

**УКРАЇНА****(19) UA**
(51) МПК**(11) 101057****(13) C2**

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

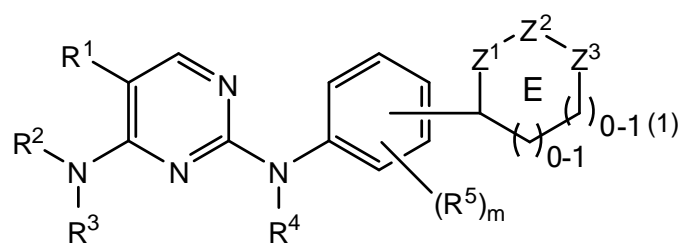
(21) Номер заявки: а 2011 04068	(72) Винахідник(и): Марсіл'є III Томас Х. (US), Лу Уеншуо (CA/US), Чен Бей (US), Хі Ксяогуй (CN/US), Лі Крістіан Чо-Хуа (US), Джіанг Сонгчун (US), Янг Кунйонг (CN/US)
(22) Дата подання заявки: 24.06.2009	(73) Власник(и): АЙЕРЕМ ЕЛЕЛСІ, 131 Front Street, P.O. Box HM 2899, Hamilton HM LX, Bermuda (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.02.2013	(74) Представник: Дубинський Михайло Ілліч, реєстр. №70
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/075,583, 61/155,434	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2008/005538 A, 10.01.2008 WO 2005/026130 A, 24.03.2005 WO 2008/073687 A2, 19.06.2008 WO 2006/074057 A, 13.07.2006 US 2006/270694 A1, 30.11.2006
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 25.06.2008, 25.02.2009	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.05.2011, Бюл.№ 9	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.02.2013, Бюл.№ 4	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2009/048428, 24.06.2009	

(54) ПОХІДНІ ПІРИМІДИНУ ЯК ІНГІБІТОРИ КІНАЗИ**(57) Реферат:**

Даний винахід забезпечує нові похідні піримідину, їх фармацевтичні композиції та застосування таких сполук.

Наприклад, похідні піримідину даного винаходу можуть бути використані для лікування, полегшення симптомів або профілактики стану, який реагує на інгібування інсуліноподібного фактора росту (IGF-1R) або кінази анапластичної лімфоми (ALK).

UA 101057 C2



Передресні посилання до споріднених заявок

Дана заявка заявляє пріоритет до Попередніх Патентних Заявок США серійні номери 61/075,583, поданої 25 червня 2008 року, та 61/155,434, поданої 25 лютого 2009 року, розкриття кожної з яких включене у даний опис шляхом посилання у їх повноті.

5 Галузь винаходу

Даний винахід відноситься до інгібіторів протеїнкінази, особливо до нових похідних піримідину та їх фармацевтичних композицій, та їх застосування як фармацевтичних препаратів.

Передумови створення винаходу

10 Сигналювання інсуліно-подібного фактору росту (IGF-1) високо залучене у рак, з IGF-1 рецептором (IGF-1R) як домінуючим фактором. IGF-1R є важливим для трансформації пухлини та виживання злоякісних клітин, але тільки частково залучений у ріст нормальних клітин. Націлювання IGF-1R запропоноване як багатообіцяючий варіант терапії раку. (Larsson et al., Br. J. Cancer 92:2097-2101 (2005)).

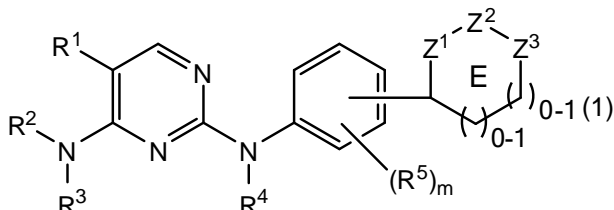
15 Кіназа анапластичної лімфоми (ALK), член суперсімейства інсулінових рецепторів рецепторних тирозин-кіназ, залучена у онкогенез у гематопоетичних та негематопоетичних пухлинах. Аберантна експресія непроцесованих ALK рецепторних білків описана у нейробластомах та гліобластомах; та ALK білки злиття зустрічаються у анапластичній великоклітинній лімфомі. Дослідження ALK білків злиття також збільшило можливість нових терапевтичних лікувань для пацієнтів з ALK-позитивними злоякісними утвореннями. (Pulford et al., Cell. Mol. Life Sci. 61: 2939-2953 (2004)).

Через пов'язані з хворобами ролі IGF-1R та ALK, існує постійна необхідність у сполуках, які можуть бути корисними для лікування та профілактики хвороби, яка чутлива до інгібування IGF-1R та ALK.

25 Розкриття даного винаходу

Даний винахід відноситься до нових похідних піримідину та їх фармацевтичних композицій, та їх застосування як фармацевтичних препаратів.

У одному аспекті, даний винахід забезпечує сполуку Формули (1):



або її фізіологічно прийнятну сіль;

30 у якій кільце E може необов'язково містити подвійний зв'язок;

один з Z¹, Z² та Z³ являє собою NR⁶, N(R⁶)⁺-O⁻ або S(O)₁₋₂ та інші являють собою CR₂;

R¹ являє собою гало групу або необов'язково галогенований C₁₋₆ алкіл;

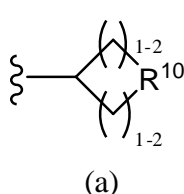
R² являє собою піридин-2-оніл, азепа-2-оніл або моноциклічний 5-6-членний гетероарил, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з N, O та S; кожен з яких необов'язково заміщений за допомогою R⁹, де R⁹ являє собою C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ галоалкіл або C₃₋₇ циклоалкіл;

35 R³ та R⁴ кожен являє собою H;

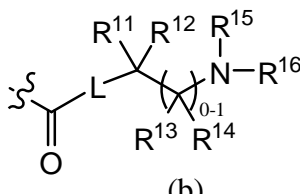
R⁵ являє собою гало групу, гідроксил, C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкокси, гало-заміщений C₁₋₆ алкіл, гало-заміщену C₁₋₆ алкокси групу, ціано групу або C(O)O₀₋₁R⁸;

40 R⁶ являє собою H; C₁₋₆ алкіл, C₂₋₆ алкеніл або C₂₋₆ алкініл, кожен з яких може бути необов'язково заміщений за допомогою гало та/або гідроксильних груп; -(CR₂)_p-OR⁷, -(CR₂)_p-CH(OH)C_tF_{2t+1}, де t являє собою 1-3, (CR₂)_p-CN; (CR₂)_p-NR(R⁷), -(CR₂)_p-C(O)OR⁷, (CR₂)_pNR(CR₂)_pOR⁷, (CR₂)_pNR-L-C(O)R⁸, C(O)(CR₂)_qOR⁸, -C(O)O-(CR₂)_p-NRR⁷, -C(O)-(CR₂)_p-OR⁷, L-Y, -L-C(O)R⁷, -L-C(O)-NRR⁷, -L-C(O)-NR-(CR₂)_p-NRR⁷, -L-C(O)NR(CR₂)_pOR⁷, -L-C(O)-(CR₂)_q-NR-C(O)-R⁸, -L-C(O)NR(CR₂)_pSR⁷, -L-C(O)NR(CR₂)_pS(O)₁₋₂R⁸, -L-S(O)₂R⁸, -L-S(O)₂-(CR₂)_q-NRR⁷, -L-S(O)₂NR(CR₂)_pNR(R⁷) або -L-S(O)₂NR(CR₂)_pOR⁷;

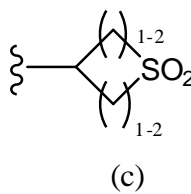
45 альтернативно, R⁶ являє собою радикал, вибраний з формули (a), (b), (c) або (d):



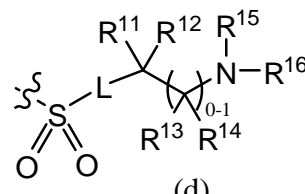
(a)



(b)



(c)



(d)

R^{10} являє собою O, S, NR^{17} , де R^{17} являє собою H, C_{1-6} алкіл, SO_2R^{8a} або CO_2R^{8a} ;
 R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} та R^{16} незалежно вибирають з таких як: H; C_{1-6} алкокси група; C_{1-6} алкіл,
 C_{2-6} алкеніл або C_{2-6} алкініл, кожен з яких може бути необов'язково заміщений за допомогою
 5 гало, аміно або гідроксильних груп; або R^{11} та R^{12} , R^{12} та R^{15} , R^{15} та R^{16} , R^{13} та R^{14} , або R^{13} та R^{15}
 разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати 3-7-членне насичене, ненасичене
 або частково ненасичене кільце, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, та
 необов'язково заміщене за допомогою оксо та 1-3 R^5 груп;

L являє собою $(CR_2)_{1-4}$ або зв'язок;

10 Y являє собою C_{3-7} карбоциклічне кільце, C_{6-10} арил, або 5-10-членне гетероарильне або 4-
 10-членне гетероциклічне кільце, кожне з яких необов'язково заміщене за допомогою 1-3 R^5
 груп;

R^7 , R^8 та R^{8a} незалежно являють собою C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл або C_{2-6} алкініл, кожен з яких
 може бути необов'язково заміщений за допомогою гало, аміно, гідроксильних або ціано груп;
 $(CR_2)_qY$ або C_{1-6} алкокси групу; або R^7 являє собою H;

15 кожен R незалежно являє собою H або C_{1-6} алкіл;

R та R^7 разом з N у кожному NRR^7 можуть утворювати 5-6 членне кільце, що містить 1-3
 гетероатоми, вибрані з N, O та S, та необов'язково заміщене за допомогою оксо та 1-3 R^5 груп;

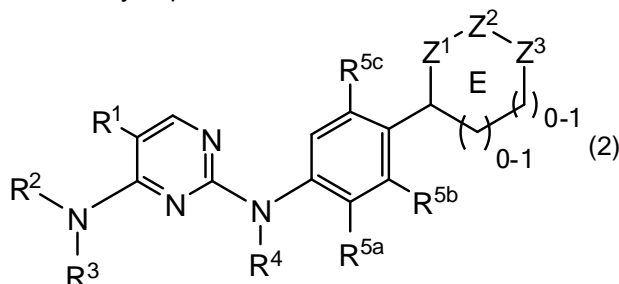
m являє собою 2-4;

n являє собою 1-3;

20 p являє собою 1-4; та

q являє собою 0-4.

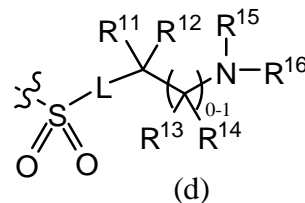
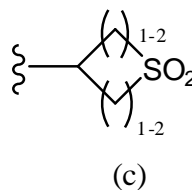
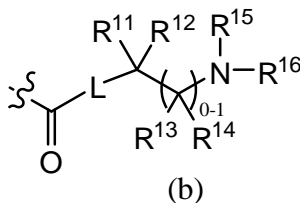
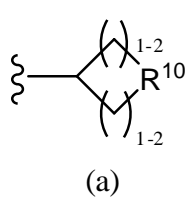
У одному варіанті втілення, даний винахід забезпечує сполуку Формули (2):



у якій один з R^{5a} , R^{5b} та R^{5c} являє собою H та інші являють собою незалежно гало групу, C_{1-6}
 алкіл, C_{1-6} алкокси групу, гало-заміщений C_{1-6} алкіл, ціано групу або $C(O)O_{0-1}R^8$, де R^8 являє
 25 собою C_{1-6} алкіл; та

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , E, Z^1 , Z^2 та Z^3 приймають значення, визначені у Формулі (1).

У деяких прикладах, Z^3 у представленій вище Формулі (2) являє собою NR^6 або $N(R^6)^+-O^-$; та
 Z^1 та Z^2 являють собою CH_2 . У інших прикладах, R^6 являє собою H, C_{1-6} алкіл, необов'язково
 30 заміщений за допомогою гало та/або гідроксильних груп; $-(CR_2)_p-OR^7$, $-(CR_2)_p-CH(OH)C_tF_{2t+1}$, де t
 являє собою 1-3, L-Y, $(CR_2)_p-CN$; $(CR_2)_p-NR(R^7)$, $-(CR_2)_p-C(O)OR^7$, $C(O)(CR_2)_qOR^8$, $-C(O)O-(CR_2)_p-$
 NRR^7 , $-L-C(O)R^7$, $-L-C(O)-NRR^7$, $-L-C(O)-NR-(CR_2)_p-NRR^7$, $-L-C(O)-(CR_2)_q-NR-C(O)-R^8$, $-L-S(O)_2R^8$,
 $-L-S(O)_2-(CR_2)_q-NRR^7$, або радикал, вибраний з формули (a), (b), (c) або (d):



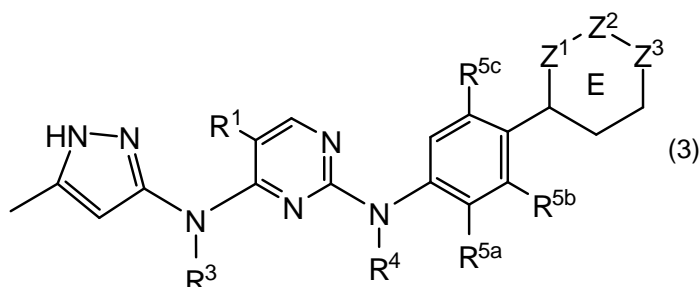
35 R^{10} являє собою O, S, NR^{17} , де R^{17} являє собою H, C_{1-6} алкіл, SO_2R^{8a} або CO_2R^{8a} ;

R^{8a} являє собою C_{1-6} алкіл; та

R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R, L, Y, p та q приймають значення, визначені у
 Формулі (1).

40 У представленій вище Формулі (1) та (2), R^2 може являти собою піразоліл, ізоксазоліл,
 піридин-2-оніл або азепан-2-оніл, кожен з яких заміщений за допомогою C_{1-6} алкілу, C_{1-6}
 галоалкілу або C_{3-7} циклоалкілу.

У іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує сполуку Формули (3):



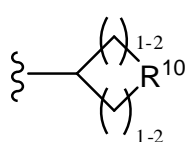
або її таутомер;
у якій R^{5b} являє собою H; та R^{5a} та R^{5c} незалежно являють собою гало групу, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси групу, гало-заміщений C_{1-6} алкіл, ціано групу або $C(O)O_{0-1}R^8$, де R^8 являє собою C_{1-6} алкіл;

5 Z^1 та Z^2 являють собою CH^2 ;

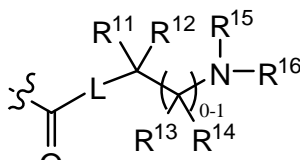
Z^3 являє собою NR^6 або $N(R^6)^+-O^-$;

R^6 являє собою H, C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений за допомогою гало та/або гідроксильних груп;

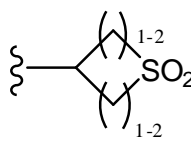
10 $-(CR_2)_p-OR^7$, $-(CR_2)_p-CH(OH)C_tF_{2t+1}$, де t являє собою 1-3, $(CR_2)_p-CN$; $(CR_2)_p-NR(R^7)$,
 $-(CR_2)_p-C(O)OR^7$, $C(O)(CR_2)_qOR^8$, $-C(O)O-(CR_2)_p-NRR^7$, L-Y, $-L-C(O)R^7$,
 $-L-C(O)-NRR^7$, $-L-C(O)-NR-(CR_2)_p-NRR^7$, $-L-C(O)-(CR_2)_q-NR-C(O)-R^8$, $-L-S(O)_2R^8$,
 $-L-S(O)_2-(CR_2)_q-NRR^7$, або радикал, вибраний з формули (a), (b), (c) або (d):



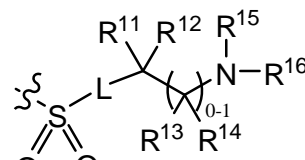
(a)



(b)



(c)



(d)

15 R^{10} являє собою O, S, NR^{17} , де R^{17} являє собою H, C_{1-6} алкіл, SO_2R^{8a} або CO_2R^{8a} ;

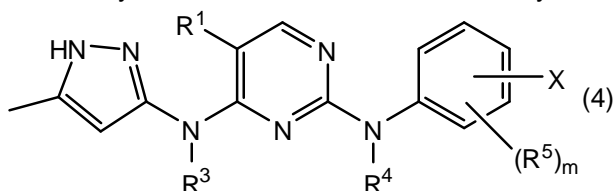
R^{8a} являє собою C_{1-6} алкіл; та

R^1 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R, L, Y, p, q та E приймають значення, визначені у Формулі (1).

20 У представлений вище Формулі (3), R^{5a} може являти собою гало групу та R^{5c} являє собою C_{1-6} алкіл. У деяких прикладах, R^6 являє собою C_{1-6} алкіл або радикал формули (a) або (c); та R^{10} являє собою O.

У представлений вище Формулі (1), (2) та (3), R^1 може являти собою гало групу. У специфічних прикладах, R^1 являє собою хлор. У інших прикладах, R^3 та R^4 являють собою H.

