 6-бромнікотинальдегіду (1,0 г, 5,4 ммоль) та морфоліну (0,50 г, 5,7 ммоль) у 1,2-дихлоретані (30 мл) додавали натрію триацетоксиборгідрид (1,8 г, 8,5 ммоль) та отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш концентрували та очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у H<sub>2</sub>O 0~100 %) з отриманням названої

сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (0,80 г, 57,9 % вихід). MS (маса/заряд): 256,9/258,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 38

1-(4-Амінофеніл)піридин-2(1H)-он

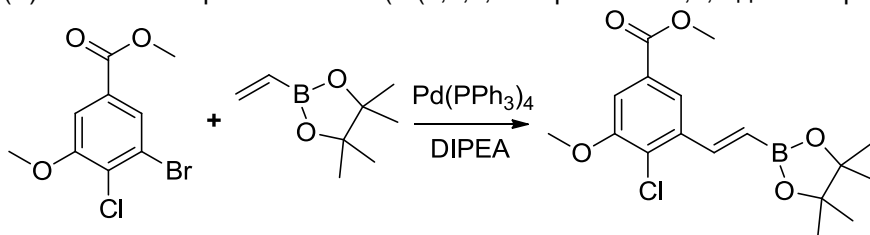


(A) 1-(4-Амінофеніл)піридин-2(1H)-он

Суміш піридин-2-олу (2,00 г, 21,0 ммоль), 4-йоданіліну (4,61 г, 21,0 ммоль), 8-хінолінолу (0,61 г, 4,2 ммоль), CuI (0,80 г, 4,2 ммоль) та Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,26 г, 31,5 ммоль) у DMSO (50 мл) перемішували при 120 °C протягом ночі. Після фільтрації фільтрат розподіляли між EA та водою та водний шар додатково екстрагували за допомогою EA. Об'єднані органічні шари промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним натрію сульфатом та концентрували з отриманням названої сполуки у вигляді зеленої твердої речовини (1,56 г, 39,8 % вихід). MS (маса/заряд): 186,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 39

(E)-Метил-4-хлор-3-метокси-5-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)вініл)бензоат



(A)

(E)-Метил-4-хлор-3-метокси-5-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)вініл)бензоат

Суміш метил-3-бром-4-хлор-5-метоксибензоату (24 г, 86 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-діоксаборолану (26,5 г, 172 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (6 г, 5,16 ммоль) та DIPEA (27,7 г, 215 ммоль) у анізолі (450 мл) перемішували при 140 °C в атмосфері азоту протягом 16 годин. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску та залишок очищали хроматографією на сілікагелі (елюювали з PE/ EA=10:1). Неочищений продукт після очищення знову промивали за допомогою PE з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (14,5 г, 47,9 % вихід). MS (маса/заряд): 353,1 (M+H)<sup>+</sup>.

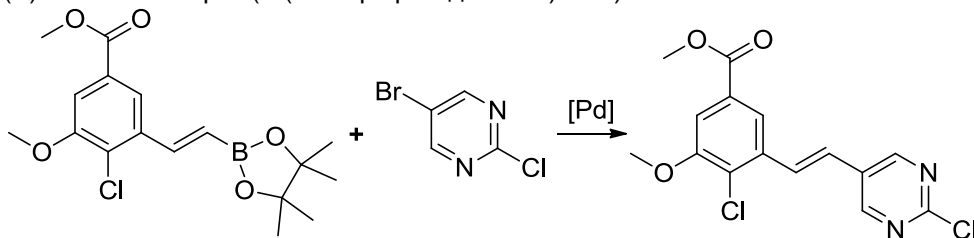
Наступні проміжні сполуки отримували за процедурами з проміжною сполукою 39 із застосуванням відповідних проміжних сполук та реагентів при відповідних умовах, що будуть відомі фахівцю в даній галузі.

Проміжна сполука	Структура	MS (маса/заряд) (M+H) <sup>+</sup>
40		319,2
41		333,2

Проміжна сполука	Структура	MS (маса/заряд) (M+H) <sup>+</sup>
42		334,5
43		337,0
44		337,4
45		347,2
46		342,1
47		436,3

Проміжна сполука 48

(E)-Метил-4-хлор-3-(2-(2-хлорпіримідин-5-іл)вініл)-5-метоксибензоат



5 (A) (E)-Метил-4-хлор-3-(2-(2-хлорпіримідин-5-іл)вініл)-5-метоксибензоат

Суміш (E)-метил-4-хлор-3-метокси-5-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)вініл)бензоату (8,0 г, 23 ммоль), 5-бром-2-хлорпіримідину (5,5 г, 28 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,8 г, 56 ммоль) та Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,80 г, 1,1 ммоль) у діоксані (100 мл) та воді (20 мл) нагрівали при 80 °C протягом 30 хв. Потім суміш концентрували та залишок розподіляли між водою (400 мл) та DCM (300 мл). Водний шар екстрагували за допомогою DCM (2\*150 мл). Об'єднані органічні шари концентрували. Потім залишок диспергували у етанолі (50 мл) та фільтрували.

Відфільтрований матеріал промивали за допомогою етанолу (3\*20 мл), а потім сушили з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (5,5 г, 71,5 % вихід). MS (маса/заряд): 338,9 (M+H)<sup>+</sup>.

- 5 Наступні проміжні сполуки отримували за процедурами з проміжною сполукою 48 із застосуванням відповідних проміжних сполук та реагентів при відповідних умовах, що будуть відомі фахівцю в даній галузі.

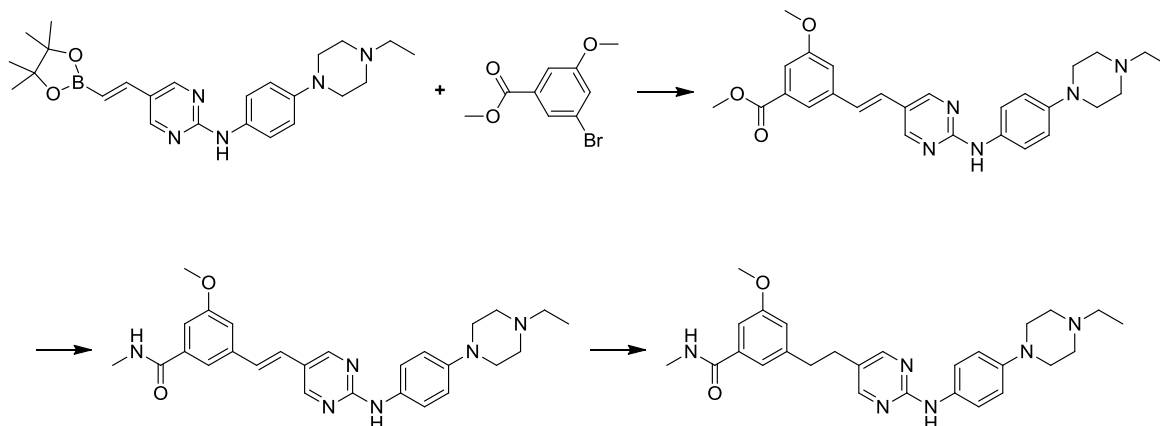
Проміжна сполука	Структура	MS (маса/заряд) (M+H) <sup>+</sup>
49		304,0
50		305,0
51		323,0
52		348,0/350,0
53		365,8/367,8

Приклад 1. Синтез сполук 1-8

10

Сполука 1

3-(2-(2-((4-(4-Етилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)етил)-5-метокси-N-метилбензамід



(A) (E)-Метил-3-(2-(2-(4-(4-етилпіперазин-1-іл)феніламіно)піримідин-5-іл)вініл)-5-метоксибензоат

5 Суміш (E)-N-(4-(4-етилпіперазин-1-іл)феніл)-5-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)вініл)піримідин-2-аміну (170 мг, 0,39 ммоль), метил-3-бром-5-метоксибензоату (96 мг, 0,39 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 мг, 0,020 ммоль) та Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (103 мг, 0,975 ммоль) у 1,4-діоксані (4 мл) та воді (1 мл) перемішували при 120 °С протягом 30 хв. у мікрохвилях. Отриману суміш розподіляли між 2 N HCl (20 мл) та ЕА (30 мл). Потім підвищували основність водного шару за допомогою 2 N NaOH до pH=8 та екстрагували за допомогою ЕА (2\*30 мл). Об'єднані екстракти концентрували з отриманням названої сполуки у вигляді оранжевої твердої речовини (100 мг, 54,1 % вихід). MS (маса/заряд): 474,0 (M+H)<sup>+</sup>.

(B) (E)-3-(2-(2-(4-(4-етилпіперазин-1-іл)феніламіно)піримідин-5-іл)вініл)-5-метокси-N-метилбензамід

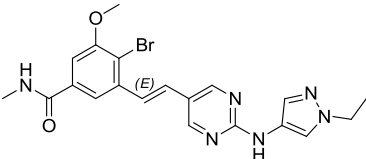
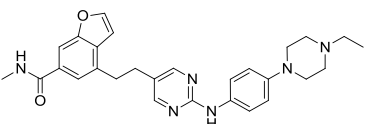
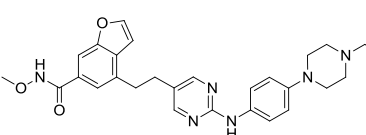
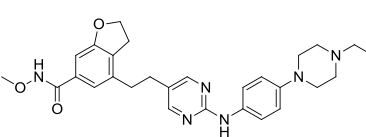
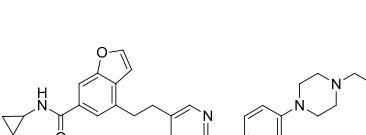
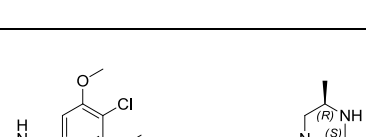
15 Суміш (E)-метил-3-(2-(2-(4-(4-етилпіперазин-1-іл)феніламіно)піримідин-5-іл)вініл)-5-метоксибензоату (100 мг, 0,211 ммоль) та метиламіну (5 мл, 35 % розчин в етанолі) перемішували при 120 °С протягом 50 хв. у мікрохвилях. Отриману суміш розподіляли між водою (20 мл) та ЕА (20 мл). Водний шар екстрагували за допомогою ЕА (2\*20 мл). Об'єднаний органічний шар концентрували з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (60 мг, 60,1 % вихід). MS (маса/заряд): 472,9(M+H)<sup>+</sup>.

(C) 3-(2-(2-(4-(4-етилпіперазин-1-іл)феніламіно)піримідин-5-іл)етил)-5-метокси-N-метилбензамід

25 До суміші (E)-3-(2-(2-(4-(4-етилпіперазин-1-іл)феніламіно)піримідин-5-іл)вініл)-5-метокси-N-метилбензаміду (60 мг, 0,127 ммоль) у MeOH (20 мл) додавали Pd/C(10 %, 20 мг). Отриману суміш перемішували при температурі середовища в атмосфері водню протягом ночі. Отриману суміш фільтрували крізь целіт, фільтрат концентрували, очищали за допомогою PTLC (DCM/MeOH=15:1) з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (19 мг, 31,5 % вихід). MS (маса/заряд): 474,9(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,11 (s, 2H), 7,44 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,95 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,88 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,18–3,12 (m, 4H), 2,94 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,82 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,67–2,62 (m, 4H), 2,49 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,14 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Наступні сполуки одержували згідно з процедурами для сполуки 1 із застосуванням відповідних проміжних сполук та реагентів при відповідних умовах, що будуть відомі фахівцю в даній галузі.

Сполу-ка	Структура	LC-MS (маса/ заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
2		431,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,58 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,58 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,78 (d, J=9,3 Гц, 1H), 4,18 (q, J=7,3 Гц, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,06 (d, J=4,8 Гц, 3H), 1,52 (t, J=7,4 Гц, 3H).

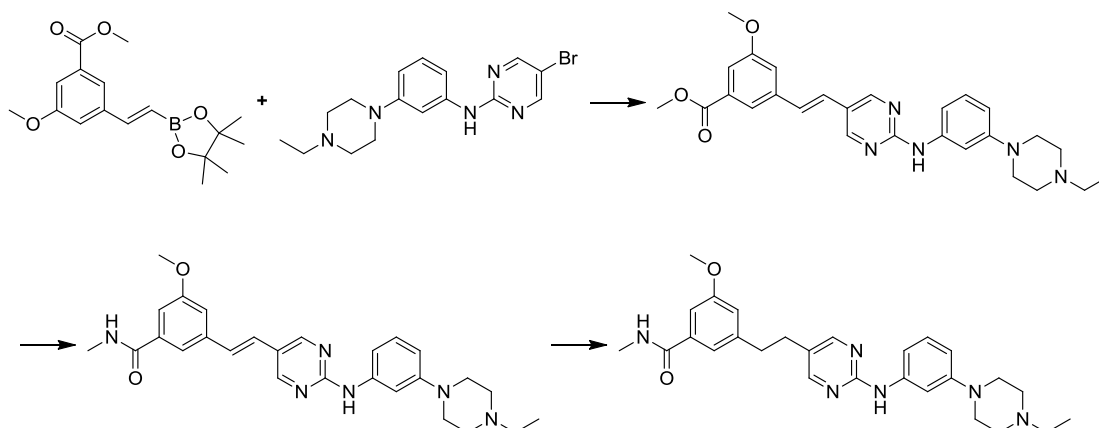
Сполу- ка	Структура	LC-MS (маса/ заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
3		457,1/459,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,59 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,71 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,44 (d, J=16,3 Гц, 1H), 7,32 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,00 (d, J=16,3 Гц, 1H), 4,17 (q, J=7,3 Гц, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 1,51 (t, J=7,3 Гц, 3H).
4		485,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,06 (s, 2H), 7,85–7,82 (m, 2H), 7,55–7,52 (m, 1H), 7,46 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,97 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,91–6,89 (m, 1H), 3,40–3,32 (m, 4H), 3,27–3,23 (m, 4H), 3,19 (t, J=7,6 Гц, 2H), 3,07 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,95–2,90 (m, 5H), 1,33 (t, J=7,6 Гц, 3H).
5		501,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,05 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50–7,39 (m, 3H), 6,98–6,88 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,21–3,08 (m, 6H), 2,90 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,72–2,61 (m, 4H), 2,51 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,14 (t, J=7,1 Гц, 3H).
6		503,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,00 (s, 2H), 7,35 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,00 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,89–6,84 (m, 3H), 4,42 (t, J=8,7 Гц, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,08–3,06 (m, 4H), 2,96 (t, J=8,7 Гц, 2H), 2,79–2,69 (m, 4H), 2,59–2,56 (m, 4H), 2,42 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,06 (t, J=7,2 Гц, 3H).
7		511,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,05 (s, 2H), 7,85–7,83 (m, 2H), 7,53–7,50 (m, 1H), 7,42 (d, J=7,2 Гц, 2H), 6,94 (d, J=7,2 Гц, 2H), 6,91–6,89 (m, 1H), 3,18–3,14 (m, 6H), 2,90 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,88–2,83 (m, 1H), 2,66–2,64 (m, 4H), 2,50 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,14 (t, J=7,2 Гц, 3H), 0,81–0,78 (m, 2H), 0,65–0,63 (m, 2H).
8		525,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,56 (s, 2H), 7,57 (d, J=6,5 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 6,94 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,78 (d, J=7,8 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,51–3,44 (m, 2H), 3,12–3,07 (m, 2H), 3,06 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,31 (t, J=11,0 Гц, 2H), 1,16 (d, J=6,3 Гц, 6H).

Приклад 2. Синтез сполук 9-13

Сполука 9

3-(2-(2-((3-(4-Етилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)етил)-5-метокси-N-метилбензамід

5



(A) (E)-Метил-3-(2-(2-((3-(4-етилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)вініл)-5-метоксибензоат

Суміш 5-бром-N-(3-(4-етилпіперазин-1-іл)феніл)піримідин-2-аміну (113 мг, 0,31 ммоль), (E)-метил-3-метокси-4-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)вініл)бензоату (100 мг, 0,31 ммоль),  $K_2CO_3$  (87 мг, 0,63 ммоль),  $Pd(dffp)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (20 мг, 0,022 ммоль) та води (1 мл) у діоксані (5 мл) нагрівали при 100 °C протягом 1 години у мікрохвилях. Отриману суміш охолоджували та концентрували *in vacuo*. Залишок розчиняли у DCM (10 мл) та промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар концентрували, очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у DCM 0-10 %) з отриманням жовтої твердої речовини (70 мг, 47,4 % вихід). MS (маса/заряд): 462,2 (M+H)<sup>+</sup>.

(B) (E)-3-(2-(2-((3-(4-етилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)вініл)-5-метокси-N-метилбензамід

Суміш (E)-метил-3-(2-(2-((3-(4-етилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)вініл)-5-метоксибензоату (70 мг, 0,15 ммоль) у метиламіні (5 мл, 35 % розчин в етанолі) нагрівали при 120 °C протягом 30 хв. у мікрохвилях. Отриману суміш охолоджували та концентрували *in vacuo* з отриманням жовтої твердої речовини (70 мг, кількісний вихід). MS (маса/заряд): 473,2 (M+H)<sup>+</sup>.

(C) 3-(2-(2-((3-(4-етилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)етил)-5-метокси-N-метилбензамід

Суміш (E)-3-(2-(2-((3-(4-етилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)вініл)-5-метокси-N-метилбензаміду (70 мг, 0,15 ммоль) та Pd/C (5 %, 25 мг) у MeOH (15 мл) перемішували в 1 атм.  $H_2$  при 40 °C протягом 12 годин. Отриману суміш фільтрували та фільтрат концентрували *in vacuo*. Залишок очищали за допомогою PTLC (DCM/MeOH=10:1) з отриманням названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (23,0 мг, 32,8 % вихід). MS (маса/заряд): 475,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,18 (s, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,24-7,21 (m, 2H), 7,18-7,11 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,65 (d, J=8,1 Гц) 3,83 (s, 3H), 3,31-3,26 (m, 4H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,75-2,67 (m, 2H), 1,23 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Наступні сполуки одержували згідно з процедурами для сполуки 9 із застосуванням відповідних проміжних сполук та реагентів при відповідних умовах, що будуть відомі фахівцю в даній галузі.

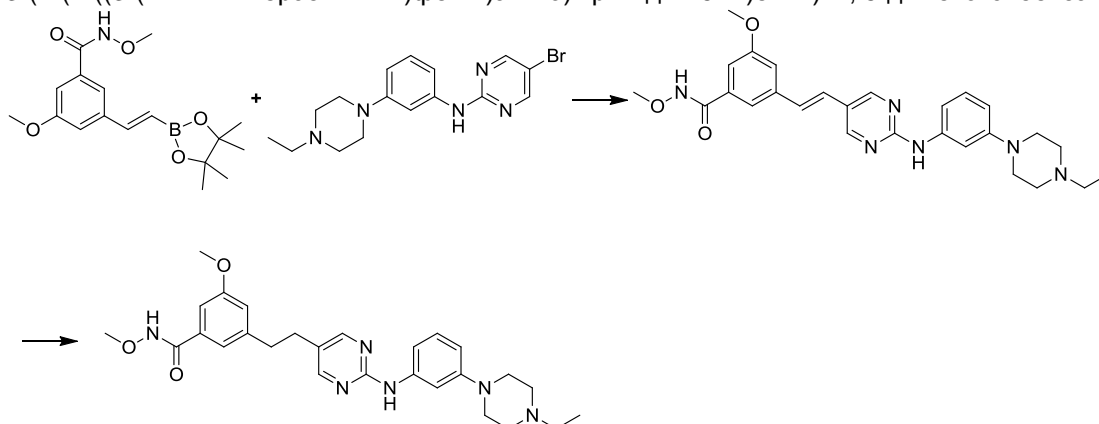
Сполу-ка	Структура	LC-MS (маса/ заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
10		425,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8,15 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,32 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,00 (d, J=4,3 Гц, 1H), 4,77-4,69 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,97 (d, J=4,6 Гц, 3H), 2,91 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,79 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,62-2,41 (m, 4H), 1,92-1,83 (m, 2H).

Сполу-ка	Структура	LC-MS (маса/ заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
11		465,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,20 (s, 1H), 8,38 (d, J=4,6 Гц, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,53 (d, J=9,1 Гц, 2H), 7,42 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,37 (d, J=4,3 Гц, 1H), 6,85 (d, J=9,1 Гц, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,75–3,67 (m, 4H), 3,03–2,96 (m, 4H), 2,88 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,76–2,72 (m, 5H).
12		475,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,17 (s, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,15–7,08 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,62 (d, J=7,7 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,56–3,50 (m, 2H), 3,02–2,96 (m, 2H), 2,93–2,90 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,87–2,82 (m, 2H), 2,27 (t, J=11,2 Гц, 2H), 1,14 (d, J=6,4 Гц, 6H).
13		483,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,14 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,41 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=6,0 Гц, 2,1 Гц, 1H), 4,15–4,09 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,94 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,81 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,55 (q, J=7,2 Гц, 4H), 2,50–2,43 (m, 2H), 2,02–1,99 (m, 2H), 1,01 (t, J=7,2 Гц, 6H).

## Приклад 3. Синтез сполук 14-17

## Сполука 14

3-(2-(2-((3-(4-Етилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)етил)-N, 5-диметоксибензамід



5

(A) (E)-3-(2-(2-((3-(4-Етилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)вініл)-N, 5-диметоксибензамід

5-

Суміш (Е)-N, 3-диметокси-5-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)вініл)бензаміду (0,10 г, 0,30 ммоль), 5-бром-N-(3-(4-етилпіперазин-1-іл)феніл)піримідин-2-аміну (0,11 г, 0,30 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,07 г, 0,66 ммоль) та Pd(dffp)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,025 г, 0,034 ммоль) у діоксані (5 мл) та воді (1 мл) нагрівали при 100 °С протягом 30 хв. у мікрохвилях. Потім суміш фільтрували та фільтрат очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у H<sub>2</sub>O 0~100 %) з отриманням безпосередньо названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (0,036 г, 24,6 % вихід). MS (маса/заряд): 489,7 (M+H)<sup>+</sup>.

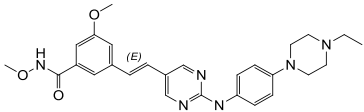
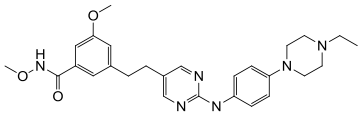
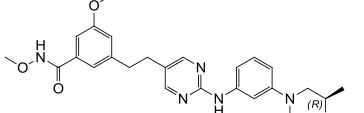
(B) 3-(2-(2-((3-(4-Етилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)етил)-N, 5-диметоксибензамід

5-

Розчин (Е)-3-(2-(2-((3-(4-етилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)вініл)-N, 5-диметоксибензаміду (0,036 г, 0,078 ммоль) у MeOH (15 мл) додавали Pd/C (10 %, 0,04 г) та суміш перемішували при 35 °С протягом 40 годин в атмосфері водню. Суміш фільтрували та фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою PTLC (DCM/MeOH) з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (0,020 г, 55,3 % вихід). MS (маса/заряд):

491,7 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,19 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,19–7,08 (m, 3H), 6,68–6,59 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,23–3,17 (m, 4H), 2,89–2,79 (m, 4H), 2,68–2,61 (m, 4H), 2,49 (q, J=7,3 Гц, 2H), 1,14 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Наступні сполуки одержували згідно з процедурами для сполуки 14 із застосуванням 5 відповідних проміжних сполук та реагентів при відповідних умовах, що будуть відомі фахівцю в даній галузі.

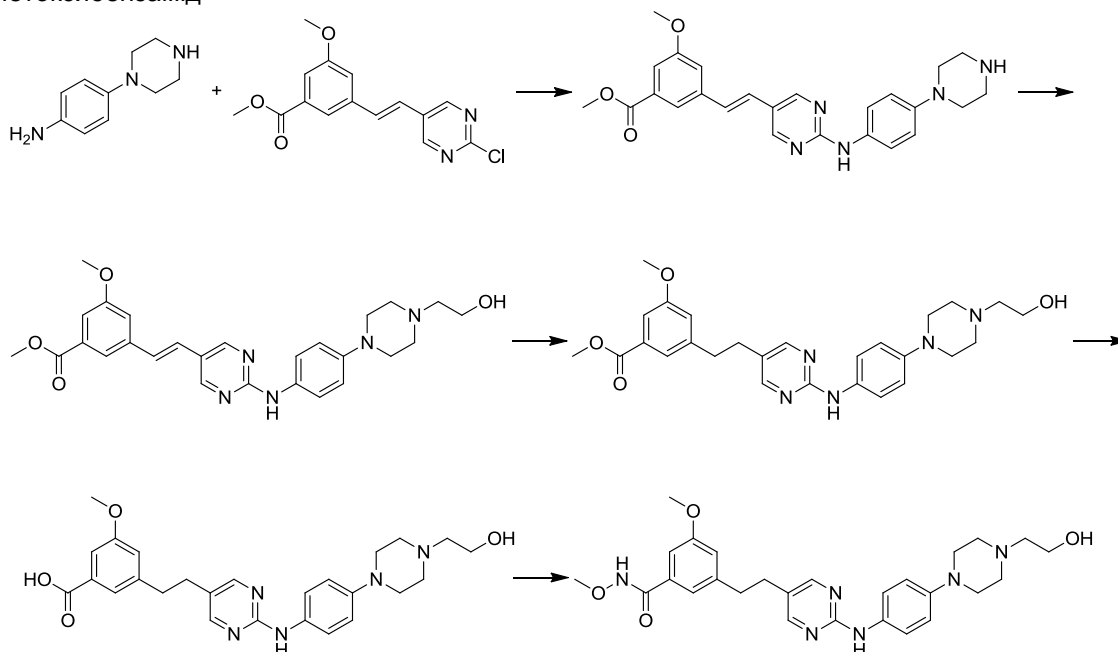
Сполу-ка	Структура	LC-MS (маса/ заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
15		489,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,58 (s, 2H), 7,55–7,51 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 7,09–6,96 (m, 5H), 3,83 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,18–3,17 (m, 4H), 2,67–2,64 (m, 4H), 2,50 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,14 (t, J=7,1 Гц, 3H).
16		491,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,12 (s, 2H), 7,49 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,13–7,12 (m, 2H), 6,97 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,90 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,36–3,31 (m, 4H), 3,12 (q, J=7,3 Гц, 3H), 2,90 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,81 (t, J=7,3 Гц, 2H), 1,33 (t, J=7,3 Гц, 3H).
17		491,4	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,17 (s, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,24–7,06 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,57–3,48 (m, 2H), 3,03–2,92 (m, 2H), 2,92–2,76 (m, 4H), 2,25 (t, J=10,6 Гц, 2H), 1,13 (d, J=6,0 Гц, 6H).

#### Приклад 4. Синтез сполуки 18

Сполука 18

3-(2-(2-((4-(4-(2-Гідроксиетил)піперазин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)етил)-N,  
диметоксибензамід

5-



(А) (Е)-Метил-3-метоксі-5-(2-(2-(4-(піперазин-1-іл)феніламіно)піримідин-5-іл)вініл)бензоат

Суміш 4-(піперазин-1-іл)аніліну (348 мг, 1,968 ммоль), (Е)-метил-3-(2-(2-хлорпіримідин-5-іл)вініл)-5-метоксибензоату (600 мг, 1,968 ммоль) та TFA (672 мг, 5,904 ммоль) у пропан-2-олі (30 мл) перемішували при 150 °С протягом 40 хв. у мікрохвилях. Отриману суміш концентрували, підвищували основність аміачною водою, очищали за допомогою ISCO (DCM/MeOH) з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (320 мг, 36,6 %

вихід). MS (маса/заряд): 446,3(M+H)<sup>+</sup>.

(B) (E)-Метил-3-(2-(2-(4-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)феніламіно)піримідин-5-іл)вініл)-5-метоксибензоат

Суміш (E)-метил-3-метокси-5-(2-(2-(4-(піперазин-1-іл)феніламіно)піримідин-5-іл)вініл)бензоату (260 мг, 0,584 ммоль), 2-брометанолу (146 мг, 1,167 ммоль) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (242 мг, 1,752 ммоль) у DMF (5 мл) перемішували при 65 °C протягом ночі. Отриману суміш розподіляли між водою (30 мл) та EA (30 мл). Органічну фазу концентрували з отриманням названої сполуки у вигляді коричневого масла (200 мг, 70,0 % вихід). MS (маса/заряд): 490,2 (M+H)<sup>+</sup>.

(C) Метил-3-(2-(2-(4-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)феніламіно)піримідин-5-іл)етил)-5-метоксибензоат

До суміші (E)-метил-3-(2-(2-(4-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)феніламіно)піримідин-5-іл)вініл)-5-метоксибензоату (200 мг, 0,409 ммоль) у MeOH (8 мл) та THF (2 мл) додавали Pd/C (10 %, 100 мг). Отриману суміш перемішували при температурі середовища протягом 20 годин та при 50 °C протягом 6 годин в атмосфері водню. Отриману суміш фільтрували крізь целіт. Фільтрат концентрували та залишок очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у H<sub>2</sub>O 0~100 %) з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (85 мг, 42,3 % вихід). MS (маса/заряд): 492,2(M+H)<sup>+</sup>.

(D) 3-(2-(2-(4-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)феніламіно)піримідин-5-іл)етил)-5-метоксибензойна кислота

Суміш метил-3-(2-(2-(4-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)феніламіно)піримідин-5-іл)етил)-5-метоксибензоату (85 мг, 0,173 ммоль) та розчину 30 % гідроксиду натрію (0,8 мл, 6,00 ммоль) у MeOH (10 мл) перемішували при 40 °C протягом 3 годин. Отриману суміш концентрували, регулювали до pH=7 з 2 N HCl, концентрували, очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у H<sub>2</sub>O 0~100 %) з отриманням названої сполуки у вигляді коричневого масла (70 мг, 84,8 % вихід). MS (маса/заряд): 478,2(M+H)<sup>+</sup>.

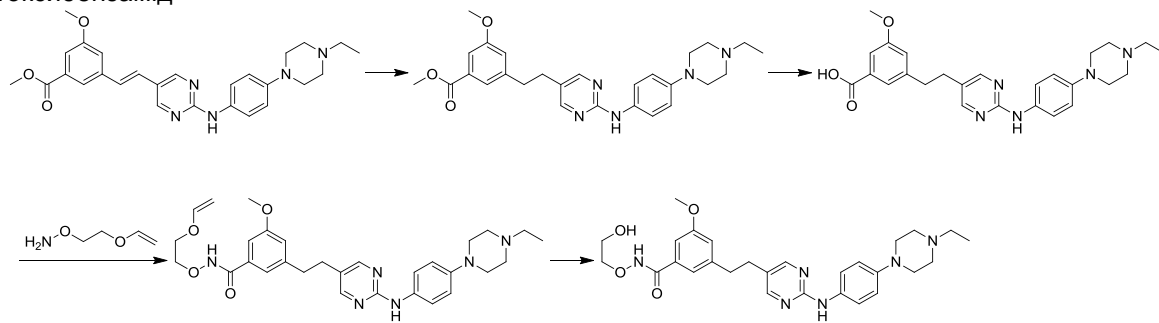
(E) 3-(2-(2-(4-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)феніламіно)піримідин-5-іл)етил)-N, 5-диметоксибензамід

Суміш 3-(2-(2-(4-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)феніламіно)піримідин-5-іл)етил)-5-метоксибензойної кислоти (70 мг, 0,173 ммоль), O-метилгідроксиламіну (18 мг, 0,220 ммоль), HATU (168 мг, 0,441 ммоль) та DIPEA (57 мг, 0,441 ммоль) у DMF (3 мл) перемішували при температурі середовища протягом 20 хв. Отриману суміш концентрували, очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у H<sub>2</sub>O 0~100 %) з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (60 мг, 80,8 % вихід). MS (маса/заряд): 507,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,11 (s, 2H), 7,47 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,12–7,11 (m, 2H), 6,96 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,90 (s, 1H), 3,85 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,32–3,30 (m, 2H), 3,11 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,89 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,81 (t, J=7,3 Гц, 2H).