25 У іншому аспекті, даний винахід забезпечує сполуку Формули (4):



або її фізіологічно прийнятну сіль;

у якій X являє собою моноциклічне 5-6 членне гетероциклічне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, та необов'язково заміщене на кільцевому атомі вуглецю, що може бути заміщений, за допомогою оксо групи та на будь-якому кільцевому атомі азоту, що може бути заміщений, за допомогою R^6 ;

R^1 являє собою гало групу;

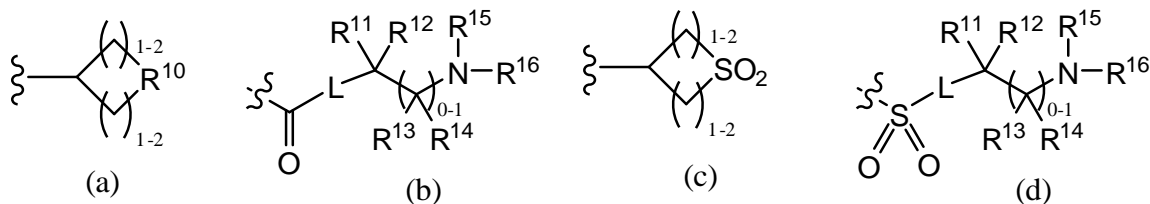
R^3 та R^4 кожен являє собою H;

R^5 являє собою гало групу, гідроксил, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси групу, гало-заміщений C_{1-6} алкіл, гало-заміщену C_{1-6} алкокси групу, ціано групу або $C(O)O_{0-1}R^8$;

35 R^6 являє собою H; C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл або C_{2-6} алкініл, кожен з яких може бути необов'язково заміщений за допомогою гало та/або гідроксильних груп; $-(CR_2)_p-OR^7$, $-(CR_2)_p-CH(OH)C_tF_{2t+1}$, де t являє собою 1-3, $(CR_2)_p-CN$; $(CR_2)_p-NR(R^7)$, $-(CR_2)_p-C(O)OR^7$, $(CR_2)_pNR-(CR_2)_pOR^7$, $C(O)(CR_2)_qOR^8$, $-C(O)O-(CR_2)_p-NRR^7$, $-C(O)-(CR_2)_p-OR^7$, L-Y,

-L-C(O)R⁷, -L-C(O)-NRR⁷, -L-C(O)-NR-(CR₂)_p-NRR⁷, -L-C(O)NR(CR₂)_pOR⁷,
 -L-C(O)-(CR₂)_q-NR-C(O)-R⁸, -L-C(O)NR(CR₂)_pSR⁷, -L-C(O)NR(CR₂)_pS(O)₁₋₂R⁸,
 -L-S(O)₂R⁸, -L-S(O)₂-(CR₂)_q-NRR⁷, -L-S(O)₂NR(CR₂)_pNR(R⁷) або
 -L-S(O)₂NR(CR₂)_pOR⁷;

5 альтернативно, R⁶ являє собою радикал, вибраний з формули (a), (b), (c) або (d):



10 R¹⁰ являє собою O, S, NR¹⁷, де R¹⁷ являє собою H, C₁₋₆ алкіл, SO₂R^{8a} або CO₂R^{8a},
 R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ та R¹⁶ незалежно вибирають з таких як: H; C₁₋₆ алкокси група; C₁₋₆ алкіл,
 C₂₋₆ алкеніл або C₂₋₆ алкініл, кожен з яких може бути необов'язково заміщений за допомогою
 гало, аміно або гідроксильних груп; або R¹¹ та R¹², R¹² та R¹⁵, R¹⁵ та R¹⁶, R¹³ та R¹⁴, або R¹³ та R¹⁵
 разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати 3-7-членне насичене, ненасичене
 або частково ненасичене кільце, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, та
 15 необов'язково заміщене за допомогою оксо та 1-3 R⁵ груп;

L являє собою (CR₂)₁₋₄ або зв'язок;

Y являє собою C₃₋₇ карбоциклічне кільце, C₆₋₁₀ арил, або 5-10-членне гетероарильне або 4-
 10-членне гетероциклічне кільце, кожен з яких необов'язково заміщене за допомогою 1-3 R⁵
 груп;

20 R⁷, R⁸ та R^{8a} незалежно являють собою C₁₋₆ алкіл, C₂₋₆ алкеніл або C₂₋₆ алкініл, кожен з яких
 може бути необов'язково заміщений за допомогою гало групи, аміно групи, гідроксилу або ціано
 групи; (CR₂)_qY або C₁₋₆ алкокси групу; або R⁷ являє собою H;
 кожен R незалежно являє собою H або C₁₋₆ алкіл;

25 R та R⁷ разом з N у кожній NRR⁷ можуть утворювати 5-6 членне кільце, що містить 1-3
 гетероатоми, вибрані з N, O та S, та необов'язково заміщене за допомогою оксо та 1-3 R⁵ груп;

m являє собою 2-4;

n являє собою 1-3;

p являє собою 1-4; та

q являє собою 0-4.

30 У представленій вище Формулі (4), X може являти собою морфолініл, піперазиніл,
 піперазин-2-оніл, оксазолідин-2-оніл або піперидин-2-оніл, кожен з яких є заміщеним на будь-
 якому кільцевому атомі азоту, що може бути заміщений, за допомогою C₁₋₆ алкілу; або X являє
 собою тетрагідро-2H-піран-2-оніл; та R¹ являє собою хлор.

35 У іншому аспекті, даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції, що включають
 сполуку, яка має Формулу (1), (2), (3) та (4), та а фізіологічно прийнятний наповнювач.

У ще одному іншому аспекті, даний винахід забезпечує способи інгібування IGF-1R у клітині,
 що включає контактування клітини з ефективною кількістю сполуки, що має Формулу (1), (2), (3)
 та (4), або її фармацевтичної композиції.

40 Даний винахід також забезпечує способи лікування, полегшення симптомів або
 профілактики стану, який реагує на інгібування IGF-1R або кінази анапластичної лімфоми (ALK)
 у ссавця, що страждає від зазначеного стану, що включає введення ссавцю терапевтично
 ефективною кількістю сполуки, що має Формулу (1), (2), (3) та (4), або її фармацевтичної
 композиції, та необов'язково у комбінації з другим терапевтичним агентом. Альтернативно,
 даний винахід забезпечує застосування сполуки, що має Формулу (1), (2), (3) та (4), та
 45 необов'язково у комбінації з другим терапевтичним агентом, у виробництві лікарського засобу
 для лікування стану, опосередкованого IGF-1R або ALK. Сполуки даного винаходу можуть бути
 введені, наприклад, ссавцю, що страждає від аутоімунної хвороби, реакції «трансплантат проти
 хазяїна», інфекційної хвороби або клітинно-проліферативного розладу. У специфічних
 50 прикладах, сполуки даного винаходу можуть бути використані окремо або у комбінації з
 хіміотерапевтичним агентом для лікування клітинно-проліферативного розладу, включаючи, не
 обмежуючись наведеними, такі як: мієломна хвороба, нейробластома, синовіальна,
 гепатоцелюлярна саркома Юінга або солідна пухлина, яку вибирають з таких як: остеосаркома,
 меланома, та пухлина молочної залози, нирки, передміхурової залози, коло ректальної області,
 щитовидної залози, яєчника, підшлункової залози, легені, матки або шлунково-кишкового
 55 тракту.

Визначення

“Алкіл” відноситься до залишку та як структурний елемент інших груп, наприклад, гало-заміщений-алкіл та алкокси група, та може бути лінійно-ланцюговим або розгалуженим. Необов’язково заміщений алкіл, алкеніл або алкініл, як використано у цьому описі, може бути

5 необов’язково галогенований (наприклад, CF_3), або може мати один або більшу кількість вуглеців, які є заміщеними або заміненіми гетероатомом, таким як NR, O або S (наприклад, – $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ –, алкілтіоли, тіоалкокси, алкіламіни, тощо).

“Арил” відноситься до моноциклічного або сконденсованого біциклічного ароматичного кільця, що містить вуглецеві атоми. “Арилен” являє собою двовалентний радикал, одержаний з арильної групи. Наприклад, арильна група може являти собою феніл, інденіл, інданіл, нафтил, або 1,2,3,4-тетрагідронафталеніл, який може бути необов’язково заміщений у орто, мета або пара положенні.

“Гетероарил”, як використано у цьому описі, визначається як описано вище для арилу, де один або більша кількість кільцевих членів являє собою гетероатом. Наприклад, гетероарильний замісник для використання у сполуках даного винаходу може являти собою моноциклічний або біциклічний 5-10 членний гетероарил, що містить 1-4 гетероатоми, які вибирають з N, O, та S. Приклади гетероарилів включають, не обмежуючись наведеними, піридил, піразиніл, індоліл, індазоліл, хіноксалініл, хінолініл, бензофураніл, бензопіраніл, бензотіопіраніл, бензо[1,3]діоксол, імідазоліл, бензо-імідазоліл, піримідиніл, фураніл, оксазоліл, ізоксазоліл, триазоліл, бензотриазоліл, тетразоліл, піразоліл, тієніл, піроліл, ізохінолініл, пуриніл, тіазоліл, тетразиніл, бензотіазоліл, оксадіазоліл, бензоксадіазоліл, тощо.

“Карбоциклічне кільце”, як використано у цьому описі, відноситься до насиченого або частково ненасиченого, моноциклічного, сконденсованого біциклічного або місткового поліциклічного кільця, що містить атоми вуглецю, які можуть бути необов’язково заміщені, наприклад, за допомогою =O. Приклади карбоциклічних кілець включають, не обмежуючись наведеними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопропілен, циклогексанон, тощо.

“Гетероциклічне кільце”, як використано у цьому описі, визначається як описано вище для карбоциклічного кільця, де один або більша кількість кільцевих атомів вуглецю являють собою гетероатом. Наприклад, гетероциклічне кільце для застосування у сполуках даного винаходу може являти собою 4-7 членне гетероциклічне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, або їх комбінацію, таку як -S(O) або -S(O)₂-. Приклади гетероциклічних кілець включають, не обмежуючись наведеними, азетидиніл, морфоліно, піролідиніл, піролідиніл-2-он, піперазиніл, піперидиніл, піперидиніллон, 1,4-діокса-8-аза-спіро[4.5]дец-8-ил, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл тощо. Гетероциклічні кільця, як використано у цьому описі, можуть включати біциклічні аміни та біциклічні діаміни.

Як використано у цьому описі, H атом у будь-яких групах - замісниках (наприклад, CH_2) включає всі прийнятні ізотопні варіанти, наприклад, H, ^2H та ^3H .

Термін “фармацевтична комбінація”, як використано у цьому описі, означає продукт, який одержують після змішування або об’єднання активних інгредієнтів та включає як фіксовані, так і нефіксовані комбінації активних інгредієнтів. Термін “фіксована комбінація” означає, що активні інгредієнти, наприклад, сполуку Формули (1) та спів-агент, обидва вводять пацієнту одночасно у формі однієї одиниці або дози. Термін “нефіксована комбінація” означає, що активні інгредієнти, наприклад, сполуку Формули (1) та спів-агент, обидва вводять пацієнту як окремі одиниці або одночасно, паралельно або послідовно без специфічних обмежень часу, де таке введення забезпечує терапевтично ефективні рівні активних інгредієнтів у організмі пацієнта. Останню також застосовують для лікування сумішами, наприклад, введення трьох або більшої кількості активних інгредієнтів.

“Ссавець” відноситься до будь-якої тварини, що класифікується як ссавець, включаючи людей, домашніх та сільськогосподарських тварин, та тварин, що утримуються у зоопарках, тварин, що пов’язані із спортом, або тварин - домашній улюбленців, таких як собаки, коти, велика рогата худоба, коні, вівці, свині, кози, кролики, тощо. У специфічних прикладах, ссавцем є людина.

Термін “введення” або “що вводять” сполуки даного винаходу означає забезпечення доставки сполуки даного винаходу та її проліків суб’єкту, якому необхідне таке лікування. Введення “у комбінації з” одним або більшою кількістю додаткових терапевтичних агентів включає одночасне (паралельне) та послідовне введення у будь-якому порядку, та будь-яким шляхом введення.

“Ефективна кількість” сполуки являє собою кількість, достатню для досягнення специфічно встановленої цілі. “Ефективна кількість” може бути визначена емпірично та рутинним способом

відносно встановленої цілі.

Термін “терапевтично ефективна кількість” відноситься до кількості сполуки (наприклад, IGF-1R антагоністу), ефективною для “лікування” IGF-1R-опосередкованого розладу суб’єкта або ссавця. У випадку раку, терапевтично ефективна кількість лікарського засобу може зменшувати кількість ракових клітин; зменшувати розмір пухлини; інгібувати (тобто уповільнювати до деякого ступеню та переважно зупиняти) інфільтрацію ракових клітин у периферичні органи; інгібувати (тобто уповільнювати до деякого ступеню та переважно зупиняти) метастази пухлин; інгібувати, до деякого ступеню, ріст пухлини; та/або полегшувати до деякого ступеню один або більшу кількість симптомів, пов’язаних з раком. Дивись визначення “лікування” у даному описі. Наскільки можливо лікарський засіб може запобігати росту та/або знищувати існуючі ракові клітини, він може бути цитостатичним та/або цитотоксичним.

Термін “рак” відноситься до фізіологічного стану у ссавців, що, як правило, характеризується нерегульованим ростом/проліферацією клітин. Приклади раку включають, не обмежуючись наведеними, такі як: карцинома, лімфома, бластома, та лейкомія. Більш типові приклади раку включають, не обмежуючись наведеними, такі як: хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL) легенів, включаючи недрібноклітинний лімфоцитарний лейкоз (NSCLC), рак молочної залози, яєчника, шийки матки, ендометрію, передміхурової залози, коло ректальної області, шлунково-кишкова карциноїдна пухлина, сечового міхура, шлунку, підшлункової залози, печінки (печінково-клітинний рак), гепатобластома, стравоходу, легенева аденокарцинома, мезотеліома, синовіальна саркома, остеосаркома, плоскоклітинна карцинома голови та шиї, ювенільні носоглоткові ангіофіброми, ліпосаркома, щитовидної залози, меланома, базально-клітинна карцинома (BCC), медулобластома та десмоїдна пухлина.

“Виліковування” або “лікування” або “полегшення симптомів” відноситься як до терапевтичного лікування, так і до профілактичних або запобіжних заходів, де ціль полягає у запобіганні або уповільненні (зменшенні) цільової патологічної хвороби або стану або розладу. Ті, що потребують такого лікування, включають тих, що вже мають розлад, а також тих, які схильні мати розлад, або тих, у яких намагаються запобігти появі цього розладу (профілактика). Коли IGF-1R-опосередкований розлад являє собою рак, суб’єкт або ссавець успішно “лікується” або показує зменшене пухлинне навантаження, якщо, після отримання терапевтичної кількості IGF-1R антагоністу відповідно до способів даного винаходу, пацієнт показує помітне та/або вимірне зниження у або відсутність однієї або більшої кількості наступних ознак: зменшення кількості ракових клітин або відсутність ракових клітин; зменшення розміру пухлини; інгібування (тобто уповільнення до деякого ступеня та переважно зупинення) інфільтрації ракових клітин у периферичні органи, включаючи розповсюдження раку у м’які тканини та кістки; інгібування (тобто уповільнення до деякого ступеня та переважно зупинення) метастаз пухлин; інгібування (тобто уповільнення до деякого ступеня) росту пухлини; та/або полегшення до деякого ступеня, одного або більшої кількості симптомів, пов’язаних із специфічним раком; знижена захворюваність та смертність, та покращення якості життя. Наскільки можливо IGF-1R антагоніст може запобігати росту та/або знищувати існуючі ракові клітини, він може бути цитостатичним та/або цитотоксичним. Зменшення цих ознак або симптомів також може відчувати пацієнт.

“Носії”, як використано у цьому описі, включають фармацевтично прийнятні носії, наповнювачі, або стабілізатори, які є нетоксичними для клітин або ссавця, які піддаються його дії, у використовуваних дозах та концентраціях. Часто фізіологічно прийнятний носій являє собою водний рН забуферений розчин. Приклади фізіологічно прийнятних носіїв включають буфери, такі як фосфат, цитрат та інші органічні кислоти; антиоксиданти, включаючи аскорбінову кислоту; поліпептиди з низькою молекулярною масою (менше, ніж приблизно 10 залишків); білки, такі як сироватковий альбумін, желатин, або імуноглобуліни; гідрофільні полімери, такі як полівінілпіролідон; амінокислоти, такі як гліцин, глутамін, аспарагін, аргінін або лізин; моносахариди, дисахариди, та інші карбогідрати, включаючи глюкозу, манозу або декстрини; хелатуючі агенти, такі як ЕДТА; цукрові спирти, такі як маніт або сорбіт; солетворюючі протиіони, такі як натрій; та/або неіонні поверхнево-активні речовини, такі як TWEEN®, поліетиленгліколь (PEG), та PLURONICS®.

“Хіміотерапевтичний агент” являє собою хімічну сполуку, яка є корисною у лікуванні раку. Приклади хіміотерапевтичних агентів включають такі як: алкілюючі агенти, такі як тіотепа та CYTOXAN® циклофосфамід; алкіл-сульфонати, такі як бусульфат, імпросульфат та піпосульфат; азириди, такі як бензодоба, карбоквон, метуредоба, та уредоба; етиленіміни та метиламельаміни, включаючи альтретамін, триетиленемельамін, триетиленфосфорамід, триетилентіофосфорамід та триметиллоломеламін; ацетогеніни (особливо буллатацин та буллатацинон); дельта-9-тетрагідроканнабінол (дронабінол, MARINOL®); бета-лапахон;

лапахол; колхіцини; бетулінова кислота; камптотецин (включаючи синтетичний аналог топотекан (HYCAMTIN®), CPT-11 (іринотекан, CAMPTOSAR®), ацетилкамптотецин, скополектин, та 9-амінокамптотецин); бріостатин; каллістатин; CC-1065 (включаючи його синтетичні аналоги - адозелесин, карзелесин та бізелесин); подофілотоксин; подофілінова кислота; теніпозид; криптофіцини (особливо криптофіцин 1 та криптофіцин 8); доластатин; дуокарміцин (включаючи синтетичні аналоги, KW-2189 та CB1-TM1); елеутеробін; панкреатистатин; саркодиктиїн; спонгістатин; азотистий іприт, такий як хлорамбуцил, хлорнафазин, холофосфамід, естрамустин, іфосфамід, мехлоретамін, мехлоретаміну оксид гідрохлорид, мелфалан, новембіхін, фенестерин, преднімустин, трофосфамід, урамустин; нітрозсечовини, такі як кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, німустин, та ранімустин; антибіотики, такі як енедіїнові антибіотики (наприклад, каліхеаміцин, особливо каліхеаміцин гама та каліхеаміцин омега1 (дивись, наприклад, Agnew, Chem Intl. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994))); динеміцин, включаючи динеміцин А; еспераміцин; а також неокарзиностатин хромофор та зв'язані хромопротейні енедіїнові антибіотичні хромофори), аклаціномізини, актиноміцин, аутраміцин, азасерін, блеоміцини, кактиноміцин, карабіцин, каміноміцин, карзинофілін, хромоміцини, дактиноміцин, даунорубіцин, деторубіцин, 6-діазо-5-оксо-L-норлейцин, АДРІАМІЦИН® доксорубіцин (включаючи морфоліно-доксорубіцин, ціаноморфоліно-доксорубіцин, 2-піроліно-доксорубіцин та деоксидоксорубіцин), епірубіцин, езорубіцин, ідарубіцин, марцелломіцин, мітоміцини, такі як мітоміцин С, мікофенольна кислота, ногаламіцин, олівоміцини, пепломіцин, потфіроміцин, пуроміцин, квеламіцин, родорубіцин, стрептонігрін, стрептозоцин, туберцидин, убенімекс, зиностатин, зорубіцин; анти-метаболіти, такі як метотрексат та 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолієвої кислоти, такі як деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пурину, такі як флударабін, 6-меркаптопурин, тіаміприн, тіогуанін; аналоги піримідину, такі як анцитабін, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабін, дидеооксиуридин, доксифлуридин, еноцитабін, флоксуридин; андрогени, такі як калустерон, дромостанолон пропіонат, епітіостанол, мепітіостан, тестолактон; анти-адренали, такі як аміноглутетимід, мітотан, трилостан; поповнювач фолієвої кислоти, такий як фролінова кислота; ацеглатон; альдофосфамід глікозид; амінолевулінова кислота; енілурацил; амсакрин; бестрабуцил; бізантрен; едатраксат; дефофамін; демеколцин; діазиквон; елфомітин; елліптініум ацетат; епотилон; етоглуцид; нітрат галію; гідроксисечовина; лентінан; лонідаїнін; мейтанзиноїди, такі як мейтанзин та ансамітоцини; мітогуазон; мітоксантрон; мопіданмол; нітраерин; пентостатин; фенамет; пірарубіцин; лозоксантрон; 2-етилгідразид; прокарбазин; PSK® полісахаридний комплекс (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); разоксан; різоксин; сизофуран; спірогерманій; тенуазонова кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриетиламін; трихотецени (особливо Т-2 токсин, верракурин А, роридин А та ангуїдин); уретан; віндезин (ELDISINE®, FILDESIN®); дакарбазин; манномустин; мітобронітол; мітолактол; піпоброман; гацитабін; арабінозид ("Ara-C"); тіотепа; таксоїди, наприклад, TAXOL® паклітаксел (Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE™ вільний від кремофору, альбумін-спроекткована наночасткова композиція паклітакселу (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.), та TAXOTERE® доксетаксел (Rhône-Poulenc Rorer, Antony, France); хлоранбуцил; гемцитабін (GEMZAR®); 6-тіогуанін; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платини, такі як цисплатин та карбоплатин; вінбластин (VELBAN®); платина; етопозид (VP-16); іфосфамід; мітоксантрон; вінкрисдин (ONCOVIN®); оксалиплатин; лейковоїн; вінорелбін (NAVELBINE®); новантрон; едатрексат; дауноміцин; аміноптерин; ібандронат; інгібітор топоізомерази RFS 2000; диформетилорнітин (DMFO); ретиноїди, такі як ретиноева кислота; капецитабін (XELODA®); фармацевтично прийнятні солі, кислоти або похідні будь-якого з описаних вище; а також комбінації двох або більшої кількості описаних вище, такі як CHOP, аббревіатура для комбінованої терапії циклофосфаміду, доксорубіцину, вінкрисдину, та преднізолону, та FOLFOX, аббревіатура для лікувального режиму з оксалиплатином (ELOXATIN™), об'єднаним з 5-FU та лейковоїном.

Більш того, "хіміотерапевтичний агент" може включати проти-гормональні агенти, які діють для регулювання, зменшення, блокування, або інгібування ефектів гормонів, які можуть промотувати ріст раку, та часто знаходиться у формі системного, або загального лікування. Вони самі можуть бути гормонами. Приклади включають анти-естрогени та селективні модулятори естрогенових рецепторів (SERMs), включаючи, наприклад, тамоксифен (включаючи NOLVADEX® тамоксифен), EVISTA® ралоксифен, дролоксифен, 4-гідрокситамоксифен, тріоксифен, кеоксифен, LY117018, онапрістон, та FARESTON® тореміфен; анти-прогестерони; даун-регулятори естрогенових рецепторів (ERDs); агенти, які функціонують для пригнічення або зупинення роботи яєчників, наприклад, агоністи лейтинізуючого гормон-вивільнюючого гормону (LHRH), такі як LUPRON® та ELIGARD® лейпролід ацетат, гoserelin ацетат, бусерелін ацетат

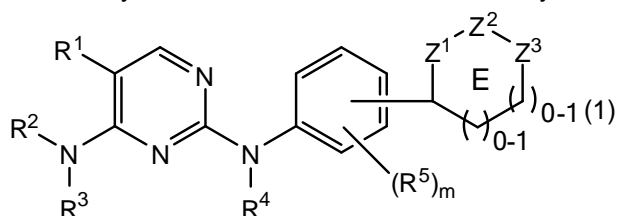
та триптерелін; інші анти-андрогени, такі як флутамід, нілутамід та бікалутамід; та інгібітори ароматази, які інгібують фермент ароматазу, яка регулює вироблення естрогену у надниркових залозах, такі як, наприклад, 4(5)-імідазоли, аміноглутетимід, MEGASE® мегестрол ацетат, AROMASIN® екземестан, форместан, фадрозол, RIVISOR® ворозол, FEMARA® летрозол, та ARIMIDEX® анастрозол. Крім того, таке визначення хіміотерапевтичних агентів включає

бісфосфонати, такі як клодронат (наприклад, BONEFOS® або OSTAC®), DIDROCAL® етидронат, NE-58095, ZOMETA® золедроновна кислота/золедронат, FOSAMAX® алендронат, AREDIA® памідронат, SKELID® тилудронат, або ACTONEL® різедронат; а також троксацитабін (1,3-діоксолан нуклеозид цитозиновий аналог); антисмислові олігонуклеотиди, особливо ті, які інгібують експресію генів сигнальних шляхах, залучених у проліферацію адгезивних клітин, такі як, наприклад, PKC-альфа, Raf, H-Ras, та рецептор епідермального фактору росту (EGF-R); вакцини, такі як THERATOPE® вакцина та вакцини генної терапії, наприклад, ALLOVECTIN® вакцина, LEUVECTIN® вакцина, та VAXID® вакцина; LURTOTECAN® інгібітор топоізомерази 1; ABARELIX® gmRH; лапатиніб дитозилат (ErbB-2 та EGFR подвійний тирозин-кіназний дрібноклітинний інгібітор, також відомий як GW572016); та фармацевтично прийнятні солі, кислоти або похідні будь-якого з описаних вище.

Способи здійснення винаходу

Даний винахід забезпечує нові похідні піримідину та їх фармацевтичні композиції, та способи застосування таких сполук.

У одному аспекті, даний винахід забезпечує сполуку Формули (1):



або її фізіологічно прийнятну сіль;

у якій кільце E може необов'язково містити подвійний зв'язок;

один з Z¹, Z² та Z³ являє собою NR⁶, N(R⁶)⁺-O⁻ або S(O)₁₋₂ та інші являють собою CR₂;

R¹ являє собою гало групу або необов'язково галогенований C₁₋₆ алкіл;

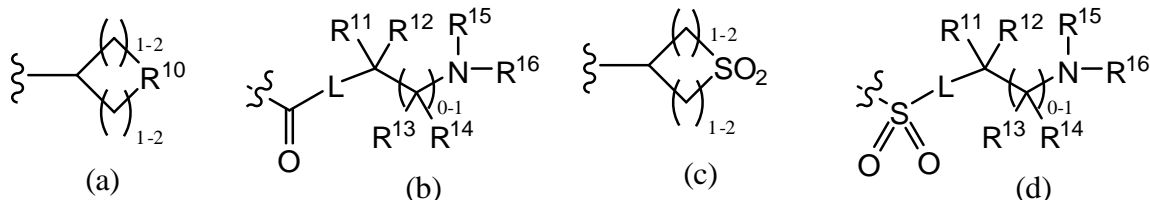
R² являє собою піридин-2-оніл, азепа-2-оніл або моноциклічний 5-6-членний гетероарил, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з N, O та S; кожен з яких необов'язково заміщений за допомогою R⁹, де R⁹ являє собою C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ галоалкіл або C₃₋₇ циклоалкіл;

R³ та R⁴ кожен являє собою H;

R⁵ являє собою гало групу, гідроксил, C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкокси групу, гало-заміщений C₁₋₆ алкіл, гало-заміщену C₁₋₆ алкокси групу, ціано групу або C(O)O₀₋₁R⁸;

R⁶ являє собою H; C₁₋₆ алкіл, C₂₋₆ алкеніл або C₂₋₆ алкініл, кожен з яких може бути необов'язково заміщений за допомогою гало та/або гідроксильних груп; -(CR₂)_p-OR⁷, -(CR₂)_p-CH(OH)C_tF_{2t+1}, де t являє собою 1-3, (CR₂)_p-CN; (CR₂)_p-NR(R⁷), -(CR₂)_p-C(O)OR⁷, (CR₂)_pNR(CR₂)_pOR⁷, (CR₂)_pNR-L-C(O)R⁸, C(O)(CR₂)_qOR⁸, -C(O)O-(CR₂)_p-NRR⁷, -C(O)-(CR₂)_p-OR⁷, L-Y, -L-C(O)R⁷, -L-C(O)-NRR⁷, -L-C(O)-NR-(CR₂)_p-NRR⁷, -L-C(O)NR(CR₂)_pOR⁷, -L-C(O)-(CR₂)_q-NR-C(O)-R⁸, -L-C(O)NR(CR₂)_pSR⁷, -L-C(O)NR(CR₂)_pS(O)₁₋₂R⁸, -L-S(O)₂R⁸, -L-S(O)₂-(CR₂)_q-NRR⁷, -L-S(O)₂NR(CR₂)_pNR(R⁷) або -L-S(O)₂NR(CR₂)_pOR⁷;

альтернативно, R⁶ являє собою радикал, вибраний з формули (a), (b), (c) або (d):



R¹⁰ являє собою O, S, NR¹⁷, де R¹⁷ являє собою H, C₁₋₆ алкіл, SO₂R^{8a} або CO₂R^{8a};

R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ та R¹⁶ незалежно вибирають з таких як: H; C₁₋₆ алкокси група; C₁₋₆ алкіл, C₂₋₆ алкеніл або C₂₋₆ алкініл, кожен з яких може бути необов'язково заміщений за допомогою гало, аміно або гідроксильних груп; або R¹¹ та R¹², R¹² та R¹⁵, R¹⁵ та R¹⁶, R¹³ та R¹⁴, або R¹³ та R¹⁵ разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати 3-7-членне насичене, ненасичене або частково ненасичене кільце, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, та

необов'язково заміщене за допомогою оксо та 1-3 R⁵ груп;

L являє собою (CR₂)₁₋₄ або зв'язок;

Y являє собою C₃₋₇ карбоциклічне кільце, C₆₋₁₀ арил, або 5-10 членне гетероарильне або 4-10 членне гетероциклічне кільце, кожне з яких необов'язково заміщене за допомогою 1-3 R⁵ груп;

R⁷, R⁸ та R^{8a} незалежно являють собою C₁₋₆ алкіл, C₂₋₆ алкеніл або C₂₋₆ алкініл, кожен з яких може бути необов'язково заміщений за допомогою гало групи, аміно групи, гідроксилу або ціано групи; (CR₂)_q Y або C₁₋₆ алкокси групу; або R⁷ являє собою H;

кожен R незалежно являє собою H або C₁₋₆ алкіл;

R та R⁷ разом з N у кожній NRR⁷ можуть утворювати 5-6 членне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, та необов'язково заміщене за допомогою оксо та 1-3 R⁵ груп;

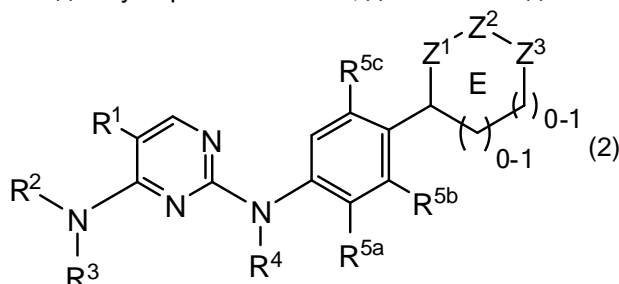
m являє собою 2-4;

n являє собою 1-3;

r являє собою 1-4; та

q являє собою 0-4.

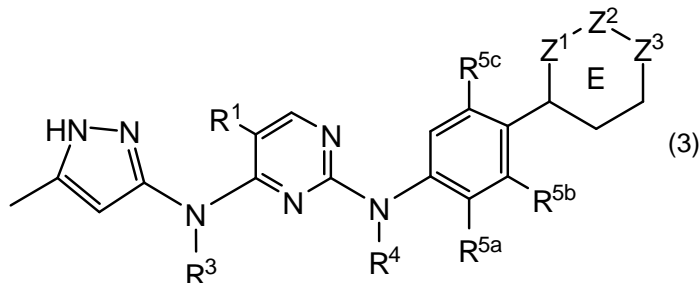
У одному варіанті втілення, даний винахід забезпечує сполуку Формули (2):



у якій один з R^{5a}, R^{5b} та R^{5c} являє собою H та інші являють собою незалежно гало групу, C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкокси групу, гало-заміщений C₁₋₆ алкіл, ціано групу або C(O)O₀₋₁R⁸, де R⁸ являє собою C₁₋₆ алкіл; та

R¹, R², R³, R⁴, E, Z¹, Z² та Z³ приймають значення, визначені у Формулі (1).

У іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує сполуку Формули (3):



або її таутомер;

у якій R^{5b} являє собою H; та R^{5a} та R^{5c} незалежно являють собою гало групу, C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкокси групу, гало-заміщений C₁₋₆ алкіл, ціано групу або C(O)O₀₋₁R⁸, де R⁸ являє собою C₁₋₆ алкіл;

Z¹ та Z² являють собою CH²;

Z³ являє собою NR⁶ або N(R⁶)⁺-O⁻;

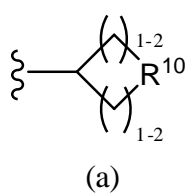
R⁶ являє собою H, C₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений за допомогою гало та/або гідроксильних груп;

-(CR₂)_p-OR⁷, -(CR₂)_p-CH(OH)C_tF_{2t+1}, де t являє собою 1-3, (CR₂)_p-CN; (CR₂)_p-NR(R⁷),

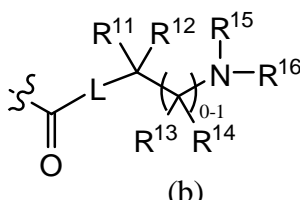
-(CR₂)_p-C(O)OR⁷, C(O)(CR₂)_qOR⁸, -C(O)O-(CR₂)_p-NRR⁷, L-Y, -L-C(O)R⁷,

-L-C(O)-NRR⁷, -L-C(O)-NR-(CR₂)_p-NRR⁷, -L-C(O)-(CR₂)_q-NR-C(O)-R⁸, -L-S(O)₂R⁸,

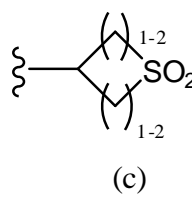
-L-S(O)₂-(CR₂)_q-NRR⁷, або радикал, вибраний з формули (a), (b), (c) або (d):



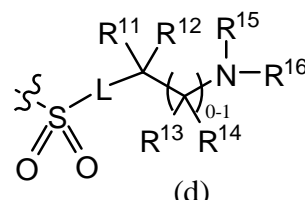
(a)



(b)



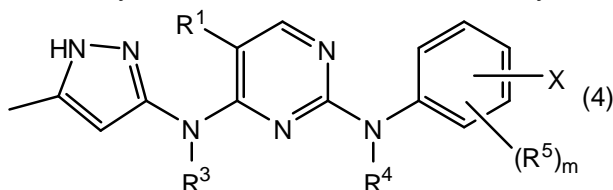
(c)



(d)

R^{10} являє собою O, S, NR^{17} , де R^{17} являє собою H, C_{1-6} алкіл, SO_2R^{8a} або CO_2R^{8a} ,
 R^{8a} являє собою C_{1-6} алкіл; та
 $R^1, R^3, R^4, R^7, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R, L, Y, p, q$ та E приймають значення,
визначені у Формулі (1).

5 У іншому аспекті, даний винахід забезпечує сполуку Формули (4):



або її фізіологічно прийнятну сіль;

у якій X являє собою моноциклічне 5-6 членне гетероциклічне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, та необов'язково заміщене на кільцевому атомі вуглецю, що може бути заміщений, за допомогою оксо групи та на будь-якому кільцевому атомі азоту, що може бути заміщений, за допомогою R^6 ;

R^1 являє собою гало групу;

R^3 та R^4 кожен являє собою H;

R^5 являє собою гало групу, гідроксил, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси групу, гало-заміщений C_{1-6} алкіл, гало-заміщену C_{1-6} алкокси групу, ціано групу або $C(O)O_{0-1}R^8$;

15 R^6 являє собою H; C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл або C_{2-6} алкініл, кожен з яких може бути необов'язково заміщений за допомогою гало та/або гідроксильних груп; $-(CR_2)_p-OR^7$, $-(CR_2)_p-CH(OH)C_tF_{2t+1}$, де t являє собою 1-3, $(CR_2)_p-CN$; $(CR_2)_p-NR(R^7)$, $-(CR_2)_p-C(O)OR^7$, $(CR_2)_pNR(CR_2)_pOR^7$,

$(CR_2)_pNR-L-C(O)R^8$, $C(O)(CR_2)_qOR^8$, $-C(O)O-(CR_2)_p-NRR^7$, $-C(O)-(CR_2)_p-OR^7$, L-Y,

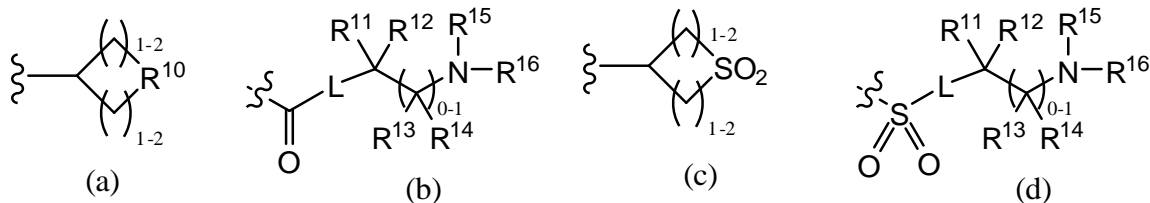
20 $-L-C(O)R^7$, $-L-C(O)-NRR^7$, $-L-C(O)-NR-(CR_2)_p-NRR^7$, $-L-C(O)NR(CR_2)_pOR^7$,

$-L-C(O)-(CR_2)_q-NR-C(O)-R^8$, $-L-C(O)NR(CR_2)_pSR^7$, $-L-C(O)NR(CR_2)_pS(O)_{1-2}R^8$,

$-L-S(O)_2R^8$, $-L-S(O)_2-(CR_2)_q-NRR^7$, $-L-S(O)_2NR(CR_2)_pNR(R^7)$ або

$-L-S(O)_2NR(CR_2)_pOR^7$;

альтернативно, R^6 являє собою радикал, вибраний з формули (a), (b), (c) або (d):



R^{10} являє собою O, S, NR^{17} , де R^{17} являє собою H, C_{1-6} алкіл, SO_2R^{8a} або CO_2R^{8a} ,

30 $R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}$ та R^{16} незалежно вибирають з таких як: H; C_{1-6} алкокси група; C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл або C_{2-6} алкініл, кожен з яких може бути необов'язково заміщений за допомогою гало, аміно або гідроксильних груп; або R^{11} та R^{12} , R^{12} та R^{15} , R^{15} та R^{16} , R^{13} та R^{14} , або R^{13} та R^{15} разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати 3-7-членне насичене, ненасичене або частково ненасичене кільце, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, та необов'язково заміщене за допомогою оксо та 1-3 R^5 груп;

35 L являє собою $(CR_2)_{1-4}$ або зв'язок;

Y являє собою C_{3-7} карбоциклічне кільце, C_{6-10} арил, або 5-10 членне гетероарильне або 4-10 членне гетероциклічне кільце, кожен з яких необов'язково заміщене за допомогою 1-3 R^5 груп;

40 R^7, R^8 та R^{8a} незалежно являють собою C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл або C_{2-6} алкініл, кожен з яких може бути необов'язково заміщений за допомогою гало групи, аміно групи, гідроксилу або ціано групи; $(CR_2)_qY$ або C_{1-6} алкокси групу; або R^7 являє собою H;

кожен R незалежно являє собою H або C_{1-6} алкіл;

R та R^7 разом з N у кожній NRR^7 можуть утворювати 5-6 членне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, та необов'язково заміщене за допомогою оксо та 1-3 R^5 груп;

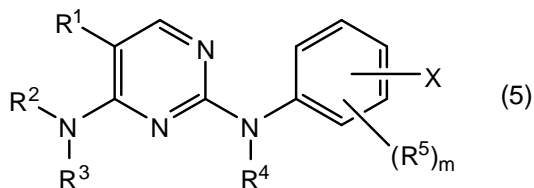
45 m являє собою 2-4;

n являє собою 1-3;

p являє собою 1-4; та

q являє собою 0-4.