Приклад 5. Синтез сполуки 19

Сполука 19

3-(2-(2-((4-(4-Етилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)етил)-N-(2-гідроксиетокси)-5-метоксибензамід



(A) Метил-3-(2-(2-((4-(4-етилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)етил)-5-метоксибензоат

До розчину (E)-метил-3-(2-(2-((4-(4-етилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)вініл)-5-метоксибензоату (0,91 г, 1,9 ммоль) у THF (30 мл) додавали Pd/C (10 %, 0,5 г) та суміш перемішували при 40 °C протягом 24 годин у водні (1 атм.). Суміш фільтрували та фільтрат концентрували з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (0,68 г, 74,4 % вихід). MS (маса/заряд): 476,3 (M+H)<sup>+</sup>.

(B) 3-(2-(2-((4-(4-Етилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)етил)-5-метоксибензойна кислота

До розчину метил-3-(2-(2-((4-(4-етилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)етил)-5-

метоксибензоату (0,68 г, 1,4 ммоль) у THF (20 мл) додавали водний розчин LiOH (0,20 г LiOH у 5 мл H<sub>2</sub>O). Суміш перемішували при 40 °С протягом 2 годин, потім очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у H<sub>2</sub>O 0~100 %) з отриманням безпосередньо названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (0,503 г, 76,2 % вихід). MS (маса/заряд): 462,2 (M+H)<sup>+</sup>.

5 (С) 3-(2-(2-(4-(4-Етилпіперазин-1-іл)феніламіно)піримідин-5-іл)етил)-5-метокси-N-(2-(вінілокси)етокси)бензамід

Суміш 3-(2-(2-(4-(4-етилпіперазин-1-іл)феніламіно)піримідин-5-іл)етил)-5-метоксибензойної кислоти (100 мг, 0,210 ммоль), О-(2-(вінілокси)етил)гідроксиламіну (32 мг, 0,315 ммоль), HATU (240 мг, 0,630 ммоль) та DIPEA (81 мг, 0,630 ммоль) у DMF (3 мл) перемішували при 10 температурі середовища протягом 30 хв. Отриману суміш розподіляли між водою (30 мл) та ЕА (30 мл). Органічну фазу концентрували та залишок очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у H<sub>2</sub>O 0~100 %) з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (70 мг, 59,1 % вихід). MS (маса/заряд): 547,3 (M+H)<sup>+</sup>.

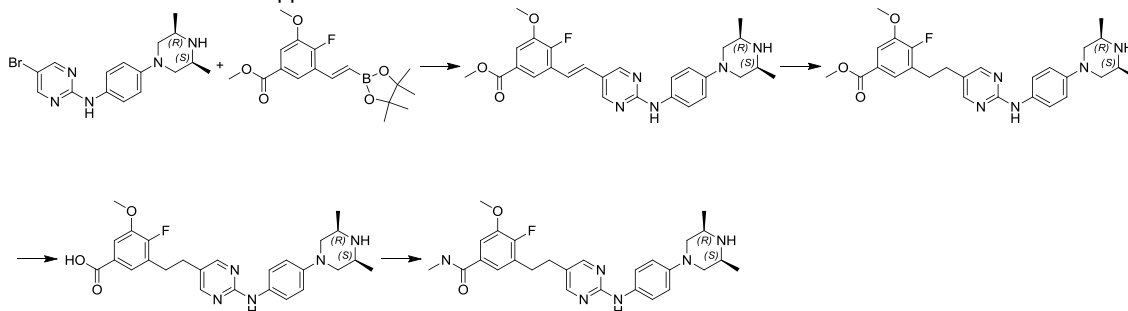
15 (D) 3-(2-(2-(4-(4-Етилпіперазин-1-іл)феніламіно)піримідин-5-іл)етил)-N-(2-гідроксиетокси)-5-метоксибензамід

До суміші 3-(2-(2-(4-(4-етилпіперазин-1-іл)феніламіно)піримідин-5-іл)етил)-5-метокси-N-(2-(вінілокси)етокси)бензаміду (70 мг, 0,128 ммоль) у MeOH (4 мл) додавали 2 N HCl (1 мл, 2,0 ммоль). Суміш перемішували при температурі середовища протягом 1 години. Отриману суміш концентрували, підвищували основність аміачною водою, концентрували, очищали за 20 допомогою ISCO (елюювали з MeOH у H<sub>2</sub>O 0~100 %) з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (35 мг, 52,5 % вихід). MS (маса/заряд): 521,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,11 (s, 2H), 7,48 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,96 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,00 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,73 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,33–3,31 (m, 4H), 3,25–3,22 (m, 4H), 3,10 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,90 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,81 (t, J=7,3 Гц, 2H), 1,32 (t, J=7,3 Гц, 3H).

25 Приклад 6. Синтез сполук 20-59

Сполука 20

3-(2-(2-((4-((3R, 5S)-3,5-Диметилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)етил)-4-фтор-5-метокси-N-метилбензамід



30 (A) Метил-3-((E)-2-(2-(4-((3R, 5S)-3,5-диметилпіперазин-1-іл)феніламіно)піримідин-5-іл)вініл)-4-фтор-5-метоксибензоат

Суміш (Е)-метил-4-фтор-3-метокси-5-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)вініл)бензоату (278 мг, 0,828 ммоль), 5-бром-N-4-((3R, 5S)-3,5-диметилпіперазин-1-іл)феніл)піримідин-2-аміну (300 мг, 0,828 ммоль), Pd(dffp)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (34 мг, 0,041 ммоль) та 35 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (220 мг, 2,07 ммоль) у 1,4-діоксані (4 мл) та воді (1 мл) перемішували при 110 °С протягом 25 хв. у мікрохвилях. Отриману суміш концентрували, очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у H<sub>2</sub>O 0~100 %) з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (170 мг, 41,8 % вихід). MS (маса/заряд): 492,2 (M+H)<sup>+</sup>.

40 (B) Метил-3-(2-(2-(4-((3R, 5S)-3,5-диметилпіперазин-1-іл)феніламіно)піримідин-5-іл)етил)-4-фтор-5-метоксибензоат

До суміші метил-3-((E)-2-(2-(4-((3R, 5S)-3,5-диметилпіперазин-1-іл)феніламіно)піримідин-5-іл)вініл)-4-фтор-5-метоксибензоату (170 мг, 0,346 ммоль) у MeOH (10 мл) та THF (4 мл) додавали Pd/C (10 %, 50 мг). Суміш перемішували при 50 °С протягом 4 годин в атмосфері водню. Отриману суміш фільтрували крізь целіт. Фільтрат концентрували з отриманням 45 названої сполуки у вигляді жовтого масла (150 мг, 87,9 % вихід). MS (маса/заряд): 494,2 (M+H)<sup>+</sup>.

(C) 3-(2-(2-(4-((3R, 5S)-3,5-Диметилпіперазин-1-іл)феніламіно)піримідин-5-іл)етил)-4-фтор-5-метоксибензойна кислота

Суміш метил-3-(2-(2-(4-((3R, 5S)-3,5-диметилпіперазин-1-іл)феніламіно)піримідин-5-іл)етил)-4-фтор-5-метоксибензоату (150 мг, 0,304 ммоль) та розчину 30 % гідроксиду натрію (1 мл, 7,50 ммоль) у MeOH (10 мл) перемішували при 40 °С протягом 3 годин. Отриману суміш 50 охолоджували до температури середовища, регулювали до pH=7 за допомогою 2 N HCl,

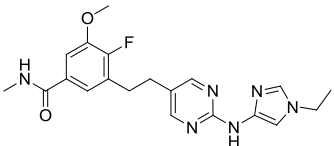
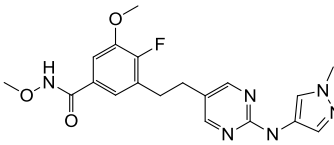
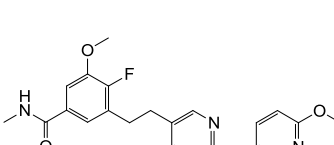
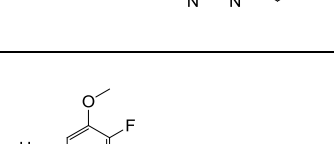
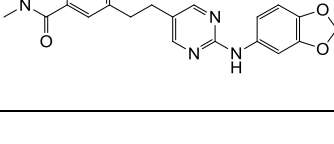
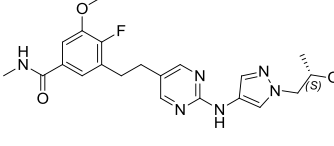
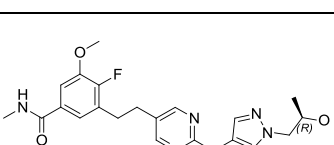
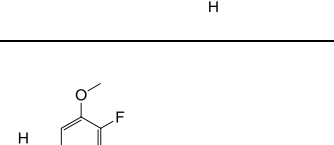
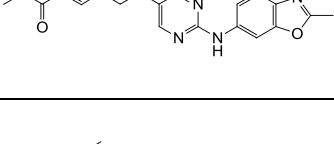
концентрували, очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у H<sub>2</sub>O 0~100 %) з отриманням названої сполуки у вигляді коричневого масла (60 мг, 41,2 % вихід). MS (маса/заряд): 480,2 (M+H)<sup>+</sup>.

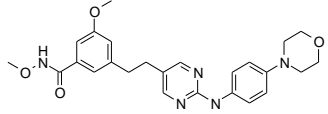
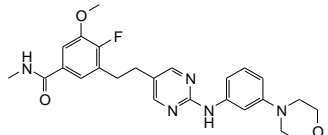
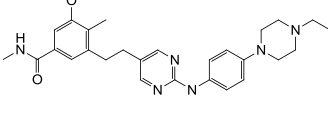
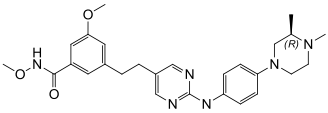
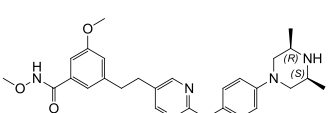
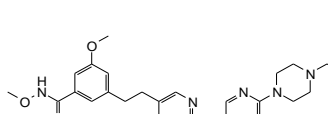
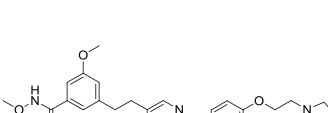

(D) 3-(2-(2-(4-((3R, 5S)-3,5-Диметилпіперазин-1-іл)феніламіно)піримідин-5-іл)етил)-4-фтор-5-метокси-N-метилбензамід

Суміш 3-(2-(2-(4-((3R, 5S)-3,5-диметилпіперазин-1-іл)феніламіно)піримідин-5-іл)етил)-4-фтор-5-метоксибензойної кислоти (40 мг, 0,083 ммоль), метиламіну гідрохлориду (8,4 мг, 0,125 ммоль), HATU (95 мг, 0,250 ммоль) та DIPEA (32 мг, 0,250 ммоль) у DMF (3 мл) перемішували при температурі середовища протягом 30 хв. Отриману суміш очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у H<sub>2</sub>O 0~100 %), та потім PTLC (DCM/MeOH=15:1) з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (29 мг, 70,6 % вихід). MS (маса/заряд): 493,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,11 (s, 2H), 7,42 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,41 (dd, J=6,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=6,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,95 (d, J=9,0 Гц, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,48–3,43 (m, 2H), 3,05–2,98 (m, 2H), 2,95 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,82 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,28–2,22 (m, 2H), 1,15 (t, J=6,4 Гц, 3H).

Наступні сполуки одержували згідно з процедурами для сполуки 20 із застосуванням відповідних проміжних сполук та реагентів при відповідних умовах, що будуть відомі фахівцю в даній галузі.

Сполу-ка	Структура	LC-MS (маса/ заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
21		379,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,18 (s, 2H), 7,58 (dd, J=8,6 Гц, 1,0 Гц, 2H), 7,27–7,21 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,15 (dd, J=2,2 Гц, 1,4 Гц, 1H), 6,97–6,91 (m, 1H), 6,72–6,69 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,87–2,82 (m, 4H).
22		383,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,16 (s, 2H), 7,42 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,48 (d, J=2,1 Гц, 1H), 3,81–3,76 (m, 9H), 2,89 (t, J=6,9 Гц, 2H), 2,83 (t, J=6,8 Гц, 2H).
23		383,5	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,16 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,14 (d, J=7,8 Гц, 2H), 6,90 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 2,90 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,82 (t, J=6,8 Гц, 2H).
24		385,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,13 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=5,9 Гц, 2,1 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,93 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,81 (t, J=7,4 Гц, 2H).
25		396,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,67 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,07 (dd, J=8,5 Гц, 2,7 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=6,0 Гц, 2,2 Гц, 1H), 7,19 (d, J=8,5 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,95 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,83 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,45 (s, 3H).
26		398,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,14 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,12 (q, J=6,7 Гц, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,99–2,91 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,84–2,75 (m, 2H), 1,43 (t, J=6,6 Гц, 3H).

Сполу- ка	Структура	LC-MS (маса/ заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
27		399,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,17 (s, 2H), 7,46–7,38 (m, 2H), 7,33–7,22 (m, 2H), 4,02 (q, J=6,9 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,96–2,92 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,86–2,80 (m, 2H), 1,44 (t, J=7,2 Гц, 3H).
28		401,4	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,13 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (dd, J=7,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,21 (dd, J=6,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,94 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,81 (t, J=7,4 Гц, 2H).
29		411,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,33 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,94 (dd, J=8,9 Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,29 (dd, J=6,0 Гц, 2,1 Гц, 1H), 6,77 (d, J=8,9 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,96 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,84 (t, J=7,4 Гц, 2H).
30		425,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,11 (s, 2H), 7,41 (dd, J=7,6 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=7,6 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,23 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,89 (dd, J=8,3 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,72 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,90 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,95 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,81 (t, J=7,5 Гц, 2H).
31		429,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,12 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,40 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=5,9 Гц, 2,1 Гц, 1H), 4,12–4,08 (m, 1H), 4,05–3,95 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,94 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,81 (t, J=7,3 Гц, 2H), 1,15 (d, J=6,2 Гц, 3H).
32		429,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,12 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,40 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J=5,0 Гц, 1H), 4,15–4,06 (m, 1H), 4,05–3,94 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,93 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,80 (t, J=7,1 Гц, 2H), 1,15 (d, J=6,0 Гц, 3H).
33		436,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,22 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,45 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=7,6 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,35 (dd, J=8,6 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=6,0 Гц, 2,1 Гц, 1H), 3,88 (s, 2H), 2,96 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,84 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,59 (s, 3H).
34		447,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,19 (s, 2H), 8,11 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,77 (d, J=9,2 Гц, 2H), 7,67–7,65 (m, 1H), 7,59 (d, J=9,2 Гц, 2H), 7,40 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=6,0 Гц, 2,1 Гц, 1H), 6,49–6,48 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,96 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,84 (t, J=7,3 Гц, 2H).
35		453,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,16 (s, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,82–4,80 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,96–2,90 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,83–2,77 (m, 2H).

Сполу- ка	Структура	LC-MS (маса/ заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
36		464,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,09 (s, 2H), 7,45–7,41 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,93–6,89 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 3,82–3,79 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,07–3,03 (m, 4H), 2,87 (t, J=6,8 Гц, 3H), 2,78 (t, J=6,8 Гц, 2H).
37		466,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,19 (s, 2H), 7,44 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,35 (t, J=2,1 Гц, 1H), 7,31 (dd, J=6,0 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,21–7,17 (m, 1H), 7,17–7,14 (m, 1H), 6,67–6,65 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,88–3,85 (m, 4H), 3,17–3,15 (m, 4H), 2,98 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,85 (t, J=7,5 Гц, 2H).
38		489,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,09 (s, 2H), 7,44 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,95 (d, J=8,9 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,20–3,11 (m, 4H), 2,97–2,91 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,78–2,74 (m, 2H), 2,69–2,61 (m, 4H), 2,53–2,45 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,14 (t, J=7,1 Гц, 3H).
39		491,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,12 (s, 2H), 7,45 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,16–7,13 (m, 2H), 6,97–6,90 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,53–3,46 (m, 2H), 3,14–3,04 (m, 1H), 2,93–2,84 (m, 3H), 2,84–2,78 (m, 2H), 2,68–2,59 (m, 1H), 2,59–2,50 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,22 (d, J=6,0 Гц, 3H).
40		491,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,13 (s, 2H), 7,50 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,98 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,92 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,76–3,71 (m, 2H), 3,53–3,44 (m, 2H), 2,91 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,85–2,79 (m, 2H), 2,68–2,58 (m, 2H), 1,37 (d, J=6,6 Гц, 6H).
41		492,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,01 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,10–6,89 (m, 2H), 3,91–3,87 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,37–3,24 (m, 4H), 3,17 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,05–2,97 (m, 2H), 2,97–2,87 (m, 2H), 1,43 (t, J=7,0 Гц, 3H).
42		492,5	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,13 (s, 2H), 7,51 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,17–7,11 (m, 2H), 6,96 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,93–6,90 (m, 1H), 4,29 (t, J=8,0 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,61 (t, J=8,0 Гц, 2H), 3,49–3,39 (m, 4H), 2,91 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,83 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,13–2,09 (m, 4H).
43		493,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,08 (s, 2H), 7,53–7,33 (m, 3H), 7,25 (d, J=4,3 Гц, 1H), 6,93 (d, J=8,9 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,18–3,09 (m, 4H), 2,91 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,78 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,69–2,59 (m, 4H), 2,48 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Сполу- ка	Структура	LC-MS (маса/ заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
44		497,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,13 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,27 (d, J=5,8 Гц, 1H), 4,21 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,93 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,82–2,78 (m, 4H), 2,62–2,35 (m, 8H), 2,25 (s, 3H).
45		501,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,12 (s, 2H), 7,49 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,97 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,87 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,37–3,31 (m, 4H), 3,27–3,18 (m, 4H), 3,08 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,94–2,85 (m, 2H), 2,86–2,80 (m, 2H), 2,80–2,70 (m, 1H), 1,32 (t, J=7,3 Гц, 3H), 0,86–0,71 (m, 2H), 0,69–0,54 (m, 2H).
46		504,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,74 (s, 1H), 7,29 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,93 (d, J=8,1 Гц, 2H), 6,65 (d, J=8,1 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,20–3,08 (m, 4H), 2,94–2,83 (m, 2H), 2,76–2,68 (m, 2H), 2,68–2,56 (m, 4H), 2,48 (q, J=6,5 Гц, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,13 (t, J=6,6 Гц, 3H).
47		505,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,12 (s, 2H), 7,45 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,94 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,91 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,46–3,38 (m, 2H), 3,04–2,98 (m, 1H), 2,98–2,87 (m, 4H), 2,86–2,77 (m, 2H), 2,64–2,55 (m, 2H), 2,53–2,43 (m, 2H), 1,16 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1,11 (t, J=7,2 Гц, 3H).
48		505,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,14 (s, 2H), 7,37–7,35 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,97 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,08–2,99 (m, 2H), 2,96–2,87 (m, 4H), 2,86–2,80 (m, 2H), 2,34–2,25 (m, 5H), 1,12 (d, J=6,4 Гц, 6H).
49		505,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,10 (s, 2H), 7,44 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,14–7,08 (m, 1H), 6,93 (d, J=8,9 Гц, 2H), 6,89 (s, 1H), 3,98 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,19–3,08 (m, 4H), 2,91–2,84 (m, 2H), 2,82–2,75 (m, 2H), 2,68–2,58 (m, 4H), 2,48 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,28 (t, J=7,0 Гц, 3H), 1,13 (t, J=7,2 Гц, 3H).
50		505,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,10 (s, 2H), 7,47 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,94 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,00 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,45–3,29 (m, 6H), 3,25–3,08 (m, 3H), 3,00–2,73 (m, 5H), 1,36–1,34 (m, 3H), 1,33–1,32 (m, 3H).

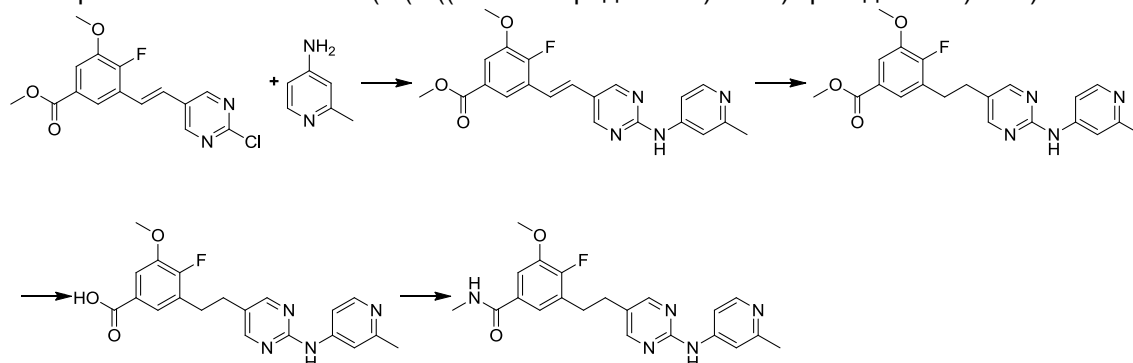
Сполу- ка	Структура	LC-MS (маса/ заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
51		505,4	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,08 (s, 2H), 7,44 (d, J=6,1 Гц, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,94 (d, J=5,5 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,24–3,08 (m, 4H), 2,99–2,86 (m, 2H), 2,82–2,71 (m, 2H), 2,71–2,56 (m, 4H), 2,56–2,42 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,13 (t, J=9,8 Гц, 3H).
52		507,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,09 (s, 2H), 7,43 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,26 (d, J=4,6 Гц, 1H), 6,93 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,48–3,36 (m, 2H), 3,06–2,91 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,86–2,73 (m, 3H), 2,67–2,38 (m, 4H), 1,15 (d, J=5,4 Гц, 3H), 1,10 (t, J=6,8 Гц, 3H).
53		509,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,16 (s, 2H), 7,58 (dd, J=15,0 Гц, 2,5 Гц, 1H), 7,22–7,18 (m, 1H), 7,16–7,15 (m, 1H), 7,13–7,12 (m, 1H), 6,97–6,91 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,24–3,16 (m, 2H), 3,07–2,98 (m, 2H), 2,92–2,86 (m, 2H), 2,86–2,78 (m, 2H), 2,28 (t, J=11,0 Гц, 2H), 1,10 (d, J=6,5 Гц, 6H).
54		509,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,09 (s, 2H), 7,42 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,33 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,20 (d, J=4,5 Гц, 1H), 6,92 (d, J=8,5 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,18–3,08 (m, 4H), 2,90 (t, J=6,9 Гц, 2H), 2,78 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,68–2,59 (m, 4H), 2,48 (q, J=6,9 Гц, 2H), 1,12 (t, J=7,1 Гц, 3H).
55		509,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,09 (s, 2H), 7,58–7,20 (m, 4H), 6,93 (d, J=8,5 Гц, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,20–3,09 (m, 4H), 3,02 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,80 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,69–2,59 (m, 4H), 2,48 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,13 (t, J=7,0 Гц, 3H).
56		519,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,08 (s, 2H), 7,42 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,38 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,24 (d, J=4,1 Гц, 1H), 6,93 (d, J=8,9 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,18–3,09 (m, 4H), 3,06–2,98 (m, 1H), 2,91 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,80–2,75 (m, 2H), 2,67–2,59 (m, 4H), 2,47 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H), 0,81–0,72 (m, 2H), 0,64–0,57 (m, 2H).
57		519,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,10 (s, 2H), 7,44 (d, J=6,5 Гц, 2H), 7,13 (s, 2H), 7,05–6,73 (m, 3H), 4,26–4,08 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,23–3,04 (m, 4H), 2,95–2,75 (m, 4H), 2,74–2,57 (m, 4H), 2,57–2,42 (m, 2H), 1,25 (d, J=4,1 Гц, 6H), 1,13 (t, J=12,3 Гц, 3H).
58		523,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,22 (s, 2H), 7,81–7,71 (m, 4H), 7,40 (dd, J=7,5 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=5,8 Гц, 1,6 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,49 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,97 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,85 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,72 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,65 (q, J=7,1 Гц, 4H), 1,09 (t, J=7,1 Гц, 6H).

Сполу- ка	Структура	LC-MS (маса/ заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
59		525,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,10 (s, 2H), 7,43 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,93 (d, J=8,1 Гц, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,20–3,09 (m, 4H), 3,09–2,96 (m, 2H), 2,86–2,73 (m, 2H), 2,71–2,58 (m, 4H), 2,48 (q, J=6,8 Гц, 2H), 1,13 (t, J=6,7 Гц, 3H).

## Приклад 7. Синтез сполук 60-76

## Сполука 60

4-Фтор-3-метокси-N-метил-5-(2-(2-((2-метилпіридин-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)бензамід



5

(A) (E)-Метил-4-фтор-3-метокси-5-(2-(2-((2-метилпіридин-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)бензоат

До розчину (E)-метил-3-(2-(2-хлорпіримідин-5-іл)вініл)-4-фтор-5-метоксибензоату (232 мг, 0,72 ммоль) у 1,4-діоксані (12 мл) додавали 2-метилпіридин-4-амін (93 мг, 0,86 ммоль), паладію(II) ацетат (16 мг, 0,072 ммоль), ксантофос (83 мг, 0,14 ммоль) та Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (703 мг, 2,16 ммоль). Потім суміш перемішували у мікрохвилях при 150 °C протягом 20 хв. Потім суміш концентрували та очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у DCM 0 %~15 %) з отриманням безпосередньо жовтої твердої речовини (143 мг, 50,4 % вихід). MS (маса/заряд): 395,1 (M+H)<sup>+</sup>.

(B) Метил-4-фтор-3-метокси-5-(2-(2-((2-метилпіридин-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)бензоат

До розчину (E)-метил-4-фтор-3-метокси-5-(2-(2-((2-метилпіридин-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)бензоату (143 мг, 0,36 ммоль) у змішаному сольвенті MeOH/THF (10 мл/10 мл) додавали Pd/C (10 %, 50 мг). Потім суміш продували воднем та перемішували протягом ночі при 35 °C в атмосфері водню. Після фільтрації фільтрат концентрували та залишок (119 мг, 82,8 % вихід) безпосередньо застосовували у наступній стадії без додаткового очищення. MS (маса/заряд): 397,1 (M+H)<sup>+</sup>.

(C) 4-Фтор-3-метокси-5-(2-(2-((2-метилпіридин-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)бензойна кислота

До розчину метил-4-фтор-3-метокси-5-(2-(2-((2-метилпіридин-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)бензоату (119 мг, 0,30 ммоль) у MeOH (10 мл) додавали водний NaOH (2 N, 4 мл, 8 ммоль). Потім суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Після концентрації залишок очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у H<sub>2</sub>O 0 %~100 %) з отриманням жовтої твердої речовини (110 мг, 95,8 % вихід). MS (маса/заряд): 383,1 (M+H)<sup>+</sup>.

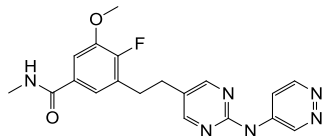
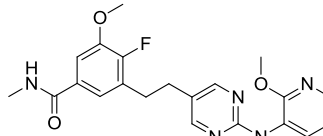
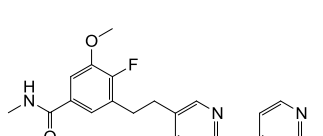
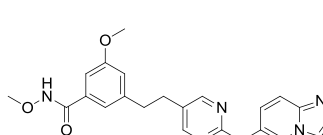
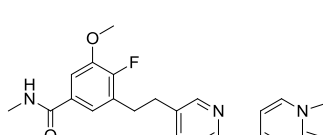
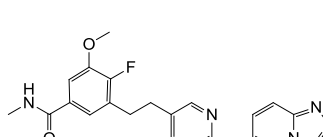
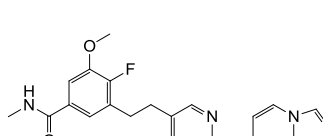
(D) 4-Фтор-3-метокси-N-метил-5-(2-(2-((2-метилпіридин-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)бензамід

До розчину 4-фтор-3-метокси-5-(2-(2-((2-метилпіридин-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)бензойної кислоти (55 мг, 0,14 ммоль) у DMF (5 мл) додавали метанаміну гідрохлорид (19 мг, 0,29 ммоль), HATU (164 мг, 0,43 ммоль) та DIPEA (74 мг, 0,58 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім суміш очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у H<sub>2</sub>O 0~100 %) з отриманням безпосередньо названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (17,5 мг, 30,8 % вихід). MS (маса/заряд): 396,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,29 (s, 2H), 8,13 (d, J=5,9 Гц, 1H), 7,61 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=5,8 Гц, 2,3 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=6,0 Гц, 2,1 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,98 (t,

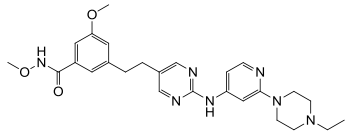
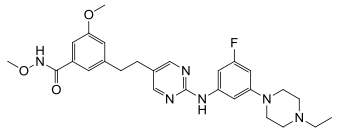
$J=7,5$  Гц, 3H), 2,91–2,86 (m, 5H), 2,45 (s, 3H).

Наступні сполуки одержували згідно з процедурами для сполуки 60 із застосуванням відповідних проміжних сполук та реагентів при відповідних умовах, що будуть відомі фахівцю в даній галузі.

5

Сполу-ка	Структура	LC-MS (маса/заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
61		383,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 9,51 (s, 1H), 9,05–8,90 (m, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,52–8,45 (m, 1H), 7,60 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=6,0 Гц, 2,1 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,19 (t, J=7,4 Гц, 2H), 3,11 (t, J=7,4 Гц, 2H), 3,08 (s, 3H).
62		411,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,63 (dd, J=7,8 Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,71 (dd, J=5,0 Гц, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=7,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=6,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,92 (dd, J=7,8 Гц, 5,0 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,97 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,86 (t, J=7,4 Гц, 2H).
63		412,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,28 (s, 2H), 7,86 (d, J=5,9 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=7,7 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,38 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=5,9 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,15 (dd, J=5,9 Гц, 2,1 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,97 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,99–2,85 (m, 5H).
64		419,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 9,19 (s, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,22 (dd, J=9,6 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (dd, J=2,4 Гц, 1,4 Гц, 1H), 6,68 (dd, J=2,2 Гц, 1,4 Гц, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,83–2,76 (m, 4H).
65		421,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,73–8,62 (m, 1H), 8,53–8,43 (m, 1H), 8,36 (s, 2H), 7,94–7,80 (m, 1H), 7,75–7,59 (m, 1H), 7,41 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,29 (dd, J=5,9 Гц, 2,0 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,01 (t, J=6,7 Гц, 2H), 2,95–2,90 (t, J=6,7 Гц, 2H), 2,89 (s, 3H).
66		422	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 9,72 (dd, J=1,9 Гц, 0,8 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,28 (s, 2H), 7,70 (dd, J=9,5 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,66 (dd, J=9,5 Гц, 0,7 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=6,0 Гц, 2,1 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,97 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,89–2,85 (m, 5H).
67		422,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,93 (d, J=0,7 Гц, 1H), 8,51–8,47 (m, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,30–8,28 (m, 1H), 7,40 (dd, J=7,7 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=6,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,08 (dd, J=7,5 Гц, 2,0 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,98 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,91–2,86 (m, 5H).