У ще одному іншому аспекті, даний винахід забезпечує сполуки Формули (5):



або їх фізіологічно прийнятні солі;

у якій Х являє собою 4-7 членне гетероциклічне кільце, що містить NR^6 , $\text{—N}^+\text{R}^6$, О або S, та необов'язково заміщене за допомогою 1-3 R^5 груп;

у якій R^1 являє собою гало групу, C_{1-6} алкіл, або гало-заміщений C_{1-6} алкіл;

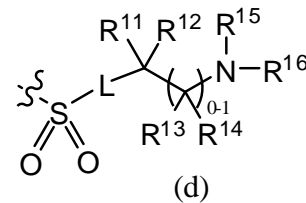
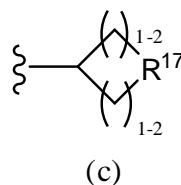
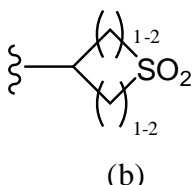
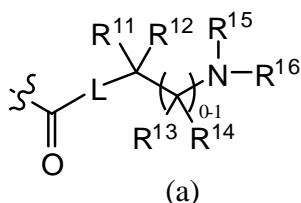
R^2 являє собою необов'язково заміщене 5-6 членне гетероарильне або 5-7 членне гетероциклічне кільце, кожне з яких має 1-3 гетероатоми, що вибирають з N, О та S, та необов'язково заміщене за допомогою 1-3 R^9 груп;

R^3 та R^4 незалежно являють собою Н, $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, C_{1-6} алкіл або гало-заміщений C_{1-6} алкіл;

R^5 та R^9 незалежно являють собою C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл або C_{2-6} алкініл, кожен з яких може бути необов'язково заміщений за допомогою гало, аміно або гідроксильних груп; або R^5 та R^9 незалежно являють собою C_{1-6} алкокси групу, гало-заміщену C_{1-6} алкокси групу, гало групу, нітро групу, ціано групу, $\text{CR}(\text{OR}^7)\text{R}^7$, OR^7 , $\text{O}(\text{CR}_2)_p\text{—OR}^7$, $\text{NR}(\text{R}^7)$, $\text{CR}(\text{R}^7)\text{NRR}^7$, $(\text{CR}_2)_{1-6}\text{NR}(\text{CR}_2)_p\text{OR}^7$, $(\text{CR}_2)_{1-6}\text{NR}(\text{CR}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{—C}(\text{O})\text{—}(\text{CR}_2)_q\text{—NR—C}(\text{O})\text{—R}^8$, $(\text{CR}_2)_q\text{Y}$, $\text{C}(\text{O})\text{O}_{0-1}\text{R}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}(\text{R}^7)$, $\text{C}(\text{O})\text{CRR}^7\text{—NR}(\text{R}^7)$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}(\text{CR}_2)_p\text{NR}(\text{R}^7)$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}(\text{CR}_2)_p\text{OR}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}(\text{CR}_2)_p\text{SR}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}(\text{CR}_2)_p\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^8$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^8$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NRR}^7$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}(\text{CR}_2)_p\text{NR}(\text{R}^7)$, або $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}(\text{CR}_2)_p\text{OR}^7$;

R^6 являє собою Н; C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл або C_{2-6} алкініл, кожен з яких може бути необов'язково заміщений за допомогою гало групи, аміно групи, гідроксилу або алкокси групи; $\text{—}(\text{CR}_2)_p\text{—CN}$; $\text{C}(\text{O})\text{H}$, $\text{CR}(\text{OR}^7)\text{R}^7$, $(\text{CR}_2)_p\text{—OR}^7$, $(\text{CR}_2)_p\text{—NR}(\text{R}^7)$, $\text{CR}(\text{R}^7)\text{NRR}^7$, —L—Y , $\text{—L—C}(\text{O})\text{O}_{0-1}\text{—}(\text{CR}_2)_q\text{—R}^8$, $\text{—}(\text{CR}_2)_p\text{—C}(\text{O})\text{O}_{0-1}\text{—R}^7$, $\text{—L—C}(\text{O})\text{—NRR}^7$, $\text{—L—C}(\text{O})\text{O}_{0-1}\text{—CR}(\text{R}^7)\text{—NRR}^7$, $\text{—L—C}(\text{O})\text{—NR—}(\text{CR}_2)_p\text{—NRR}^7$, $\text{—L—C}(\text{O})\text{NR}(\text{CR}_2)_p\text{OR}^7$, $\text{—L—C}(\text{O})\text{—}(\text{CR}_2)_q\text{—NR—C}(\text{O})\text{—R}^8$, $\text{—L—C}(\text{O})\text{NR}(\text{CR}_2)_p\text{SR}^7$, $\text{—L—C}(\text{O})\text{NR}(\text{CR}_2)_p\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^8$, $\text{—L—S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $(\text{CR}_2)_p\text{NR}(\text{CR}_2)_p\text{OR}^7$, $(\text{CR}_2)_p\text{NR—L—C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{—L—S}(\text{O})_2\text{NRR}^7$, $\text{—L—S}(\text{O})_2\text{NR}(\text{CR}_2)_p\text{NR}(\text{R}^7)$ або $\text{—L—S}(\text{O})_2\text{NR}(\text{CR}_2)_p\text{OR}^7$;

альтернативно, R^6 являє собою радикал, вибраний з формули (a), (b), (c) або (d):



у якій R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} та R^{16} незалежно вибирають з таких як: Н або C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси група, C_{2-6} алкеніл або C_{2-6} алкініл, кожен з яких може бути необов'язково заміщений за допомогою гало, аміно або гідроксильних груп; або R^{11} та R^{12} , R^{12} та R^{15} , R^{15} та R^{16} , R^{13} та R^{14} , або R^{13} та R^{15} разом з атомами вуглецю та/або азоту, до яких вони прикріплені, можуть утворювати 3-7-членне насичене, ненасичене або частково ненасичене кільце, що необов'язково містить до 3 атомів або груп, що вибирають з $\text{C}(\text{O})$, N, О та $\text{S}(\text{O})_{0-2}$;

R^{17} являє собою О або SO_2R^8 ;

L являє собою $(\text{CR}_2)_{1-4}$ або зв'язок;

Y являє собою C_{3-7} карбоциклічне кільце, C_{6-10} арил, або 5-10 членне гетероарильне або 4-10 членне гетероциклічне кільце, кожне з яких необов'язково заміщене за допомогою 1-3 R^5 груп;

R^7 та R^8 незалежно являють собою C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл або C_{2-6} алкініл, кожен з яких може бути необов'язково заміщений за допомогою гало групи, аміно групи, гідроксилу або ціано групи; $(\text{CR}_2)_q\text{Y}$ або C_{1-6} алкокси групу; або R^7 являє собою Н;

кожен R являє собою Н або C_{1-6} алкіл;

m являє собою 2-4;

n являє собою 1-3;

p являє собою 1-4; та

q являє собою 0-4.

У представленій вище Формулі (5), приклади 5-6 членних гетероарильних або 5-7 членних гетероциклічних кільцевих R^2 груп включають, не обмежуючись наведеними, піразоліл, піроліл,

тіофеніл, піримідиніл, ізоксазоліл, піридил, азепан-2-оніл, 2Н-тіопіран, 3Н-тіопіран, 4Н-тіопіран, тетрагідротіопіран, 2Н-піран, 4Н-піран, тетрагідропіран, піперидин, 1,2-дитіін, 1,2-дитіан, 1,3-дитіін, 1, 3-дитіан, 1,4-дитіін, 1,4-дитіан, 1,2-діоксин, 1,2-діоксан, 1,3-діоксин, 1,3-діоксан, 1,4-діоксин, 1,4-діоксан, піперазин, 1,2-оксатіін, 1,2-оксатіан, 4Н-1,3-оксатіін, 1,3-оксатіан, 1,4-оксатіін, 1,4-оксатіан, 2Н-1,2-тіазин, тетрагідро-1,2-тіазин, 2Н-1,3-тіазин, 4Н-1,3-тіазин, 5,6-дигідро-4Н-тіазин, 4Н-1,4-тіазин, тетрагідро-1,4-тіазин, 2Н-1,2-оксазин, 4Н-1,2-оксазин, 6Н-1,2-оксазин, 2Н-1,3-оксазин, 4Н-1,3-оксазин, 4Н-1, 4-оксазин, морфолін, тріоксан, 4Н-1,2,3-тритіін, 1,2,3-тритіан, 1,3,5-тритіан, гексагідро-1,3,5-триазин, тетрагідротіофен, тетрагідрофуран, піролін, піролідін, піролідон, піролідіон, піразолін, піразолідин, імідазолін, імідазолідин, 1,2-діоксол, 1,2-діоксолан, 1,3-діоксол, 1, 3-діоксолан, 3Н-1,2- дитіол, 1, 2-дитіолан, 1,3-дитіол, 1,3-дитіолан, ізоксазолін, ізоксазолідин, оксазолін, оксазолідин, тіазолін, тіазолідин, 3Н-1,2-оксатіол, 1,2-оксатіолан, 5Н-1,2-оксатіол, 1,3-оксатіол, 1,3-оксатіолан, 1,2,3-тритіол, 1,2,3-тритіолан, 1,2,4-тритіолан, 1,2,3-триоксол, 1,2,3-триоксолан, 1,2,4-триоксолан, 1,2,3-триазолін та 1,2,3-триазолідин.

У кожній з описаних вище формул, будь-які асиметричні атоми вуглецю можуть бути присутніми у (R)-, (S)- або (R,S)-конфігурації. Таким чином, сполуки можуть бути присутніми у вигляді сумішей ізомерів або у вигляді чистих ізомерів, наприклад, як чисті енантіомери або діастереомери. Даний винахід додатково включає можливі таутомери сполук за винаходом.

Будь-яка формула, показана у цьому описі, також призначена для представлення немічених форм, а також ізотопно мічених форм цих сполук. Ізотопно мічені сполуки мають структури, показані формулами, даними у цьому описі, за винятком того, що один або більша кількість атомів замінена атомом, що має вибрану атомну масу або масове число. Приклади ізоотопів, які можуть бути включені у сполуки даного винаходу, включають ізоотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору, та хлору, такі як ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}S , ^{125}I , відповідно.

Даний винахід включає різні ізотопно мічені сполуки, визначені у даному описі, наприклад, ті, у яких присутні радіоактивні ізоотопи, такі як ^3H , ^{13}C , та ^{14}C . Такі ізотопно мічені сполуки є корисними у метаболічних дослідженнях (наприклад, з ^{14}C), дослідженнях кінетики реакції (наприклад, з ^2H або ^3H), способах детектування або отримання зображення, таких як позитронно-емісійна хроматографія (PET) або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (SPECT), включаючи дослідження розподілення у тканинах лікарського засобу або субстрату, або у променевій терапії пацієнтів. У інших прикладах, ^{18}F або мічена сполука може бути використана для PET або SPECT досліджень. Ізотопні варіанти сполук мають потенціал змінювати метаболічний шлях сполуки та/або створювати невеликі зміни у фізичних властивостях, таких як гідрофобність, та подібні. Ізотопні варіанти також мають потенціал підвищувати ефективність та безпеку, підвищувати біодоступність та період напіввиведення, змінювати зв'язування білків, змінювати біорозподілення, підвищувати частину активних метаболітів та/або зменшувати утворення реакційно-здатних або токсичних метаболітів. Ізотопно мічені сполуки даного винаходу та їх проліки в основному можуть бути одержані шляхом проведення процедур, розкритих у схемах або у прикладах та одержаннях, описаних нижче, шляхом заміщення легко доступного ізотопно міченого реагенту на не-ізотопно мічений реагент.

У кожній з описаних вище формул, кожен необов'язково заміщений залишок може бути заміщений за допомогою C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу або C_{3-6} алкінілу, кожен з яких може бути необов'язково галогенований або що необов'язково має вуглець, який може бути замінений або заміщений за допомогою таких як: N, S, O, або їх комбінації (наприклад, гідроксил $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкіл, $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкокси $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкіл); гало група, аміно група, амідно група, C_{1-6} алкокси група; гідроксил, метилендіокси група, карбокси група; C_{1-8} алкілкарбоніл, C_{1-8} алкоксикарбоніл, карбамоїл, C_{1-8} алкілкарбамоїл, сульфамойл, ціано група, оксо група, нітро група, або необов'язково заміщене карбоциклічне кільце, гетероциклічне кільце, арил або гетероарил, як описано вище.

Фармакологія та застосування

Сполуки даного винаходу та їх фармацевтично прийнятні солі показують цінні фармакологічні властивості при дослідженні *in vitro* у вільних від клітин кіназних дослідженнях та у клітинних дослідженнях, та, тому, є корисними як фармацевтичні засоби.

У одному аспекті, сполуки даного винаходу також можуть інгібувати рецептор інсуліноподібного фактору росту 1 (IGF-1R), та можуть бути корисними у лікуванні IGF-1R опосередкованих хвороб. Приклади IGF-1R опосередкованих хвороб включають, не обмежуючись наведеними, проліферативні хвороби, такі як пухлини, наприклад, молочної залози, нирки, передміхурової залози, колоректальної області, щитовидної залози, яєчника, підшлункової залози, нервових клітин, легені, матки та шлунково-кишкового тракту, а також

остеосаркоми та меланоми. Ефективність сполук даного винаходу як інгібіторів активності IGF-1R тирозин-кінази може бути показана, використовуючи спосіб клітинного захоплення ELISA. У цьому дослідженні визначають активність сполук даного винаходу проти (IGF-1)-викликаного аутофосфорилування IGF-1R.

У іншому аспекті, сполуки даного винаходу можуть інгібувати тирозин-кіназну активність кінази анапластичної лімфоми (ALK) та білку злиття NPM-ALK. Ця протеїн-тирозин-кіназа походить з генного злиття нуклеофозміну (NPM) та ALK, роблячи протеїн-тирозин-кіназну активність незалежною від ALK ліганду. NPM-ALK відіграє ключову роль у передачі сигналу у цілому ряді гематопоетичних та інших клітин людини, що веде до гематологічних та непластичних хвороб, наприклад, у анапластичній великоклітинній лімфомі (ALCL) та неходжкінівських лімфомах (NHL), особливо при ALK+NHL або Alkomas, у запальних міофібробластичних пухлинах (IMT) та нейробластомах. (Duyster et al. 2001 Oncogene 20, 5623-5637). Окрім NPM-ALK, інші генні злиття були знайдені у гематологічних та непластичних хворобах людини; наприклад, TPM3-ALK (злиття нем'язового тропоміозину з ALK).

Інгібування ALK тирозин-кіназою активності може бути продемонстровано, використовуючи відомі способи, наприклад, використовуючи рекомбінантний кіназний домен ALK по аналогії до VEGF-R кіназного дослідження, описаного у J. Wood et al. Cancer Res. 60, 2178-2189 (2000). Загалом, *in vitro* ферментативні дослідження, використовуючи GST-ALK протеїн-тирозин-кіназу, проводять у 96-лункових планшетах як спосіб зв'язування на фільтрах у 20 mM Tris HCl, pH = 7,5, 3 mM MgCl₂, 10 mM MnCl₂, 1 mM DTT, 0,1 мкМ/дослідж. (=30 мкл) [γ -³³P]-ATP, 2 мкМ ATP, 3 мкг/мл полі (Glu, Tyr 4:1) Poly-EY (Sigma P-0275), 1 % ДМСО, 25 нг ALK ферменту. Дослідні планшети інкубують впродовж 10 хвилин при кімнатній температурі. Реакції закінчують додаванням 50 мкл 125 mM EDTA, та реакційну суміш переносять на MAIP Multiscreen планшет (Millipore, Bedford, MA, USA), попередньо зволожений метанолом, та регідрований впродовж 5 хвилин за допомогою H₂O. Після промивання (0,5 % H₃PO₄), планшети зчитують у рідинному сцинтиляційному лічильнику. IC₅₀ значення розраховують за допомогою аналізу лінійної регресії відсотку інгібування.

Сполуки даного винаходу можуть сильно інгібувати ріст людських NPM-ALK надекспресуючих мишиних BaF3 клітин (DSMZ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Germany). Експресія NPM-ALK може бути досягнута трансфікуванням BaF3 клітинної лінії з вектором експресії pCIneoTM (Promega Corp., Madison WI, USA), кодуючи NPM-ALK, та наступним вибором G418 стійких клітин. Не-трансфектовані BaF3 клітини залежать від IL-3 для виживання клітини. На противагу, NPM-ALK експресуючі BaF3 клітини (що нижче називають BaF3-NPM-ALK) можуть проліферувати за відсутності IL-3, так як вони одержують проліферативний сигнал через NPM-ALK кіназу. Тому, передбачувані інгібітори NPM-ALK кінази анулюють сигнал росту та можуть приводити до антипроліферативної активності. Антипроліферативна активність передбачуваних інгібіторів NPM-ALK кінази, однак, може перемагати додаванням IL-3, що забезпечує сигнали росту через NPM-ALK незалежний механізм. Аналогічна клітинна система, використовуючи FLT3 кіназу також була описана (дивись, E Weisberg et al. Cancer Cell; 1, 433-443 (2002)).

Інгібіторна активність сполук даного винаходу може бути визначена наступним чином. Загалом, BaF3-NPM-ALK клітини (15,000/лунку мікротитрового планшета) переносять у 96-лункові мікротитрові планшети. Тестові сполуки, розчинені у диметил-сульфоксиді (ДМСО), додають серіями концентрацій (серійне розведення) таким способом, що кінцева концентрація ДМСО є не більшою ніж 1 % (об'єм/об'єм). Після додавання, планшети інкубують впродовж двох днів, протягом яких контрольні культури без тестової сполуки можуть піддаватися двом циклам клітинного ділення. Ріст BaF3-NPM-ALK клітин вимірюють за допомогою YOPROTM забарвлення [T Idziorek et al. J. Immunol. Methods; 185: 249-258 (1995)]: 25 мкл лізисного буферу, що включає 20 mM цитрат натрію, pH 4,0, 26,8 mM хлорид натрію, 0,4 % NP40, 20 mM EDTA та 20 mM, додають до кожної лунки. Клітинний лізис закінчують впродовж 60 хвилин при кімнатній температурі та загальну кількість YOPROTM, прикріпленого до ДНК, визначають вимірюванням, використовуючи Cytofluor II 96-лунковий рідер (PerSeptive Biosystems) з наступними параметрами настроювання: збудження (нм) 485/20 та випромінювання (нм) 530/25.