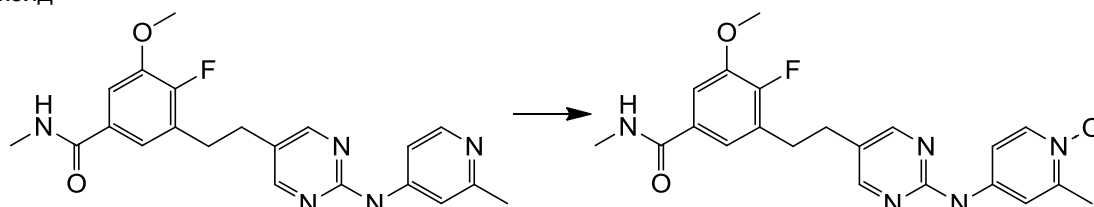
Сполу-ка	Структура	LC-MS (маса/заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
68		436,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 9,59 (dd, J=2,0 Гц, 0,7 Гц, 1H), 8,26 (s, 2H), 7,65 (dd, J=9,5 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=9,5 Гц, 0,6 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=6,0 Гц, 2,1 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,97 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2,89–2,84 (m, 5H), 2,49 (s, 3H).
69		436,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,37–8,34 (m, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,03 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=7,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,20 (dd, J=5,9 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=7,5 Гц, 2,0 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,90 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,83–2,79 (m, 5H), 2,59 (s, 3H).
70		444,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,39 (br s, 1H), 8,45 (br s, 1H), 8,42 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,03 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,85 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,79 (d, J=3,4 Гц, 3H), 2,01–1,89 (m, 1H), 0,86–0,73 (m, 4H).
71		466,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,68 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,22 (s, 2H), 7,61 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=9,5 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=7,7 Гц, 1,9 Гц, 1H), 7,08 (dd, J=5,8 Гц, 1,9 Гц, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,97–2,93 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,87–2,82 (t, J=7,3 Гц, 2H).
72		466,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,44 (dd, J=2,0 Гц, 0,8 Гц, 1H), 8,25 (s, 2H), 8,18 (dd, J=7,5 Гц, 0,8 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,20 (dd, J=6,0 Гц, 2,2 Гц, 1H), 7,05 (dd, J=7,5 Гц, 2,1 Гц, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,94–2,89 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,83 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,80 (s, 3H).
73		490,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,74 (s, 1H), 7,31 (dd, J=8,5 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,16–7,09 (m, 2H), 6,92 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,65 (d, J=8,5 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,19–3,08 (m, 4H), 2,90–2,83 (m, 2H), 2,82–2,74 (m, 2H), 2,69–2,60 (m, 4H), 2,50 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,13 (t, J=7,2 Гц, 3H).
74		491,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,27 (s, 1H), 7,86–7,68 (m, 2H), 7,38 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,92–6,83 (m, 2H), 6,76–6,59 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,76–3,64 (m, 4H), 3,38–3,29 (m, 4H), 3,20 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,89–2,76 (m, 4H), 1,34 (t, J=7,0 Гц, 3H).

Сполу-ка	Структура	LC-MS (маса/заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
75		492,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,28 (s, 2H), 7,86 (d, J=5,9 Гц, 1H), 7,35 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,20 (t, J=1,4 Гц, 1H), 7,15 (dd, J=2,5 Гц, 1,3 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=5,9 Гц, 1,8 Гц, 1H), 6,62 (dd, J=2,4 Гц, 1,6 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,50–3,46 (m, 4H), 2,86 (m, 4H), 2,61–2,57 (m, 4H), 2,48 (q, J=7,3 Гц, 2H), 1,14 (t, J=7,2 Гц, 3H).
76		509,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,20 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,16–7,09 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,29 (dt, J=11,9 Гц, 2,0 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,22–3,17 (t, J=4,9 Гц, 4H), 2,84 (m, 4H), 2,62–2,58 (t, J=4,9 Гц, 4H), 2,47 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H).

## Приклад 8. Синтез сполук 77

## Сполука 77

5 4-((5-(2-Фтор-3-метокси-5-(метилкарбамоїл)фенетил)піримідин-2-іл)аміно)-2-метилпіридин-1-оксид



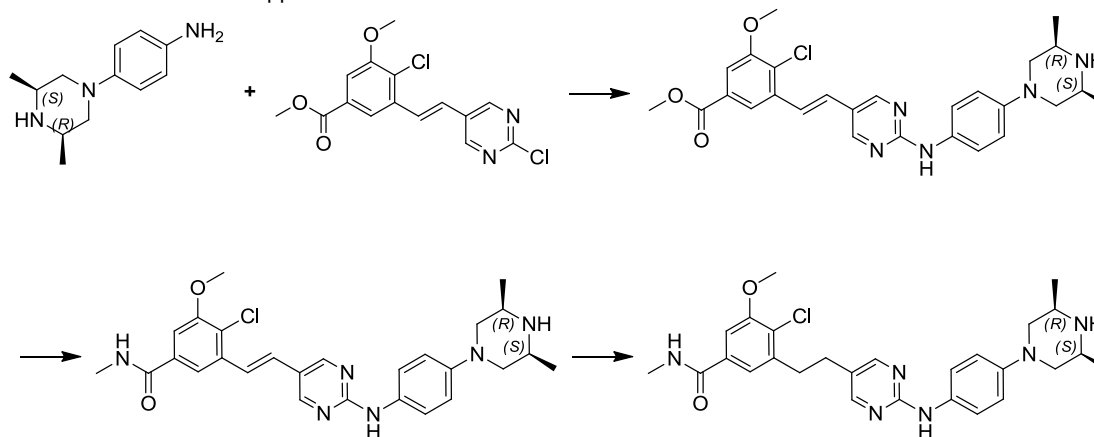
(A) 4-((5-(2-Фтор-3-метокси-5-(метилкарбамоїл)фенетил)піримідин-2-іл)аміно)-2-метилпіридин 1-оксид

10 До розчину 4-фтор-3-метокси-N-метил-5-(2-(2-((2-метилпіридин-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)бензаміду (18 мг, 0,046 ммоль) у DCM (6 мл) однією порцією додавали 3-хлорпероксибензойну кислоту (8 мг, 0,046 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 2 годин при 0 °C. Потім реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM та промивали 10 % водним розчином K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Після видалення сольвенту залишок очищали за допомогою PTLC (DCM/MeOH=20:1) з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (6,7 мг, 35,8% вихід). MS (маса/заряд): 412,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,30 (s, 2H), 8,12 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,89 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,80 (dd, J=7,3 Гц, 3,1 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=6,0 Гц, 2,1 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,97 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,91–2,85 (m, 5H), 2,49 (s, 3H).

## Приклад 9. Синтез сполук 78-103

## Сполука 78

20 4-Хлор-3-(2-(2-((4-((3S, 5R)-3,5-диметилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)етил)-5-метокси-N-метилбензамід



(A) Метил-4-хлор-3-((E)-2-(2-(4-((3S, 5R)-3,5-диметилпіперазин-1-іл)феніламіно)піримідин-5-

іл)вініл)-5-метоксибензоат

Суміш (Е)-метил-4-хлор-3-(2-(2-хлорпіримідин-5-іл)вініл)-5-метоксибензоату (150 мг, 0,442 ммоль), 4-((3S, 5R)-3,5-диметилпіперазин-1-іл)аніліну (109 мг, 0,531 ммоль) та TFA (0,1 мл, 1,326 ммоль) у пропан-2-олі (5 мл) перемішували при 150 °С протягом 1 години у мікрохвилях.

5 Отриману суміш концентрували, підвищували основність аміачною водою, очищали за допомогою ISCO (DCM/MeOH) з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (130 мг, 57,9 % вихід). MS (маса/заряд): 508,2 (M+H)<sup>+</sup>.

(В) 4-Хлор-3-((Е)-2-(2-(4-((3S, 5R)-3,5-диметилпіперазин-1-іл)феніламіно)піримідин-5-іл)вініл)-5-метокси-N-метилбензамід

10 Суміш метил-4-хлор-3-((Е)-2-(2-(4-((3S, 5R)-3,5-диметилпіперазин-1-іл)феніламіно)піримідин-5-іл)вініл)-5-метоксибензоату (250 мг, 0,492 ммоль) та метиламіну (6 мл, 35 % розчин у етанолі) перемішували при 145 °С протягом 22 хв. у мікрохвилях. Отриману суміш концентрували, очищали за допомогою ISCO (DCM/MeOH) з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (145 мг, 58,1 % вихід). MS (маса/заряд): 506,9 (M+H)<sup>+</sup>.

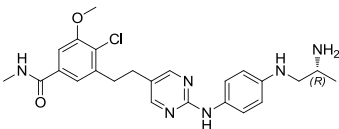
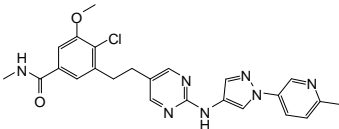
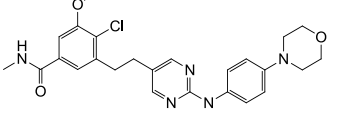
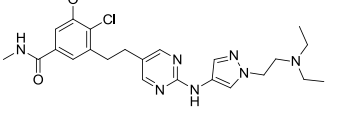
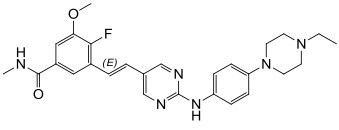
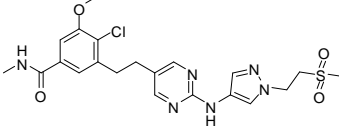
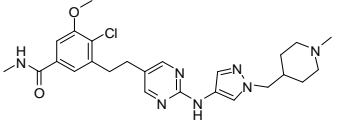
15 (С) 4-Хлор-3-(2-(2-(4-((3S, 5R)-3,5-диметилпіперазин-1-іл)феніламіно)піримідин-5-іл)етил)-5-метокси-N-метилбензамід

20 Суміш 4-хлор-3-((Е)-2-(2-(4-((3S, 5R)-3,5-диметилпіперазин-1-іл)феніламіно)піримідин-5-іл)вініл)-5-метокси-N-метилбензаміду (120 мг, 0,237 ммоль), 4-метилбензолсульфоногідрозиду (528 мг, 2,84 ммоль) та натрію ацетату (233 мг, 2,84 ммоль) у THF (6мл) та воді (6 мл) перемішували протягом ночі при 100 °С в атмосфері азоту. Отриману суміш концентрували. Залишок розподіляли між 2 N HCl (15 мл) та EA (15 мл). Потім водний шар регулювали до pH = 8 за допомогою 30 % NaOH та екстрагували за допомогою DCM (2\*15 мл). Об'єднані екстракти концентрували та залишок очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у H<sub>2</sub>O 0~100 %) з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (50 мг, 41,5 % вихід). MS (маса/заряд): 509,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,11 (s, 2H), 7,44 (d, J=9,1 Гц, 2H), 7,37 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,30 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,95 (d, J=9,1 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,53–3,44 (m, 2H), 3,10–2,99 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,82 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,25 (t, J=7,5 Гц, 2H), 1,16 (d, J=6,4 Гц, 6H).

30 Наступні сполуки одержували згідно з процедурами для сполуки 78 із застосуванням відповідних проміжних сполук та реагентів при відповідних умовах, що будуть відомі фахівцю в даній галузі.

Сполу-ка	Структура	LC-MS (маса/заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
79		401,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,17 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,09–3,02 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,86–2,80 (m, 2H).
80		411,8	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,89 (s, 1H), 8,45 (br, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,45 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,43 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,51 (d, J=8,7 Гц, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,02–2,96 (m, 2H), 2,80 (d, J=4,5 Гц, 3H), 2,78–2,73 (m, 2H).
81		412,8	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,07 (s, 1H), 8,44 (br, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,46–7,43 (m, 2H), 7,43–7,40 (m, 2H), 6,67 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,01–2,96 (m, 2H), 2,78 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,78–2,73 (m, 2H).
82		414,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,15 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,38 (q, J=6,5 Гц, 2H), 3,10–3,01 (m, 2H), 2,87–2,77 (m, 2H), 1,20 (t, J=6,8 Гц, 3H).

Сполу- ка	Структура	LC-MS (маса/заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
83		431,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,13 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4,16 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,04 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,81 (t, J=7,6 Гц, 2H).
84		433,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,13 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,26 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4,13 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,10 (t, J=6,9 Гц, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,79 (t, J=7,0 Гц, 2H), 1,43 (t, J=7,3 Гц, 3H).
85		436,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,38 (t, J=59,8 Гц, 1H), 7,37 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J=1,6 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,07 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,85 (t, J=7,6 Гц, 2H).
86		441,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,16 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,77–4,69 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,01 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,97 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,79 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,62–2,40 (m, 4H), 1,92–1,83 (m, 2H).
87		445,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,13 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,19–3,97 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,04 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,81 (d, J=7,0 Гц, 2H), 1,15 (d, J=5,2 Гц, 3H).
88		445,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,13 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,30 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4,14–4,06 (m, 1H), 4,05–3,96 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,05 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,82 (t, J=7,6 Гц, 2H), 1,15 (d, J=6,2 Гц, 3H).
89		458,9 460,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,15 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,12 (q, J=6,8 Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,12–3,02 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,81 (t, J=9,1 Гц, 2H), 1,43 (t, J=6,9 Гц, 3H).
90		463,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,86 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,93–7,80 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,23–7,16 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,09–2,98 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,87–2,77 (m, 2H).
91		464,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,22 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,51 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,38 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,06 (dd, J=9,0 Гц, 1,8 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,08 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,86 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,59 (s, 3H).

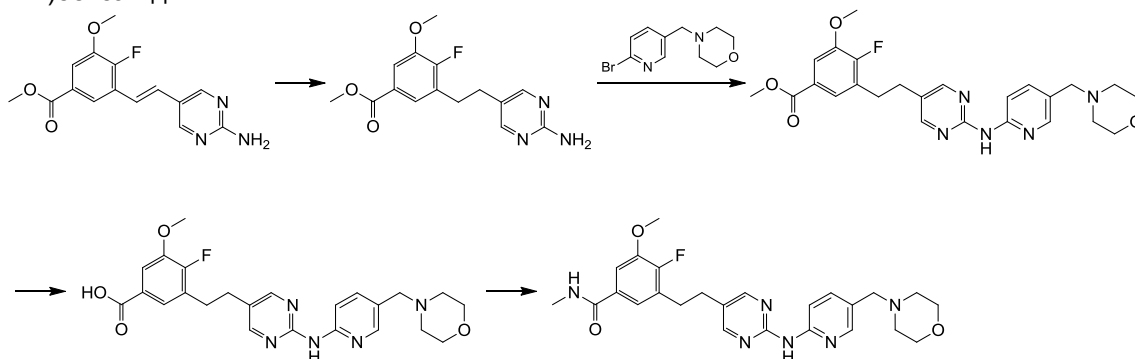
Сполу- ка	Структура	LC-MS (маса/заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
92		468,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,91 (s, 1H), 8,45 (br, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,44 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,42 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,52 (d, J=8,8 Гц, 2H), 5,20 (t, J=5,9 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,02–2,93 (m, 3H), 2,91–2,84 (m, 1H), 2,79 (d, J=4,5 Гц, 3H), 2,76–2,71 (m, 3H), 1,01 (d, J=6,3 Гц, 3H).
93		477,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,82 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,05 (d, J=6,9 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,40 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,08 (t, J=7,8 Гц, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,89–2,83 (m, 2H), 2,58 (s, 3H).
94		481,8	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,09 (s, 2H), 7,39 (d, J=7,5 Гц, 2H), 7,22 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,93 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,85 (s, 2H), 5,95 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,82–3,78 (m, 4H), 3,07–3,03 (m, 4H), 2,97–2,92 (m, 2H), 2,90 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,78–2,72 (m, 2H).
95		485,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,15 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,37 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,31 (d, J=1,8 Гц, 1H), 4,19 (t, J=7,0 Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,06 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,93–2,87 (m, 5H), 2,83 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,58 (q, J=7,1 Гц, 4H), 1,04 (t, J=7,1 Гц, 6H).
96		491,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,55 (s, 2H), 7,47 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,34 (dd, J=7,9 Гц, 1,9 Гц, 1H), 7,14 (d, J=16,6 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (d, J=16,5 Гц, 1H), 6,95 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,14 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,24–3,16 (m, 4H), 3,04 (d, J=4,9 Гц, 3H), 2,66–2,59 (m, 4H), 2,49 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,14 (t, J=7,2 Гц, 3H).
97		492,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,33 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,47 (t, J=6,9 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,64 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2,97 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,78–2,71 (m, 5H).
98		498,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,15 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,37 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,30 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4,07 (d, J=6,9 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,06 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,84 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,20–2,16 (m, 2H), 2,08–1,99 (m, 1H), 1,86–1,82 (m, 2H), 1,60–1,46 (m, 4H).

Сполу-ка	Структура	LC-MS (маса/заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
99		500,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,15 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,37 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,31 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4,12 (t, J=6,7 Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,05 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,82 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,55 (q, J=7,2 Гц, 4H), 2,51–2,42 (m, 2H), 2,06–1,93 (m, 2H), 1,01 (t, J=7,2 Гц, 6H).
100		511,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,16 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,37 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,31 (d, J=1,9 Гц, 1H), 3,98 (d, J=7,2 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,06 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,98–2,92 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,83 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,42 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,02–1,90 (m, 3H), 1,64–1,56 (m, 2H), 1,37–1,34 (m, 2H), 1,08 (t, J=7,4 Гц, 3H).
101		513,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,15 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,21 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,05 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,89–2,78 (m, 4H), 2,62–2,40 (m, 8H), 2,26 (s, 3H).
102		523,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,23 (s, 2H), 7,77 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,38–7,35 (m, 3H), 7,31 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,79–3,54 (m, 4H), 3,08 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,89–2,85 (m, 5H), 2,53–2,41 (m, 4H), 2,32 (s, 3H).
103		527,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,01 (s, 2H), 7,34 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,18 (d, J=6,2 Гц, 1H), 6,85 (d, J=8,6 Гц, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,43–3,32 (m, 2H), 3,02 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,96–2,87 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,70 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,15 (t, J=11,0 Гц, 2H), 1,05 (d, J=6,4 Гц, 6H).

Приклад 10. Синтез сполук 104-111

Сполука 104

5 4-Фтор-3-метокси-N-метил-5-(2-(2-((5-(морфолінометил)піридин-2-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)бензамід



(А) Метил-3-(2-(2-амінопіримідин-5-іл)етил)-4-фтор-5-метоксибензоат

10 До розчину (Е)-метил-3-(2-(2-амінопіримідин-5-іл)вініл)-4-фтор-5-метоксибензоату (0,26 г, 0,86 ммоль) у THF (40 мл) додавали Pd/C (10 %, 0,14 г). Суміш перемішували при 35 °C протягом 48 годин у водні (1 атм.). Суміш фільтрували та фільтрат концентрували. Потім

залишок очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у H<sub>2</sub>O 0~100 %) з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (0,11 г, 42,0 % вихід). MS (маса/заряд): 306,1 (M+H)<sup>+</sup>.

(В) Метил-4-фтор-3-метокси-5-(2-(2-((5-(морфолінометил)піридин-2-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)бензоат

Суміш метил-3-(2-(2-амінопіримідин-5-іл)етил)-4-фтор-5-метоксибензоату (0,09 г, 0,30 ммоль), 4-((6-бромпіридин-3-іл)метил)морфоліну (0,12 г, 0,47 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,20 г, 0,62 ммоль), паладію(II) ацетату (0,02 г, 0,089 ммоль) та ксантифосу (0,02 г, 0,035 ммоль) у діоксані (6 мл) нагрівали при 130 °C у мікрохвилях протягом 15 хв. Потім суміш концентрували та залишок очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у H<sub>2</sub>O 0~100 %) з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (0,06 г, 42,3 % вихід). MS (маса/заряд): 482,3 (M+H)<sup>+</sup>.

(С) 4-Фтор-3-метокси-5-(2-(2-((5-(морфолінометил)піридин-2-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)бензойна кислота

Суміш метил-4-фтор-3-метокси-5-(2-(2-((5-(морфолінометил)піридин-2-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)бензоату (0,06 г, 0,12 ммоль) у THF (4 мл) та водному розчині LiOH (0,02 г у 1 мл H<sub>2</sub>O) перемішували при 40 °C протягом 2 годин. Потім реакційну суміш очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у H<sub>2</sub>O 0~100 %) з отриманням безпосередньо названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (0,042 г, 72,1 % вихід). MS (маса/заряд): 468,2 (M+H)<sup>+</sup>.

(D) 4-Фтор-3-метокси-N-метил-5-(2-(2-((5-(морфолінометил)піридин-2-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)бензамід

Суміш 4-фтор-3-метокси-5-(2-(2-((5-(морфолінометил)піридин-2-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)бензойної кислоти (0,042 г, 0,090 ммоль), метиламіну гідрохлориду (0,010 г, 0,15 ммоль), DIPEA (0,032 г, 0,25 ммоль) та HATU (0,070 г, 0,18 ммоль) у DMF (8 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 години. Потім реакційну суміш очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у H<sub>2</sub>O 0~100 %) з отриманням безпосередньо названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (0,015 г, 34,7 % вихід). MS (маса/заряд): 481,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,30 (s, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,42 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,30 (d, J=7,1 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,80–3,66 (m, 4H), 3,54–3,47 (m, 2H), 3,00 (t, J=9,1 Гц, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,91–2,82 (m, 2H), 2,57–2,40 (m, 4H).

Наступні сполуки одержували згідно з процедурами для сполуки 104 із застосуванням відповідних проміжних сполук та реагентів при відповідних умовах, що будуть відомі фахівцю в даній галузі.

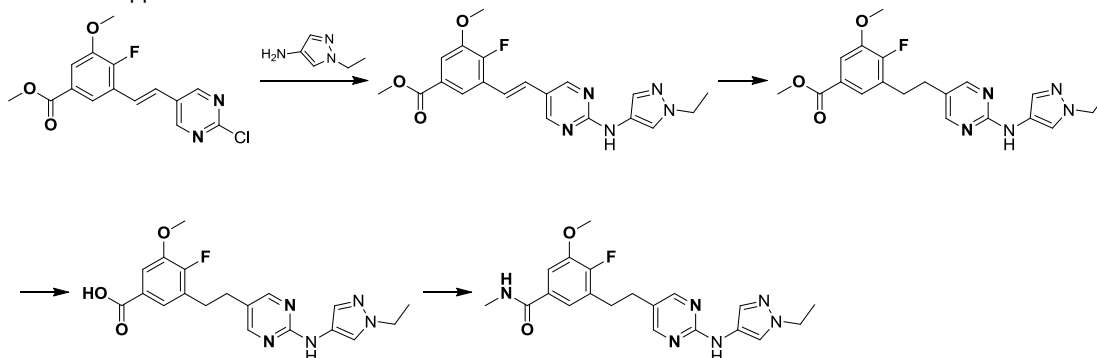
Сполука	Структура	LC-MS (маса/ заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
105		412,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,29 (s, 2H), 7,46 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=7,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,30 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=5,9 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,64 (dd, J=7,5 Гц, 2,4 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,97 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,87 (t, J=7,2 Гц, 2H).
106		421,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,72 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,25 (s, 2H), 7,69 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=9,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=7,7 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,06 (dd, J=5,9 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,06 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,98 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,96–2,93 (m, 2H), 2,86 (t, J=7,4 Гц, 2H).
107		422,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 9,74 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,27 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,41 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,29 (d, J=4,3 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,98 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,92–2,84 (m, 5H).

Сполука	Структура	LC-MS (маса/ заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
108		422,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,24 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 8,38 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,13 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,89 (dd, J=9,6 Гц, 1,8 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=7,9 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=7,9 Гц, 2,0 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,93 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,84 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,74 (d, J=4,5 Гц, 3H).
109		480,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,17 (s, 2H), 7,58 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,42 (dd, J=7,7 Гц, 2,2 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=5,9 Гц, 2,2 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,6 Гц, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,69 (t, J=4,5 Гц, 4H), 3,48 (s, 2H), 2,97 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,84 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,46 (t, J=4,5 Гц, 4H).
110		481,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,80 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,23–8,21 (m, 3H), 7,43–7,39 (m, 2H), 7,27 (dd, J=6,0 Гц, 2,1 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,75–3,72 (m, 4H), 2,97 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,85 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,70–2,65 (m, 4H).
111		493,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,18 (s, 2H), 7,63 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,43–7,41 (m, 1H), 7,30–7,26 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,14–3,06 (m, 4H), 2,97 (t, J=7,8 Гц, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,86–2,78 (m, 6H), 2,73 (s, 3H).

## Приклад 11. Синтез сполук 112-161

## Сполука 112

3-(2-(2-((1-Етил-1Н-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)-4-фтор-5-метокси-N-метилбензамід



(A) (Е)-Метил-3-(2-(2-((1-етил-1Н-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)вініл)-4-фтор-5-метоксибензоат

Суміш (Е)-метил-3-(2-(2-хлорпіримідин-5-іл)вініл)-4-фтор-5-метоксибензоату (150 мг, 0,46 ммоль), 1-етил-1Н-піразол-4-аміну (103 мг, 0,93 ммоль) та п-толуолсульфокислоти (79 мг, 0,46 ммоль) у пропан-2-олі (20 мл) перемішували при 150 °С у мікрохвилях протягом 40 хв. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску та залишок розподіляли між насиченим водним NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) та DCM (60 мл). Органічний шар концентрували та очищали за допомогою ISCO (DCM/ MeOH) з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (130 мг, 70,4 % вихід).

(B) Метил-3-(2-(2-((1-етил-1Н-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)-4-фтор-5-метоксибензоат

До розчину (Е)-метил-3-(2-(2-((1-етил-1Н-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл) вініл)-4-фтор-5-метоксибензоату (130 мг, 0,33 ммоль) у THF (30 мл) та MeOH (20 мл) додавали Pd/C (10 %, 100 мг). Суміш перемішували при 40 °С в атмосфері водню протягом 16 годин. Каталізатор

відфільтровували та фільтрат концентрували з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (130 мг, кількісний вихід). MS (маса/заряд): 400,0 (M+H)<sup>+</sup>.

(C) 3-(2-(2-((1-Етил-1Н-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)-4-фтор-5-метоксибензойна кислота

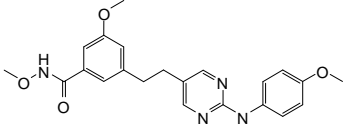
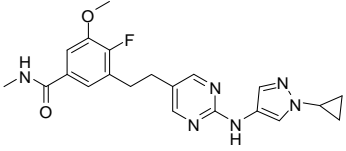
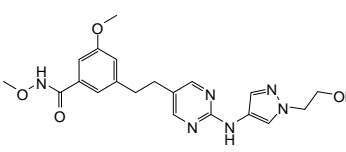
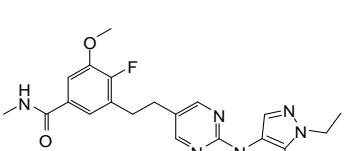
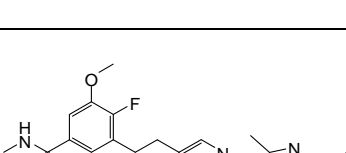
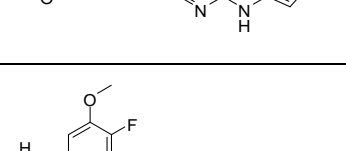
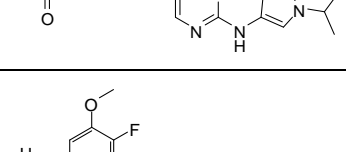
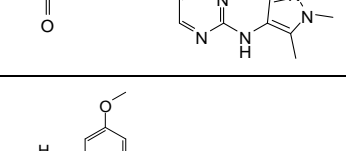
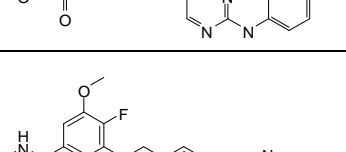
5 До розчину метил-3-(2-(2-((1-етил-1Н-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)-4-фтор-5-метоксибензоату (130 мг, 0,33 ммоль) у MeOH (10 мл) додавали водн. NaOH (66 мг, 1,65 ммоль у 4 мл H<sub>2</sub>O). Реакційну суміш перемішували при 40 °С протягом 3 годин. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску та залишок очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у H<sub>2</sub>O 0~100 %) з отриманням названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (100 мг, 79,7 % вихід). MS (маса/заряд): 386,0 (M+H)<sup>+</sup>.

10 (D) 3-(2-(2-((1-Етил-1Н-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)-4-фтор-5-метокси-N-метилбензамід

15 До розчину 3-(2-(2-((1-етил-1Н-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)-4-фтор-5-метоксибензойної кислоти (100 мг, 0,26 ммоль) у сухому DMF (4 мл) додавали DIPEA (10 крапель), HATU (296 мг, 0,78 ммоль) та метиламін гідрохлорид (52 мг, 0,78 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі середовища протягом 30 хв., а потім очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у H<sub>2</sub>O 0~100 %) з отриманням безпосередньо названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (78 мг, 75,4 % вихід). MS (маса/заряд): 399,1 (M+H)<sup>+</sup>.  
 20 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,12 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (dd, J=7,7 Гц, 1,9 Гц, 1H), 7,25 (dd, J=5,9 Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,11 (q, J=7,3 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,92 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,79 (t, J=7,5 Гц, 2H), 1,42 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Наступні сполуки одержували згідно з процедурами для сполуки 112 із застосуванням відповідних проміжних сполук та реагентів при відповідних умовах, що будуть відомі фахівцю в даній галузі.

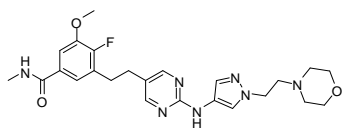
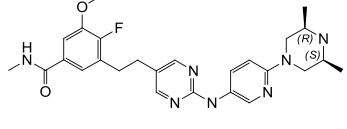
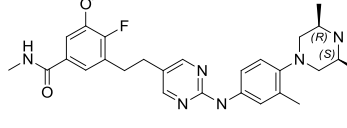
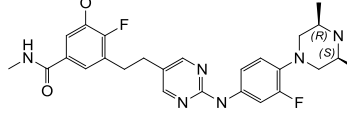
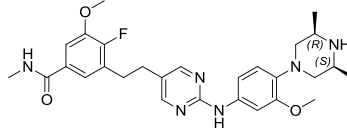
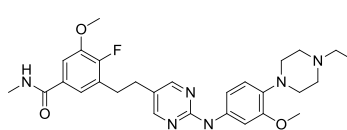
Сполука	Структура	LC-MS (маса/ заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
113		369,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,14 (s, 2H), 7,77 (s, 2H), 7,16–7,13 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 3,79–3,78 (m, 6H), 2,89–2,88 (m, 2H), 2,83–2,82 (m, 2H).
114		371,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,13 (s, 2H), 7,75 (s, 2H), 7,40 (dd, J=7,7 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=5,9 Гц, 2,0 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,93 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,80 (t, J=7,4 Гц, 2H).
115		384,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,76 (d, J=3,1 Гц, 2H), 7,39 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=7,8 Гц, 2,2 Гц, 1H), 7,30 (dd, J=8,6 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,24 (dd, J=6,0 Гц, 2,1 Гц, 1H), 6,56 (dd, J=8,5 Гц, 0,6 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,93–2,88 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,78 (t, J=7,5 Гц, 2H).
116		397,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,16 (s, 2H), 7,58 (dd, J=9,0 Гц, 4,8 Гц, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,05–6,95 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,94–2,87 (m, 2H), 2,86–2,79 (m, 2H).
117		399,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,02 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,38 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,24 (dd, J=5,9 Гц, 2,0 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,91 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,77 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,11 (s, 3H).

Сполука	Структура	LC-MS (маса/ заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
118		409,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,06 (s, 2H), 7,38 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,81 (d, J=7,9 Гц, 2H), 3,84–3,62 (m, 9H), 2,84 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,77 (t, J=6,2 Гц, 2H).
119		411,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,13 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (dd, J=7,7 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=6,0 Гц, 2,1 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,57–3,54 (m, 1H), 2,94 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,81 (t, J=7,3 Гц, 2H), 1,07–0,97 (m, 4H).
120		413,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,13 (s, 2H), 8,13 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,15–7,13 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 4,17 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,86 (t, J=5,3 Гц, 2H), 3,78 (s, 6H), 2,89–2,87 (m, 2H), 2,83–2,81 (m, 2H).
121		413,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,03 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,40 (dd, J=7,8 Гц, 1,9 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=5,9 Гц, 1,9 Гц, 1H), 4,10 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,93 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,79 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,38 (t, J=7,2 Гц, 3H).
122		413,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,07 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,40 (dd, J=7,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=5,9 Гц, 2,1 Гц, 1H), 4,07 (q, J=7,3 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,94 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,80 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,42 (t, J=7,3 Гц, 3H).
123		413,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,11 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,25 (d, J=4,7 Гц, 1H), 4,50–4,36 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,92 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,78 (t, J=7,1 Гц, 2H), 1,45 (d, J=6,5 Гц, 6H).
124		413,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,99 (s, 2H), 7,39 (dd, J=7,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,23 (dd, J=5,9 Гц, 2,0 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,91 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,78 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).
125		413,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,15 (s, 2H), 7,56 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,21 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,92–2,85 (m, 2H), 2,85–2,78 (m, 2H).
126		415,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,15 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,43 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,30 (d, J=4,4 Гц, 1H), 4,20 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,90–3,88 (m, 2H), 2,97–2,95 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,84 (t, J=7,2 Гц, 2H).

Сполука	Структура	LC-MS (маса/ заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
127		414,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,15 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,13 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,04 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,81 (t, J=7,6 Гц, 2H), 1,45 (t, J=7,2 Гц, 3H).
128		421,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,41 (dd, J=7,6 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,38 (t, J=60,0 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=6,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,96 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,84 (t, J=7,3 Гц, 2H).
129		426,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,14 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,40 (dd, J=7,7 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=6,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 5,53–5,44 (m, 1H), 5,05–4,98 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 2,94 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,80 (d, J=7,3 Гц, 2H).
130		427,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,13 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,39 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=6,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,87 (d, J=7,2 Гц, 2H), 2,93 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,80 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,19–2,09 (m, 1H), 0,89 (d, J=6,8 Гц, 6H).
131		426,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,14 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,36 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,29 (d, J=1,9 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,57–3,55 (m, 1H), 3,04 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,81 (t, J=7,6 Гц, 2H), 1,07–0,97 (m, 4H).
132		429,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,12 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,39 (dd, J=7,8 Гц, 1,9 Гц, 1H), 7,25 (dd, J=5,9 Гц, 1,9 Гц, 1H), 4,22 (t, J=5,3 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (t, J=5,3 Гц, 2H), 2,92 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,79 (t, J=7,4 Гц, 2H).
133		429,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,14 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,49–4,41 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,05 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,81 (t, J=7,7 Гц, 2H), 1,47 (d, J=6,7 Гц, 6H).
134		439,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,34 (s, 1H), 8,38–8,32 (m, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,58 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,41 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,37 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,36 (s, 2H), 2,88 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,78–2,72 (m, 5H).
135		439,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,12 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,39 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,26 (d, J=4,0 Гц, 1H), 4,67–4,60 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,93 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,80 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,21–2,09 (m, 2H), 2,02–1,80 (m, 4H), 1,73–1,70 (m, 2H).

Сполука	Структура	LC-MS (маса/ заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
136		440,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,13 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=5,9 Гц, 2,1 Гц, 1H), 5,02-4,94 (m, 1H), 4,15-4,07 (m, 1H), 4,00 (d, J=4,8 Гц, 2H), 3,94-3,84 (m, 4H), 2,94 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,81 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,50-2,41 (m, 1H), 2,35-2,26 (m, 1H).
137		441,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,13 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=6,0 Гц, 2,1 Гц, 1H), 5,00-4,93 (m, 1H), 4,14-4,05 (m, 1H), 4,00 (d, J=4,8 Гц, 2H), 3,92-3,85 (m, 4H), 2,94 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,81 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,51-2,40 (m, 1H), 2,35-2,23 (m, 1H).
138		442,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,13 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=6,0 Гц, 2,1 Гц, 1H), 4,24 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,93 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,90-2,85 (m, 5H), 2,81 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,34 (s, 6H).
139		443,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,12 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,18-4,12 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,33-3,31 (m, 5H), 2,92-2,90 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,82-2,74 (m, 2H), 2,07-2,01 (m, 2H).
140		444,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,15 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J=1,8 Гц, 1H), 4,23 (t, J=5,3 Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,71 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,05 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,82 (t, J=7,7 Гц, 2H).
141		448,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,95 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,42 (d, J=4,3 Гц, 1H), 8,21 (s, 2H), 8,13 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,51 (dd, J=8,3 Гц, 4,8 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=7,7 Гц, 1,9 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=5,9 Гц, 2,0 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,98-2,91 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,83 (t, J=7,4 Гц, 2H).
142		448,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,81 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (dd, J=8,6 Гц, 2,7 Гц, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,51 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=7,9 Гц, 1,9 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=6,0 Гц, 1,9 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,01-2,95 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,89-2,84 (m, 2H), 1,74 (s, 6H).
143		448,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,20 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,51 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=7,6 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=6,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,05 (dd, J=9,0 Гц, 1,7 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,97 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,85 (t, J=7,1 Гц, 3H), 2,59 (s, 3H).

Сполука	Структура	LC-MS (маса/ заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
144		454,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,15 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=6,0 Гц, 2,1 Гц, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 4,12-4,02 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,62-3,52 (m, 2H), 2,95 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,82 (t, J=7,4 Гц, 3H), 2,08–1,98 (m, 4H).
145		455,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,13 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (dd, J=7,7 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=5,9 Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,70 (d, J=6,1 Гц, 2H), 4,34 (d, J=6,1 Гц, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,94 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,81 (t, J=7,4 Гц, 2H), 1,23 (s, 3H).
146		456,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,13 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=6,0 Гц, 2,1 Гц, 1H), 4,23 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,13–3,06 (m, 2H), 2,94 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,85–2,83 (m, 6H), 2,82–2,79 (m, 2H), 2,28–2,20 (m, 2H).
147		462,4	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,82 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 8,06 (s, J=7,2 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,01–2,94 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,87–2,79 (m, 2H), 2,57 (s, 3H).
148		468,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,12 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,39 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,26 (d, J=4,8 Гц, 1H), 4,23 (t, J=6,9 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,98–2,88 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,80 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2,60–2,50 (m, 4H), 1,84–1,72 (m, 4H).
149		469,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,14 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=5,9 Гц, 2,1 Гц, 1H), 4,24–4,13 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,97–2,89 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,82 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,58 (q, J=7,2 Гц, 4H), 1,04 (t, J=7,2 Гц, 6H).
150		482,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,14 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,41 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=5,9 Гц, 2,1 Гц, 1H), 3,98 (d, J=7,2 Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,95 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,81 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,02–1,93 (m, 2H), 1,93–1,82 (m, 1H), 1,60–1,53 (m, 2H), 1,37–1,28 (m, 4H).
151		482,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,05 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,18 (d, J=4,1 Гц, 1H), 4,07 (t, J=6,7 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,86 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,73 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,66–2,54 (m, 4H), 2,54–2,45 (m, 2H), 2,05–1,95 (m, 2H), 1,83–1,69 (m, 4H).

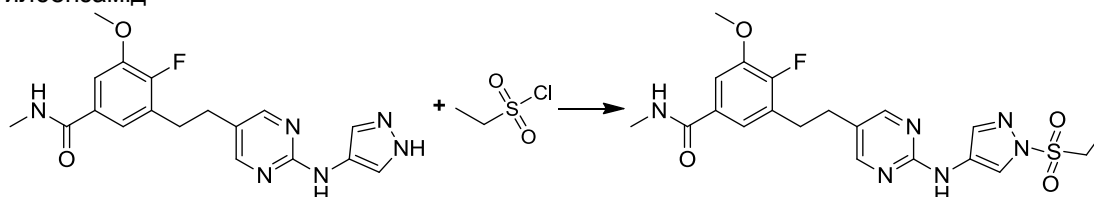
Сполука	Структура	LC-MS (маса/ заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
152		484,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,11 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=6,0 Гц, 2,1 Гц, 1H), 4,21 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,68–3,58 (m, 4H), 2,93 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,82–2,78 (m, 2H), 2,77–2,75 (m, 2H), 2,49–2,43 (m, 4H).
153		494,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,30 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,82 (dd, J=9,1 Гц, 2,7 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=5,9 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,82 (d, J=9,1 Гц, 1H), 4,12–4,02 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,02–2,95 (m, 2H), 2,93 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,80 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,43 (dd, J=12,6 Гц, 11,0 Гц, 2H), 1,18 (d, J=6,4 Гц, 6H).
154		506,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,11 (s, 2H), 7,40 (dd, J=7,7 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,37–7,32 (m, 2H), 7,26 (dd, J=6,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,95 (d, J=9,3 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,07–2,98 (m, 2H), 2,97–2,89 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,81 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,28 (t, J=11,0 Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,10 (d, J=6,4 Гц, 6H).
155		510,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,15 (s, 2H), 7,57 (dd, J=15,0 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=7,7 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=5,9 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,20 (dd, J=8,7 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,93 (t, J=9,2 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,24–3,16 (m, 2H), 3,08–2,98 (m, 2H), 2,94 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,81 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,29 (t, J=10,9 Гц, 2H), 1,10 (d, J=6,4 Гц, 6H).
156		523,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,13 (s, 2H), 7,39 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,33 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=5,9 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,09 (dd, J=8,6 Гц, 2,3 Гц, 1H), 6,87 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,25–3,18 (m, 2H), 3,08–3,00 (m, 2H), 2,93 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,80 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,21–2,15 (m, 2H), 1,08 (d, J=6,4 Гц, 6H).
157		523,4	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,13 (s, 2H), 7,39 (dd, J=7,4 Гц, 1,5 Гц, 1H), 7,33 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,25 (dd, J=5,9 Гц, 1,9 Гц, 1H), 7,08 (dd, J=8,6 Гц, 2,1 Гц, 1H), 6,90 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,09–2,99 (m, 4H), 2,94 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,80 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,69–2,57 (m, 4H), 2,48 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Сполука	Структура	LC-MS (маса/ заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
158		524,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,30 (dd, J=2,8 Гц, 0,5 Гц, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,82 (dd, J=9,1 Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,37 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,30 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,81 (dd, J=9,1 Гц, 0,5 Гц, 1H), 4,02–3,96 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,07–3,03 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,83 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,65–2,59 (m, 2H), 2,40–2,33 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,19 (d, J=6,3 Гц, 6H).
159		538,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,29 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,81 (dd, J=9,1 Гц, 2,6 Гц, 1H), 7,37 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,30 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,80 (d, J=9,1 Гц, 1H), 3,95–4,01 (m, 2H), 3,05 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,99 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,82 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,79–2,71 (m, 2H), 2,63–2,54 (m, 2H), 1,17 (d, J=6,3 Гц, 6H), 0,96 (t, J=7,2 Гц, 3H).
160		539,6	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,13 (s, 2H), 7,36–7,31 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,09 (dd, J=8,5 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,87 (dd, J=8,5 Гц, 1,1 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,23–3,19 (m, 2H), 3,07–2,98 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,79 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,19–2,15 (m, 2H), 1,07 (d, J=7,3 Гц, 6H).
161		539,6	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,15 (s, 2H), 7,36–7,35 (m, 2H), 7,29 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,10 (dd, J=8,5 Гц, 2,1 Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,07–3,03 (m, 6H), 2,88 (s, 3H), 2,82 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,72–2,68 (m, 4H), 2,54 (q, J=7,0 Гц, 2H), 1,14 (t, J=7,2 Гц, 3H).

## Приклад 12. Синтез сполуки 162

## Сполука 162

3-(2-(2-((1-(Етилсульфоніл)-1H-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)-4-фтор-5-метокси-N-метилбензамід



(А) 3-(2-(2-((1-(Етилсульфоніл)-1H-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)-4-фтор-5-метокси-N-метилбензамід

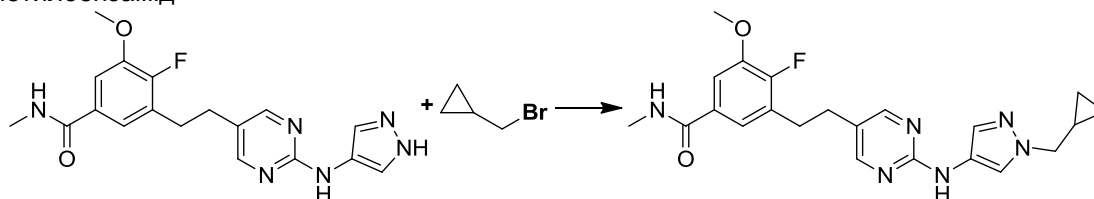
До розчину 3-(2-(2-((1H-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)-4-фтор-5-метокси-N-метилбензаміду (80,0 мг, 0,22 ммоль) у THF/DMF (1 мл, 1:1 об.) краплями додавали KHMDS (0,43 мл, 0,22 ммоль, 0,5 М у толуолі) з охолодженням у бані з льодяною водою. Після додавання суміш перемішували ще 2 хв. Потім до суміші краплями додавали етансульфонілхлорид (28 мг, 0,22 ммоль) при тій самій температурі. Після додавання суміш перемішували ще 2 хв., а потім гасили водою (0,5 мл). Отриману суміш екстрагували за допомогою DCM (5 мл). Органічний шар концентрували in vacuo та залишок очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у H<sub>2</sub>O 0-100 %) з отриманням названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (7,8 мг, 7,8 % вихід). MS (маса/заряд): 426,9 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,41 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=6,0 Гц, 2,1 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,51 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,97 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,85 (t, J=7,4 Гц,

2H), 1,20 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Приклад 13. Синтез сполук 163-166

Сполука 163

3-(2-(2-((1-(Циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)-4-фтор-5-метокси-N-метилбензамід



(A) 3-(2-(2-((1-(Циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)-4-фтор-5-метокси-N-метилбензамід

До розчину 3-(2-(2-((1H-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)-4-фтор-5-метокси-N-метилбензаміду (106 мг, 0,29 ммоль) та (бромметил)циклопропану (77 мг, 0,57 ммоль) у DMF (10 мл) додавали Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (280 мг, 0,86 ммоль). Суміш перемішували при 80 °С протягом ночі. Потім суміш розділяли між ЕА та водою. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним натрію сульфатом та концентрували. Залишок очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у DCM 0~10 %) з отриманням названої сполуки у вигляді грязно-білої твердої речовини (34 мг, 28,0 % вихід). MS (маса/заряд): 425,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,13 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=5,9 Гц, 2,0 Гц, 1H), 3,93 (d, J=7,1 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,94 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,80 (t, J=7,4 Гц, 2H), 1,28–1,26 (m, 1H), 0,62–0,56 (m, 2H), 0,41–0,34 (m, 2H).

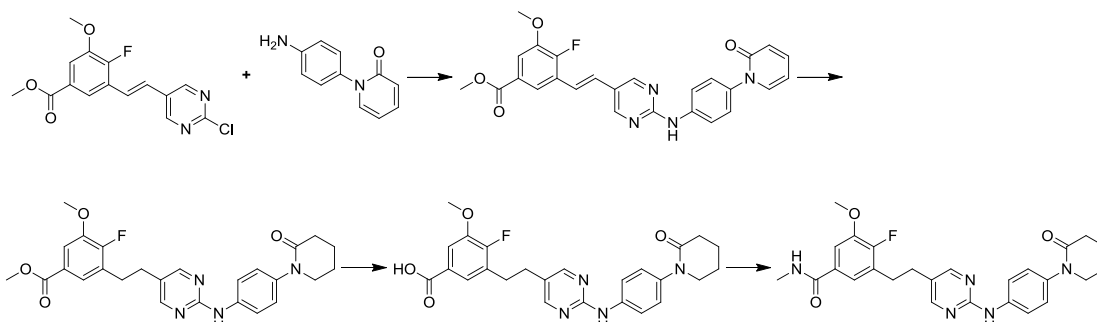
Наступні сполуки одержували згідно з процедурами для сполуки 163 із застосуванням відповідних проміжних сполук та реагентів при відповідних умовах, що будуть відомі фахівцю в даній галузі.

Сполука	Структура	LC-MS (маса/заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
164		462,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,50 (d, J=4,9 Гц, 1H), 8,13 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,77 (td, J=7,8 Гц, 1,7 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,39 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=6,9 Гц, 5,3 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=5,9 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,05 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,93 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,80 (t, J=7,4 Гц, 2H).
165		482,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,15 (s, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,34 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,58–3,43 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 2,93–2,87 (m, 2H), 2,85–2,77 (m, 2H), 2,04–1,98 (m, 2H), 1,90–1,84 (m, 2H).
166		511,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,29–7,95 (m, 2H), 7,66–7,45 (m, 1H), 7,33 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,04–6,96 (m, 1H), 6,32–6,09 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,70–3,63 (m, 2H), 3,61–3,55 (m, 2H), 2,97 (d, J=3,7 Гц, 3H), 2,92 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,85–2,75 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,48–2,37 (m, 4H), 2,35–2,29 (m, 3H).

Приклад 14. Синтез сполуки 167

Сполука 167

4-Фтор-3-метокси-N-метил-5-(2-(2-((4-(2-оксопіперидин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)етил)бензамід



(A) (E)-Метил-4-фтор-3-метокси-5-(2-(2-((4-(2-оксопіридин-1(2H)-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)вініл)бензоат

Суміш 1-(4-амінофеніл)піридин-2(1H)-ону (138 мг, 0,74 ммоль), (E)-метил-3-(2-(2-хлорпіримідин-5-іл)вініл)-4-фтор-5-метоксибензоату (120 мг, 0,37 ммоль) та 4-метилбензолсульфокислоти гідрату (71 мг, 0,37 ммоль) у пропан-2-олі (4 мл) перемішували при 140 °C протягом 1 години у мікрохвилях. Суміш фільтрували та відфільтрований матеріал промивали пропан-2-олом (3\*10 мл). Тверду речовину сушили при зниженому тиску при 50 °C протягом 20 хв. з отриманням бажаної сполуки у вигляді сірої твердої речовини (150 мг, 85,4 % вихід). MS (маса/заряд): 473,1 (M+H)<sup>+</sup>.

(B) Метил-4-фтор-3-метокси-5-(2-(2-((4-(2-оксопіридин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)етил)бензоат

До розчину (E)-метил-4-фтор-3-метокси-5-(2-(2-((4-(2-оксопіридин-1(2H)-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)вініл)бензоату (150 мг, 0,32 ммоль) у змішаному сольвенті THF/MeOH (20 мл/20 мл) додавали Pd/C (10 %, 100 мг). Суміш продували воднем та перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню. Каталізатор відфільтровували крізь целіт та фільтрат концентрували з отриманням світло-жовтого масла (152 мг, кількісний вихід). MS (маса/заряд): 479,1 (M+H)<sup>+</sup>.

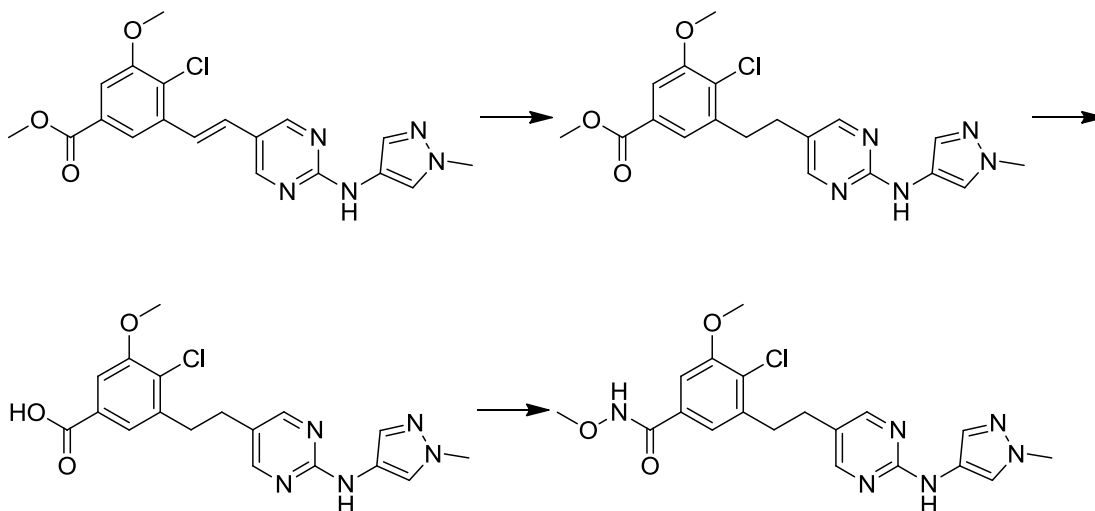
(C) 4-Фтор-3-метокси-N-метил-5-(2-(2-((4-(2-оксопіридин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)етил)бензамід

До розчину метил-4-фтор-3-метокси-5-(2-(2-((4-(2-оксопіридин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)етил)бензоату (152 мг, 0,32 ммоль) у MeOH (20 мл) додавали водний NaOH (2 N, 3 мл, 6 ммоль). Потім суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Після концентрації залишок регулювали до pH < 2 концентрованою HCl. Потім суміш концентрували з отриманням коричневої твердої речовини, яку суспендували у DMF (10 мл), а потім додавали метанаміну гідрохлорид (43 мг, 0,64 ммоль), HATU (183 мг, 0,48 ммоль) та DIPEA (165 мг, 1,28 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, а потім розподіляли між EA та водою. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним натрію сульфатом та концентрували. Залишок очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у H<sub>2</sub>O 0~100 %) з отриманням названої сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини (29,1 мг, 19,2 % вихід). MS (маса/заряд): 478,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,17 (s, 2H), 7,68 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,42–7,37 (m, 1H), 7,29–7,24 (m, 1H), 7,14 (d, J=8,7 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,65–3,62 (m, 2H), 2,97–2,93 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,85–2,80 (m, 2H), 2,51–2,46 (m, 2H), 1,97–1,92 (m, 4H).

Приклад 15. Синтез сполуки 168-178

Сполука 168

4-Хлор-N, 3-диметокси-5-(2-(2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)бензамід



(A) Метил-4-хлор-3-метокси-5-(2-(2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)бензоат

Суміш (Е)-метил 4-хлор-3-метокси-5-(2-(2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)вініл)бензоату (0,25 г, 0,63 ммоль), 4-метилбензолсульфогідразиду (1,2 г, 6,4 ммоль) та натрію ацетату (0,53 г, 6,5 ммоль) у THF (15 мл) та H<sub>2</sub>O (10 мл) нагрівали при 100 °C протягом 20 годин в азоті. Потім леткі речовини видаляли при зниженому тиску та залишок очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у H<sub>2</sub>O 0~100 %) з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (0,12 г, 47,8 % вихід). MS (маса/заряд): 402,3 (M+H)<sup>+</sup>.

(B) 4-Хлор-3-метокси-5-(2-(2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)бензойна кислота

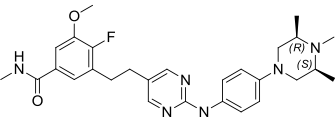
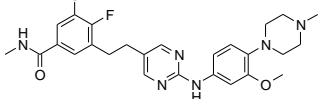
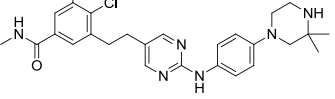
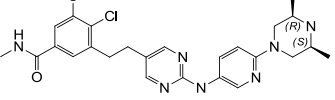
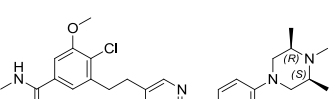
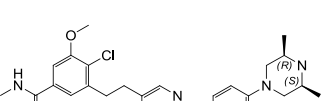
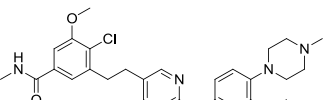
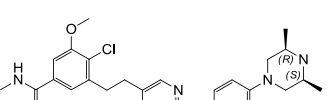
Розчин метил-4-хлор-3-метокси-5-(2-(2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)бензоату (0,12 г, 0,30 ммоль) у THF (3 мл) та MeOH (2 мл) змішували з водним розчином NaOH (0,20 г NaOH у 1 мл H<sub>2</sub>O). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, а потім очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у H<sub>2</sub>O 0~100 %) з отриманням безпосередньо названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,075 г, 64,8 % вихід). MS (маса/заряд): 388,3 (M+H)<sup>+</sup>.

(C) 4-Хлор-N, 3-диметокси-5-(2-(2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)бензамід

Суміш 4-хлор-3-метокси-5-(2-(2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)бензойної кислоти (0,025 г, 0,065 ммоль), метоксиламіну гідрохлориду (0,012 г, 0,14 ммоль), DIPEA (0,030 г, 0,23 ммоль) та HATU (0,035 г, 0,092 ммоль) у DMF (4 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Потім реакційну суміш очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у H<sub>2</sub>O 0~100 %) з отриманням безпосередньо названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (0,022 г, 81,9 % вихід). MS (маса/заряд): 417,4 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,17 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,31 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J=1,6 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,06 (t, J=7,7 Гц, 2H), 2,83 (t, J=7,7 Гц, 2H).

Наступну сполуку одержували згідно з процедурами для сполуки 168 із застосуванням відповідних проміжних сполук та реагентів при відповідних умовах, що будуть відомі фахівцю в даній галузі.

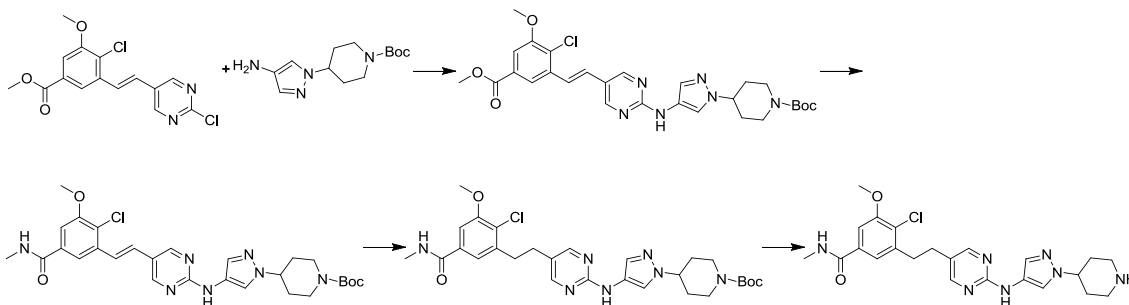
Сполу-ка	Структура	LC-MS (маса/заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
169		427,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,13 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,03 (t, J=9,4 Гц, 2H), 2,91–2,83 (m, 1H), 2,83–2,75 (m, 2H), 0,86–0,70 (m, 2H), 0,70–0,51 (m, 2H).
170		480,8	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,10 (s, 2H), 7,43 (d, J=7,3 Гц, 2H), 7,37–7,34 (m, 1H), 7,30–7,26 (m, 1H), 6,93 (d, J=7,3 Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,09–3,01 (m, 6H), 3,00–2,94 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,81 (t, J=7,4 Гц, 2H).

Сполу-ка	Структура	LC-MS (маса/заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
171		506,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,09 (s, 2H), 7,45–7,37 (m, 3H), 7,26 (dd, J=5,9 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,95–6,88 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,44 (d, J=10,3 Гц, 2H), 2,93 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,80 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,52–2,41 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,17 (d, J=5,8 Гц, 6H).
172		509,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,12 (s, 2H), 7,44–7,36 (m, 1H), 7,33 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,25 (d, J=4,1 Гц, 1H), 7,08 (dd, J=8,5 Гц, 2,1 Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,03–2,99 (m, 4H), 2,93 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,80 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,65–2,61 (m, 4H), 2,32 (s, 3H).
173		508,8	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,09 (s, 2H), 7,39 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,87 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,06–2,95 (m, 6H), 2,88 (s, 3H), 2,84–2,76 (m, 4H), 1,21 (s, 6H).
174		510,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,38 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,91 (dd, J=9,0 Гц, 2,7 Гц, 1H), 7,36 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,92 (d, J=9,1 Гц, 1H), 4,36 (dd, J=14,0 Гц, 2,4 Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,45–3,36 (m, 2H), 3,05 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,83 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,75 (dd, J=13,9 Гц, 11,4 Гц, 2H), 1,37 (d, J=6,6 Гц, 6H).
175		522,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,10 (s, 2H), 7,45–7,40 (m, 2H), 7,36 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,28 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,94–6,88 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,46–3,40 (m, 2H), 3,03 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,80 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,51–2,40 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,17 (d, J=5,9 Гц, 6H).
176		523,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,12 (s, 2H), 7,37–7,32 (m, 3H), 7,30–7,28 (m, 1H), 6,95 (d, J=9,3 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,07–3,01 (m, 4H), 2,94–2,89 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,81 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,28 (t, J=10,9 Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,09 (d, J=6,5 Гц, 6H).
177		525,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,14 (s, 2H), 7,39–7,31 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,08 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,89 (d, J=8,5 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,10–2,98 (m, 6H), 2,88 (s, 3H), 2,82 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,63–2,59 (m, 4H), 2,32 (s, 3H).
178		527,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,16 (s, 2H), 7,57 (d, J=14,2 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,19 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,93 (t, J=9,1 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,20 (d, J=11,0 Гц, 2H), 3,09–2,95 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,82 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2,28 (t, J=10,7 Гц, 2H), 1,10 (d, J=6,1 Гц, 6H).

Приклад 16. Синтез сполуки 179

Сполука 179

5 4-Хлор-3-метокси-N-метил-5-(2-(2-((1-(піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)бензамід



(A) Трет-бутил-4-(4-((5-(2-хлор-3-метокси-5-(метилкарбамоїл)фенетил)-піримідин-2-іл)аміно)-1Н-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат

Названу сполуку одержували згідно з процедурами прикладу 9 із застосуванням відповідних проміжних сполук та реагентів.

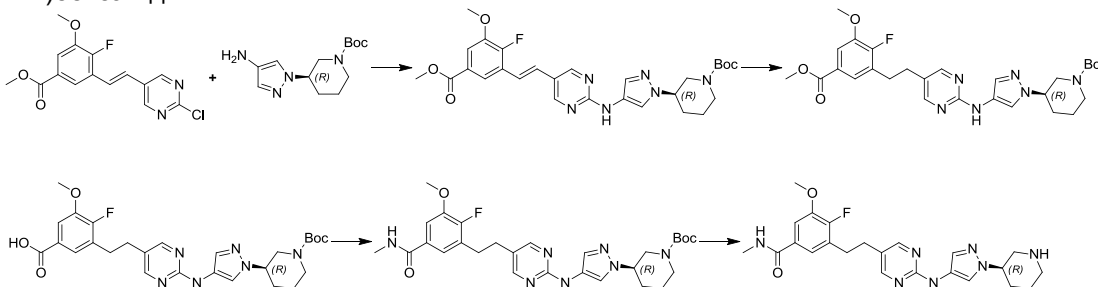
(B) 4-Хлор-3-метокси-N-метил-5-(2-(2-((1-(піперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)бензамід

Суміш трет-бутил-4-(4-((5-(2-хлор-3-метокси-5-(метилкарбамоїл)-фенетил)-піримідин-2-іл)аміно)-1Н-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (80 мг, 0,15 ммоль) у MeOH (2 мл) обробляли 5 краплями конц. хлористоводневої кислоти. Суміш концентрували in vacuo (45 °C водяній бані) та залишок поміщали до водн. NaHCO<sub>3</sub> (5 мл) та екстрагували за допомогою DCM (2\*10 мл). Органічні шари об'єднували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у H<sub>2</sub>O 0-100 %) з отриманням названої сполуки (46 мг, 69,7 % вихід). MS (маса/заряд): 470,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,14 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,36 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,30 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4,52-4,43 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,59-3,50 (m, 2H), 3,23-3,13 (m, 2H), 3,05 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,83 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,33-2,17 (m, 4H).

Приклад 17. Синтез сполук 180-185

Сполука 180

(R)-4-Фтор-3-метокси-N-метил-5-(2-(2-((1-(піперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)бензамід



(A) (R)-Трет-бутил-3-(4-((5-(2-фтор-3-метокси-5-(метилкарбамоїл)фенетил)піримідин-2-іл)аміно)-1Н-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат

Названу сполуку одержували згідно з процедурами прикладу 11 із застосуванням відповідних проміжних сполук та реагентів.

(B) (R)-4-Фтор-3-метокси-N-метил-5-(2-(2-((1-(піперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)бензамід

Суміш (R)-трет-бутил-3-(4-((5-(2-фтор-3-метокси-5-(метилкарбамоїл)фенетил)піримідин-2-іл)аміно)-1Н-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (160 мг, 0,29 ммоль) у MeOH (2 мл) обробляли 6 краплями конц. хлористоводневої кислоти. Суміш концентрували in vacuo (40 °C водяній бані) та залишок поміщали до водн. NaHCO<sub>3</sub> (5 мл) та екстрагували за допомогою DCM (2\*10 мл). Органічні шари об'єднували та концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у H<sub>2</sub>O 0-100 %) з отриманням названої сполуки (87,0 мг, 66,4 % вихід). MS (маса/заряд): 454,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,12 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,39 (dd, J=7,8 Гц, 2,2 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=6,0 Гц, 2,1 Гц, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,25-3,18 (m, 1H), 2,95-2,90 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,83-2,78 (m, 3H), 2,62-2,57 (m, 1H), 2,17-2,16 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,84-1,79 (m, 1H), 1,64-1,59 (m, 1H).

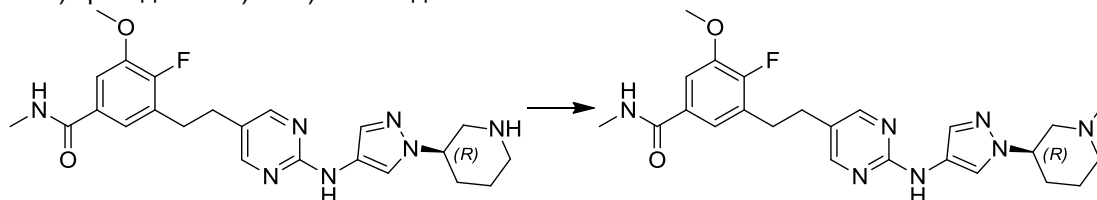
Наступні сполуки одержували згідно з процедурами для сполуки 180 із застосуванням відповідних проміжних сполук та реагентів при відповідних умовах, що будуть відомі фахівцю в даній галузі.