Сполуки даного винаходу також можуть бути корисними при лікуванні та/або профілактиці таких хвороб як: гостра або хронічна запальні хвороби або розлади або аутоімунні хвороби, наприклад, такі як ревматоїдний артрит, остеоартрит, системний червоний вовчак, хронічний лімфоматозний тиреоїдит Хасімото, розсіяний склероз, міастенія, діабет (типу I та II) та розлади, пов'язані з ним, респіраторні хвороби, такі як астма, або запальне ураження печінки, запальне гломерулярне ураження, шкірні прояви імунологічно-зв'язаних хвороб або захворювань, запальні та гіперпроліферативні хвороби шкіри (такі як псоріаз, atopічний

дерматит, алергічний контактний дерматит, подразнюючий контактний дерматит та подальший екзематозний дерматит, себорейний дерматит), запальні хвороби ока, наприклад, синдром Гужеро - Шегрена, кератокон'юнктивіт або увеїт, запальна хвороба кишок, хвороба Крона або виразковий коліт.

5 Відповідно до описаного вище, даний винахід забезпечує:

(1) сполуку даного винаходу для застосування як фармацевтичний засіб;

(2) сполуку даного винаходу для застосування як IGF-1R інгібітор, наприклад, для застосування при будь-яких певних показаннях, розкритих у цьому описі вище;

10 (3) фармацевтичну композицію, наприклад, для застосування при будь-яких певних показаннях, розкритих у цьому описі вище, що включає сполуку даного винаходу як активний інгредієнт разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними розріджувачами або носіями;

(4) спосіб для лікування будь-якого певного показання, розкритого у цьому описі вище, у суб'єкта, якому це необхідно, що включає введення ефективної кількості сполуки даного винаходу або фармацевтичної композиції, що включає її;

15 (5) застосування сполуки даного винаходу для виробництва лікарського засобу для лікування або профілактики хвороби або стану, у яких IGF-1R активація грає роль або залучена;

(6) спосіб, як визначено вище у (4), що включає спів-введення, наприклад, супутньо або послідовно, терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу та однієї або декількох додаткових лікарських речовин, де зазначена додаткова лікарська речовина є корисною при 20 будь-якому з певних показань, розкритих у цьому описі вище;

(7) комбінацію, що включає терапевтично ефективну кількість сполуки даного винаходу та одну або декілька додаткових лікарських речовин, де зазначена додаткова лікарська речовина є корисною при будь-якому з певних показань, розкритих у цьому описі вище;

25 (8) застосування сполуки даного винаходу для виробництва лікарського засобу для лікування або профілактики хвороби, яка чутлива до інгібування кінази анапластичної лімфоми;

(9) застосування за (8), у якому хворобу, яку необхідно лікувати, вибирають з анапластичної великоклітинної лімфоми, неходжкінівських лімфом, запальних міофібробластичних пухлин, нейробластом та непластичних хвороб;

30 (10) застосування за (8) або (9), у якому сполука являє собою будь-яку одну сполуку з прикладів, або її фармацевтично прийнятну сіль;

(11) спосіб лікування хвороби, яка чутлива до інгібування кінази анапластичної лімфоми, особливо хвороби, що вибирають з анапластичної великоклітинної лімфоми, неходжкінівських лімфом, запальних міофібробластичних пухлин, нейробластом та непластичних хвороб, що 35 включає введення ефективної кількості сполуки даного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі.

Введення та фармацевтичні композиції

Загалом, сполуки даного винаходу будуть вводитися у терапевтично ефективних кількостях через будь-який із звичайних та прийнятних способів, відомих у даній галузі техніки, або окремо 40 або у комбінації з одним або більшою кількістю терапевтичних агентів. Терапевтично ефективна кількість може змінюватися у широких межах в залежності від серйозності хвороби, віку та відносного стану здоров'я суб'єкта, ефективності використовуваної сполуки та інших факторів, відомих спеціалістам, звичайно кваліфікованим у даній галузі техніки. Наприклад, для лікування неопластичних хвороб та розладів імунної системи, необхідна доза буде також змінюватися в 45 залежності від способу введення, певного стану, який необхідно лікувати, та бажаного ефекту.

Загалом, показано, що задовільні результати отримують систематично при щоденних дозах від приблизно 0,01 до 100 мг/кг маси тіла, або особливо від приблизно 0,03 до 2,5 мг/кг маси тіла. Показана щоденна доза у великого ссавця, наприклад, людей, знаходиться у інтервалі від 50 приблизно 0,5 мг до приблизно 2000 мг, або більш особливо, від приблизно 0,5 мг до приблизно 100 мг, при зручному введенні, наприклад, у розділених дозах до чотирьох разів на день або у формі уповільненого вивільнення. Прийнятні одиничні лікарські форми для перорального введення включають від приблизно 1 до 50 мг активного інгредієнту.

Сполуки даного винаходу можуть бути введені як фармацевтичні композиції будь-яким зручним шляхом, зокрема ентерально, наприклад, перорально, наприклад, у формі таблеток 55 або капсул, або парентерально, наприклад, у формі ін'єкційних розчинів або суспензій, місцево, наприклад, у формі лосьйонів, гелів, мазей або кремів, або у назальній формі або у формі супозиторію.

Фармацевтичні композиції, що включають сполуку даного винаходу у вільній формі або у формі фармацевтично прийнятної солі у поєднанні з щонайменше одним фармацевтично 60 прийнятним носієм або розріджувачем, можуть бути вироблені звичайним способом шляхом

змішування, гранулювання, нанесення покриття, розчинення або ліофілізування. Наприклад, фармацевтичні композиції, що включають сполуку даного винаходу у поєднанні з щонайменше одним фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем, можуть бути вироблені звичайним способом шляхом змішування з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем. Одиничні лікарські форми для перорального введення містять, наприклад, від

приблизно 0,1 мг до приблизно 500 мг активної речовини.

У одному варіанті втілення, фармацевтичні композиції являють собою розчини активного інгредієнту, включаючи суспензії або дисперсії, такі як ізотонічні водні розчини. У випадку ліофілізованих композицій, що включають активний інгредієнт окремо або разом з носієм, таким як маніт, дисперсії або суспензії можуть бути одержані безпосередньо перед застосуванням. Фармацевтичні композиції можуть бути стерилізовані та/або можуть містити допоміжні речовини, такі як консерванти, стабілізатори, зволожуючі або емульгуючі агенти, прискорювачі розчинення, солі для регулювання осмотичного тиску та/або буфери.

Прийнятні консерванти включають, не обмежуючись наведеними, антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота, або бактерицидні засоби, такі як сорбінова кислота або бензойна кислота. Розчини або суспензії можуть додатково включати підвищуючі в'язкість агенти, включаючи, не обмежуючись наведеними, карбоксиметилцелюлозу натрію, карбоксиметилцелюлозу, декстран, полівінілпіролідон, желатини, або солубілізатори, наприклад, Твін 80 (поліокси-етилен(20)сорбіту моно-олеат).

Суспензії у маслі можуть включати як масляний компонент рослинні, синтетичні або напів-синтетичні масла, звичайні для ін'єкційних цілей. Приклади включають рідкі складні ефіри жирних кислот, які містять як кислий компонент довго ланцюгову жирну кислоту, що має від 8 до 22 атомів вуглецю, або у деяких варіантах втілення, від 12 до 22 атомів вуглецю. Прийнятні рідкі складні ефіри жирних кислот включають, не обмежуючись наведеними, лауринову кислоту, тридецилову кислоту, міристилову кислоту, пентадецилову кислоту, пальмітинову кислоту, маргарінову кислоту, стеаринову кислоту, арахідонову кислоту, бегенову кислоту або відповідні ненасичені кислоти, наприклад, такі як олеїнова кислота, елаїдинова кислота, ерукова кислота, брассидинова кислота та ліолева кислота, та при бажанні, можуть містити антиоксиданти, наприклад, вітамін Е, 3-каротин або 3,5-ди-трет-бутил-гідрокситолуол. Спиртовий компонент цих складних ефірів жирних кислот може мати шість атомів вуглецю та може бути моновалентним або полівалентним, наприклад, моно-, ди- або тривалентний спирт. Прийнятні спиртові компоненти включають, не обмежуючись наведеними, метанол, етанол, пропанол, бутанол або пентанол або їх ізомери; гліколь та гліцерин.

Інші прийнятні складні ефіри жирних кислот включають, не обмежуючись наведеними, етил-олеат, ізопропіл-міридат, ізопропіл-пальмітат, LABRAFIL®M2375, (поліоксиетиленгліцерин), LABRAFIL® M 1944 CS (ненасичені поліглікозильовані гліцериди, одержані спиртовим гідролізом кісткового абрикосового масла, та що включають гліцериди та складний ефір поліетиленгліколю), LABRASOL™ (насичені поліглікозильовані гліцериди, одержані спиртовим гідролізом TCM, та що включають гліцериди та складний ефір поліетиленгліколю; всі доступні з GaKefosse, France), та/або MIGLYOL® 812 (тригліцерид насичених жирних кислот з довжиною ланцюга C₈-C₁₂ від Hüls AG, Germany), та рослинні масла, такі як бавовняна олія, мигдалева олія, оливкова олія, касторова олія, сезамова олія, соєва олія або арахісове масло.

Фармацевтичні композиції для перорального введення можуть бути одержані, наприклад, шляхом об'єднання активного інгредієнта з одним або декількома твердими носіями, та, при бажанні, гранулювання отриманої суміші, та обробки зазначеної суміші або гранул включенням додаткових наповнювачів, з утворенням таблеток або ядер таблеток.

Прийнятні носії включають, не обмежуючись наведеними, наповнювачі, такі як цукри, такі як лактоза, сахароза, маніт або сорбіт, целюлозні препарати, та/або фосфати кальцію, наприклад, трикальцію фосфат або гідрофосфат кальцію, та також зв'язуючі речовини, такі як крохмалі, наприклад, кукурудзяний, пшеничний, рисовий або картопляний крохмаль, метилцелюлоза, гідроксипропіл-метилцелюлоза, натрію карбоксиметилцелюлоза, та/або полівінілпіролідон, та/або, при бажанні, дезінтегратори, такі як описані вище крохмалі, карбоксиметил-крохмаль, перехресно-зв'язаний полівінілпіролідон, альгінова кислота або її солі, такі як альгінат натрію. Додаткові наповнювачі включають регулятори потоку та любриканти, наприклад, кремнієва кислота, тальк, стеаринова кислота або її солі, такі як стеарат магнію або кальцію, та/або поліетиленгліколь, або їх похідні.

Ядра таблеток можуть бути одержані з прийнятними, необов'язково ентросолубільними, покриттями шляхом застосування, серед інших, концентрованих цукрових розчинів, які можуть включати гуміарабік, тальк, полівінілпіролідон, поліетиленгліколь та/або діоксид титану, або покриваючих розчинів у прийнятних органічних розчинниках або сумішах розчинників, або, для

одержання ентросолубільних покриттів, розчини прийнятних целюлозних препаратів, таких як фталат ацетилцелюлози або фталат гідроксипропілметилцелюлози. Барвники або пігменти можуть бути додані до таблеток або покриттів таблеток, наприклад, з метою ідентифікації або для показання різних доз активного інгредієнту.

5 Фармацевтичні композиції для перорального введення також можуть включати тверді капсули, що містять желатин, або м'які капсули, що містять желатин та пластифікатор, такий як гліцерин або сорбіт. Тверді капсули можуть містити активний інгредієнт у формі гранул, наприклад, у суміші з такими як: наповнювачі, такі як кукурудзяний крохмаль, зв'язуючі речовини, та/або гліданти, такі як тальк або стеарат магнію, та необов'язково стабілізатори. У

10 м'яких капсулах, активний інгредієнт може бути розчинений або суспендований у прийнятних рідких наповнювачах, таких як жирні масла, керосин або рідкі поліетилен-гліколі або складні ефіри жирних кислот етилен або пропілен гліколю, до яких можуть бути додані стабілізатори та детергенти, наприклад, типу складних ефірів поліоксиетилен-сорбіту та жирних кислот.

15 Фармацевтичні композиції, прийнятні для ректального застосування, являють собою, наприклад, супозиторії, що включають комбінацію активного інгредієнту та основи для супозиторію. Прийнятні основи для супозиторію являють собою, наприклад, природні або синтетичні тригліцериди, парафінові вуглеводні, поліетилен-гліколі або вищі алканолі.

20 Фармацевтичні композиції, прийнятні для парентерального введення, можуть включати водні розчини активного інгредієнту у водорозчинній формі, наприклад, водорозчинній солі, або водні ін'єкційні суспензії, які містять речовини, що підвищують в'язкість, наприклад, карбоксиметилцелюлоза натрію, сорбіт та/або декстран, та, при бажанні, стабілізатори. Активний інгредієнт, необов'язково разом із наповнювачами, також може бути у формі ліофілізату та може бути переведений у розчин перед парентеральним застосуванням шляхом додавання прийнятних розчинників. Розчини, які використовують, наприклад, для

25 парентерального введення, також можуть бути використані як інфузійні розчини. Виробництво ін'єкційних препаратів зазвичай проводять за стерильних умов, наприклад, воно являє собою наповнення, наприклад, у ампули або склянки, та запечатування контейнерів.

30 Сполуки даного винаходу можуть бути введені як єдиний активний інгредієнт, або разом з іншими лікарськими засобами, корисними проти непластичних хвороб або корисними у імунотерапевтичних режимах. Наприклад, сполуки даного винаходу можуть бути використані відповідно до винаходу у комбінації з фармацевтичними композиціями, ефективними при різних хворобах, як описано вище, наприклад, з такими як: циклофосфамід, 5-фторурацил, флударабін, гемцитабін, цисплатинум, карбоплатин, вінкрестин, вінбластин, етопозид, іринотекан, паклітаксел, доцетаксел, ритуксан, доксорубіцин, гефітініб або іматиніб; або також з

35 такими як: циклоспорини, рапаміцини, асcomedіцини або їх імунотерапевтичні аналоги, наприклад, циклоспорин А, циклоспорин G, FK-506, сіролімус або еверолімус, кортикостероїди, наприклад, преднізон, циклофосфамід, азатіопрен, метотрексат, солі золота, сульфасалазин, протималарійні засоби, бреквінар, лефлуномід, мізорибін, мікофенольна кислота, мікофенолят, мофетил, 15-деоксиспергуалін, імунотерапевтичні моноклональні антитіла, наприклад,

40 моноклональні антитіла до рецепторів лейкоцитів, наприклад, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, I CD40, CD45, CD58, CD80, CD86, CD152, CD137, CD154, ICOS, LFA-1, VLA-4 або їх лігандів, або інші імунотерапевтичні сполуки, наприклад, CTLA41g.

Даний винахід також забезпечує фармацевтичні комбінації, наприклад, набір, що включає а) перший агент, який являє собою сполуку даного винаходу як розкрито у цьому описі, у вільній формі або у формі фармацевтично прийнятної солі, та b) щонайменше один спів-агент. Зазначений набір може включати інструкції для його введення.

Способи одержання сполук даного винаходу

Загальні процедури одержання сполук даного винаходу описані у Прикладах, представлених нижче. У описаних реакціях, реакційно-здатні функціональні групи, наприклад,

50 гідрокси, аміно, іміно, тіо або карбокси групи, коли вони є бажаними у кінцевому продукті, можуть бути захищені для уникнення їх небажаної участі у реакціях. Звичайні захисні групи можуть бути використані у відповідності до стандартної практики (дивись, наприклад, T.W. Greene та P. G. M. Wuts у "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991).

Сполуки даного винаходу, включаючи їх солі, також можуть бути одержані у формі гідратів, або їх кристали можуть включати, наприклад, розчинник, що використовують для кристалізації (у цьому описі - сольвати). Солі, як правило, можуть бути перетворені у сполуки у вільній формі, наприклад, шляхом обробки з прийнятними основними агентами, наприклад, з карбонатами лужних металів, гідрокарбонатами лужних металів, або гідроксидами лужних металів, такими як карбонат калію або гідроксид натрію. Сполука даного винаходу у формі солі приєднання основи

60 може бути перетворена у відповідну вільну кислоту шляхом обробки підходящою кислотою

(наприклад, соляною кислотою, тощо). Приймаючи до уваги тісний зв'язок між новими сполуками у вільній формі та сполуками у формі їх солей, включаючи ті солі, які можуть бути використані як проміжні сполуки, наприклад, у очищенні або ідентифікації нових сполук, будь-яке посилання на вільні сполуки у цьому описі вище та нижче слід розуміти як посилання також на відповідні солі, якщо прийнято.

Солі сполук даного винаходу з солеутворюючими групами можуть бути одержані за способом, відомим *per se*. Солі приєднання кислоти сполук Формули (1), (2), (3) та (4), таким чином, можуть бути одержані шляхом обробки кислотою або прийнятим аніонообмінним реагентом. Фармацевтично прийнятні солі сполук даного винаходу можуть бути утворені, наприклад, як солі приєднання кислоти, з органічними або неорганічними кислотами, зі сполук Формули (1), (2), (3) та (4), з основним атомом азоту.

Прийнятні неорганічні кислоти включають, не обмежуючись наведеними, галогенові кислоти, такі як соляна кислота, сірчана кислота, або фосфорна кислота. Прийнятні органічні кислоти включають, не обмежуючись наведеними, такі як карбонова, фосфорна, сульфонова або сульфамінова кислоти, наприклад, оцтова кислота, пропіонова кислота, каприлова кислота, капринова кислота, додеканова кислота, гліколева кислота, молочна кислота, фумарова кислота, бурштинова кислота, адипінова кислота, пімелінова кислота, суберинова кислота, азелаїнова кислота, яблучна кислота, винна кислота, лимонна кислота, аміно кислоти, такі як глутамінова кислота або аспарагінова кислота, малеїнова кислота, гідроксималеїнова кислота, метилмалеїнова кислота, циклогексанкарбонова кислота, адамантанкарбонова кислота, бензойна кислота, саліцилова кислота, 4-аміносаліцилова кислота, фталева кислота, фенілоцтова кислота, мигдальна кислота, корична кислота, метан- або етан-сульфонова кислота, 2-гідроксietансульфонова кислота, етан-1,2-дисульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, 2-нафталінсульфонова кислота, 1,5-нафталін-дисульфонова кислота, 2-, 3- або 4 метилбензолсульфонова кислота, метилсірчана кислота, етилсірчана кислота, додецилсірчана кислота, N-циклогексилсульфамінова кислота, N-метил-, N-етил- або N-пропіл-сульфамінова кислота, або інші органічні протонні кислоти, такі як аскорбінова кислота. Для виділення та очищення, також можна використовувати фармацевтично неприйнятні солі, наприклад, пікрати або перхлорати. Для терапевтичного застосування використовують тільки фармацевтично прийнятні солі або вільні сполуки (де прийнятно у формі фармацевтичних препаратів).

Сполуки даного винаходу у неокисленій формі можуть бути одержані з N-оксидів сполук даного винаходу шляхом обробки відновлюючим агентом (наприклад, таким як сірка, діоксид сірки, трифеніл-фосфін, боргідрид літію, боргідрид натрію, фосфору трихлорид, трибромід, або подібні) у прийнятному інертному органічному розчиннику (наприклад, ацетонітрил, етанол, водний діоксан, або подібні) при 0 – 80 °C.

Похідні проліків сполук даного винаходу можуть бути одержані за способами, відомими спеціалістам, кваліфікованим у даній галузі техніки (наприклад, для більш детального опису дивись Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, том 4, стор. 1985). Наприклад, відповідні пролікарські засоби можуть бути одержані шляхом введення у реакцію недериватизованої сполуки даного винаходу з прийнятим карбамілізуєчим агентом (наприклад, 1,1-ацилоксиалкіл-карбано-хлоридат, пара-нітрофеніл карбонат, або подібні).

Захищені похідні сполук даного винаходу можуть бути одержані за допомогою засобів, відомих спеціалістам, кваліфікованим у даній галузі техніки. Детальний опис технологій, застосованих для створення захисних груп та їх видалення, може бути знайдений у T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3^{те} видання, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

Сполуки даного винаходу можуть бути одержані у вигляді їх окремих стереоізомерів шляхом введення у реакцію рацемічної суміші сполуки з оптично активним розділюючим агентом з утворенням пари діастереоізомерних сполук, розділення діастереоізомерів та відновлення оптично чистих енантіомерів. Розділення енантіомерів може бути виконане, використовуючи ковалентні діастереомерні похідні сполук даного винаходу або комплекси, що дисоціюються (наприклад, кристалічні діастереомерні солі). Діастереомери мають відмінні фізичні властивості (наприклад, точки плавлення, точки кипіння, розчинності, реакційну здатність, тощо) та можуть бути легко розділені, приймаючи до уваги перевагу цих відмінностей. Діастереомери можуть бути розділені за допомогою фракційної кристалізації, хроматографії або за допомогою технологій розділення/відділення, основаних на різницях у розчинності. Оптично чистий енантіомер потім відновлюють, з відновлюючим агентом, шляхом будь-яких практичних засобів, які не будуть приводити до рацемізації. Більш детальний опис технологій, застосованих для розділення стереоізомерів сполук з їх рацемічної суміші, може бути знайдений у Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons,

Inc., 1981.

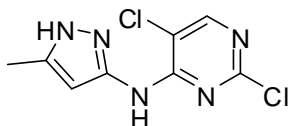
Коротко, сполуки даного винаходу можуть бути одержані за способом, як описано у Прикладах, та

- (а) необов'язково перетворюючи сполуки даного винаходу у фармацевтично прийнятну сіль;
- 5 (b) необов'язково перетворюючи сольову форму сполуки даного винаходу у несольову форму;
- (с) необов'язково перетворюючи неокислену форму сполуки даного винаходу у фармацевтично прийнятний N-оксид;
- (d) необов'язково перетворюючи N-оксидну форму сполуки даного винаходу у її неокислену
- 10 форму;
- (е) необов'язково відділяючи окремий ізомер сполуки даного винаходу від суміші ізомерів;
- (f) необов'язково перетворюючи недериватизовану сполуку даного винаходу у фармацевтично прийнятну пролікарську похідну; та
- (g) необов'язково перетворюючи пролікарську похідну сполуки даного винаходу у її
- 15 недериватизовану форму.

Оскільки вироблення вихідних матеріалів особливо не описане, сполуки є відомими або можуть бути одержані аналогічно до способів, відомих у даній галузі техніки або як розкрито у Прикладах, представлених нижче. Спеціаліст, кваліфікований у даній галузі техніки, зрозуміє, що описані вище перетворення є тільки типовими прикладами способів для одержання сполук даного винаходу, та що інші добре відомі способи можуть бути використані аналогічно. Даний винахід додатково описаний, але не обмежується, наступним та Прикладами, які ілюструють одержання сполук даного винаходу.

Проміжна сполука 1

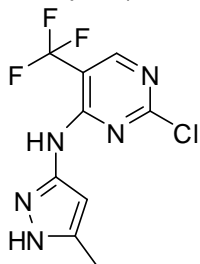
2,5-дихлор-N-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-4-амін



Суміш 5-метил-1H-піразол-3-аміну (3,00 г, 30,9 ммоль), 2,4,5-трихлорпіримідину (5,67 г, 30,9 ммоль, 1 еквів.) та Na_2CO_3 (3,60 г, 34,0 ммоль, 1,1 еквів.) у EtOH (100 мл) нагрівають при 40 °C впродовж 24 год.. Розчинник видаляють у вакуумі. Отриманий залишок розподіляють між EtOAc (350 мл) та водою (100 мл). EtOAc шар промивають водою (3х), насиченим водним розчином NaCl (1х) та сушать над Na_2SO_4 . Отриманий EtOAc розчин концентрують у вакуумі, забезпечуючи одержання продукту 2,5-дихлор-N-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-4-аміну; ESMS m/z 244,0 ($M + H^+$).

Проміжна сполука 2

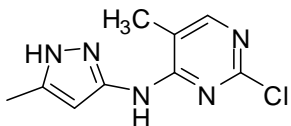
2-хлор-N-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-5-(трифторметил)піримідин-4-амін



Суміш 2,4-дихлор-5-(трифторметил)піримідину (1,06 г, 4,86 ммоль), 5-метил-1H-піразол-3-аміну (472,2 мг, 4,86 ммоль) та карбонату натрію (2,06 г, 19,4 ммоль) у 100 мл EtOH перемішують при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі. Сиру тверду речовину розподіляють між EtOAc та водою. Об'єднані органічні екстракти сушать (Na_2SO_4), концентрують у вакуумі, та очищують за допомогою хроматографії на кремнеземі (EtOAc/гексани: 1/1), що забезпечує одержання 2-хлор-N-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-5-(трифторметил)піримідин-4-аміну; ESMS m/z 278,0 ($M + H^+$).

Проміжна сполука 3

2-хлор-5-метил-N-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-4-амін



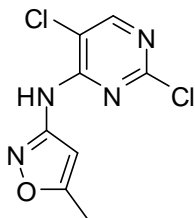
Суміш 5-метил-1H-піразол-3-аміну (3,00 г, 30,9 ммоль), 2,4-дихлор-5-метилпіримідину (5,03

г, 30,9 ммоль, 1 еквів.) та Na_2CO_3 (3,60 г, 34,0 ммоль, 1,1 еквів.) у EtOH (100 мл) нагрівають при 40 °С впродовж 24 год. Розчинник видаляють у вакуумі. Отриманий залишок розподіляють між EtOAc (350 мл) та водою (100 мл). EtOAc шар промивають водою (3х), насиченим водним NaCl (1х), сушать над Na_2SO_4 , та концентрують у вакуумі. Отриманий сирий продукт обробляють

5 ультразвуком у Et_2O (200 мл) та отриманий осад збирають фільтруванням. Цей порошок далі промивають за допомогою Et_2O , забезпечуючи одержання продукту 2-хлор-5-метил-N-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-4-аміну; ESMS m/z 224,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Проміжна сполука 4

N-(2,5-дихлорпіримідин-4-іл)-5-метилізоксазол-3-амін

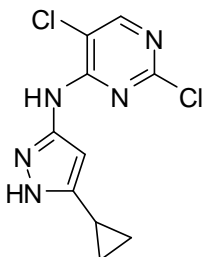


10 Суміш 5-метилізоксазол-3-аміну (98 мг, 1,0 ммоль), 2,4,5-трихлорпіримідину (344 мкл, 3,0 ммоль), та карбонату натрію (106 мг, 1,0 ммоль) у 3 мл EtOH нагрівають при 60 °С впродовж ночі. Реакційну суміш концентрують та потім розподіляють між EtOAc та сольовим розчином. Зібрані органічні екстракти сушать (Na_2SO_4), концентрують у вакуумі, та очищують за

15 допомогою хроматографії на силікагелі (MeOH/DCM: 1/9), що забезпечує одержання N-(2,5-дихлорпіримідин-4-іл)-5-метилізоксазол-3-аміну; ESMS m/z 245,0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Проміжна сполука 5

2,5-дихлор-N-(5-циклопропіл-1Н-піразол-3-іл)піримідин-4-амін

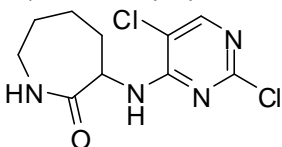


20 Суміш 5-циклопропіл-1Н-піразол-3-аміну (246 мг, 2,00 ммоль), 2,4,5-трихлорпіримідину (367 мг, 2,00 ммоль, 1 еквів.) та Na_2CO_3 (233 мг, 2,20 ммоль, 1,1 еквів.) у EtOH (10 мл) нагрівають при 40 °С впродовж 16 год. Сиру реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc та послідовно промивають за допомогою: води (3х) та насиченого водного розчину NaCl (1х). Отриманий

25 EtOAc шар сушать над Na_2SO_4 та потім концентрують у вакуумі, забезпечуючи одержання 2,5-дихлор-N-(5-циклопропіл-1Н-піразол-3-іл)піримідин-4-аміну; ESMS m/z 270,0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Проміжна сполука 6

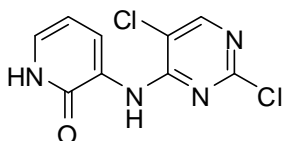
3-(2,5-дихлорпіримідин-4-іламіно)азепан-2-он



30 Суміш (\pm)- α -аміно- ϵ -капролактаму (256 мг, 2,0 ммоль), 2,4,5-трихлорпіримідину (366 мг, 2,0 ммоль, 1 еквів.) та NaHCO_3 (168 мг, 2 ммоль, 1 еквів.) у суміші MeOH (12 мл) та H_2O (6 мл) перемішують при кімнатній температурі впродовж 15 год.. Отриманий осад збирають шляхом вакуумного фільтрування та промивають невеликими кількостями MeOH та води, забезпечуючи одержання продукту 3-(2,5-дихлорпіримідин-4-іламіно)азепан-2-ону; ESMS m/z 275,0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Проміжна сполука 7

3-(2,5-дихлорпіримідин-4-іламіно)піридин-2(1H)-он

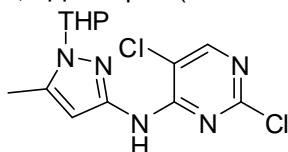


35 Суміш 3-амінопіридин-2(1H)-ону (99 мг, 0,90 ммоль), 2,4,5-трихлорпіримідину (165 мг, 0,90 ммоль, 1 еквів.) та NaHCO_3 (76 мг, 0,90 ммоль, 1 еквів.) у суміші MeOH (6 мл) та H_2O (3 мл) перемішують при кімнатній температурі впродовж 24 год.. Отриманий осад збирають шляхом

вакуумного фільтрування та промивають невеликими кількостями MeOH та води, забезпечуючи одержання продукту 3-(2,5-дихлорпіримідин-4-іламіно)піридин-2(1H)-ону; ESMS m/z 257,0 ($M + H^+$).

Проміжна сполука 8

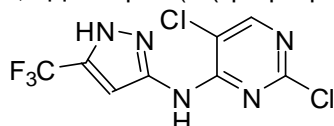
5 2,5-Дихлор-N-(5-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-3-іл)піримідин-4-амін



До суміші 2,5-дихлор-N-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-4-аміну (2,44 г, 10 ммоль) та 4-толуолсульфонової кислоти моногідрат (1,9 г, 10 ммоль) у THF (200 мл), додають DHP (4,25 г, 50 ммоль). Після перемішування впродовж ночі, реакційна суміш стає прозорою. Після концентрування, залишок розчиняють у етилацетаті та промивають за допомогою Na_2CO_3 насиченого водного розчину. Органічний шар потім промивають за допомогою сольового розчину, сушать над сульфатом натрію та концентрують у вакуумі, що забезпечує одержання 2,5-дихлор-N-(5-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-3-іл)піримідин-4-аміну у вигляді світло-жовтої твердої речовини, яку використовують у наступних реакціях без додаткового очищення; ESMS m/z 244 ($M-THP+H^+$); ТШХ $R_f=0,6$ (кремнезем; 1:1 етилацетат/гексани; вихідний матеріал $R_f=0,2$).

Проміжна сполука 9

2,5-Дихлор-N-(5-(трифторметил)-1H-піразол-3-іл)піримідин-4-амін



20 Стадія 1: 5-(Трифторметил)-1H-піразол-3-амін

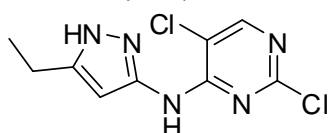
Суміш (Е)-4-аміно-4-етокси-1,1,1-трифторбут-3-ен-2-ону (5,00 г, 27 ммоль) та гідазину (1,05 г) у безводному EtOH (20 мл) перемішують при 80 °C у запечатаній пробірці впродовж ночі. Реакцію гасять водою (50 мл), та екстрагують за допомогою EtOAc (100 мл, потім 2×50 мл). EtOAc шари об'єднують та послідовно промивають водою (25 мл), сольовим розчином (25 мл), сушать над Na_2SO_4 та випарюють з одержанням світло-коричневого маслянистого залишку. Сирий продукт очищують за допомогою хроматографії на кремнеземі (30-100% градієнт EtOAc у гексанах) з одержанням 5-(трифторметил)-1H-піразол-3-аміну у вигляді майже білої твердої речовини; ESMS m/z 152,0 ($M+H^+$).

Стадія 2: 2,5-Дихлор-N-(5-(трифторметил)-1H-піразол-3-іл)піримідин-4-амін

Суміш 5-(трифторметил)-1H-піразол-3-аміну (500 мг, 3,3 ммоль), 2,4,5-трихлорпіримідину (607 мг, 3,3 ммоль) та карбонату натрію (525 мг, 5 ммоль) у безводному EtOH (10 мл) перемішують при кімнатній температурі. Через один день, РХМС показала, що реакція не закінчилася. Додають додатковий 2,4,5-трихлорпіримідин (0,15 мл) та карбонат натрію (525 мг) та реакція продовжується протягом ще двох днів. Розчинник випарюють, та залишок екстрагують за допомогою DCM (3 × 20 мл). Об'єднані DCM шари промивають за допомогою сольового розчину (10 мл), сушать над Na_2SO_4 та випарюють. Сирий продукт очищують за допомогою хроматографії на кремнеземі (0-50% градієнт EtOAc у гексанах) з одержанням 2,5-дихлор-N-(5-(трифторметил)-1H-піразол-3-іл)піримідин-4-аміну у вигляді світло-жовто-коричневої твердої речовини; ESMS m/z 297,9 ($M+H^+$).

40 Проміжна сполука 10

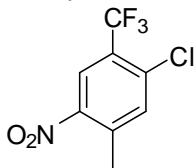
2,5-Дихлор-N-(5-етил-1H-піразол-3-іл)піримідин-4-амін



Суміш 5-етил-1H-піразол-3-аміну (1,00 г, 6,77 ммоль), 2,4,5-трихлорпіримідину (1,24 г, 6,77 ммоль) та Na_2CO_3 (1,79 г, 16,9 ммоль) у ізо-пропанолі (15 мл) перемішують у запечатаній пробірці при кімнатній температурі впродовж двох днів. Додають воду (10 мл). Тверду речовину збирають фільтруванням, промивають за допомогою води (10 мл) та сушать з одержанням 2,5-дихлор-N-(5-етил-1H-піразол-3-іл)піримідин-4-аміну у вигляді світло-жовтої твердої речовини; ESMS m/z 258,0 ($M+H^+$).

Проміжна сполука 11

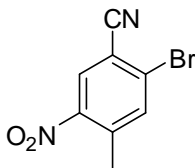
1-хлор-5-метил-4-нітро-2-(трифторметил)бензол



До розчину 2-хлор-4-метил-1-(трифторметил)бензолу (6,65 г, 34,1 ммоль) у конц. сірчаній кислоті (25 мл) при 0 °С додають нітрат калію (3,46 г, 34,1 ммоль) у сірчаній кислоті (15 мл). Після перемішування при 0 °С впродовж 1,5 год., реакційну суміш виливають у 500 мл льодяної води. Осад збирають фільтруванням та промивають за допомогою надмірних кількостей води, що приводить до одержання 1-хлор-5-фтор-4-нітро-2-(трифторметил)бензолу у вигляді помаранчевої твердої речовини; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,356 (s, 1H), 7,543 (s, 1H), 2,660 (s, 3H).

Проміжна сполука 12

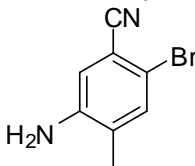
2-Бром-4-метил-5-нітробензонітрил



Слідуючи тій же процедурі, що описана для Проміжної сполуки 11, виходячи з 2-бром-4-метилбензонітрилу, 2-бром-4-метил-5-нітробензонітрил отримують у вигляді жовтої твердої речовини; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,290 (s, 1H), 7,742 (s, 1H), 2,683 (s, 3H).

Проміжна сполука 13

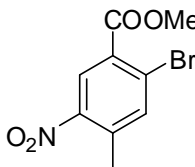
5-Аміно-2-бром-4-метилбензонітрил



До розчину 2-бром-4-метил-5-нітробензонітрилу (500 мг, 2,07 ммоль) у етанолі (20 мл) додають хлорид олова (785 мг, 4,14 ммоль). Суміш нагрівають при зрошенні впродовж 5 годин. Після охолодження до кімнатної температури, додають триетиламін (1,01 г, 10 ммоль). Суміш концентрують та очищують за допомогою хроматографії на кремнеземі (30-50% градієнт етилацетату у гексанах), що забезпечує одержання 5-аміно-2-бром-4-метилбензонітрилу у вигляді бежевої твердої речовини; ESMS m/z 211 ($M + H^+$).

Проміжна сполука 14

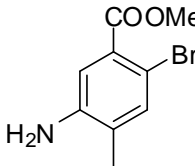
Метил 2-бром-4-метил-5-нітробензоат



Слідуючи тій же процедурі, що описана для Проміжної сполуки 11, виходячи з метил 2-бром-4-метилбензоату, заголовну сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,505 (s, 1H), 7,711 (s, 1H), 3,967 (s, 3H), 2,640 (s, 3H).

Проміжна сполука 15

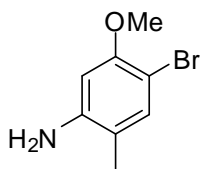
Метил 5-аміно-2-бром-4-метилбензоат



Слідуючи тій же процедурі, що описана для Проміжної сполуки 13, заголовну сполуку отримують у вигляді бежевої твердої речовини; ESMS m/z 244 ($M + H^+$).