Сполука	Структура	LC-MS (маса/заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
181		426,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,13 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39 (dd, J=7,7 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=5,9 Гц, 2,0 Гц, 1H), 5,28–5,08 (m, 1H), 4,10–3,99 (m, 2H), 3,92–3,87 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,93 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,80 (t, J=7,4 Гц, 2H).
182		439,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,13 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=6,0 Гц, 2,1 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,24–3,09 (m, 4H), 2,99–2,95 (m, 1H), 2,95 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,81 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,36–2,26 (m, 1H), 2,22–2,11 (m, 1H).
183		439,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,12 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,39 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=6,0 Гц, 2,1 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,25–3,11 (m, 4H), 3,00–2,95 (m, 1H), 2,93 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,80 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,35–2,25 (m, 1H), 2,21–2,10 (m, 1H).
184		454,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,12 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,39 (dd, J=7,6 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=7,6 Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,19–4,12 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,25–3,20 (m, 1H), 2,93–2,91 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,82–2,80 (m, 3H), 2,61–2,58 (m, 1H), 2,18–2,16 (m, 1H), 2,00–1,90 (m, 1H), 1,90–1,79 (m, 1H), 1,65–1,59 (m, 1H).
185		454,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,12 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,39 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,26 (d, J=4,1 Гц, 1H), 4,26–4,12 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,18–3,09 (m, 2H), 2,92 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,79 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,75–2,64 (m, 2H), 2,11–1,99 (m, 2H), 1,94–1,80 (m, 2H).

## Приклад 18. Синтез сполук 186-199

## Сполука 186

5 (R)-4-Фтор-3-метокси-N-метил-5-(2-(2-((1-(1-метилпіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)бензамід

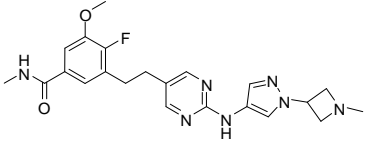
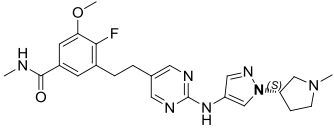
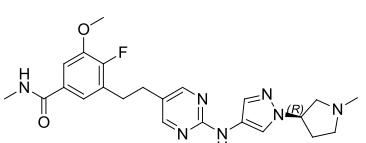
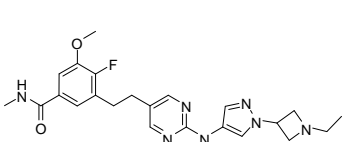
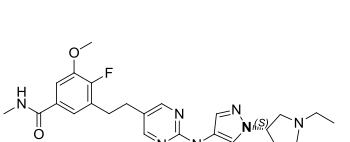


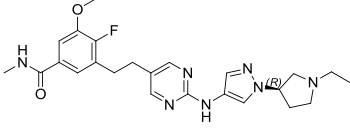
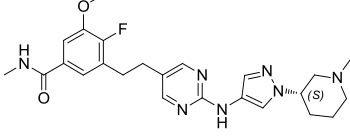
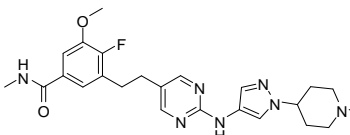
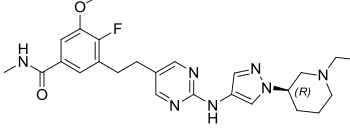
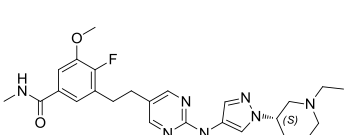
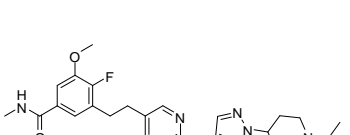
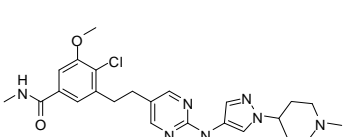
(A) (R)-4-Фтор-3-метокси-N-метил-5-(2-(2-((1-(1-метилпіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)бензамід

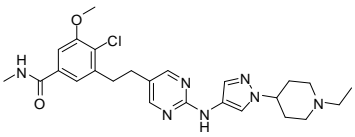
10 До суміші (R)-4-фтор-3-метокси-N-метил-5-(2-(2-((1-(піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)бензаміду (37,0 мг, 0,082 ммоль) та формальдегіду (37 %, 0,01 мл) у THF (5 мл) порціями додавали натрію триацетоксиборгідрид (52 мг, 0,25 ммоль) при

охолодженні у бані з льодяною водою. Потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Отриману суміш концентрували in vacuo. Залишок поміщали до водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 мл) та екстрагували за допомогою DCM (2\*10 мл). Органічні шари об'єднували та концентрували in vacuo. Залишок очищали за допомогою PTLC (DCM/MeOH=7: 1) з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (31,2 мг, 81,8 % вихід). MS (маса/заряд): 468,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,13 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (dd, J=7,8 Гц, 2,2 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=5,9 Гц, 2,1 Гц, 1H), 4,47–4,36 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,36–3,33 (m, 1H), 3,25–3,20 (m, 1H), 3,20–3,10 (m, 1H), 3,07–3,00 (m, 1H), 2,94 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,81 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,17–2,06 (m, 1H), 2,00–1,87 (m, 2H), 1,83–1,74 (m, 1H).

Наступні сполуки одержували згідно з процедурами для сполуки 186 із застосуванням відповідних проміжних сполук та реагентів при відповідних умовах, що будуть відомі фахівцю в даній галузі.

Сполу- ка	Структура	LC-MS (маса/ заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
187		440,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,13 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39 (dd, J=7,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=5,9 Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,95–4,89 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,84–3,78 (m, 2H), 3,59–3,50 (m, 2H), 2,92 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,80 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,43 (s, 3H).
188		454,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,14 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=6,0 Гц, 2,1 Гц, 1H), 4,90–4,89 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,11–3,04 (m, 1H), 2,95 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,92–2,86 (m, 5H), 2,82 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,77–2,71 (m, 1H), 2,52–2,45 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,27–2,16 (m, 1H).
189		454,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,14 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (dd, J=7,8 Гц, 2,2 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=6,0 Гц, 2,1 Гц, 1H), 4,90–4,87 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,09–3,03 (m, 1H), 2,95 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,92–2,85 (m, 5H), 2,82 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,76–2,69 (m, 1H), 2,52–2,44 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,25–2,15 (m, 1H).
190		454,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,13 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=5,9 Гц, 2,1 Гц, 1H), 4,98–4,90 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,82–3,75 (m, 2H), 3,52–3,45 (m, 2H), 2,92 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,79 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,63 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,01 (t, J=7,2 Гц, 3H).
191		468,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,15 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,29 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 5,01–4,98 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,49–3,48 (m, 2H), 3,36–3,35 (m, 2H), 3,15–3,12 (m, 2H), 2,96 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,83 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,54–2,45 (m, 1H), 2,31–2,19 (m, 1H), 1,23 (t, J=7,0 Гц, 3H).

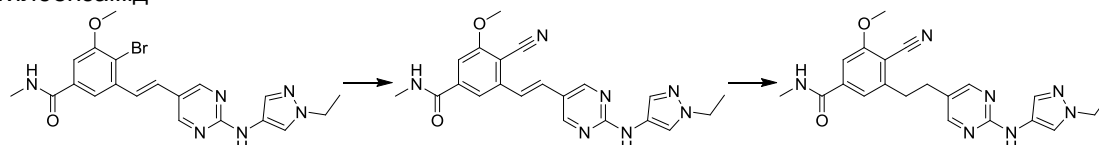
Сполу- ка	Структура	LC-MS (маса/ заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
192		468,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,15 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,42 (dd, J=7,7 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,30 (dd, J=7,7 Гц, 2,1 Гц, 1H), 5,15–5,08 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,56–3,42 (m, 2H), 3,40–3,33 (m, 2H), 3,12–3,04 (m, 2H), 2,96 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,84 (d, J=7,5 Гц, 2H), 2,64–2,54 (m, 1H), 2,36–2,27 (m, 1H), 1,30 (t, J=7,4 Гц, 3H).
193		468,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,13 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=6,0 Гц, 2,2 Гц, 1H), 4,54–4,48 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,48–3,42 (m, 1H), 3,35–3,33 (m, 2H), 3,21–3,16 (m, 1H), 2,94 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,81 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,16–2,06 (m, 1H), 2,04–1,92 (m, 2H), 1,87–1,75 (m, 1H).
194		468,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,12 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,39 (d, J=6,9 Гц, 1H), 7,26 (d, J=4,3 Гц, 1H), 4,15–4,03 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,01–2,90 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,83–2,72 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25–2,15 (m, 2H), 2,12–1,98 (m, 4H).
195		482,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,13 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (dd, J=7,7 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=6,0 Гц, 2,1 Гц, 1H), 4,55–4,51 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,47–3,36 (m, 2H), 3,35–3,32 (m, 2H), 3,25–3,20 (m, 1H), 3,20–3,12 (m, 1H), 2,94 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,81 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,21–2,08 (m, 1H), 2,07–1,93 (m, 2H), 1,89–1,80 (m, 1H), 1,33–1,21 (m, 3H).
196		482,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,13 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40 (dd, J=7,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=5,9 Гц, 2,1 Гц, 1H), 4,53–4,52 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,48–3,43 (m, 1H), 3,35–3,33 (m, 2H), 3,23–3,20 (m, 1H), 3,05–2,94 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,81 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,17–2,10 (m, 1H), 2,06–1,90 (m, 2H), 1,89–1,80 (m, 1H), 1,27 (t, J=8,0 Гц, 3H).
197		482,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,12 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,39 (dd, J=7,7 Гц, 1,7 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=5,8 Гц, 1,7 Гц, 1H), 4,18–4,04 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,12–3,01 (m, 2H), 2,93 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,80 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,47 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,20–1,97 (m, 6H), 1,11 (t, J=7,2 Гц, 3H).
198		484,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,14 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,36 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,30 (d, J=2,0 Гц, 1H), 4,15–4,06 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,05 (t, J=7,6 Гц, 2H), 3,01–2,95 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,82 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,26–2,17 (m, 2H), 2,11–2,01 (m, 4H).

Сполу- ка	Структура	LC-MS (маса/ заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
199		498,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,15 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,51-4,39 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,67-3,57 (m, 2H), 3,23-3,08 (m, 4H), 3,05 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,83 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,37-2,26 (m, 4H), 1,35 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Приклад 19. Синтез сполуки 200

Сполука 200

4-Ціано-3-(2-(2-((1-етил-1H-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)-5-метокси-N-метилбензамід



(A) (E)-4-ціано-3-(2-(2-((1-етил-1H-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)-5-метокси-N-метилбензамід

Суміш (E)-4-бром-3-(2-(2-((1-етил-1H-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)вініл)-5-метокси-N-метилбензаміду (0,060 г, 0,13 ммоль), цинку ціаніду (0,030 г, 0,26 ммоль) та Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,015 г, 0,013 ммоль) у DMF (5 мл) нагрівали при 100 °С протягом 30 хв. у мікрохвилях. Потім суміш очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у H<sub>2</sub>O 0~100 %) з отриманням безпосередньо названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,045 мг, 85,0 % вихід). MS (маса/заряд): 404,1 (M+H)<sup>+</sup>.

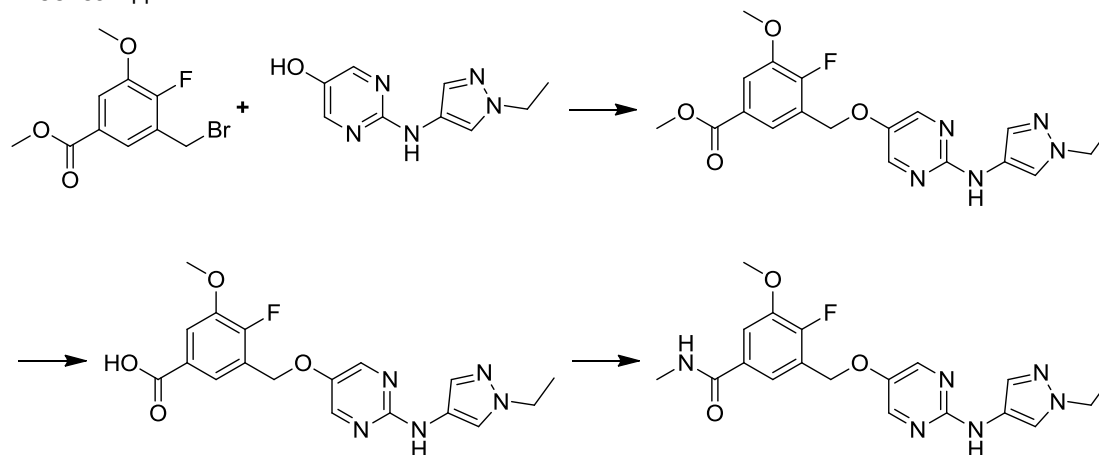
4-Ціано-3-(2-(2-((1-етил-1H-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)етил)-5-метокси-N-метилбензамід

До розчину (E)-4-ціано-3-(2-(2-((1-етил-1H-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)вініл)-5-метокси-N-метилбензаміду (0,045 г, 0,11 ммоль) у MeOH (10 мл) додавали Pd/C (10 %, 0,012 г) та отриману суміш перемішували при 40 °С протягом 16 годин в атмосфері водню. Каталізатор відфільтровували крізь целіт та фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою PTLC (DCM/MeOH) з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (0,023 г, 50,9 % вихід). MS (маса/заряд): 406,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,15 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,12 (q, J=6,6 Гц, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,08 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,89–2,83 (m, 2H), 1,43 (t, J=6,6 Гц, 3H).

Приклад 20: Синтез сполук 201-205

Сполука 201

3-(((2-((1-етил-1H-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)окси)метил)-4-фтор-5-метокси-N-метилбензамід



(A) Метил-3-(((2-((1-етил-1H-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)окси)метил)-4-фтор-5-метоксибензоат

До розчину 2-((1-етил-1H-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-олу (150 мг, 0,73 ммоль) та метил-

3-(бромметил)-4-фтор-5-метоксибензоату (203 мг, 0,73 ммоль) у DMF (10 мл) додавали  $K_2CO_3$  (203 мг, 1,47 ммоль) та  $Bu_4NI$  (54 мг, 0,15 ммоль). Потім суміш перемішували протягом ночі при 60 °С. Після охолодження при кімнатній температурі суміш розподіляли між ЕА і водою та органічний шар промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним натрію сульфатом та концентрували. Залишок очищали за допомогою ISCO (елюювали з ЕА у РЕ 0~100 %) з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (160 мг, 54,5 % вихід). MS (маса/заряд): 402,1 (M+H)<sup>+</sup>.

(В) 3-(((2-((1-Етил-1Н-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)окси)метил)-4-фтор-5-метокси-N-метилбензамід

До розчину метил-3-(((2-((1-етил-1Н-піразол-4-іл)аміно)піримідин-5-іл)окси)метил)-4-фтор-5-метоксибензоату (160 мг, 0,40 ммоль) у MeOH (20 мл) додавали водний розчин NaOH (2 N, 5 мл, 10 ммоль). Потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску та залишок регулювали до pH <2 конц. HCl та концентрували з отриманням коричневої твердої речовини, яку суспендували у DMF (10 мл). Потім додавали метанаміну гідрохлорид (32 мг, 0,48 ммоль), HATU (228 мг, 0,60 ммоль) та DIPEA (155 мг, 1,20 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, а потім розподіляли між ЕА та водою. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним натрію сульфатом та концентрували. Залишок очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у DCM 0~10 %) з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (94,3 мг, 59,1 % вихід). MS (маса/заряд): 401,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,22 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,12 (q, J=7,3 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 1,43 (t, J=7,3 Гц, 3H).

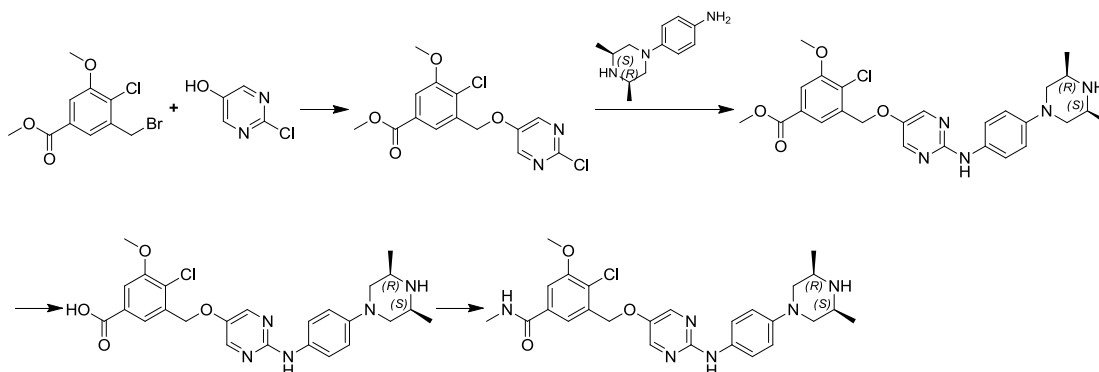
Наступні сполуки одержували згідно з процедурами для сполуки 201 із застосуванням відповідних проміжних сполук та реагентів при відповідних умовах, що будуть відомі фахівцю в даній галузі.

Сполука	Структура	LC-MS (маса/заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
202		387,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,22 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,91 (s, 3H).
203		403,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,23 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,64 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,51 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,92 (s, 3H).
204		416,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,22 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,11 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 1,42 (t, J=7,3 Гц, 3H).
205		419,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,99 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,37 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,67 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,55 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

Приклад 21. Синтез сполук 206-303

Сполука 206

4-Хлор-3-(((2-((4-((3S, 5R)-3,5-диметилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)окси)метил)-5-метокси-N-метилбензамід



(A) Метил-4-хлор-3-(((2-хлорпіримідин-5-іл)окси)метил)-5-метоксибензоат

Суміш 3-(бромметил)-4-хлор-5-метоксибензоату (600 мг, 2,04 ммоль), 2-хлорпіримідин-5-олу (320 мг, 2,45 ммоль),  $\text{Bu}_4\text{NI}$  (151 мг, 0,408 ммоль) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (564 мг, 4,08 ммоль) у DMF (15 мл) перемішували при 60 °C протягом 2 годин. Отриману суміш розподіляли між водою (100 мл) та DCM (100 мл). Потім органічний шар концентрували з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (700 мг, кількісний вихід). MS (маса/заряд): 343,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

(B) Метил-4-хлор-3-(((2-((4-((3S, 5R)-3,5-диметилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)окси)метил)-5-метоксибензоат

Суміш метил-4-хлор-3-(((2-хлорпіримідин-5-іл)окси)метил)-5-метоксибензоату (500 мг, 1,460 ммоль), 4-((3S, 5R)-3,5-диметилпіперазин-1-іл)аніліну (359 мг, 1,750 ммоль), паладію(II) ацетату (33 мг, 0,146 ммоль), ксантофосу (169 мг, 0,292 ммоль) та  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,43 г, 4,38 ммоль) у 1,4-діоксані (10 мл) перемішували при 80 °C протягом ночі. Отриману суміш концентрували та залишок розподіляли між водою (50 мл) та EA (50 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EA (2\*50 мл). Об'єднані органічні шари концентрували та залишок очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у  $\text{H}_2\text{O}$  0~100 %) з отриманням названої сполуки у вигляді коричневої твердої речовини (480 мг, 64,3 % вихід). MS (маса/заряд): 511,9 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

(C) 4-Хлор-3-(((2-((4-((3S, 5R)-3,5-диметилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)окси)метил)-5-метоксибензойна кислота

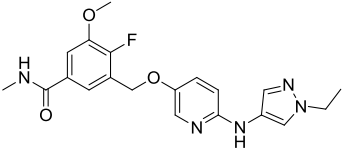
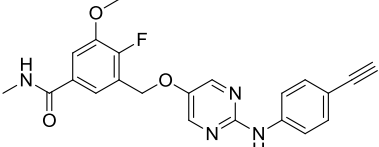
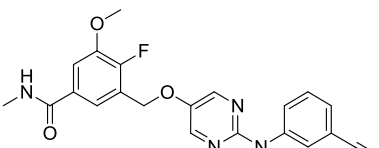
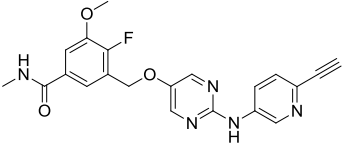
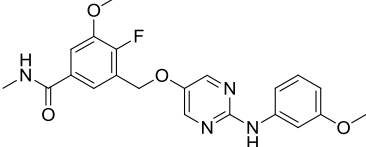
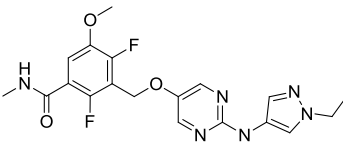
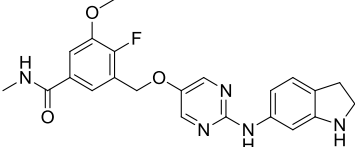
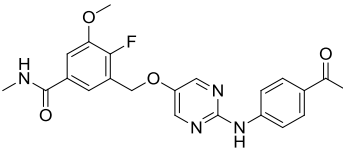
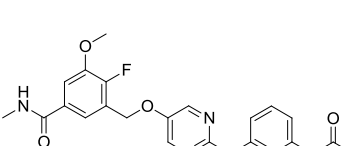
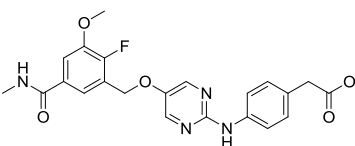
Суміш метил-4-хлор-3-(((2-((4-((3S, 5R)-3,5-диметилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)окси)метил)-5-метоксибензоату (288 мг, 0,562 ммоль) та розчину 30 % натрію гідроксиду (3 мл, 22,5 ммоль) у MeOH (10 мл) перемішували при 50 °C протягом 2 годин. Отриману суміш охолоджували до температури середовища, регулювали до pH=7 з 2 N HCl, концентрували з отриманням названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (280 мг, кількісний вихід). MS (маса/заряд): 497,9 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

(D) 4-Хлор-3-(((2-((4-((3S, 5R)-3,5-диметилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)окси)метил)-5-метокси-N-метилбензамід

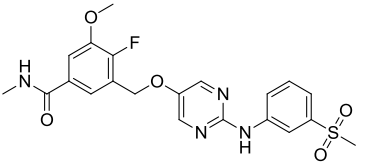
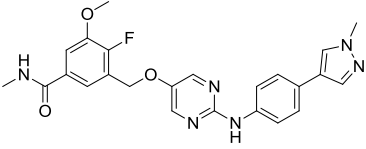
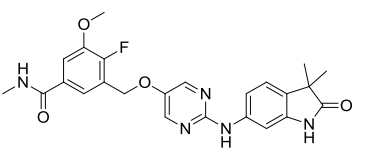
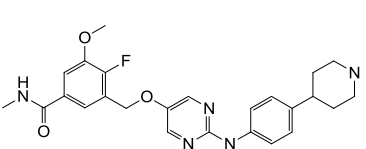
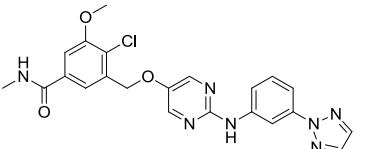
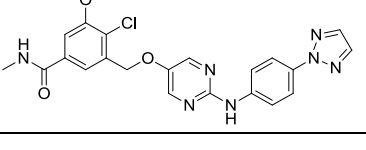
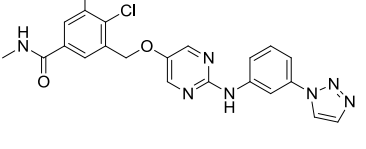
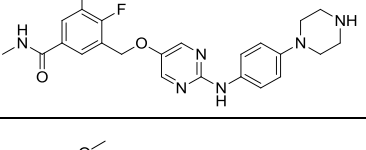
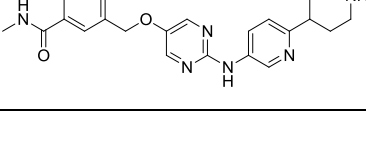
Суміш 4-хлор-3-(((2-((4-((3S, 5R)-3,5-диметилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)окси)метил)-5-метоксибензойної кислоти (280 мг, 0,562 ммоль), метиламіну гідрохлориду (75 мг, 1,124 ммоль), HATU (641 мг, 1,686 ммоль) та DIPEA (217 мг, 1,686 ммоль) у DMF (10 мл) перемішували при температурі середовища протягом 1 години. Отриману суміш концентрували, очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у  $\text{H}_2\text{O}$  0~100 %) з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (184 мг, 64,0 % вихід). MS (маса/заряд): 510,9 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,21 (s, 2H), 7,65 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,52 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,47 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,94 (d, J=9,0 Гц, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,48–3,45 (m, 2H), 3,06–2,99 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,28–2,23 (m, 2H), 1,16 (d, J=6,4 Гц, 6H).

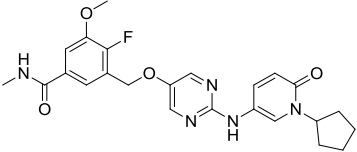
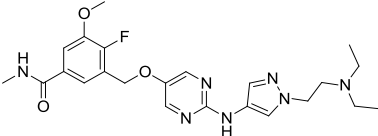
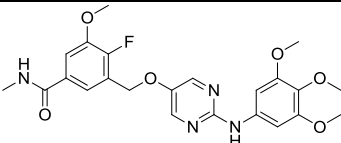
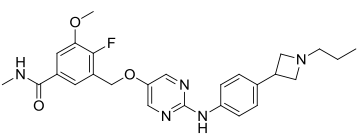
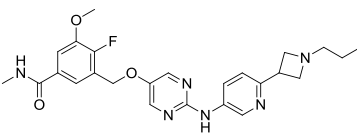
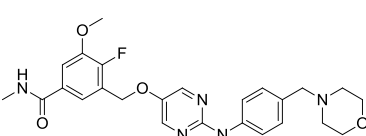
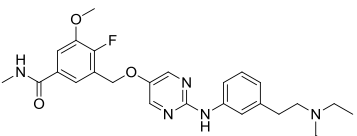
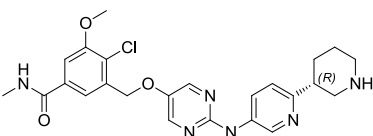
Наступні сполуки одержували згідно з процедурами для сполуки 206 із застосуванням відповідних проміжних сполук та реагентів при відповідних умовах, що будуть відомі фахівцю в даній галузі.

Сполука	Структура	LC-MS (маса/заряд) ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
207		398,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,00 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,64–7,52 (m, 2H), 7,39 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,63 (d, J=8,6 Гц, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,75 (d, J=3,9 Гц, 3H).

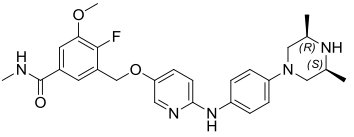
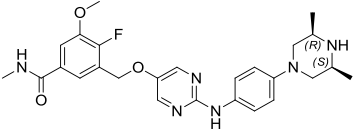
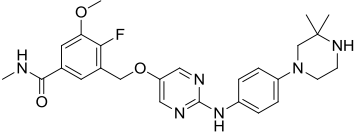
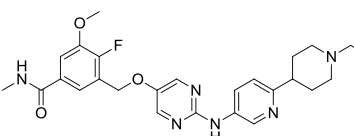
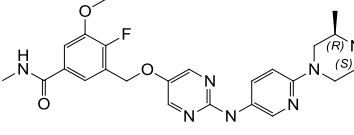
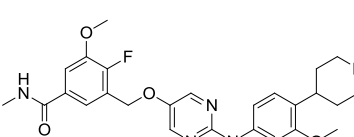
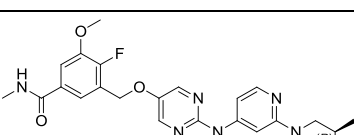
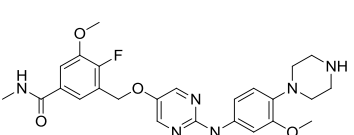
Сполука	Структура	LC-MS (маса/заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
208		400,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,93–7,74 (m, 2H), 7,65–7,50 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,33–7,20 (m, 1H), 6,68–6,54 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,22–4,04 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 1,58–1,29 (m, 3H).
209		406,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,66 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,37 (s, 2H), 7,71 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,62–7,56 (m, 2H), 7,33 (d, J=8,6 Гц, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,76 (d, J=4,5 Гц, 3H).
210		406,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,55 (s, 1H), 8,46 (d, J=4,1 Гц, 1H), 8,41 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,71 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,25 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,00 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,79 (d, J=4,5 Гц, 3H).
211		408,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,66 (s, 1H), 8,29 (d, J=5,9 Гц, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,51–7,44 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,13 (s, 1H), 3,00 (d, J=4,6 Гц, 3H).
212		413,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,25 (s, 2H), 7,56–7,54 (m, 2H), 7,36 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,15–7,07 (m, 2H), 6,52–6,49 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,89 (s, 3H).
213		419,4	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,19 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 (dd, J=9,4 Гц, 6,8 Гц, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,11 (q, J=7,3 Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 1,42 (t, J=7,3 Гц, 3H).
214		424,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,20 (s, 2H), 7,58–7,53 (m, 2H), 7,13–7,08 (m, 1H), 7,00–6,93 (m, 1H), 6,83 (dd, J=7,9 Гц, 2,0 Гц, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,46 (t, J=8,3 Гц, 2H), 2,95–2,90 (m, 5H).
215		425,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,34 (s, 2H), 7,92 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,81 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).
216		439,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,77 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,48–8,40 (m, 1H), 8,31 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,30 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,10 (t, J=8,0 Гц, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,76 (d, J=4,5 Гц, 3H), 1,99 (s, 3H).
217		441,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,31 (s, 1H), 8,51–8,45 (m, 1H), 8,34 (s, 2H), 7,64–7,60 (m, 2H), 7,58 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,11 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 2,76 (d, J=4,3 Гц, 3H).

Сполука	Структура	LC-MS (маса/заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
218		443,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,20 (s, 2H), 7,56–7,54 (m, 2H), 7,32 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,08 (dd, J=8,7 Гц, 2,5 Гц, 1H), 6,85 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,89 (s, 3H).
219		447,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,22 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,57–7,56 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,27–4,23 (m, 1H), 4,10–4,06 (m, 1H), 4,01–3,96 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,52–3,50 (m, 2H), 2,92 (s, 3H).
220		447,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,19 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,54–7,53 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,24–4,21 (m, 1H), 4,06–4,04 (m, 1H), 3,96–3,94 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,49–3,47 (m, 2H), 2,89 (s, 3H).
221		449,8	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,66 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,39 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,69 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,61 (d, J=6,6 Гц, 2H), 5,21 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,77 (s, 3H).
222		449,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,72 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,40 (s, 2H), 7,92–7,90 (m, 1H), 7,90–7,87 (m, 2H), 7,76–7,70 (m, 2H), 7,60 (d, J=7,0 Гц, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,77 (d, J=4,5 Гц, 3H).
223		450,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,69 (s, 1H), 8,98 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,41 (s, 2H), 7,91–7,84 (m, 2H), 7,63 (d, J=6,9 Гц, 2H), 7,59–7,52 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,79 (d, J=4,5 Гц, 3H).
224		452,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,15 (s, 2H), 7,56 (d, J=6,9 Гц, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,18–7,10 (m, 1H), 6,54–6,46 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,28–3,19 (m, 2H), 3,15–3,04 (m, 2H), 2,93–2,87 (m, 5H), 1,18 (t, J=7,2 Гц, 3H).
225		454,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,29 (s, 2H), 7,64–7,60 (m, 2H), 7,60–7,58 (m, 2H), 7,19–7,17 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,83–2,81 (m, 2H), 2,64–2,60 (m, 2H), 2,37 (s, 6H).
226		461,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,28 (s, 2H), 7,87 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,79 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,50 (dd, J=8,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=5,5 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,16–6,03 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,02 (d, J=4,9 Гц, 3H).