Проміжна сполука 16

4-Бром-5-метокси-2-метиланілін



Стадія 1: N-(5-метокси-2-метилфеніл)ацетамід

До розчину триетиламіну (2,9 г, 14,4 ммоль) та 5-метокси-2-метиланіліну (1,0 г, 7,2 ммоль) у DCM (30 мл) при 0 °С, додають ацетилхлорид (0,57 г, 7,2 ммоль) краплинним способом. Суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакцію гасять насиченим водним розчином хлориду амонію, та екстрагують за допомогою DCM. Органічний шар сушать над Na_2SO_4 та концентрують, що забезпечує одержання N-(5-метокси-2-метилфеніл)ацетаміду у вигляді кристалів голкоподібної форми. Сирий продукт використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 2: N-(4-бром-5-метокси-2-метилфеніл)ацетамід

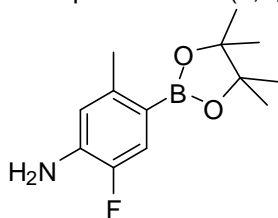
До розчину N-(5-метокси-2-метилфеніл)ацетаміду у оцтовій кислоті (40 мл) повільно додають Br_2 (3 г, 19 ммоль). Суміш закривають кришкою та перемішують при 50 °С впродовж 5 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, потім реакцію гасять водним розчином сульфату натрію, та екстрагують за допомогою етилацетату (3 × 50 мл). Об'єднаний органічний шар сушать над Na_2SO_4 та концентрують, що забезпечує одержання сирого N-(4-бром-5-метокси-2-метилфеніл)ацетаміду у вигляді коричневого масла, яке використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 3: 4-бром-5-метокси-2-метиланілін

N-(4-бром-5-метокси-2-метилфеніл)ацетамід розчиняють у метанолі (15 мл) та концентрованій HCl (30 мл). Суміш нагрівають при зрошенні при 95 °С впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури, суміш виливають у льодяну воду, та підлужують до $\text{pH} = 12$ за допомогою конц. NaOH водного розчину. Суміш потім екстрагують за допомогою етилацетату (3 × 50 мл). Об'єднаний органічний шар сушать над Na_2SO_4 та концентрують. Сирий продукт очищують за допомогою хроматографії на кремнеземі (15% етилацетат у гексанах), що приводить до одержання 4-бром-5-метокси-2-метиланіліну у вигляді бежевої твердої речовини; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 7,20 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,6 (br, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

Проміжна сполука 17

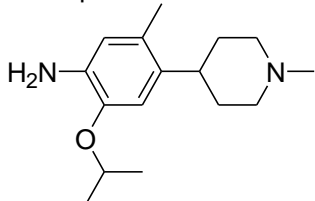
2-Фтор-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)анілін



Суміш 4-бром-2-фтор-5-метиланіліну (2,0 г, 9,8 ммоль), біс(пінаcolato)дибору (2,74 г, 10,8 ммоль), трициклогексилфосфін (274,8 мг, 0,98 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (448,9 мг, 0,49 ммоль), та ацетат калію (1,92 г, 19,6 ммоль) у 60 мл 1,4-діоксану дегазують та продувають азотом. Реакційну суміш нагрівають при 80 °С впродовж ночі та потім охолоджують до кімнатної температури. Суміш розподіляють між EtOAc та водою та зібрані органічні екстракти сушать (Na_2SO_4), концентрують у вакуумі, та очищують за допомогою хроматографії на кремнеземі (EtOAc / гексани: 20/ 80), що забезпечує одержання 2-фтор-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)аніліну; ESMS m/z 252,2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Проміжна сполука 18

2-Ізопропокси-5-метил-4-(1-метил-піперидин-4-іл)-феніламін



Стадія 1: 1-бром-5-фтор-2-метил-4-нітробензол

До розчину 2-бром-4-фтор-1-метилбензолу (5 г, 26,4 ммоль), розчиненого у конц. сірчаній кислоті (20 мл), додають нітрат калію (2,67 г, 26,4 ммоль) у сірчаній кислоті (5 мл) при 0 °С.

Після перемішування при 0 °C впродовж 1 години, реакційну суміш розбавляють за допомогою води, екстрагують за допомогою етилацетату (3 × 40 мл). Об'єднані органічні фази промивають за допомогою насиченого розчину бікарбонату натрію та сольового розчину послідовно, та потім сушать над Na₂SO₄. Сирий продукт, отриманий після концентрування, отримують за допомогою силікагелевої колонкової хроматографії із змішаним розчинником гексани/EtOAc (95/5), що забезпечує одержання 1-бром-5-фтор-2-метил-4-нітробензолу у вигляді помаранчевої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,93 (d, 1H, J = 7,6 Гц), 7,50 (d, 1H, J = 10 Гц), 2,43 (s, 3H).

Стадія 2: 1-бром-5-ізопропокси-2-метил-4-нітробензол

До розчину 1-бром-5-фтор-2-метил-4-нітробензолу (Стадія 1, 1,5 г, 6,4 ммоль) у 2-пропанолі (30 мл) додають карбонат цезію (5,3 г, 16 ммоль). Суміш нагрівають при 50 °C впродовж ночі. Суміш концентрують та розподіляють між етилацетатом та водою. Органічний шар концентрують та залишок очищують за допомогою силікагелевої колонкової хроматографії з 5% етилацетатом у гексанах, що забезпечує одержання 1-бром-5-ізопропокси-2-метил-4-нітробензолу у вигляді жовтої твердої речовини.

Стадія 3: 4-(5-Ізопропокси-2-метил-4-нітрофеніл)піридин

До суміші 1-бром-5-ізопропокси-2-метил-4-нітробензолу (Стадія 2, 1 г, 3,65 ммоль), піридин-4-боронової кислоти (490 мг, 4 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (300 мг, 0,73 ммоль) та фосфат калію (1,55 г, 7,3 ммоль) у змішаному розчиннику діоксану (15 мл) та води (7,5 мл) додають тріс(добензиліден-ацетон)дипаладій (0) (334 мг, 0,36 ммоль). Цю суміш герметично закривають та продувають азотом впродовж 3 хвилин та потім нагрівають при 120 °C впродовж 5 годин. Суміш охолоджують до кімнатної температури, фільтрують, та фільтрат концентрують. Після концентрування, сирий продукт очищують за допомогою силікагелевої флеш колонкової хроматографії (60% етилацетат у гексанах), що забезпечує одержання 4-(5-ізопропокси-2-метил-4-нітрофеніл)піридину у вигляді жовтої твердої речовини: ESMS m/z 273,2 (M + H⁺).

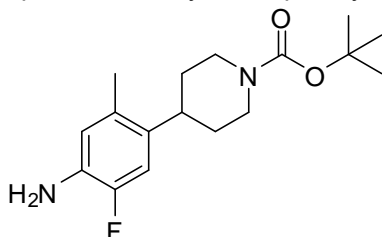
Стадія 4: 4-(5-Ізопропокси-2-метил-4-нітро-феніл)-1-метил-піридиній йодид

4-(5-Ізопропокси-2-метил-4-нітро-феніл)-піридин (Стадія 3, 217 мг, 0,797 ммоль) розчиняють у безводному THF (9 мл). Додають йодметан (0,10 мл, 1,61 ммоль, 2 еквів.), та реакційну суміш перемішують при 40 °C у запаяній пробірці впродовж 2 днів. Леткі речовини видаляють у вакуумі, забезпечуючи одержання 4-(5-ізопропокси-2-метил-4-нітро-феніл)-1-метил-піридиній йодиду у вигляді коричневої твердої речовини: ESMS m/z 287,1 (M⁺).

Стадії 5 та 6: 2-Ізопропокси-5-метил-4-(1-метил-піперидин-4-іл)-феніламін

4-(5-Ізопропокси-2-метил-4-нітро-феніл)-1-метил-піридиній йодид (Стадія 4, 0,697 ммоль) розчиняють у CH₃OH (20 мл) та охолоджують до 0 °C. Повільно додають NaBH₄ (264 мг, 6,97 ммоль, 10 еквів.). Після закінчення цього додавання, охолоджуючу баню видаляють та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 1 годин. Реакцію гасять шляхом повільного додавання 1N водного розчину HCl (14 мл). CH₃OH частково видаляють у вакуумі. Отриманий залишок розподіляють між EtOAc та 1 N водним розчином NaOH. Додатковий 50 % водний розчин NaOH додають поки водний шар не буде мати pH >12. EtOAc шар промивають за допомогою 1 N водного розчину NaOH (2x), органічний шар потім сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують у вакуумі. Після концентрування, сирий продукт (175 мг) розчиняють у оцтовій кислоті (10 мл). TFA (0,15 мл, 3 еквів.) та PtO₂ (53 мг, 30% мас./мас.) додають та реакційну суміш поміщають під 50 псі газоподібного H₂ у шейкері Пара впродовж 14 годин. Реакційну суміш фільтрують та фільтрат концентрують у вакуумі. Отриманий залишок розподіляють між EtOAc та 1 N водним розчином NaOH. Додатковий 50% водний розчин NaOH додають поки водний шар не буде мати pH >12. EtOAc шар промивають за допомогою 1 N водного розчину NaOH (2x), органічний шар потім сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують у вакуумі, що приводить до одержання 2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метил-піперидин-4-іл)-феніламіну, який використовують у наступних стадіях без додаткового очищення: ESMS m/z 263,2 (M + H⁺).

Проміжна сполука 19 трет-бутил 4-(4-аміно-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-карбоксилат



Стадія 1: 4-Трифторметансульфонілокси-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий складний ефір

Розчин N-трет-бутоксикарбоніл-4-піперидону (10,17 г, 0,05 моль) у THF (100 мл) додають краплинним способом у охолоджений (-78 °С), енергійно перемішуваний розчин LDA (40 мл 1,5 М розчин у циклогексанах, 0,06 моль) у THF (100 мл), у атмосфері N₂. Реакційну суміш залишають стояти при -78 °С впродовж 30 хвилин перед додаванням розчину феніл-трифторсульфоніміду (19,85 г, 0,055 моль) у THF (50 мл). Потім реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та перемішують впродовж 3 годин. Реакцію гасять при 0 °С за допомогою 100 мл насиченого водного NH₄Cl та фільтрують через Целіт. Фільтрат додають до 100 мл EtOAc, та шари розділяють. Органічний шар промивають за допомогою H₂O, сушать над MgSO₄ та концентрують. Сирий продукт очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (0-30% EtOAc у гексанах як елюєнти та контролюють за допомогою ТШХ, на яку наносять точкою 2% KMnO₄ у EtOH), що забезпечує одержання 4-трифторметансульфонілокси-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбонової кислоти трет-бутилового складного ефіру у вигляді жовтого масла.

Стадія 2: Трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2Н)-карбоксилат

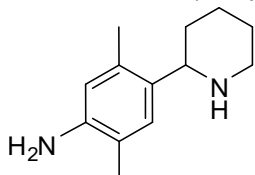
Розчин трет-бутил 4-(трифторметилсульфонілокси)-5,6-дигідропіридин-1(2Н)-карбоксилату (16,0 г, 48,2 ммоль) у DMSO (200 мл) обробляють за допомогою біс(пінаколато)дибору (12,6 г, 49,6 ммоль), ацетату калію (14,65 г, 149 ммоль) та Pd(dppf)Cl₂ (790 мг, 0,96 ммоль). Цей розчин продувають N₂ (г.) впродовж 5 хвилин, та потім запечатують та нагрівають при 80 °С впродовж 15 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та виливають у льодяну воду. Суміш екстрагують за допомогою етилацетату (3 × 100 мл). Об'єднану органічну фазу промивають за допомогою сольового розчину, сушать над сульфатом натрію, та концентрують у вакуумі. Сирий продукт очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (15% етилацетат у гексанах), що забезпечує одержання трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2Н)-карбоксилату у вигляді білої твердої речовини.

Стадії 3 та 4: Трет-бутил 4-(4-аміно-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-карбоксилат

До суміші 5'-хлор-N,2'-диметил-4'-нітробіфеніл-4-карбоксаміду (204 мг, 1 ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2Н)-карбоксилату (370 мг, 1,2 ммоль) та карбонату натрію (742 мг, 7 ммоль) у ДМФА/H₂O (12/3 мл) додають тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (58 мг, 5% ммоль). Реакційну пробірку запечатують, суміш продувають N₂ впродовж 3 хвилин та потім нагрівають при 90 °С у N₂ впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, та виливають у насичений водний розчин хлориду амонію. Сиру реакційну суміш екстрагують за допомогою етилацетату (3 × 15 мл). Органічні екстракти об'єднують, промивають за допомогою сольового розчину та концентрують. Сирий продукт очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (20% етилацетат у гексанах), що забезпечує одержання трет-бутил 4-(4-аміно-5-фтор-2-метилфеніл)-5,6-дигідропіридин-1(2Н)-карбоксилату у вигляді жовтого масла. Отримане масло розчиняють у метанолі (20 мл). До цього розчину додають Pd/C (10%). Реакційну суміш дегазують та продувають H₂ декілька разів та перемішують у атмосфері H₂ (1 атм.) впродовж ночі. Суміш фільтрують та концентрують, що забезпечує одержання трет-бутил 4-(4-аміно-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-карбоксилату у вигляді білої твердої речовини. ESMS m/z 207 (M -H⁺).

Проміжна сполука 20

2,5-Диметил-4-(піперидин-2-іл)анілін



До суміші 1-бром-2,5-диметил-4-нітробензолу (185 мг, 1 ммоль) та 2-(трибутилстаніл)піридину (202 мг, 1,1 ммоль) у ДМФА (4 мл) додають тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (58 мг, 5% ммоль). Реакційну пробірку запечатують, суміш продувають N₂ впродовж 3 хвилин та потім нагрівають при 120 °С у атмосфері N₂ впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та виливають у насичений водний розчин хлориду амонію. Сиру реакційну суміш екстрагують за допомогою етилацетату (3 × 15 мл). Органічні екстракти об'єднують, промивають за допомогою сольового розчину та концентрують. Сирий продукт очищують за допомогою силікагелевої колонкової хроматографії (60% етилацетату у гексанах), що забезпечує одержання 2-(2,5-диметил-4-нітрофеніл)піридину у вигляді білої

твердої речовини. Отриману тверду речовину розчиняють у оцтовій кислоті/TFA (15 мл/200 мкл). До цього розчину додають PtO_2 (10% мас./мас.). Реакційну суміш дегазують та продувають H_2 декілька разів та перемішують у 1 атм. Газоподібного водню впродовж ночі. Суміш фільтрують та концентрують, що забезпечує одержання 2,5-диметил-4-(піперидин-2-іл)аніліну у вигляді жовтого масла. ESMS m/z 205 ($\text{M} + \text{H}^+$).

5

Проміжна сполука 21

трет-бутил 3-(4-аміно-2,5-диметилфеніл)азетидин-1-карбоксилат

Стадія 1: трет-бутил 3-(2,5-диметил-4-нітрофеніл)азетидин-1-карбоксилат

10

Отримують з трет-бутил 3-йодазетидин-1-карбоксилату та 1-бром-2,5-диметил-4-нітробензолу слідуючи загальному протоколу як описано у Billotte, S. Synlett 1998, 379.

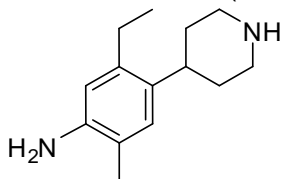
Стадія 2: трет-бутил 3-(4-аміно-2,5-диметилфеніл)азетидин-1-карбоксилат

трет-Бутил 3-(2,5-диметил-4-нітрофеніл)азетидин-1-карбоксилат відновлюють до трет-бутил 3-(4-аміно-2,5-диметилфеніл)азетидин-1-карбоксилату за допомогою стандартного гідрогенування на нікелі Ренея при кімнатній температурі, використовуючи MeOH як розчинник.

15

Проміжна сполука 22

5-Етил-2-метил-4-(піперидин-4-іл)анілін



Стадія 1: трет-бутил 4-(4-аміно-5-метил-2-вінілфеніл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат

20

До суміші 4-бром-5-хлор-2-метиланіліну (500 мг, 2,27 ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату (840 мг, 3,73 ммоль) та карбонату натрію (2,52 г, 15,9 ммоль) у ДМФА/ H_2O (20/5 мл) додають тетракіс(трифенілфосфін) паладій (0) (131 мг, 5 моль%). Реакційну пробірку запечатують, суміш продувають N_2 впродовж 3 хвилин та потім нагрівають при 100 °C у атмосфері N_2 впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та виливають у насичений водний розчин хлориду амонію. Сиру реакційну суміш екстрагують за допомогою етилацетату (3 × 15 мл). Органічні екстракти об'єднують, промивають за допомогою сольового розчину та концентрують. Сирий продукт очищують за допомогою кремнеземової хроматографії (80% етилацетат у гексанах), що забезпечує одержання трет-бутил 4-(4-аміно-2-хлор-5-метилфеніл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату у вигляді жовтої твердої речовини. Цей отриманий продукт (322 мг, 1 ммоль) розчиняють у суміші діоксан/NMP (безводна, 4 мл, 3/1). До цього розчину додають трибутил(вініл)станан (380 мг, 1,2 ммоль), фторид цезію (304 мг, 2 ммоль) та паладій біс(три-трет-бутил-фосфін) (51 мг, 10 моль%). Цю суміш продувають N_2 впродовж 3 хвилин та потім нагрівають у запаяній пробірці при 120 °C впродовж ночі. Суміш охолоджують до кімнатної температури та розбавляють етилацетатом. Отриману суміш послідовно промивають насиченим водним розчином хлориду амонію та сольовим розчином, та нарешті сушать над сульфатом натрію. Після концентрування, сирий продукт очищують за допомогою хроматографії на кремнеземі (10% етилацетат у гексанах), що забезпечує одержання трет-бутил 4-(4-аміно-5-метил-2-вінілфеніл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату у вигляді світло-жовтого масла; ESMS m/z 215,2 ($\text{M} - \text{Hoc} + \text{H}^+$).