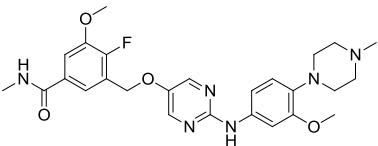
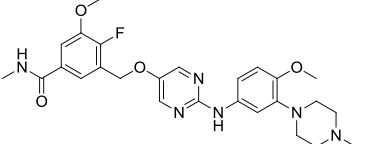
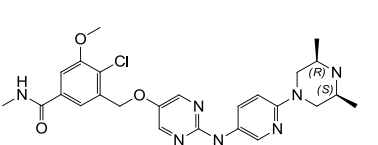
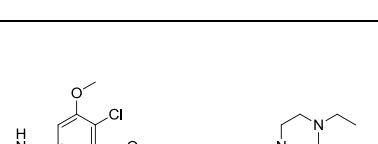
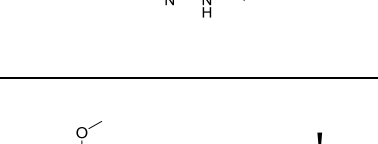
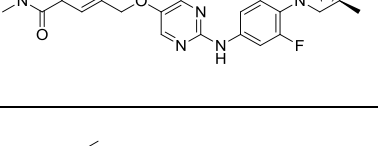
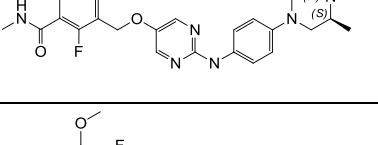
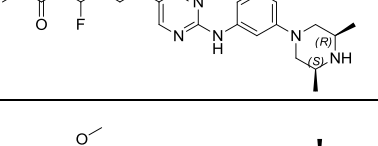
Спо-лука	Структура	LC-MS (маса/заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
227		461,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,86 (s, 1H), 8,46 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,44 (s, 2H), 8,40 (t, J=1,8 Гц, 1H), 8,04–7,93 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,48–7,40 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,79 (d, J=4,4 Гц, 3H).
228		463,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,37 (s, 1H), 8,44 (d, J=4,2 Гц, 1H), 8,34 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,60 (d, J=6,9 Гц, 2H), 7,40 (d, J=8,7 Гц, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,77 (d, J=4,5 Гц, 3H).
230		466,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,16 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,42 (br, 1H), 8,31 (s, 2H), 7,59 (d, J=6,9 Гц, 2H), 7,39 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,16 (dd, J=8,1 Гц, 1,9 Гц, 1H), 7,06 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,76 (d, J=4,5 Гц, 3H), 1,18 (s, 6H).
231		466,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,13 (s, 2H), 7,51–7,45 (m, 2H), 7,45–7,38 (m, 2H), 7,07–7,02 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,08–3,02 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,68–2,61 (m, 2H), 2,57–2,48 (m, 1H), 1,75–1,69 (m, 2H), 1,61–1,50 (m, 2H).
232		465,8	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,74 (s, 1H), 8,60–8,58 (m, 1H), 8,52 (d, J=4,3 Гц, 1H), 8,42 (s, 2H), 8,06 (s, 2H), 7,68–7,65 (m, 2H), 7,55 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,53–7,51 (m, 1H), 7,41–7,37 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,77 (d, J=4,5 Гц, 3H).
233		466,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,70 (s, 1H), 8,52 (d, J=4,1 Гц, 1H), 8,39 (s, 2H), 8,00 (s, 2H), 7,88–7,86 (m, 4H), 7,66 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,77 (d, J=4,4 Гц, 3H).
234		466,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,75 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,52 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,42–8,38 (m, 3H), 7,92 (s, 1H), 7,74–7,70 (m, 1H), 7,65 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,54 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,43 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,35–7,29 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,77 (d, J=4,5 Гц, 3H).
235		466,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,19 (s, 2H), 7,58–7,54 (m, 2H), 7,46 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,93 (d, J=8,3 Гц, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,09–3,03 (m, 4H), 3,01–2,94 (m, 4H), 2,90 (s, 3H).
236		467,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,74–8,70 (m, 1H), 8,28 (s, 2H), 8,16–8,11 (m, 1H), 7,59–7,55 (m, 2H), 7,22 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,19–3,11 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,84–2,69 (m, 3H), 1,92–1,85 (m, 2H), 1,76–1,64 (m, 2H).

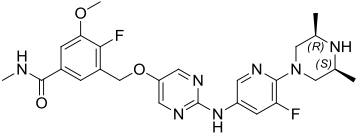
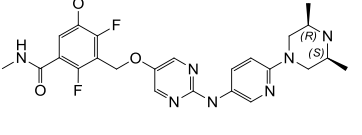
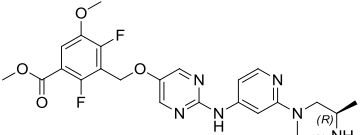
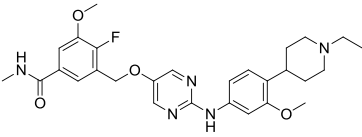
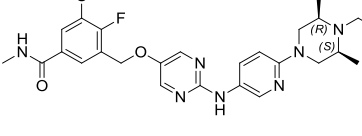
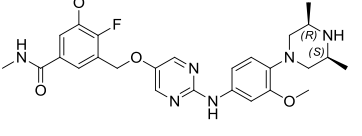
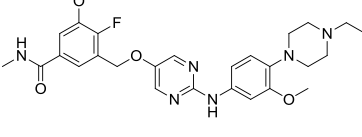
Спо-лука	Структура	LC-MS (маса/заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
237		468,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,94 (s, 1H), 8,49–8,41 (m, 1H), 8,27 (s, 2H), 8,06 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,61–7,56 (m, 2H), 7,50 (dd, J=9,6 Гц, 2,7 Гц, 1H), 6,33 (d, J=9,6 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,10 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,76 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,07–1,93 (m, 2H), 1,87–1,74 (m, 2H), 1,67–1,56 (m, 4H).
238		472,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,22 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,57–7,55 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,17 (t, J=7,0 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,94–2,86 (m, 5H), 2,57 (q, J=7,2 Гц, 4H), 1,03 (t, J=7,2 Гц, 6H).
239		473,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,25 (s, 2H), 7,59–7,52 (m, 2H), 7,04 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,81 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 2,90 (s, 3H).
240		480,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,91 (s, 2H), 7,67 (dd, J=8,4 Гц, 1,9 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=6,3 Гц, 1,9 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,97 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,55 (t, J=7,3 Гц, 2H), 3,45–3,20 (m, 1H), 2,92 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,35 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,40–1,20 (m, 2H), 0,87 (t, J=7,4 Гц, 3H).
241		481,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,76 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,16 (dd, J=8,6 Гц, 2,6 Гц, 1H), 7,58–7,55 (m, 2H), 7,27 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,84 (s, 1H), 3,78–3,75 (m, 1H), 3,75–3,71 (m, 1H), 3,34–3,31 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,50 (t, J=7,6 Гц, 2H), 1,45–1,38 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,5 Гц, 3H).
242		481,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,33 (s, 1H), 8,44 (d, J=4,6 Гц, 1H), 8,32 (s, 2H), 7,62–7,57 (m, 4H), 7,15 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,55–3,50 (m, 4H), 3,35 (s, 2H), 2,76 (d, J=4,5 Гц, 3H), 2,31–2,28 (m, 4H).
243		482,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,19 (s, 2H), 7,49 (dd, J=7,9 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,41 (d, J=6,7 Гц, 2H), 7,35 (dd, J=5,5 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,21 (dd, J=8,7 Гц, 7,6 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,84 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,23–6,12 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,99 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,76–2,62 (m, 8H), 1,10 (t, J=7,2 Гц, 6H).
244		482,8	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,71 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,12 (dd, J=8,6 Гц, 2,7 Гц, 1H), 7,64 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,51 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,20 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,16–3,11 (m, 1H), 3,07–3,01 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,85–2,81 (m, 1H), 2,80–2,71 (m, 1H), 2,66–2,60 (m, 1H), 2,02–1,99 (m, 1H), 1,83–1,59 (m, 3H).

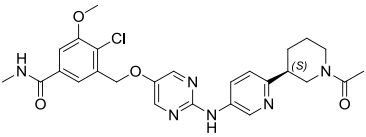
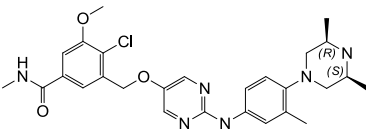
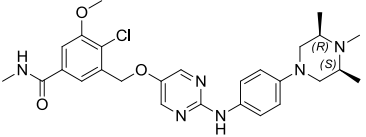
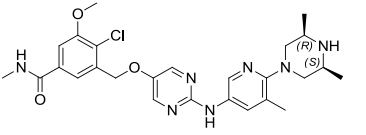
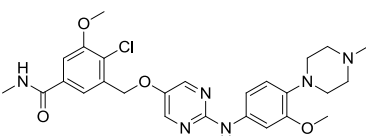
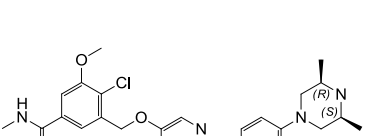
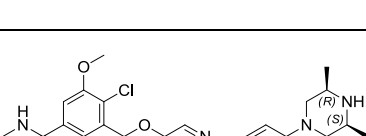
Сполука	Структура	LC-MS (маса/заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
245		482,8	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,69 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,27 (s, 2H), 8,10 (dd, J=8,4 Гц, 2,6 Гц, 1H), 7,62 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,50 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,19 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,11–3,09 (m, 1H), 3,02–2,99 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,81–2,76 (m, 1H), 2,72–2,66 (m, 1H), 2,61–2,56 (m, 1H), 2,02–1,97 (m, 2H), 1,78–1,71 (m, 1H), 1,62–1,55 (m, 1H).
246		483,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,20 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,57–7,53 (m, 3H), 5,16 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,91–3,85 (m, 1H), 3,64–3,56 (m, 1H), 3,39–3,36 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,32–2,22 (m, 2H), 2,21–2,09 (m, 2H), 1,48 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,34 (d, J=6,8 Гц, 3H).
247		484,8	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,14 (s, 1H), 8,56–8,53 (m, 1H), 8,41 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,31 (s, 2H), 7,87 (dd, J=9,1 Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,68 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,58 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,80 (d, J=9,1 Гц, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,72–3,68 (m, 4H), 3,40–3,21 (m, 4H), 2,80 (d, J=4,6 Гц, 3H).
248		487,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,28 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,50–4,47 (m, 1H), 4,28 (t, J=5,2 Гц, 2H), 4,13–4,08 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,83–3,75 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).
249		487,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,21 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,44–4,37 (m, 1H), 4,20 (t, J=5,3 Гц, 2H), 4,05–4,01 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,73–3,69 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).
250		487,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,22 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,17 (t, J=7,0 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,93–2,84 (m, 5H), 2,57 (q, J=7,2 Гц, 4H), 1,03 (t, J=7,2 Гц, 6H).
251		490,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,19 (s, 2H), 7,95 (d, J=0,6 Гц, 1H), 7,53 (d, J=0,6 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=9,4 Гц, 6,8 Гц, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,21–4,15 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,94–2,88 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,59 (q, J=7,2 Гц, 4H), 1,03 (t, J=7,2 Гц, 6H).
252		494,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,18 (s, 2H), 7,52–7,45 (m, 3H), 7,35 (dd, J=5,4 Гц, 1,8 Гц, 1H), 7,22–7,15 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,11–3,03 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,51–2,41 (m, 3H), 2,04–1,98 (m, 2H), 1,84–1,75 (m, 4H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H).

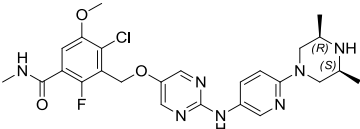
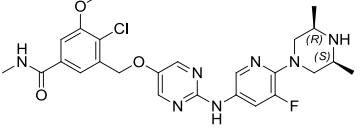
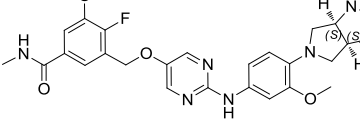
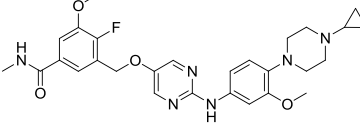
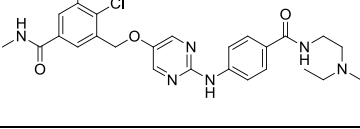
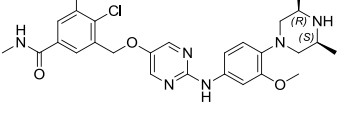
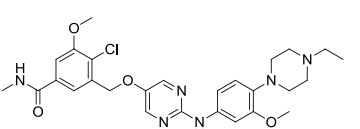
Спо-лука	Структура	LC-MS (маса/заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
253		494,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,81 (d, J=2,9 Гц, 1H), 7,61–7,51 (m, 2H), 7,38–7,20 (m, 3H), 6,93 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,73 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,47–3,39 (m, 2H), 3,05–2,96 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,23 (t, J=11,0 Гц, 2H), 1,13 (d, J=6,4 Гц, 6H).
254		494,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,20 (s, 2H), 7,59–7,55 (m, 2H), 7,47 (d, J=8,9 Гц, 2H), 6,94 (d, J=8,9 Гц, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,44–3,42 (m, 2H), 3,00–2,98 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,26–2,20 (m, 2H), 1,14 (d, J=6,4 Гц, 6H).
255		495,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,18 (s, 2H), 7,58–7,54 (m, 2H), 7,43 (d, J=8,1 Гц, 2H), 6,88 (d, J=8,3 Гц, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,01–2,97 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,83–2,81 (m, 2H), 1,22 (s, 6H).
256		495,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,72 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,28 (s, 2H), 8,14 (dd, J=8,6 Гц, 2,6 Гц, 1H), 7,60–7,54 (m, 2H), 7,23 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,14–3,06 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,73–2,64 (m, 1H), 2,48 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,15–2,08 (m, 2H), 1,97–1,91 (m, 2H), 1,86–1,76 (m, 2H), 1,13 (t, J=7,2 Гц, 3H).
257		495,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,24 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,76 (dd, J=9,1 Гц, 2,7 Гц, 1H), 7,51–7,46 (m, 2H), 6,72 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,92 (dd, J=12,5 Гц, 2,4 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,86–2,78 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,31–2,20 (m, 2H), 1,06 (d, J=6,4 Гц, 6H).
258		496,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,18 (s, 2H), 7,48 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,34 (d, J=4,6 Гц, 1H), 7,10–7,06 (m, 1H), 7,01–6,99 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,75–3,73 (m, 2H), 3,17–3,14 (m, 1H), 3,01–2,98 (m, 4H), 2,78–2,72 (m, 1H), 2,25 (s, 1H), 1,84–1,81 (m, 2H), 1,79–1,69 (m, 2H).
259		496,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,33 (s, 2H), 7,85 (d, J=5,9 Гц, 1H), 7,58–7,54 (m, 2H), 7,24 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,00 (dd, J=5,9 Гц, 1,8 Гц, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,05–3,97 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,92–2,84 (m, 5H), 2,43–2,33 (m, 2H), 1,14 (d, J=6,4 Гц, 6H).
260		497,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,22 (s, 2H), 7,62–7,49 (m, 2H), 7,37 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,11 (dd, J=8,6 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,00–2,92 (m, 8H), 2,89 (s, 3H).

Сполука	Структура	LC-MS (маса/заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
261		498,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,22 (s, 2H), 7,58–7,51 (m, 2H), 7,37 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,11 (dd, J=8,6 Гц, 2,2 Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,82–3,78 (m, 4H), 2,99–2,95 (m, 4H), 2,89 (s, 3H).
262		498,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,13 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,80 (d, J=8,8 Гц, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,00 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,81 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,60 (q, J=7,1 Гц, 4H), 1,02 (t, J=7,2 Гц, 6H).
263		497,8	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,09 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,37 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,30 (s, 2H), 7,83 (dd, J=9,1 Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,67 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,57 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,78 (d, J=9,2 Гц, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,39–3,36 (m, 4H), 2,80 (d, J=4,5 Гц, 3H), 2,42–2,37 (m, 4H), 2,21 (s, 3H).
264		509,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,18 (s, 2H), 7,56–7,54 (m, 2H), 7,45–7,43 (m, 2H), 6,95–6,92 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,64–3,60 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,67–2,61 (m, 2H), 2,32–2,28 (m, 7H), 1,97–1,94 (m, 2H), 1,64–1,62 (m, 2H).
265		509,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,20 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,55–7,53 (m, 1H), 7,44 (dd, J=8,6 Гц, 2,5 Гц, 1H), 7,41 (d, J=1,7 Гц, 1H), 6,99 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,51–3,41 (m, 2H), 3,17–3,10 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,63 (t, J=11,8 Гц, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,31 (d, J=6,8 Гц, 6H).
266		509,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,18 (s, 2H), 7,59–7,53 (m, 2H), 7,45 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,91 (d, J=9,0 Гц, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,46 (dd, J=12,1 Гц, 2,3 Гц, 2H), 3,39 (q, J=7,3 Гц, 2H), 3,04–2,94 (m, 2H), 2,22 (t, J=11,1 Гц, 2H), 1,20 (t, J=7,3 Гц, 3H), 1,13 (d, J=6,4 Гц, 6H).
267		509,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,18 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49–7,40 (m, 2H), 6,94–6,87 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,41 (d, J=10,5 Гц, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,51–2,37 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,17 (d, J=5,8 Гц, 6H).
268		510,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,53–8,32 (m, 2H), 8,21 (s, 2H), 7,92 (dd, J=8,7 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,62–7,47 (m, 2H), 6,88 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,28–4,18 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,94–2,83 (m, 5H), 2,76 (s, 3H), 1,39 (d, J=6,3 Гц, 6H).

Сполука	Структура	LC-MS (маса/заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
269		511,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,22 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,37 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,11 (dd, J=8,6 Гц, 1,4 Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,02-3,00 (m, 4H), 2,90 (s, Гц, 3H), 2,62-2,60 (m, 4H), 2,32 (s, 3H).
270		511,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,17 (s, 2H), 7,58–7,49 (m, 2H), 7,27–7,18 (m, 2H), 6,87–6,79 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,15–2,96 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,68–2,51 (m, 4H), 2,32 (s, 3H).
271		511,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,32 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,84 (dd, J=9,0 Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,63 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,50 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,80 (d, J=9,1 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,01 (dd, J=12,7 Гц, 2,4 Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,96–2,91 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,40–2,32 (m, 2H), 1,15 (d, J=6,4 Гц, 6H).
272		511,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,33 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,85 (dd, J=9,1 Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,63 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,50 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,81 (d, J=9,1 Гц, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,48–3,43 (m, 4H), 2,91 (s, 3H), 2,65–2,50 (m, 4H), 2,48 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,13 (t, J=7,2 Гц, 3H).
273		513,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,25 (s, 2H), 7,70–7,65 (m, 1H), 7,58–7,53 (m, 2H), 7,26 (dd, J=8,6 Гц, 1,4 Гц, 1H), 7,00 (t, J=9,1 Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,58–3,51 (m, 2H), 3,46 (dd, J=12,6 Гц, 1,4 Гц, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,73 (t, J=11,9 Гц, 2H), 1,35 (d, J=6,8 Гц, 6H).
274		513,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,17 (s, 2H), 7,53–7,47 (m, 1H), 7,45 (d, J=8,9 Гц, 2H), 6,92 (d, J=8,8 Гц, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,49–3,41 (m, 2H), 3,06–2,96 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,24 (t, J=11,1 Гц, 2H), 1,14 (d, J=6,4 Гц, 6H).
275		513,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,23 (s, 2H), 7,48 (dd, J=9,4 Гц, 6,9 Гц, 1H), 7,34–7,29 (m, 1H), 7,17–7,09 (m, 2H), 6,64–6,57 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,64–3,55 (m, 2H), 3,16–3,07 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,43–2,34 (m, 2H), 1,20 (d, J=6,5 Гц, 6H).
276		513,4	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,55 (s, 2H), 8,20 (s, 2H), 7,62 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,50 (d, J=2,0 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,54–4,49 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,85–2,76 (m, 2H), 2,47–2,39 (m, 2H), 1,12 (d, J=6,4 Гц, 6H).

Сполука	Структура	LC-MS (маса/заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
277		513,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,25 (s, 2H), 8,16 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=14,8 Гц, 2,2 Гц, 1H), 7,61–7,48 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,71–3,63 (m, 2H), 3,04–2,94 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,48–2,40 (m, 2H), 1,11 (d, J=6,4 Гц, 6H).
278		514,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,30 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,82 (dd, J=9,1 Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=9,4 Гц, 6,8 Гц, 1H), 6,80 (d, J=9,1 Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,02–3,96 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,91–2,84 (m, 2H), 2,39–2,30 (m, 2H), 1,14 (d, J=6,4 Гц, 6H).
279		514,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,40 (s, 2H), 7,90 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (dd, J=9,3 Гц, 6,8 Гц, 1H), 7,18 (dd, J=6,2 Гц, 1,2 Гц, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,29 (dd, J=14,0 Гц, 1,9 Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,49–3,40 (m, 2H), 2,99 (dd, J=13,6 Гц, 11,7 Гц, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,42 (d, J=6,6 Гц, 6H).
280		524,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,18 (s, 2H), 7,48 (d, J=6,9 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,12 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,00 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,93–6,92 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,05–3,03 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,89–2,87 (m, 1H), 2,45–2,42 (m, 2H), 2,05–2,00 (m, 2H), 1,74–1,72 (m, 4H), 1,09 (t, J=6,9 Гц, 3H).
281		524,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,32 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,85 (dd, J=9,2 Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,58–7,54 (m, 2H), 6,80 (d, J=9,2 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,99–3,94 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,99 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,82–2,74 (m, 2H), 2,62–2,54 (m, 2H), 1,17 (d, J=6,3 Гц, 6H), 0,96 (t, J=7,2 Гц, 3H).
282		525,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,22 (s, 2H), 7,58–7,55 (m, 1H), 7,54 (dd, J=4,7 Гц, 2,2 Гц, 1H), 7,41 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,14 (dd, J=8,6 Гц, 2,3 Гц, 1H), 6,89 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,53–3,45 (m, 2H), 3,45–3,39 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,72–2,61 (m, 2H), 1,33 (d, J=6,5 Гц, 6H).
283		525,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,17 (s, 2H), 7,48 (dd, J=7,9 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=5,5 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,23 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,00 (dd, J=8,5 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,91–6,85 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,18–3,05 (m, 4H), 2,99 (d, J=4,9 Гц, 3H), 2,82–2,66 (m, 4H), 2,58 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,18 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Спо-лука	Структура	LC-MS (маса/заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
284		524,8	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,75 (dd, J=8,0 Гц, 2,6 Гц, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,16 (dd, J=8,8 Гц, 2,6 Гц, 1H), 7,65 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,52 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,30–7,24 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,02–3,96 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,38–3,30 (m, 1H), 3,27–3,16 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,89–2,65 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,13–2,00 (m, 1H), 1,90–1,79 (m, 2H), 1,68–1,50 (m, 1H).
285		524,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,21 (s, 2H), 7,63 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,50 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,39–7,35 (m, 2H), 6,94 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,07–2,96 (m, 2H), 2,93–2,88 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,30–2,23 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,09 (d, J=6,5 Гц, 6H).
286		524,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,20 (s, 2H), 7,63 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,50 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,48–7,43 (m, 2H), 6,94–6,89 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,45–3,40 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,51–2,42 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,17 (d, J=5,9 Гц, 6H).
287		526,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,35 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,84 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,63 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,49 (d, J=1,8 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,20–3,13 (m, 2H), 3,04–2,97 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,44–2,38 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,10 (d, J=6,4 Гц, 6H).
288		527,4	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,22 (s, 2H), 7,63 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,49 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,37 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,10 (dd, J=8,6 Гц, 2,3 Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,03–2,99 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,66–2,62 (m, 4H), 2,32 (s, 3H).
289		528,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,25 (s, 2H), 7,64 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=15,1 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,51 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,21 (dd, J=8,7 Гц, 1,6 Гц, 1H), 6,93 (t, J=9,2 Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,22–3,16 (m, 2H), 3,05–2,98 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,27 (t, J=10,9 Гц, 2H), 1,10 (d, J=6,4 Гц, 6H).
290		529,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,18 (s, 2H), 7,47–7,43 (m, 2H), 7,43–7,41 (m, 1H), 6,95–6,89 (m, 2H), 5,25 (d, J=2,3 Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,46–3,40 (m, 2H), 3,02–2,95 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,25–2,18 (m, 2H), 1,12 (d, J=6,4 Гц, 6H).

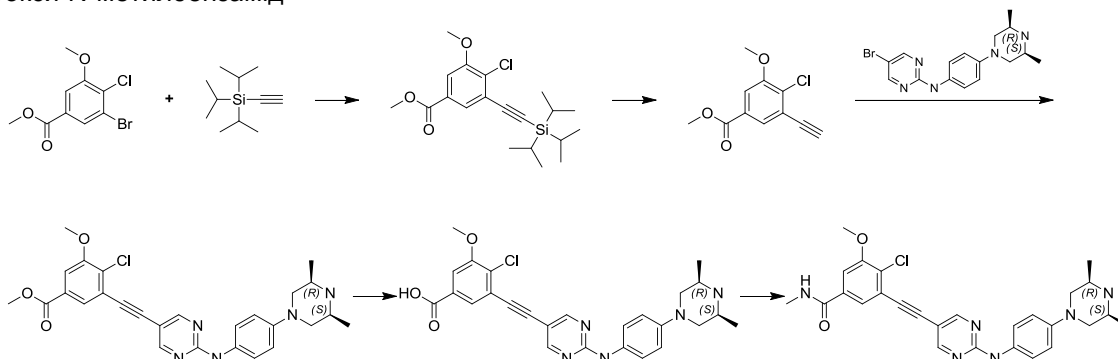
Сполука	Структура	LC-MS (маса/заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
291		530,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,30 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,82 (dd, J=9,1 Гц, 2,7 Гц, 1H), 7,43 (d, J=6,3 Гц, 1H), 6,80 (d, J=9,2 Гц, 1H), 5,26 (d, J=2,2 Гц, 2H), 3,99 (dd, J=12,6 Гц, 2,3 Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,92–2,85 (m, 2H), 2,38–2,32 (m, 2H), 1,14 (d, J=6,4 Гц, 6H).
292		530,4	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,26 (s, 2H), 8,19–8,14 (m, 1H), 8,03–7,94 (m, 1H), 7,63 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,50 (d, J=1,7 Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,73–3,64 (m, 2H), 3,03–2,94 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,47–2,41 (m, 2H), 1,11 (d, J=6,4 Гц, 6H).
293		537,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,18 (s, 2H), 7,57–7,51 (m, 2H), 7,27 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,04 (dd, J=8,5 Гц, 2,3 Гц, 1H), 6,72 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,33–3,29 (m, 1H), 3,08–2,73 (m, 6H), 2,90 (s, 3H), 2,45–2,28 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,14–2,03 (m, 1H), 1,82–1,62 (m, 1H).
294		537,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,15 (s, 2H), 7,49–7,44 (m, 1H), 7,35–7,29 (m, 1H), 7,19 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,99 (dd, J=8,5 Гц, 1,8 Гц, 1H), 6,86 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,11–2,87 (m, 8H), 2,79 (s, 3H), 1,70–1,63 (m, 1H), 0,47–0,39 (m, 4H).
295		540,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,31 (s, 2H), 7,75 (s, 4H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,47 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,69 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,63 (q, J=7,2 Гц, 4H), 1,08 (t, J=7,1 Гц, 6H).
296		541,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,17 (s, 1H), 8,54 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,30 (s, 2H), 7,64 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,54 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,30 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,20 (dd, J=8,6 Гц, 2,3 Гц, 1H), 6,72 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,07–3,05 (m, 2H), 2,84–2,82 (m, 2H), 2,76 (d, J=4,6 Гц, 3H), 2,02–1,97 (m, 2H), 0,92 (d, J=6,4 Гц, 3H).
297		541,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,23 (s, 2H), 7,63 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,50 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,38 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,11 (dd, J=8,6 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,89 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,07–3,03 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,70–2,66 (m, 4H), 2,49 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Сполука	Структура	LC-MS (маса/заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
298		543,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,12 (s, 2H), 7,35 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,33–7,24 (m, 2H), 6,87 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,18 (d, J=1,8 Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,97–2,88 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,83–2,78 (m, 2H), 2,22–2,18 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,01 (d, J=6,4 Гц, 6H).
299		547,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,24 (s, 2H), 7,66–7,52 (m, 1H), 7,43 (d, J=6,2 Гц, 1H), 7,26–7,15 (m, 1H), 7,00–6,89 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,22–3,16 (m, 2H), 3,07–2,98 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,34–2,22 (m, 2H), 1,10 (d, J=6,4 Гц, 6H).
301		553,3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,24 (s, 2H), 7,58–7,54 (m, 2H), 7,51 (t, J=1,7 Гц, 1H), 7,48–7,42 (m, 1H), 7,17 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,84–6,80 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,55 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,83–2,77 (m, 2H), 2,74–2,65 (m, 12H).
302		565,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,17 (s, 2H), 7,48 (dd, J=7,9 Гц, 1,9 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=5,5 Гц, 1,7 Гц, 1H), 7,21–7,17 (m, 1H), 7,01 (dd, J=8,5 Гц, 2,3 Гц, 1H), 6,91–6,86 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,13–3,02 (m, 4H), 2,99 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,75–2,62 (m, 4H), 2,59–2,47 (m, 1H), 1,93–1,83 (m, 2H), 1,71–1,39 (m, 6H).
303		577,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,24 (s, 1H), 8,56 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,32 (s, 2H), 7,67 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,58 (d, J=9,3 Гц, 2H), 7,57 (s, 1H), 6,96 (d, J=9,1 Гц, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,74 (d, J=7,4 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,73–3,68 (m, 1H), 3,28–3,12 (m, 5H), 2,80 (d, J=4,5 Гц, 3H).

Приклад 22. Синтез сполук 304-309

Сполука 304

5 4-Хлор-3-((2-((4-((3S, 5R)-3,5-диметилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)етиніл)-5-метокси-N-метилбензамід



(А) Метил-4-хлор-3-етиніл-5-метоксибензоат

Суміш метил-3-бром-4-хлор-5-метоксибензоату (0,81 г, 2,90 ммоль), етинілтриізопропілсилану (0,6 г, 3,29 ммоль), CuI (0,055 г, 0,29 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,202 г, 0,29 ммоль) та триетиламіну (0,6 г, 5,93 ммоль) у THF (20 мл) перемішували при 60 °C протягом 16 годин в атмосфері азоту. Отриману суміш розподіляли між водою (100 мл) та ЕА (100 мл). Потім

органічний шар сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у THF розчині тетрабутиламонію фториду (1 М, 10 мл) та отриману суміш перемішували при температурі середовища протягом 4 годин. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску та залишок очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у  $\text{H}_2\text{O}$  0~100 %) з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (0,25 г, 38,4 % вихід). MS (маса/заряд): 225,0 (M+H)<sup>+</sup>.

(В) Метил-4-хлор-3-((2-((4-((3S, 5R)-3,5-диметилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)етиніл)-5-метоксибензоат

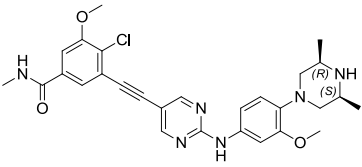
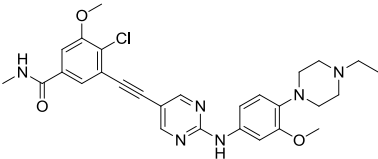
Суміш метил-4-хлор-3-етиніл-5-метоксибензоату (0,052 г, 0,231 ммоль), 5-бром-N-(4-((3R, 5S)-3,5-диметилпіперазин-1-іл)феніл)піримідин-2-аміну (0,160 г, 0,442 ммоль), CuI (0,005 г, 0,026 ммоль) та  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0,018 г, 0,026 ммоль) у THF (8 мл) перемішували при 60 °C протягом 3 годин в атмосфері азоту. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску та залишок очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у  $\text{H}_2\text{O}$  0~100 %) з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (0,045 г, 38,4 % вихід). MS (маса/заряд): 506,3 (M+H)<sup>+</sup>.

(С) 4-Хлор-3-((2-((4-((3S, 5R)-3,5-диметилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)етиніл)-5-метокси-N-метилбензамід

Суміш метил-4-хлор-3-((2-((4-((3S, 5R)-3,5-диметилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-5-іл)етиніл)-5-метоксибензоату (0,045 г, 0,089 ммоль) та розчину натрію гідроксиду (0,043 г у 1 мл води, 1,075 ммоль) у MeOH (2 мл) та THF (3 мл) перемішували при температурі середовища протягом 2 годин. Потім реакційну суміш очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у  $\text{H}_2\text{O}$  0~100 %) безпосередньо з отриманням кислоти у вигляді білої твердої речовини (0,031 г, 70,9 % вихід). MS (маса/заряд): 492,3 (M+H)<sup>+</sup>. Суміш проміжної кислоти (0,031 г, 0,063 ммоль), метиламіну гідрохлориду (0,012 г, 0,179 ммоль), HATU (0,080 г, 0,210 ммоль) та DIPEA (0,040 г, 0,310 ммоль) у DMF (5 мл) перемішували при температурі середовища протягом 30 хв. Потім реакційну суміш очищали за допомогою ISCO (елюювали з MeOH у  $\text{H}_2\text{O}$  0~100 %) з отриманням безпосередньо названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (0,011 г, 34,6 % вихід). MS (маса/заряд): 505,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,53 (s, 2H), 7,53–7,38 (m, 4H), 7,16 (s, 1H), 6,93 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,15 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,55–3,38 (m, 2H), 3,13–3,03 (m, 2H), 3,02 (d, J=4,6 Гц, 3H), 2,37–2,20 (m, 2H), 1,14 (d, J=5,8 Гц, 6H).

Наступні сполуки одержували згідно з процедурами для сполуки 304 із застосуванням відповідних проміжних сполук та реагентів при відповідних умовах, що будуть відомі фахівцю в даній галузі.

Спо-лука	Структура	LC-MS (маса/ заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
305		411,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,55 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,63 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (d, J=1,7 Гц, 1H), 4,16 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,47 (t, J=7,2 Гц, 3H).
306		519,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,53 (s, 2H), 7,55 (d, J=6,6 Гц, 2H), 7,41 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,19 (dd, J=8,6 Гц, 2,3 Гц, 1H), 6,90 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,27–3,22 (m, 2H), 3,11–3,01 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,25–2,17 (m, 2H), 1,10 (d, J=6,4 Гц, 6H).
307		519,4	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,51 (s, 2H), 7,54 (d, J=6,6 Гц, 2H), 7,40 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,17 (dd, J=8,6 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,92 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,10–2,99 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,72–2,58 (m, 4H), 2,49 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Спо-лука	Структура	LC-MS (маса/ заряд) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР
308		535,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,51 (s, 2H), 7,59 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,46 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,40 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,18 (dd, J=8,6 Гц, 2,3 Гц, 1H), 6,89 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,26–3,21 (m, 2H), 3,09–2,98 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,20–2,16 (m, 2H), 1,08 (d, J=6,4 Гц, 6H).
309		535,6	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,54 (s, 2H), 7,62 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,49 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,43 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,19 (dd, J=8,6 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,94 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,10–3,06 (m, 4H), 2,91 (s, 3H), 2,70–2,66 (m, 4H), 2,51 (q, J=7,4 Гц, 2H), 1,14 (t, J=7,3 Гц, 3H).

### Приклад 23. Аналіз FGFR1 с використанням Transcreeper KINASE

#### 1. Матеріали та реагенти

- Набір Transcreeper™ KINASE: Bellbrook Labs., 3003-10K;
- Реконбінантний людський FGFR1: Invitrogen, PV3146;
- Poly E4Y (субстрат): Sigma, P0275; 5мг/мл, розчинений у воді MilliQ;
- аналітичний буфер: 67 ммоль HEPES, 0,013 % Triton X-100, 27 ммоль MgCl<sub>2</sub>, 0,67 ммоль MnCl<sub>2</sub>, 1,25 ммоль DTT, pH 7,4;
- 10 mM АТФ: Invitrogen, PV3227;
- 500 ммоль EDTA: Invitrogen, 15575-038;
- чорний 96-лунковий планшет Greiner: Greiner, 675076.

#### 2. Приготування розчину

- Тестові сполуки розчиняли у DMSO та розбавляли аналітичним буфером у 5 разів щодо кінцевої концентрації з підтриманням концентрації DMSO 5 %. Додаткове розведення було потрібно для досягнення кінцевих концентрацій 1, 0,33, 0,11, 0,037, 0,012, 0,004, 0,0014, 0,0005 мкМ; (кінцева концентрація DMSO складала 1 %).

- Приготування вихідного розчину ферменту/субстрату: реконбінантний людський FGFR1 та Poly E4Y розбавляли аналітичним буфером. Кінцева концентрація становить 0,4 нг/мкл для FGFR1 та 62,5 нг/мкл для Poly E4Y. Суміш витримували на льоді перед застосуванням.

- Підготовка розведень АТФ: 10 mM АТФ розводили в аналітичному буфері, кінцева концентрація становила 25 мкМ;

- Підготовка розведень АДФ: розводили АДФ (500 мкМ) у аналітичному буфері, при цьому кінцева концентрація становила 25 мкМ;

- Отримання стандартних розчинів АТФ для градування наступним чином:

Колонка	Розведення АДФ (мкл)	Розведення АТФ (мкл)
1	50	0
2	25	25
3	10	40
4	5	45
5	5	95
6	5	195
7	5	495
8	4	496
9	3	497
10	2	498
11	1	499
12	1	999

### 3. Ферментативна реакція

- У 96-лунковий планшет додавали 5 мкл розведеного розчину тестової сполуки або контрольного розчину, (позитивний контроль: 5 мкл 5 % DMSO; негативний контроль: 5 мкл 500 мМ EDTA) у бажаних лунках, відповідно.

- Додавали 10 мкл вихідного розчину ферменту/субстрату у кожен лунку.

5 - Додавали 10 мкл розведень АТФ для початку ферментативної реакції та зразу перемішували за допомогою планшетного шейкера.

- Для створення стандартної кривої у лунки додавали 5 мкл 5 % DMSO, 10 мкл аналітичного буфера та 10 мкл вихідного розчину АТФ для стандартної кривої.

10 - Інкубували планшет протягом 45 хв. при 28°C на планшетному шейкері з низькою швидкістю.

4. Зупинення реакції та виявлення АДФ

- Приготування суміші для виявлення: Суміш готували шляхом розбавлення водою MilliQ наступним чином: індикатор ADP Alexa633 (1: 100), ADP антитіло (1: 158) та стоп-буфер і буфер для виявлення (1: 10).

15 - Отримування контролю тільки з індикатором: Суміш готували шляхом розбавлення водою MilliQ наступним чином: індикатор ADP Alexa633 (1: 100) та стоп-буфер і буфер для виявлення (1: 10)

- Отримування контролю без індикатора: стоп-буфер і буфер для виявлення розбавляли водою MilliQ у 10 разів.

20 - Додавання 25 мкл суміші для виявлення, контролю тільки з індикатором та контролю без індикатора у відповідні лунки у вказаному порядку.

- Інкубування при 28°C протягом 1 години на планшетному шейкері з низькою швидкістю.

- Вимірювання поляризації флуоресценції (мР) з використанням TECAN F500. Довжина хвилі збудження: 610 нм, довжина хвилі випромінювання: 670 нм.

25 5. Аналіз даних

$$\text{Інгібування(\%)} = 100 - \frac{[\text{АДФ}] \text{ у лунці зі сполукою}}{[\text{АДФ}] \text{ у лунці позитивного контролю}} \times 100$$

Примітка

- [АДФ] у лунці зі сполукою представляє собою концентрацію АДФ у лунці зі сполукою.

30 - [АДФ] у лунці позитивного контролю представляє собою концентрацію АДФ у лунці з 5 % DMSO.

- Перетворення значення мР на концентрацію АДФ базується на формулі, що визначається згідно зі стандартною кривою. Значення мР вимірювали згідно з інструкцією, наданою BellBrook Labs. ([www.bellbrooklabs.com](http://www.bellbrooklabs.com)).

35 6. IC50: визначається з використанням додаткового програмного забезпечення Microsoft Excel, XLfit™ (версія 2.0) від ID Business Solutions (Гілدفорд, Великобританія).

Приклад 24. Аналіз FGFR2 з використанням Transcreeper KINASE

1. Матеріали та реагенти

- Набір Transcreen™ KINASE Bellbrook Labs., 3003-10K;

- Рекombінантний людський FGFR2: Invitrogen, PV3368;

40 - Poly E4Y (субстрат): Sigma, P0275; 5мг/мл, розчинений у воді MilliQ;

- Аналітичний буфер: 67 ммоль HEPES, 0,013 % Triton X-100, 27 ммоль MgCl<sub>2</sub>, 0,67 ммоль MnCl<sub>2</sub>, 1,25 ммоль DTT, pH 7,4;

- 10 мМ АТФ: Invitrogen, PV3227;

- 500 ммоль EDTA: Invitrogen, 15575-038;

45 - чорний 96-лунковий планшет Greiner: Greiner, 675076,

2. Приготування розчину

- Тестові сполуки розчиняли у DMSO та розбавляли аналітичним буфером у 5 разів щодо кінцевої концентрації з підтриманням концентрації DMSO 5 %. Було потрібно додатково розбавлення для досягнення кінцевих концентрацій 1, 0,33, 0,11, 0,037, 0,012, 0,004, 0,0014, 0,0005 мкМ; (кінцева концентрація DMSO складала 1 %).

50 - Отримування вихідного розчину ферменту/субстрату: Рекombінантний людський FGFR2 та Poly E4Y розбавляли аналітичним буфером. Кінцева концентрація складає 0,3 нг/мкл для FGFR2 та 62,5 нг/мкл для Poly E4Y. Суміш витримували на льоді перед застосуванням.

55 - Приготування розведень АТФ: 10 мМ АТФ розводили у аналітичному буфері, при цьому кінцева концентрація становила 25 мкМ.

- Приготування розведень АДФ: розводили АДФ (500 мкМ) у аналітичному буфері, при цьому кінцева концентрація становила 25 мкМ;

- Приготування стандартних розчинів АТФ для градування наступним чином:

Колонка	Розведення АДФ (мкл)	Розведення АТФ (мкл)
1	50	0
2	25	25
3	10	40
4	5	45
5	5	95
6	5	195
7	5	495
8	4	496
9	3	497
10	2	498
11	1	499
12	1	999

### 3. Ферментативна реакція

У 96-лунковий планшет додавали 5 мкл розведеного розчину тестової сполуки або контрольного розчину. (позитивний контроль: 5 мкл 5 % DMSO; негативний контроль: 5 мкл 500 мМ EDTA) у бажаних лунках, відповідно.

- Додавали 10 мкл вихідного розчину ферменту/субстрату у кожну лунку.

- Додавали 10 мкл розведень АТФ для початку ферментативної реакції та зразу перемішували у за допомогою планшетного шейкера.

- Для створення стандартної кривої у лунки додавали 5 мкл 5 % DMSO, 10 мкл аналітичного буфера та 10 мкл вихідного розчину АТФ для стандартної кривої.

- Інкубували планшет протягом 45 хв. при 28°C на планшетному шейкері з низькою швидкістю.

### 4. Зупинення реакції та виявлення АДФ

- Приготування суміші для виявлення: суміш готували шляхом розбавлення водою MilliQ наступним чином: індикатор ADP Alexa633 (1: 100), ADP антитіло (1: 158) та стоп-буфер і буфер для виявлення (1: 10).

- Отримання контролю тільки з індикатором: суміш готували шляхом розбавлення водою MilliQ наступним чином: індикатор ADP Alexa633 (1: 100) та стоп-буфер і буфер для виявлення (1: 10)

- Отримання контролю без індикатора: стоп-буфер і буфер для виявлення розбавляли водою MilliQ у 10 разів.

- Додавання 25 мкл суміші для виявлення, контролю тільки з міткою та контролю без мітки у відповідні лунки у вказаному порядку;

- Інкубування при 28°C протягом 1 години на планшетному шейкері з низькою швидкістю.

- Вимірювання поляризації флуоресценції (мР) з використанням TECAN F500. Довжина хвилі збудження: 610 нм, довжина хвилі випромінювання: 670 нм.

### 5. Аналіз даних

$$\text{Інгібування(\%)} = 100 - \frac{[\text{АДФ}] \text{ у лунці зі сполукою}}{[\text{АДФ}] \text{ у лунці позитивного контролю}} \times 100$$

### Примітка

- [АДФ] у лунці зі сполукою представляє собою концентрацію АДФ у лунці зі сполукою.

- [АДФ] у лунці позитивного контролю представляє собою концентрацію АДФ у лунці з 5 % DMSO.

- Перетворення значення мР на концентрацію АДФ базується на формулі, що визначається згідно зі стандартною кривою. Значення мР вимірювали згідно з інструкцією, наданою BellBrook Labs. ([www.bellbrooklabs.com](http://www.bellbrooklabs.com)).

6. IC50: визначається з використанням додаткового програмного забезпечення Microsoft Excel, XLfitTM (версія 2.0) від ID Business Solutions (Гілدفорд, Великобританія).

Приклад 25. Аналіз кіназної активності FGFR3 з використанням Z-lyte

1. Матеріали та реагенти:	Постачальник	Номер за каталогом
Набір Z-lyte assay kit-TYR4	Invitrogen	PV3193
Пептид Z-LYTE Tyr 4	Invitrogen	PV3279
Фосфо-пептид Z-LYTE Tyr 4	Invitrogen	PV3280

5X кінзний буфер	Invitrogen	PV3189
10 ммоль АТФ	Invitrogen	PV3227
Реагент для проявлення В	Invitrogen	PV3298
Буфер для проявлення	Invitrogen	P3127
Стоп-реагент	Invitrogen	P3094
FGFR3 кінза	Invitrogen	PV3145
384-лунковий планшет (чорний)	Corning	3575
Victor3	PerkinElmer™	

## 2. Стадії реакції

Схема розташування зразків у планшеті

1	Концентрація контрольної сполуки (мкМ)	Концентрація сполуки 1 (мкМ)	Концентрація сполуки 2 (мкМ)	.....	Концентрація сполуки N (мкМ)
C1	1,00E+00	1,00E+00	1,00E+00		1,00E+00
	1,00E+00	1,00E+00	1,00E+00		1,00E+00
	3,33E-01	3,33E-01	3,33E-01		3,33E-01
	3,33E-01	3,33E-01	3,33E-01		3,33E-01
C2	1,11E-01	1,11E-01	1,11E-01		1,11E-01
	1,11E-01	1,11E-01	1,11E-01		1,11E-01
	3,70E-02	3,70E-02	3,70E-02		3,70E-02
	3,70E-02	3,70E-02	3,70E-02		3,70E-02
C3	1,23E-02	1,23E-02	1,23E-02		1,23E-02
	1,23E-02	1,23E-02	1,23E-02		1,23E-02
	4,12E-03	4,12E-03	4,12E-03		4,12E-03
	4,12E-03	4,12E-03	4,12E-03		4,12E-03
	1,37E-03	1,37E-03	1,37E-03		1,37E-03
	1,37E-03	1,37E-03	1,37E-03		1,37E-03
	4,57E-04	4,57E-04	4,57E-04		4,57E-04
	4,57E-04	4,57E-04	4,57E-04		4,57E-04

5

## 1. Приготування розчинів

1) 1,33X кінзний буфер: Розводили 5X кінзний буфер до 1,33X з використанням ddH<sub>2</sub>O

2) 4X тестові сполуки: Серійно розводили тестові сполуки у 4 рази від бажаних концентрацій, зберігаючи концентрацію DMSO 8 %. Кінцеві концентрації становили 1, 0,33, 0,11, 0,037, 0,012, 0,004, 0,0014, 0,00046 мкМ, та кінцева концентрація DMSO становила 2 %.

3) Суміш кінза/пептид (розчин Р/К): Готували суміш кінза/пептид шляхом розведення кінзи до 0,7 мкг/мл та пептиду Z-LYTE™ Туг 4 до 4 мкМ у 1,33X кінзному буфері. Обережно перемішували шляхом піпетування.

4) Фосфо-пептидний розчин (розчин РР): Додавали 0,4 мкл фосфо-пептиду Z-LYTE™ Туг 4 до 99,6 мкл 1,33X кінзного буфера.

5) Розчин АТФ: Готували розчин АТФ шляхом розведення 10 мМ АТФ у 1,33X кінзному буфері до 300 мкМ.

6) Розчин для проявлення: Розводили реагент для проявлення А буфером для проявлення у співвідношенні 1:128.

## 3. Реакція

1) Реакція з кінзою (об'єм 10 мкл)

- У 384-лунковий планшет додавали 2,5 мкл 4X тестових сполук у кожну лунку, за виключенням лунок C1, C2, C3.

- Додавали 2,5 мкл 8 % DMSO у лунки C1, C2, C3

- Поміщали планшет на лід.

- Додавали 5 мкл суміші Р/К у кожну лунку з тестовою сполукою та у лунки C1, C2.

- Додавали 5 мкл розчину РР у лунку C3

- Додавали 2,5 мкл 1,33X кінзного буфера у лунки C1 та C3

- Додавали 2,5 мкл 4X розчину АТФ у кожну лунку з тестовою сполукою та лунку C2, відповідно. Струшували планшет протягом 30 сек. та центрифугували (1500 об./хв., 1 хв.).

- Запечатували планшет для захисту від світла та інкубувати планшет протягом 1 години

при кімнатній температурі (25-30°C).

2) Проявлення реакції

- Додавали 5 мкл розчину для проявлення в усі лунки.

- Струшували планшет протягом 30 сек. та центрифугували (1500 об./хв., 1 хв.).

5 - Запечатували планшет для захисту від світла та інкубувати планшет протягом 1 години при кімнатній температурі (25-30°C).

3) Зупинення та зчитування

- Додавали 5 мкл стоп-реагенту в усі лунки

- Струшували планшет протягом 30 сек. та центрифугували (1500 об./хв., 1 хв.).

10 - Виміряти значення для кумарину (Ex 400 нм, Em 445 нм) та для флуоресцеїну (Ex 400 нм, Em 520 нм), відповідно.

Аналіз даних

Коефіцієнт випромінювання (ER) = випромінювання кумарину (445 нм)/випромінювання флуоресцеїну (520 нм)

15 %фосфорилування =  $1 - [ER \times C_{3520 \text{ нм}} - C_{3445 \text{ нм}}] / [(C_{1445 \text{ нм}} - C_{3445 \text{ нм}}) + ER \times (C_{3520 \text{ нм}} - C_{1520 \text{ нм}})]$

Коефіцієнт інгібування (IR) = 1-%фосфорилування тестової спол./%фосфорилування C2

4. IC50 значення: визначали з використанням додаткового програмного забезпечення Microsoft Excel, XLfit™ (версія 2.0) від ID Business Solutions (Гілدفорд, Великобританія).

Приклад 26. Аналіз клітинної проліферації

20 1. Лінія клітин

KG-1 (№ доступу у ATCC CCL-246),

SNU-16 (№ доступу у ATCC CRL-5974),

RT-112 (№ доступу у ATCC 85061106).

2. Протокол аналізу

25 Пов'язану з FGFR проліферацію ракових клітин вимірювали у 96-лункових планшетах із застосуванням набору Cell Counting Kit-8 (Dojindo CK04-13).

- Висівали 30000 клітин/лунка KG1, 5000 клітин/лунка SNU16 та 1000 клітин/лунка RT112 в об'ємі 100 мкл/лунка ростового середовища.

30 - Через 24 години розбавляли тестові сполуки до 10, 3,3, 1,1, 0,37, 0,12, 0,04, 0,013, 0,004 мкМ, зберігаючи концентрацію DMSO при 5 %.

- Додавали 10 мкл 8-точкових серій сполуки у лунки з культивованими клітинами.

- Інкубували при 37(С та 5 % CO2 протягом 72 годин.

- Додавали 10 мкл/лунка CCKit8 та інкубували при 37(С та 5 % CO2 протягом години.

- Виявляли оптичну густину кожної лунки при 450 нм на Labsystems Multiskan K3.

35 3. Аналіз даних

$$\text{Інгібування(\%)} = 100 - \frac{\text{OD}_{\text{лунки зі сполукою}} - \text{OD}_{\text{контрольна лунка}}}{\text{OD}_{\text{лунки з клітинами}} - \text{OD}_{\text{контрольна лунка}}}$$

Примітка

40 - ODлунка зі сполукою представляє собою оптичну густину клітин, оброблених сполукою.

- ODлунка з клітинами представляє собою оптичну густину клітин без обробки сполуками (тільки 0,5 % DMSO).

- ODконтрольна лунка представляє собою оптичну густину фону культурального середовища.

45 IC50: визначали з використанням додаткового програмного забезпечення Microsoft Excel, XLfit™ (версія 2.0) від ID Business Solutions (Гілدفорд, Великобританія).

Результати біоаналізів

№ прикладу	FGFR1 (FP)	FGFR2 (FP)	FGFR3 (Z-lyte)	KG1	SNU-16	RT-112
	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)
1	0,024	0,019	0,028	0,049	0,095	0,612
2	0,017	0,010	0,017	0,017	0,031	0,019
3	0,028	0,028	0,188	0,072	0,134	0,370
4	0,201	0,233	0,795			
5	0,013	0,012	0,047	0,024	0,056	
7	0,143	0,169	0,590			
8	0,006	0,005	0,014	0,011	0,014	0,019

№ прикладу	FGFR1 (FP)	FGFR2 (FP)	FGFR3 (Z- lyte)	KG1	SNU-16	RT-112
	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)
9	0,038	0,028	0,064	0,098	0,044	
10	0,025	0,005	0,008	0,018	0,022	0,029
11	0,018	0,009	0,007	0,040	0,028	0,034
12	0,098	0,025	0,128		0,266	
13	0,029	0,010	0,007		0,021	0,059
14	0,003	0,004	0,004	0,009	0,007	
15	0,012	0,008	0,016	0,013	0,017	
16	0,004	0,006	0,009	0,009	0,012	
17	0,012	0,006	0,008	0,077	0,003	
18	0,005	0,005	0,011	0,019	0,022	
19	0,043	0,034	0,128			
20	0,009	0,006	0,014	0,040	0,016	0,052
21	0,009	0,005	0,020	0,028	0,026	0,084
22	0,047	0,027	0,094	0,122	0,151	
23	0,009	0,006	0,013	0,029	0,018	
24	0,015	0,008	0,030	0,039	0,023	0,218
25	0,020	0,012	0,027	0,048	0,029	0,093
26	0,256	0,042	0,021	0,340	0,293	0,402
27	0,360	0,245	0,347			
28	0,003	0,002	0,007	0,005	0,005	
29	0,029	0,010	0,040	0,055	0,068	0,241
30	0,042	0,023	0,287	0,178	0,236	0,491
31	0,018	0,006	0,005	0,057	0,030	0,104
32	0,022	0,007	0,017	0,047	0,019	0,135
33	0,033	0,013	0,046	0,132	0,058	0,308
34	0,030	0,009	0,083	0,189	0,157	0,455
35	0,021	0,010	0,031	0,052	0,029	0,160
36	0,010	0,007	0,016	0,046	0,044	
37	0,008	0,003	0,020	0,028	0,030	0,086
38	0,043	0,041	0,043	0,049	0,071	0,342
39	0,012	0,010	0,039	0,031	0,048	
40	0,004	0,006	0,009	0,038	0,024	
41	0,002	0,004	0,008	0,011	0,015	
42	0,016	0,010	0,048	0,069	0,033	
43	0,005	0,004	0,009	0,009	0,015	0,051
44	0,014	0,007	0,010	0,388	0,034	
45	0,132	0,034	0,061	0,059	0,113	
46	0,006	0,006	0,008	0,063	0,074	
47	0,005	0,005	0,015	0,011	0,016	
48	0,006	0,005	0,008	0,075	0,018	0,062
49	0,014	0,015	0,029	0,045	0,132	0,352
50	0,103	0,113	0,175	0,387	0,581	
51	0,001	0,002	0,005	0,004	0,005	
52	0,005	0,004	0,008	0,014	0,019	0,049
53	0,006	0,003	0,006	0,018	0,010	0,031
54	0,002	0,003	0,002	0,003	0,004	0,016
55	0,004	0,004	0,009	0,007	0,017	
56	0,008	0,009	0,014	0,016	0,032	
57	0,325	0,123	0,509			
58	0,019	0,008	0,011	0,805	0,070	0,560
59	0,003	0,002	0,002	0,002	0,004	
60	0,016	0,007	0,023	0,051	0,046	0,137
61	0,054	0,017	0,062	0,400	0,158	
62	0,195	0,027	0,243	0,427	0,419	0,895

№ прикладу	FGFR1 (FP)	FGFR2 (FP)	FGFR3 (Z- lyte)	KG1	SNU-16	RT-112
	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)
63	0,020	0,009	0,033	0,046	0,049	0,152
64	0,048	0,028	0,112	0,203	0,055	0,296
65	0,018	0,007	0,025	0,194	0,055	0,201
66	0,037	0,027	0,044	0,089	0,071	0,263
67	0,031	0,013	0,025			
68	0,042	0,020	0,042	0,268	0,085	0,337
69	0,027	0,016	0,022			
70	0,126	0,053	0,591	0,398	0,708	0,101
71	0,058	0,024	0,038	0,195	0,094	0,554
72	0,034	0,011	0,040			
73	0,009	0,008	0,025	0,070	0,065	0,493
74	0,041	0,033	0,061	0,123	0,094	
75	0,005	0,004	0,008	0,043	0,016	0,067
76	0,005	0,003	0,004	0,011	0,012	
77	0,044	0,018	0,031			
78	0,006	0,006	0,006	0,013	0,014	0,034
79	0,012	0,010	0,014	0,009	0,019	0,142
80	0,010	0,011	0,013	0,013	0,018	0,044
81	0,017	0,013	0,026	0,026	0,059	0,133
82	0,019	0,010	0,022	0,048	0,046	0,334
83	0,009	0,005	0,014	0,024	0,059	0,495
84	0,024	0,016	0,019	0,033	0,039	0,024
85	0,015	0,008	0,033	0,067	0,017	0,021
86	0,008	0,005	0,011	0,016	0,025	0,010
87	0,015	0,006	0,006	0,031	0,033	0,062
88	0,012	0,005	0,003	0,030	0,024	0,050
89	0,015	0,009	0,035	0,053	0,055	0,201
90	0,015	0,016	0,152	0,071	0,149	0,626
91	0,019	0,007	0,016	0,248	0,239	0,122
92	0,008	0,008	0,010	0,090	0,032	0,087
93	0,019	0,012	0,038	0,056	0,029	0,088
94	0,015	0,009	0,017	0,030	0,093	0,026
95	0,017	0,010	0,010	0,042	0,016	0,012
96	0,010	0,010	0,036	0,025	0,050	0,084
97	0,015	0,007	0,016	0,177	0,059	0,240
98	0,012	0,005	0,009	0,370	0,016	0,021
99	0,015	0,006	0,009	0,214	0,013	0,027
100	0,010	0,004	0,004	0,461	0,018	0,012
101	0,012	0,008	0,008	0,130	0,029	0,046
102	0,011	0,005	0,007	0,031	0,009	0,026
103	0,020	0,016	0,017	0,032	0,019	0,064
104	0,164	0,040	0,198	0,255	0,238	0,831
105	0,018	0,009	0,011			
106	0,034	0,012	0,033	0,044	0,033	0,072
107	0,161	0,053	0,213	0,344	0,170	0,287
108	0,063	0,044	0,119			
109	0,011	0,006	0,012	0,026	0,022	0,159
110	0,032	0,015	0,026	0,048	0,024	0,225
111	0,014	0,007	0,012	0,030	0,017	0,110
112	0,012	0,005	0,013	0,021	0,024	0,094
113	0,008	0,004	0,015	0,022	0,042	0,257
114	0,012	0,007	0,018	0,033	0,055	0,461
115	0,032	0,021	0,047	0,138	0,139	0,659
116	0,015	0,009	0,044	0,053	0,038	0,142

№ прикладу	FGFR1 (FP)	FGFR2 (FP)	FGFR3 (Z- lyte)	KG1	SNU-16	RT-112
	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)
117	0,031	0,011	0,030	0,201	0,048	0,428
118	0,010	0,007	0,035	0,040	0,033	
119	0,010	0,007	0,014	0,028	0,026	0,090
120	0,005	0,003	0,010	0,110	0,112	0,562
121	0,068	0,014	0,024	0,095	0,046	0,197
122	0,107	0,033	0,061	0,162	0,127	0,570
123	0,009	0,007	0,008	0,018	0,017	0,036
124	0,379	0,275	0,311			
125	0,048	0,018	0,146			
126	0,012	0,005	0,014	0,071	0,088	0,591
127	0,014	0,006	0,011	0,012	0,019	0,053
128	0,027	0,010	0,028	0,020	0,045	0,019
129	0,028	0,005	0,013	0,031	0,026	0,188
130	0,023	0,012	0,034	0,026	0,029	0,220
131	0,011	0,006	0,019	0,022	0,027	0,124
132	0,015	0,007	0,017	0,032	0,031	0,165
133	0,009	0,006	0,015	0,007	0,018	0,065
134	0,038	0,013	0,021			
135	0,014	0,006	0,009	0,020	0,013	0,067
136	0,010	0,007	0,013	0,029	0,018	0,166
137	0,009	0,005	0,013	0,026	0,018	0,135
138	0,028	0,019	0,020	0,030	0,029	0,750
139	0,015	0,008	0,017	0,045	0,018	0,112
140	0,009	0,005	0,009	0,022	0,020	0,066
141	0,020	0,010	0,014	0,047	0,015	0,112
142	0,031	0,012	0,049	0,064	0,043	0,127
143	0,008	0,005	0,010	0,028	0,032	0,048
144	0,012	0,006	0,006	0,020	0,010	0,059
145	0,019	0,008	0,011	0,037	0,013	0,131
146	0,020	0,008	0,016	0,345	0,051	0,713
147	0,071	0,008	0,024	0,033	0,034	0,084
148	0,022	0,019	0,022	0,368	0,046	0,230
149	0,023	0,011	0,018	0,092	0,025	0,037
150	0,012	0,006	0,007	0,319	0,029	0,086
151	0,009	0,007	0,008	0,617	0,032	0,202
152	0,012	0,006	0,008	0,064	0,022	0,146
156	0,014	0,006	0,006	0,218	0,009	0,013
157	0,007	0,005	0,006			
158	0,014	0,007	0,006	0,016	0,007	0,029
159	0,023	0,011	0,010	0,026	0,006	0,021
162	0,038	0,016	0,060	0,152	0,062	0,438
163	0,011	0,005	0,017	0,015	0,017	0,112
164	0,020	0,011	0,028	0,060	0,028	0,208
165	0,041	0,007	0,203	0,803	0,100	0,991
166	0,013	0,006	0,016			
167	0,037	0,013	0,032	0,154	0,052	0,260
168	0,006	0,002	0,004	0,002	0,004	0,004
169	0,020	0,010	0,019	0,048	0,048	0,254
170	0,006	0,005	0,009	0,051	0,014	0,020
171	0,012	0,008	0,011	0,008	0,016	0,043
172	0,007	0,006	0,006	0,013	0,004	0,012
173	0,009	0,006	0,006	0,091	0,020	0,034
174	0,010	0,011	0,017			
175	0,012	0,008	0,006	0,011	0,012	0,030

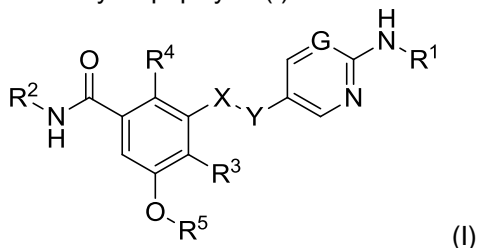
№ прикладу	FGFR1 (FP) IC50 (мкМ)	FGFR2 (FP) IC50 (мкМ)	FGFR3 (Z- lyte) IC50 (мкМ)	KG1 IC50 (мкМ)	SNU-16 IC50 (мкМ)	RT-112 IC50 (мкМ)
176	0,010	0,005	0,009	0,060	0,017	0,021
177	0,006	0,005	0,006	0,011	0,002	0,011
178	0,009	0,005	0,008	0,018	0,007	0,015
179	0,008	0,008	0,006			
180	0,008	0,006	0,008	0,290	0,075	0,759
181	0,015	0,010	0,016			
182	0,017	0,009	0,012			
183	0,017	0,010	0,014			
184	0,007	0,006	0,008	0,201	0,060	0,584
185	0,008	0,008	0,008			
186	0,011	0,007	0,007	0,056	0,023	0,106
187	0,020	0,013	0,015	0,069	0,057	0,592
188	0,016	0,011	0,015	0,032	0,016	0,414
189	0,015	0,014	0,015	0,017	0,018	0,539
190	0,018	0,010	0,015	0,062	0,048	0,382
191	0,099	0,087	0,132			
192	0,043	0,041	0,050	0,128	0,048	0,655
193	0,009	0,006	0,006	0,022	0,014	0,064
194	0,008	0,007	0,028	0,041	0,020	0,135
195	0,010	0,006	0,005	0,040	0,017	0,065
196	0,009	0,006	0,008	0,023	0,014	0,057
197	0,007	0,007	0,008	0,066	0,017	0,100
198	0,006	0,005	0,009	0,025	0,019	0,086
199	0,014	0,015	0,018	0,072	0,027	0,186
200	0,069	0,056	0,091	0,284	0,202	0,952
201	0,019	0,005	0,009	0,026	0,008	0,035
202	0,027	0,009	0,010			
203	0,007	0,005	0,007	0,009	0,008	0,014
204	0,009	0,007	0,009	0,005	0,010	0,053
205	0,005	0,003	0,004	0,002	0,002	0,005
206	0,005	0,004	0,005	0,010	0,007	0,007
207	0,018	0,009	0,021	0,084	0,053	0,163
208	0,271	0,132	0,227			
209	0,119	0,027	0,690			
210	0,024	0,013	0,177	0,166	0,115	0,305
211	0,040	0,016	0,042	0,103	0,155	0,078
212	0,026	0,016	0,080	0,059	0,014	0,057
213	0,011	0,008	0,014	0,011	0,023	0,037
214	0,067	0,025	0,019	0,006	0,027	0,090
215	0,044	0,020	0,065	0,026	0,072	0,127
216	0,010	0,007	0,011	0,024	0,020	0,132
217	0,045	0,016	0,029			
218	0,025	0,012	0,021	0,027	0,007	0,044
219	0,014	0,010	0,008			
220	0,017	0,010	0,008			
221	0,034	0,011	0,037	0,035	0,027	0,072
222	0,039	0,012	0,040	0,052	0,034	0,083
223	0,029	0,018	0,020	0,102	0,051	0,729
224	0,065	0,027	0,056	0,063	0,056	0,234
225	0,026	0,015	0,011	0,007	0,014	0,021
226	0,030	0,010	0,027	0,035	0,032	0,285
227	0,023	0,008	0,025	0,035	0,020	0,085
228	0,029	0,018	0,120	0,094	0,097	0,270
230	0,101	0,032	0,045	0,076	0,014	0,026

№ прикладу	FGFR1 (FP)	FGFR2 (FP)	FGFR3 (Z- lyte)	KG1	SNU-16	RT-112
	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)
231	0,016	0,016	0,011	0,058	0,008	0,009
232	0,017	0,009	0,228	0,070	0,060	0,107
233	0,098	0,031	0,310	0,058	0,063	0,121
234	0,006	0,004	0,030	0,014	0,015	0,035
235	0,008	0,005	0,010	0,020	0,006	0,012
236	0,028	0,014	0,009			
237	0,066	0,027	0,029	0,079	0,042	0,134
238	0,023	0,020	0,013	0,038	0,028	0,023
240	0,034	0,023	0,023	0,023	0,039	0,056
241	0,031	0,021	0,019	0,162	0,031	0,112
242	0,018	0,010	0,013	0,010	0,014	0,032
243	0,020	0,009	0,009	0,069	0,006	0,015
244	0,010	0,010	0,013	0,362	0,115	0,585
245	0,016	0,017	0,018	0,533	0,136	0,581
246	0,015	0,006	0,007			
247	0,034	0,016	0,023	0,042	0,028	0,057
248	0,016	0,011	0,014	0,006	0,009	0,021
249	0,038	0,014	0,015	0,027	0,010	0,030
250	0,012	0,009	0,007	0,037	0,016	0,017
251	0,025	0,023	0,024	0,031	0,041	0,087
252	0,021	0,022	0,016	0,028	0,008	0,006
253	0,181	0,068	0,334			
254	0,012	0,006	0,008	0,008	0,002	0,014
255	0,008	0,005	0,011	0,062	0,017	0,021
256	0,100	0,040	0,039	0,202	0,022	0,057
257	0,029	0,012	0,019	0,103	0,019	0,066
258	0,028	0,015	0,017			
259	0,024	0,014	0,013	0,220	0,039	0,141
261	0,026	0,013	0,018	0,019	0,007	0,013
262	0,043	0,020	0,021	0,037	0,029	0,133
263	0,005	0,005	0,006	0,007	0,014	0,028
264	0,010	0,005	0,006	0,007	0,008	0,008
265	0,014	0,014	0,020	0,060	0,031	0,027
266	0,036	0,025	0,028	0,068	0,037	0,097
267	0,006	0,006	0,008	0,028	0,017	0,033
268	0,021	0,016	0,020	0,017	0,018	0,047
269	0,010	0,007	0,005	0,006	0,006	0,005
270	0,018	0,009	0,008	0,052	0,010	0,023
271	0,008	0,007	0,009	0,026	0,008	0,025
272	0,010	0,009	0,008	0,018	0,015	0,031
273	0,012	0,006	0,012	0,025	0,016	0,025
274	0,013	0,007	0,008	0,020	0,018	0,041
275	0,014	0,009	0,014	0,046	0,018	0,062
276	0,020	0,023	0,021	0,083	0,021	0,140
277	0,020	0,014	0,018	0,057	0,036	0,109
278	0,023	0,014	0,020	0,034	0,027	0,065
279	0,044	0,023	0,034	0,134	0,037	0,080
280	0,027	0,018	0,016	0,191	0,007	0,029
281	0,019	0,014	0,019	0,009	0,014	0,037
282	0,018	0,009	0,007	0,046	0,005	0,005
283	0,012	0,005	0,004	0,008	0,003	0,008
284	0,039	0,024	0,043	0,071	0,033	0,072
285	0,007	0,006	0,007	0,013	0,008	0,016
286	0,007	0,006	0,009	0,008	0,016	0,043

№ прикладу	FGFR1 (FP)	FGFR2 (FP)	FGFR3 (Z-lyte)	KG1	SNU-16	RT-112
	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)	IC50 (мкМ)
287	0,011	0,008	0,008	0,054	0,014	0,035
288	0,006	0,004	0,004	0,002	0,002	0,003
289	0,010	0,004	0,010			
290	0,010	0,007	0,011	0,006	0,011	0,012
291	0,017	0,018	0,017	0,015	0,017	0,027
292	0,013	0,011	0,014	0,046	0,017	0,070
293	0,018	0,008	0,011			
294	0,014	0,006	0,005			
295	0,013	0,013	0,019	0,040	0,104	0,337
298	0,009	0,008	0,013	0,008	0,014	0,015
299	0,006	0,006	0,008	0,007	0,011	0,015
301	0,009	0,006	0,010	0,024	0,011	0,037
302	0,012	0,007	0,009			
303	0,011	0,007	0,007	0,040	0,023	0,064
304	0,022	0,008	0,027			
306	0,029	0,012	0,026	0,100	0,023	0,016
307	0,019	0,017	0,021	0,005	0,0010	0,005

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

## 5 1. Сполука формули (I)



або її фармацевтично прийнятна сіль,  
де

10 X являє собою CH<sub>2</sub>, Y вибраний з CH<sub>2</sub>, O або S(O)<sub>2</sub>; або X та Y разом зі зв'язком між ними утворюють -CH=CH- або -C≡C-;

G являє собою N або CH;

15 R<sup>1</sup> являє собою арил або гетероарил, кожний з яких необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з галогену, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -OR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C(O)R<sup>10</sup>, -CN, -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -NR<sup>6</sup>S(O)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>8</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>n</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, оксо, необов'язково заміщеного алкілу, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-необов'язково заміщеного циклоалкілу, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-необов'язково заміщеного гетероциклілу, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного алкенілу та необов'язково заміщеного алкінілу;

20 R<sup>2</sup> незалежно вибраний з необов'язково заміщеного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси або необов'язково заміщеного C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкілу;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> незалежно вибрані з водню, галогену, -CN або необов'язково заміщеного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу,

R<sup>5</sup> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл,

або R<sup>3</sup> та R<sup>5</sup> разом з атомом O, до якого приєднаний R<sup>5</sup>, та зі зв'язком між ними утворюють 5- або 6-членне оксивмісне гетероциклічне кільце;

25 n дорівнює 1 або 2;

m, p, q та r незалежно вибрані з 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

30 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> та R<sup>12</sup> незалежно вибрані з водню, алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, кожний з яких, за виключенням водню, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з галогену, гідроксилу, меркапто, оксо, алкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, необов'язково заміщеного аміно та необов'язково заміщеного аміду,

де кожна вищезазначена необов'язково заміщена група, для якої замісник(и) спеціально не зазначений(и), може бути незаміщеною або незалежно заміщеною одним або декількома,

наприклад одним, двома або трьома, замісниками, незалежно вибраними з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, циклоалкілу, арилу, гетероциклілу, гетероарилу, арил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл-, гетероарил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкіл-, -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, -OC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілфенілу, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл-ОН, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл-SH, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкілу, галогену, -ОН, меркапто, -NH<sub>2</sub>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл-NH<sub>2</sub>, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілфеніл), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілфеніл), ціано, нітро, оксо, -C(O)-ОН, -C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, -CON(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)<sub>2</sub>, -CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл), -CONH<sub>2</sub>, -NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл), -NHC(O)(феніл), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)C(O)(феніл), -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілфенілу, -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкілу, -OC(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, -S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, -S(O)<sub>2</sub>-фенілу, -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкілу, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл), -S(O)<sub>2</sub>NH(феніл), -NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл), -NHS(O)<sub>2</sub>(феніл) та -NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкіл).

2. Сполука формули (I) за п. 1, де кожна необов'язково заміщена група, для якої замісник(и) спеціально не зазначений(и), може бути незаміщеною або незалежно заміщеною одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, меркапто, галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, -NH<sub>2</sub>, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл), ціано, нітро, оксо, -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, -S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкілу, -C(O)-ОН, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл-ОН, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл-SH, гетероциклілу, або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука формули (I) за п. 1 або п. 2, де R<sup>1</sup> являє собою арил або гетероарил, кожний з яких необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з

- (1) галогену;
- (2) оксо;
- (3) необов'язково заміщеного алкілу;
- (4) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-необов'язково заміщеного гетероциклілу;
- (5) -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-необов'язково заміщеного циклоалкілу;
- (6) -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-необов'язково заміщеного гетероарилу;
- (7) -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>;
- (8) -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C(O)R<sup>10</sup>;
- (9) необов'язково заміщеного алкенілу;
- (10) необов'язково заміщеного алкінілу;
- (11) -OR<sup>8</sup>;

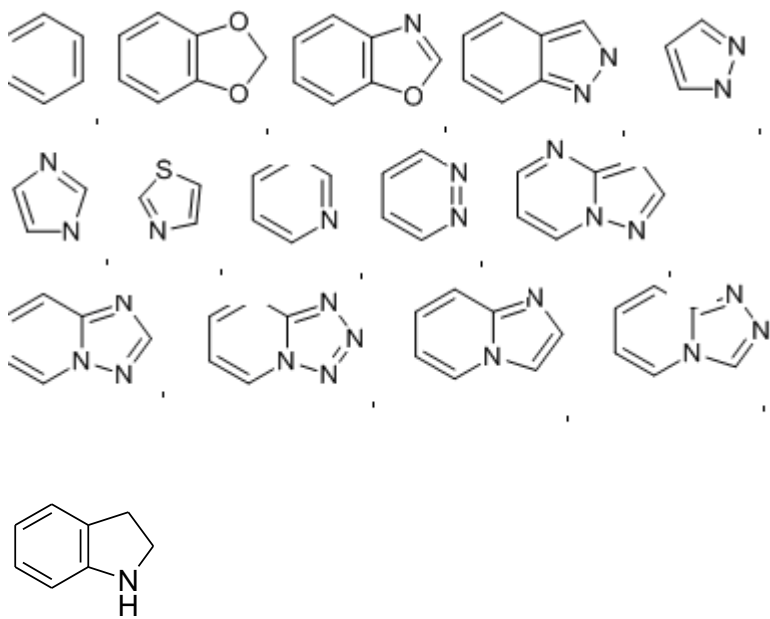
де n дорівнює 1 або 2; m, p, q та r незалежно вибрані з 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> незалежно вибрані з водню, алкілу, гетероциклілу, кожен з яких, за виключенням водню, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з алкілу, оксо, гетероциклілу;

де "необов'язково заміщений алкіл", "необов'язково заміщений гетероцикліл", "необов'язково заміщений циклоалкіл", "необов'язково заміщений гетероарил", "необов'язково заміщений алкеніл" та "необов'язково заміщений алкініл" у вищезазначеному R<sup>1</sup> може бути незаміщеним або незалежно заміщеним одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, меркапто, галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, -NH<sub>2</sub>, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл), ціано, нітро, оксо, -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, -S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкілу, -C(O)-ОН, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл-ОН, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл-SH, гетероциклілу, або її фармацевтично прийнятна сіль.

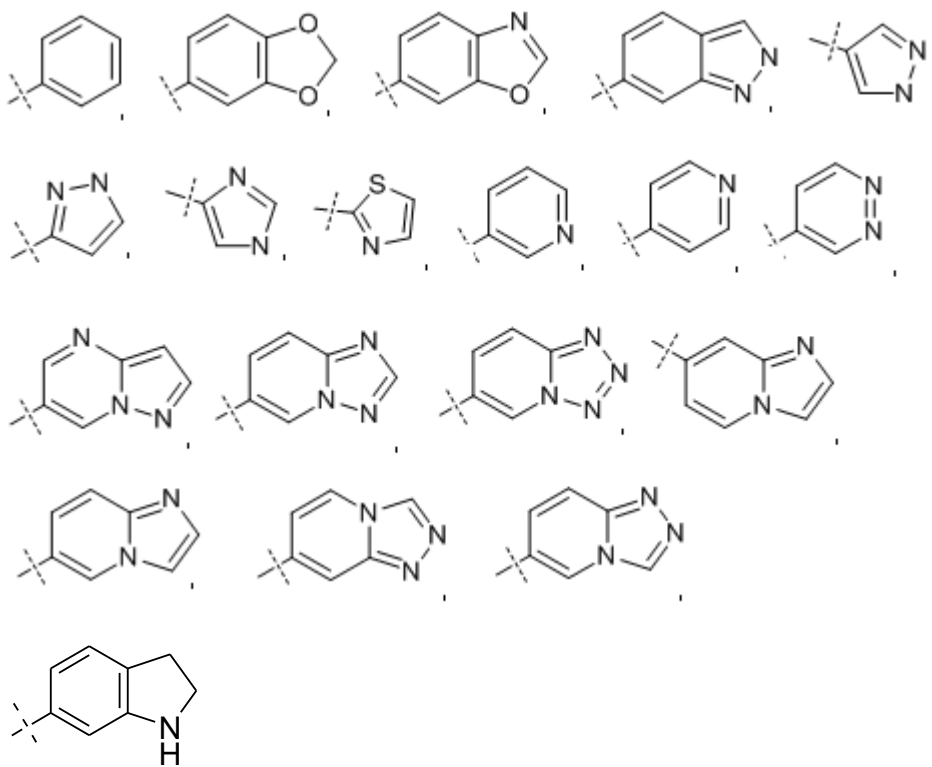
4. Сполука формули (I) за п. 3, де R<sup>1</sup> являє собою арил або гетероарил, кожний з яких необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з

- (1) галогену;
- (2) оксо;
- (3) алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, меркапто, галогену, -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, -NH<sub>2</sub>, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл), ціано, нітро, -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, -S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C(O)-ОН;
- (4) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-гетероциклілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл-ОН, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл-SH та оксо, де m дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;
- (5) -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-незаміщеного циклоалкілу, де p дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;
- (6) -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, де q дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;
- (7) -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, де R<sup>9</sup> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл та n дорівнює 1 або 2;
- (8) -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C(O)R<sup>10</sup>, де R<sup>10</sup> являє собою гетероцикліл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу та оксо, та r дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;
- (9) незаміщеного C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу;

- (10) незаміщеного  $C_2$ - $C_6$ алкінілу;  
 (11)  $-OR^8$ , де  $R^8$  вибраний з водню, алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з гетероциклілу, або її фармацевтично прийнятна сіль.
- 5 5. Сполука формули (I) за п. 1, де  $R^1$  являє собою арил або гетероарил, кожний з яких необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з
- (1) галогену;  
 (2)  $-NR^6R^7$ , де  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрані з водню та  $C_1$ - $C_6$ алкілу, необов'язково заміщеного аміно, який необов'язково заміщений  $C_1$ - $C_6$ алкілом;  
 10 (3)  $-OR^8$ , де  $R^8$  вибраний з водню та  $C_1$ - $C_6$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з гетероциклілу, необов'язково заміщеного  $-OH$  або меркапто, та аміно, необов'язково заміщеного  $C_1$ - $C_6$ алкілом,  
 (4)  $-S(O)_nR^9$ , де  $R^9$  являє собою  $C_1$ - $C_6$ алкіл та  $n$  дорівнює 1 або 2;  
 (5)  $-(CH_2)_r-C(O)R^{10}$ , де  $R^{10}$  являє собою  $C_1$ - $C_6$ алкіл або гетероцикліл, необов'язково заміщений  
 15 одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з  $C_1$ - $C_6$ алкілу та оксо, та  $r$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;  
 (6)  $-CN$ ;  
 (7)  $-C(O)NR^6R^7$ , де  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрані з водню та  $C_1$ - $C_6$ алкілу, необов'язково заміщеного аміно, який необов'язково заміщений  $C_1$ - $C_6$ алкілом;  
 20 (8)  $-NR^6C(O)R^{10}$ , де  $R^6$  являє собою  $H$  та  $R^{10}$  являє собою  $C_1$ - $C_6$ алкіл;  
 (9) оксо;  
 (10) алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, меркапто, галогену,  $-OC_1$ - $C_6$ алкілу,  $-NH_2$ ,  $-N(C_1$ - $C_6$ алкіл) $_2$ ,  $-NH(C_1$ - $C_6$ алкіл), ціано, нітро,  $-S(O)_2$ - $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $-S(O)$ - $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $-C(O)$ - $OH$ ;  
 25 (11)  $-(CH_2)_p$ -незаміщеного циклоалкілу, де  $p$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;  
 (12)  $-(CH_2)_m$ -гетероциклілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкілу,  $-C_1$ - $C_6$ алкіл- $OH$ ,  $-C_1$ - $C_6$ алкіл- $SH$ ,  $-C_1$ - $C_6$ алкіл- $O$ - $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $-NH_2$ ,  $-N(C_1$ - $C_6$ алкіл) $_2$ ,  $-NH(C_1$ - $C_6$ алкіл), оксо,  $-C(O)$ - $C_1$ - $C_6$ алкілу, де  $m$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;  
 30 (13)  $-(CH_2)_q$ -гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з  $C_1$ - $C_6$ алкілу, де  $q$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;  
 (14) незаміщеного  $C_2$ - $C_6$ алкенілу;  
 (15) незаміщеного  $C_2$ - $C_6$ алкінілу;  
 або її фармацевтично прийнятна сіль.
- 35 6. Сполука формули (I) за п. 4 або п. 5, де  $R^1$  являє собою радикал кільця або кільцевої системи, вибраних з



- 40 кожний з яких необов'язково заміщений, як зазначено у п. 4 або п. 5, або її фармацевтично прийнятна сіль.
7. Сполука формули (I) за п. 4 або п. 5, де  $R^1$  вибраний з



кожний з яких необов'язково заміщений, як зазначено у п. 4 або п. 5, або її фармацевтично прийнятна сіль.

5 8. Сполука формули (I) за п. 1, де  $R^8$  являє собою водень або  $C_1$ - $C_6$ алкіл, необов'язково заміщений гетероциклом, або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Сполука формули (I) за п. 1, де  $R^{10}$  являє собою гетероцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з  $C_1$ - $C_6$ алкілу та оксо, або її фармацевтично прийнятна сіль.

10 10. Сполука формули (I) за п. 1, де  $R^1$  являє собою арил, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з (1) галогену; (2) алкілу, необов'язково заміщеного за допомогою  $-C(O)-OH$ ; (3)  $-(CH_2)_m$ -гетероциклілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $-C_1$ - $C_6$ алкіл- $-OH$ ,  $-C_1$ - $C_6$ алкіл- $-SH$  та оксо, де  $m$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; (4)  $-(CH_2)_q$ -гетероарила, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з  $C_1$ - $C_6$ алкілу, де  $q$  дорівнює 0; (5)  $-(CH_2)_r-C(O)R^{10}$ , де  $R^{10}$  являє собою гетероцикл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з  $C_1$ - $C_6$ алкілу та оксо, та  $r$  дорівнює 0; (6) незаміщеного  $C_2$ - $C_6$ алкенілу; (7) незаміщеного  $C_2$ - $C_6$ алкінілу; (8)  $-OR^8$ , де  $R^8$  вибраний з водню, алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з гетероциклілу, або її фармацевтично прийнятна сіль.

11. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-10, де  $R^1$  являє собою феніл, заміщений піперазинілом, при цьому піперазиніл необов'язково заміщений одним або декількома  $C_1$ - $C_6$ алкілами або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілами, переважно  $C_1$ - $C_6$ алкілами, більш переважно  $R^1$  являє собою феніл, заміщений піперазинілом, який необов'язково заміщений одним або декількома метилами або етилами, або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Сполука формули (I) за п. 11, де  $R^1$  являє собою феніл, заміщений піперазинілом, при цьому піперазиніл необов'язково заміщений одним або декількома  $C_1$ - $C_6$ алкілами, переважно  $R^1$  являє собою феніл, заміщений піперазинілом, який необов'язково заміщений одним або декількома метилами або етилами, або її фармацевтично прийнятна сіль.

13. Сполука формули (I) за п. 1, де  $R^1$  являє собою піразоліл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з

(1) алкілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, меркапто, галогену,  $-OC_1$ - $C_6$ алкілу,  $-NH_2$ ,  $-N(C_1$ - $C_6$ алкіл) $_2$ ,  $-NH(C_1$ - $C_6$ алкіл),  $-S(O)_2$ - $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $-S(O)$ - $C_1$ - $C_6$ алкілу;

(2)  $-(CH_2)_m$ -гетероциклілу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з  $C_1$ - $C_6$ алкілу, де  $m$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

(3)  $-(CH_2)_p$ -незаміщеного циклоалкілу, де  $p$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

(4)  $-(CH_2)_q$ -гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з  $C_1$ - $C_6$ алкілу, де  $q$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

(5)  $-S(O)_nR^9$ , де  $R^9$  являє собою  $C_1$ - $C_6$ алкіл та  $n$  дорівнює 1 або 2;

5 (6)  $-(CH_2)_r-C(O)R^{10}$ , де  $R^{10}$  являє собою гетероцикліл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з  $C_1$ - $C_6$ алкілу та оксо, та  $r$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6,

або її фармацевтично прийнятна сіль.

10 14. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-13, де  $R^2$  вибраний з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, необов'язково заміщеного гідроксилем, або  $C_3$ - $C_8$ циклоалкілу, або її фармацевтично прийнятна сіль.

15. Сполука формули (I) за п. 14, де  $R^2$  являє собою метил, етил, метокси, етокси, заміщений гідроксилем, ізопропокси або циклопропіл, або її фармацевтично прийнятна сіль.

15 16. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-13, де  $R^3$ ,  $R^4$  незалежно вибрані з водню, галогену,  $-CN$  або незаміщеного  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $R^5$  являє собою  $C_1$ - $C_6$ алкіл, або  $R^3$  та  $R^5$  разом з атомом  $O$ , до якого приєднаний  $R^5$ , та зі зв'язком між ними утворюють 5- або 6-членне оксигенмісне гетероциклічне кільце, або її фармацевтично прийнятна сіль.

20 17. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-13, де  $R^4$  являє собою водень, та  $R^3$  і  $R^5$  разом з атомом  $O$ , до якого приєднується  $R^5$ , та зі зв'язком між ними утворюють фуран або дигідрофуранове кільце, або її фармацевтично прийнятна сіль.

18. Сполука формули (I) за п. 1, де зазначена сполука вибрана зі сполук 1-309:

Сполука №	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

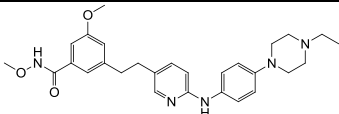
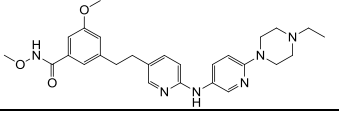
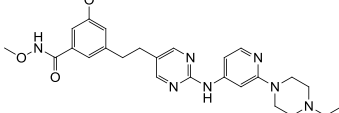
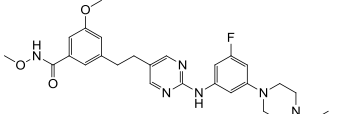
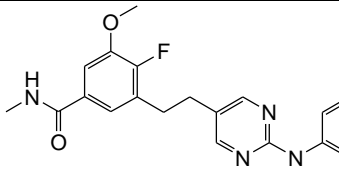
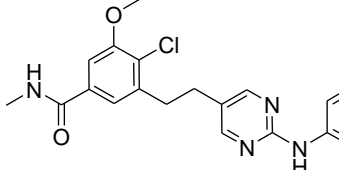
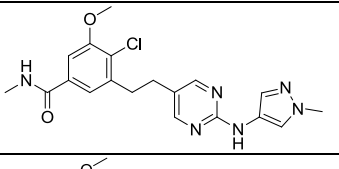
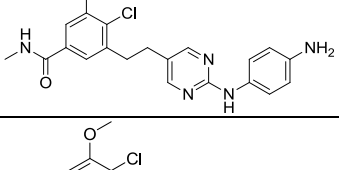
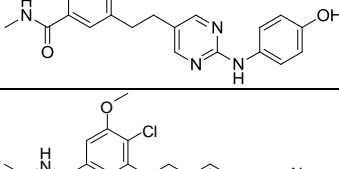
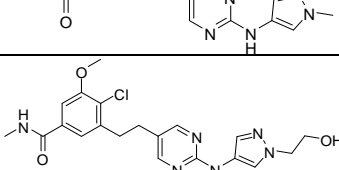
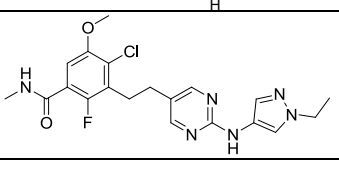
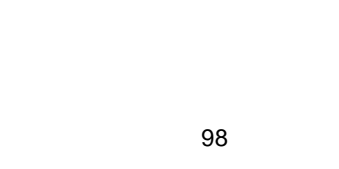
Сполука №	Структура
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

Сполука №	Структура
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	

Сполука №	Структура
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	

Сполука №	Структура
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	

Сполука №	Структура
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	

Сполука №	Структура
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	

Сполука №	Структура
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	
97	

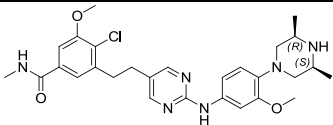
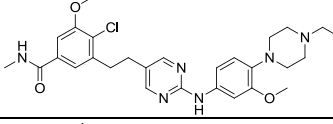
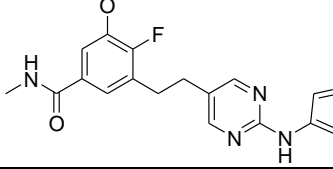
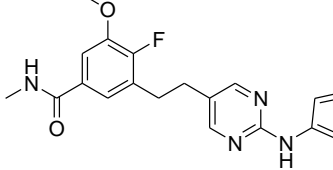
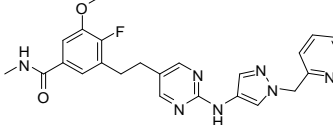
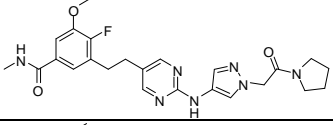
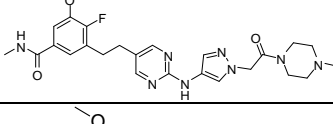
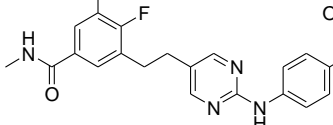
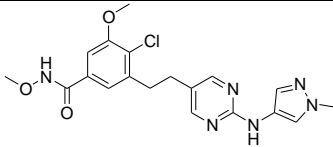
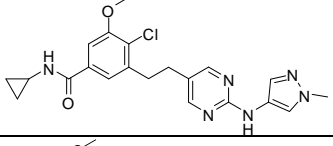
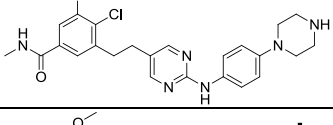
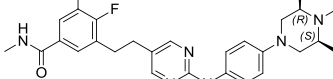
Сполука №	Структура
98	
99	
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	
111	

Сполука №	Структура
112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	
121	
122	

Сполука №	Структура
123	
124	
125	
126	
127	
128	
129	
130	
131	
132	
133	
134	

Сполука №	Структура
135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	
144	
145	
146	

Сполука №	Структура
147	
148	
149	
150	
151	
152	
153	
154	
155	
156	
157	
158	
159	

Сполука №	Структура
160	
161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	
168	
169	
170	
171	

Сполука №	Структура
172	
173	
174	
175	
176	
177	
178	
179	
180	
181	
182	
183	

Сполука №	Структура
184	
185	
186	
187	
188	
189	
190	
191	
192	
193	
194	
195	

Сполука №	Структура
196	
197	
198	
199	
200	
201	
202	
203	
204	
205	
206	

Сполука №	Структура
207	
208	
209	
210	
211	
212	
213	
214	
215	
216	
217	

Сполука №	Структура
218	
219	
220	
221	
222	
223	
224	
225	
226	
227	
228	

Сполука №	Структура
230	
231	
232	
233	
234	
235	
236	
237	
238	
239	
240	
241	

Сполука №	Структура
242	
243	
244	
245	
246	
247	
248	
249	
250	
251	
252	
253	

Сполука №	Структура
254	
255	
256	
257	
258	
259	
260	
261	
262	
263	
264	
265	

Сполука №	Структура
266	
267	
268	
269	
270	
271	
272	
273	
274	
275	
276	
277	

Сполука №	Структура
278	
279	
280	
281	
282	
283	
284	
285	
286	
287	
288	
289	
290	

Сполука №	Структура
291	
292	
293	
294	
295	
296	
297	
298	
299	
301	
302	
303	

Сполука №	Структура
304	
305	
306	
307	
308	
309	

або її фармацевтично прийнятна сіль.

19. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-18 та/або її фармацевтично прийнятна сіль як медикament.

20. Фармацевтична композиція, яка містить щонайменше одну сполуку формули (I) за будь-яким з пп. 1-18 та/або щонайменше одну її фармацевтично прийнятну сіль та необов'язково щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

21. Спосіб *in vivo* або *in vitro* інгібування активності FGFR, асоційованої з захворюванням, яке реагує на інгібування FGFR, що передбачає введення FGFR у контакт з ефективною кількістю щонайменше однієї сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-18 та/або щонайменше однієї її фармацевтично прийнятної солі.

22. Спосіб лікування захворювання, яке реагує на інгібування FGFR, що передбачає введення суб'єкту, який потребує цього, ефективною кількістю для лікування зазначеного захворювання щонайменше однієї сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-18 та/або щонайменше однієї її фармацевтично прийнятної солі.

23. Спосіб за п. 22, де захворювання, яке реагує на інгібування FGFR, являє собою рак, наприклад рак легені, рак шлунка, рак печінки, рак молочної залози, рак яєчника, ендометріальну карциному або карциному сечового міхура.

24. Застосування щонайменше однієї сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-18 та/або щонайменше однієї її фармацевтично прийнятної солі у виготовленні медикаменту для лікування захворювання, яке реагує на інгібування FGFR.

25. Застосування за п. 24, де захворювання, яке реагує на інгібування FGFR, являє собою рак, наприклад рак легені, рак шлунка, рак печінки, рак молочної залози, рак яєчника, ендометріальну карциному або карциному сечового міхура.

---

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601