25

30

35

40

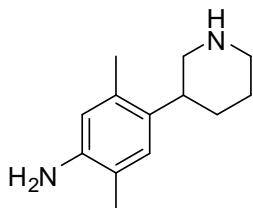
Стадія 2: 5-Етил-2-метил-4-(піперидин-4-іл)анілін

Продукт, отриманий з попередньої стадії, розчиняють у метанолі (20 мл). До цього розчину додають конц. водний розчин HCl (200 мкл) та оксид паладію (23 мг, 0,1 ммоль). Реакційну суміш дегазують та продувають H_2 декілька разів та енергійно перемішують у 1 атм. H_2 впродовж 3 годин. Суміш фільтрують та концентрують, що забезпечує одержання 5-етил-2-метил-4-(піперидин-4-іл)аніліну у вигляді жовтої твердої речовини. ESMS m/z 219,2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

45

Проміжна сполука 23

2,5-Диметил-4-(піперидин-3-іл)анілін



Стадія 1: 2,5-Диметил-4-(піридин-3-іл)анілін

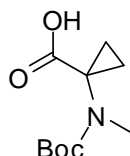
Суспензію 4-бром-2,5-диметиланіліну (4,00 г, 20 ммоль), піридин-3-ілборонової кислоти (2,70 г, 11 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,55 г, 0,6 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфенілу (0,98 г, 1,2 ммоль) та Na_2CO_3 (10,6 г, 100 ммоль) у n-BuOH (50 мл) дегазують струменем газоподібного аргону впродовж 15 хвилин. Реакційну колбу запечатують та поміщають у попередньо нагріту масляну баню (115 °C). Після перемішування впродовж ночі, реакційну суміш охолоджують та фільтрують. Осад на фільтрі промивають за допомогою DCM та фільтрат концентрують у вакуумі. Отриманий залишок розчиняють у EtOAc (150 мл). EtOAc послідовно промивають водою (20 мл), сольовим розчином (20 мл), сушать над Na_2SO_4 та випарюють. Сирий продукт очищують за допомогою хроматографії на кремнеземі (градієнт 0-50% EtOAc у гексанах), що приводить до одержання 2,5-диметил-4-(піридин-3-іл)аніліну у вигляді жовтої твердої речовини; ESMS m/z 199,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадія 2: 2,5-Диметил-4-(піперидин-3-іл)анілін

2,5-Диметил-4-(піридин-3-іл)анілін (403 мг, 2,03 ммоль) розчиняють у MeOH (5 мл) та конц. водному розчині HCl (1 мл), що супроводжують додаванням PtO_2 (40 мг). Колбу продувають H_2 та реакційну суміш енергійно перемішують при кімнатній температурі у атмосфері H_2 (1 атм). Через два дні, РХМС показує закінчення реакції. Каталізатор видаляють фільтруванням та розчин, що залишився, концентрують у вакуумі, що приводить до одержання 2,5-диметил-4-(піперидин-3-іл)аніліну у вигляді білої твердої речовини, яка може бути використана у наступних реакціях без додаткового очищення; ESMS m/z 205,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Проміжна сполука 24

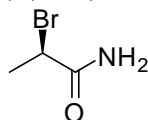
1-(трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно)циклопропанкарбонова кислота



До розчину 1-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклопропанкарбонової кислоти (201 мг, 1,0 ммоль) у ДМФА (2 мл) додають NaH (120 мг, 3,0 ммоль) при 0 °C. Отриману суміш перемішують при 0 °C впродовж 10 хвил. перед додаванням MeI (568 мг, 4,0 ммоль). Суміш потім нагрівають до кімнатної температури та перемішують впродовж 2 годин. Насичений NH_4Cl водний розчин (20 мл) додають у суміш, та цей розчин екстрагують за допомогою EtOAc (3×10 мл). Об'єднані органічні шари концентрують та залишок розчиняють у MeOH (3 мл) з NaOH (3 N, 1 мл). Цю суміш перемішують при 80 °C впродовж 1 години та охолоджують до кімнатної температури. Прозорий розчин очищують безпосередньо на препаративній ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання 1-(трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно)циклопропанкарбонової кислоти. ESMS m/z 238,2 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

Проміжна сполука 25

(R)-2-бромпропанамід



Стадія 1: (R)-2-бромпропанол хлорид

У атмосфері азоту, до розчину (R)-2-бромпропанової кислоти (5,0 г, 32,68 ммоль) у 100 мл DCM додають тіоніл-хлорид (7,1 мл, 98,04 ммоль) та 1 мл ДМФА послідовно при 0 °C. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж ночі, та концентрують у вакуумі. Отриманий сирий продукт безпосередньо використовують у наступній стадії без додаткового очищення.

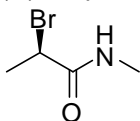
Стадія 2: (R)-2-бромпропанамід

(R)-2-бромпропанол хлорид повільно додають до 37% водного розчину гідроксиду амонію, охолодженого до 0 °C. Реакційній суміші дають нагрітись до кімнатної температури та

перемішують впродовж 2 годин. Продукт екстрагують за допомогою EtOAc та зібрані органічні екстракти сушать (Na_2SO_4) та концентрують у вакуумі, що забезпечує одержання (R)-2-бромпропанаміду.

Проміжна сполука 26

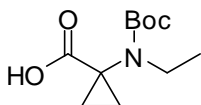
5 (R)-2-бром-N-метилпропанамід



(R)-2-бромпропанойл хлорид повільно додають до водного розчину метиламіну, охолодженого до 0 °C. Реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури та перемішують впродовж 2 годин. Цей продукт екстрагують за допомогою EtOAc та зібрані органічні екстракти сушать (Na_2SO_4) та концентрують у вакуумі, що забезпечує одержання (R)-2-бром-N-метилпропанаміду.

Проміжна сполука 27

1-(трет-бутоксикарбоніл(етил)аміно)циклопропанкарбонова кислота



15 Стадія 1: Етил 1-(трет-бутоксикарбоніл(етил)аміно)циклопропанкарбоксилат

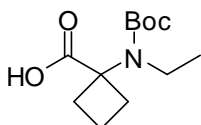
У атмосфері азоту, до розчину 1-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклопропанкарбонової кислоти (201,2 мг, 1,0 ммоль) у 4 мл ДМФА додають NaH (120,0 мг, 3,0 ммоль) при 0 °C. Після 30 хвилин перемішування, йодетан (0,4 мл, 5,0 ммоль) додають до цієї реакційної суміші. Цю реакційну суміш нагрівають поступово до кімнатної температури та перемішують впродовж ночі. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc та водою. Об'єднані органічні екстракти сушать (Na_2SO_4), та концентрують у вакуумі, що забезпечує одержання сирого етил 1-(трет-бутоксикарбоніл(етил)аміно)циклопропан-карбоксилату, який використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 2: 1-(трет-бутоксикарбоніл(етил)аміно)циклопропанкарбонова кислота

25 Сирий продукт зі Стадії 1 розчиняють у суміші EtOH (4,0 мл) та води (1,0 мл). LiOH (82,0 мг, 2,0 ммоль) додають до реакційної суміші. Реакційну суміш нагрівають при 120 °C у мікрохвильовому реакторі впродовж 10 хвилин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, та сирий продукт розподіляють між EtOAc та водою. Водний шар нейтралізують з 4N водн. HCl до pH 4 та потім екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушать (Na_2SO_4), та концентрують у вакуумі, що забезпечує одержання 1-(трет-бутоксикарбоніл(етил)аміно)циклопропанкарбонової кислоти.

Проміжна сполука 28

1-(трет-бутоксикарбоніл(етил)аміно)циклобутанкарбонова кислота



35 Стадія 1: Етил 1-(трет-бутоксикарбоніл(етил)аміно)циклобутанкарбоксилат

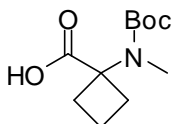
У атмосфері азоту, до розчину 1-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклобутанкарбонової кислоти (430,0 мг, 2,0 ммоль) у 4 мл ДМФА додають NaH (240,0 мг, 6,0 ммоль) при 0 °C. Після перемішування впродовж 30 хвил., до реакційної суміші додають йодетан (0,8 мл, 10,0 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури поступово та перемішують впродовж ночі. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc та водою. Об'єднані органічні екстракти сушать (Na_2SO_4), та концентрують у вакуумі, що забезпечує одержання сирого етил 1-(трет-бутоксикарбоніл(етил)аміно)-циклобутан-карбоксилату.

Стадія 2: 1-(трет-бутоксикарбоніл(етил)аміно)циклобутанкарбонова кислота

45 Сирий продукт зі Стадії 1 розчиняють у EtOH (4,0 мл) та воді (1,0 мл). LiOH (164,0 мг, 4,0 ммоль) додають до цієї реакційної суміші. Реакційну суміш нагрівають при 120°C у мікрохвильовому реакторі впродовж 10 хвилин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, та сирий продукт розподіляють між EtOAc та водою. Водний шар нейтралізують з 4N водн. HCl до pH 4 та потім екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушать (Na_2SO_4), та концентрують у вакуумі, що забезпечує одержання 1-(трет-бутоксикарбоніл(етил)аміно)циклобутанкарбонової кислоти.

Проміжна сполука 29

1-(трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно)циклобутанкарбонова кислота



Стадія 1: Метил 1-(трет-бутоксикарбоніл(етил)аміно)циклобутанкарбоксилат

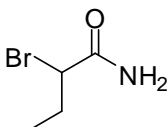
У атмосфері азоту, до розчину 1-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклобутанкарбонової кислоти (430,0 мг, 2,0 ммоль) у 4 мл ДМФА додають NaN (240,0 мг, 6,0 ммоль) при 0 °С. Після перемішування впродовж 30 хвил., до реакційної суміші додають йодметан (0,62 мл, 10,0 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури поступово та перемішують впродовж ночі. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc та водою. Об'єднані органічні екстракти сушать (Na₂SO₄), та концентрують у вакуумі, що забезпечує одержання сирого метил 1-(трет-бутоксикарбоніл(етил)аміно)-циклобутан-карбоксилату.

Стадія 2: 1-(трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно)циклобутанкарбонової кислоти

Сирий продукт зі Стадії 1 розчиняють у MeOH (4,0 мл) та воді (1,0 мл). LiOH (164,0 мг, 4,0 ммоль) додають до реакційної суміші. Реакційну суміш нагрівають при 120 °С у мікрохвильовому реакторі впродовж 10 хвилин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, та сирий продукт розподіляють між EtOAc та водою. Водний шар нейтралізують за допомогою 4N водн. HCl до pH 4, та потім екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушать (Na₂SO₄), та концентрують у вакуумі, що забезпечує одержання 1-(трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно)циклобутанкарбонової кислоти.

Проміжна сполука 30

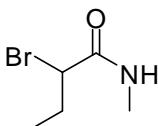
2-бромбутанамід



У атмосфері азоту, до розчину 2-броммасляної кислоти (2,0 г, 12,0 ммоль) у DCM (50 мл) при 0 °С поступово додають тіоніл-хлорид (2,6 мл, 35,9 ммоль) та 0,5 мл ДМФА. Реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури та перемішують впродовж ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та потім охолоджують до 0 °С. Повільно додають тридцять (30) мл 37% водного розчину гідроксиду амонію. Реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури та перемішують впродовж 2 годин, що супроводжують екстракцією з EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушать (Na₂SO₄), та концентрують у вакуумі, що забезпечує одержання 2-бромбутанаміду.

Проміжна сполука 31

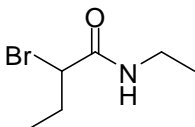
2-бром-N-метилбутанамід



У атмосфері азоту, до розчину 2-броммасляної кислоти (2,0 г, 12,0 ммоль) у DCM (50 мл) при 0 °С поступово додають тіоніл-хлорид (2,6 мл, 35,9 ммоль) та 0,5 мл ДМФА. Реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури та перемішують впродовж ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та потім охолоджують до 0 °С. Повільно додають тридцять (30) мл 40% водного розчину метиламіну. Реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури та перемішують впродовж 2 годин, що супроводжують екстракцією з EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушать (Na₂SO₄), та концентрують у вакуумі, що забезпечує одержання 2-бром-N-метилбутанаміду.

Проміжна сполука 32

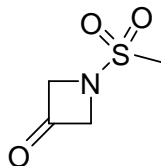
2-бром-N-етилбутанамід



У атмосфері азоту, до розчину 2-броммасляної кислоти (2,0 г, 12,0 ммоль) у DCM (50 мл) при 0 °С поступово додають тіоніл-хлорид (2,6 мл, 35,9 ммоль) та 0,5 мл ДМФА. Реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури та перемішують впродовж ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та потім охолоджують до 0 °С. Повільно додають тридцять (30)

мл 40% водного розчину етиламіну. Реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури та перемішують впродовж 2 годин, що супроводжують екстрагуванням з EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушать (Na_2SO_4), та концентрують у вакуумі, що забезпечує одержання 2-бром-N-етилбутанаміду.

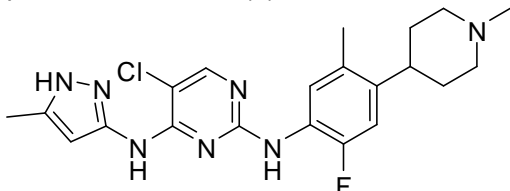
5 Проміжна сполука 33
1-(Метилсульфоніл)азетидин-3-он



До суміші 3-азетидинону гідрохлориду (471 мг, 3,28 ммоль) та K_2CO_3 (1,50 г, 11 ммоль) у $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ (5/5 мл) додають метансульфоновий ангідрид (1,14 г, 6,57 ммоль) однією порцією при 0 °C. Після перемішування впродовж 2 годин, реакційну суміш розбавляють за допомогою насиченого водного розчину NaHCO_3 (5 мл) та екстрагують за допомогою DCM (3×25 мл). Об'єднані DCM шари промивають за допомогою сольового розчину (5 мл), сушать над Na_2SO_4 та випарюють, що забезпечує одержання 1-(метилсульфоніл)азетидин-3-ону у вигляді майже білої твердої речовини, яку використовують без додаткового очищення; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,82 (s, 4H), 3,05 (s, 3H).

15 Приклад 1

5-Хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін (1)

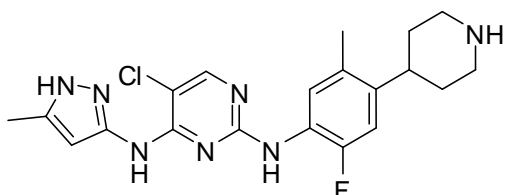


20 Стадія 1: Суміш 2,5-дихлор-N-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-4-аміну (Проміжна сполука 1, 132 мг, 0,54 ммоль) та трет-бутил 4-(4-аміно-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 19, 166 мг, 0,54 ммоль) у 2-пропанолі (15 мл) обробляють за допомогою конц. Водного розчину HCl (14 крапель). Суміш запечатують та нагрівають у мікрохвильовій печі при 130 °C впродовж 60 хвил.. Суміш концентрують, що забезпечує одержання 5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну у вигляді жовтої твердої речовини. Частину сирого продукту очищують за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання 5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну у вигляді білої твердої речовини; ESMS m/z 416,1 ($\text{M} + \text{H}^+$). Залишок сирого продукту використовують безпосередньо у наступній стадії без додаткового очищення.

30 Стадія 2: До розчину сирого продукту з попередньої стадії у THF (5 мл) та метанолі (5 мл) додають формальдегід (100 мкл, 1,3 ммоль) та 10 крапель AcOH послідовно. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 1 години, потім однією частиною додають ціаноборгідрид натрію (175 мг, 2,78 ммоль), та реакційну суміш перемішують впродовж додаткових 30 хвилин. Реакцію гасять насиченим водним розчином NH_4Cl та концентрують у вакуумі, що приводить до одержання маслянистого залишку. Залишок очищують за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання 5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,33 (br, 1H), 9,90 (br, 1H), 9,60 (br, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,53-3,50 (m, 2H), 3,16-3,10 (m, 2H), 2,97-2,92 (m, 1H), 2,81 (d, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 2H); ESMS m/z 430,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

40 Приклад 2

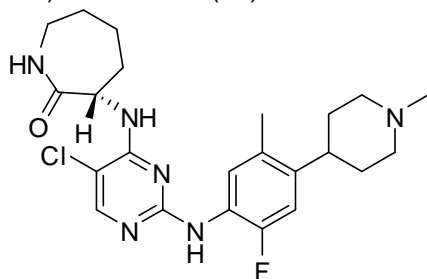
45 5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін (2)



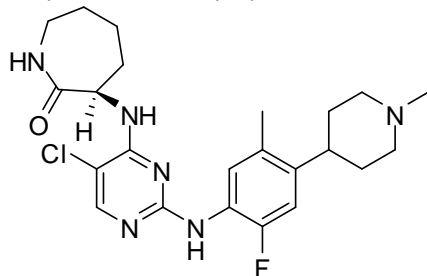
Суміш 2,5-дихлор-N-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-4-аміну (Проміжна сполука 1, 132 мг, 0,54 ммоль) та трет-бутил 4-(4-аміно-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 19, 166 мг, 0,54 ммоль) у 2-пропанолі (15 мл) обробляють за допомогою конц. водного розчину HCl (14 крапель). Суміш запечатують та нагрівають у мікрохвильовій печі при 130 °C впродовж 60 хвилин. Суміш концентрують, що забезпечує одержання 5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну у вигляді жовтої твердої речовини. Частину сирого продукту очищують за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання 5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну у вигляді білої твердої речовини; ESMS m/z 416,1 ($M + H^+$).

Приклади 3 та 4

(S)-3-(5-хлор-2-(2-фтор-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно) піримідин-4-іламіно)азепан-2-он (10)



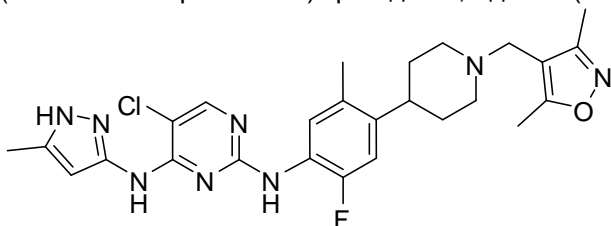
(R)-3-(5-хлор-2-(2-фтор-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно) піримідин-4-іламіно)азепан-2-он (11)



(±)-3-(5-хлор-2-(2-фтор-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)азепан-2-он синтезують за допомогою тих же серій процедур, що і описані у Прикладі 1, використовуючи Проміжну сполуку 6 та Проміжну сполуку 19. Хіральне розділення рацемічної суміші проводять за допомогою нормально фазної ВЕРХ, використовуючи ChiralPaK AD колонку, використовуючи наступу систему розчинників: гексани (80%) та iPrOH (20%), модифіковану з 0,1% діетиламіном. Два очищених енантіомерних піки збирають окремо: (S)-3-(5-хлор-2-(2-фтор-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)азепан-2-он та (R)-3-(5-хлор-2-(2-фтор-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)азепан-2-он; обидва піки: ESMS m/z 461,2 ($M + H^+$). Пік, що елюється раніше, ($RT = 7,26$ хвил.) та пік, що елюється пізніше, ($RT = 10,17$ хвил.) доволіно задають як (S) та (R) енантіомер, відповідно.

Приклад 5

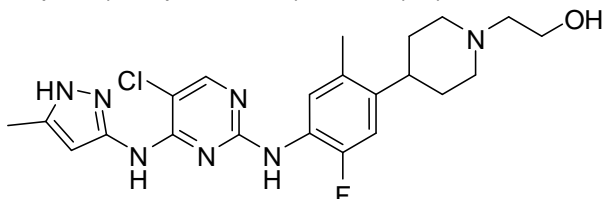
5-Хлор-N2-(4-(1-((3,5-диметилізоксазол-4-іл)метил)піперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін (19)



До суміші 5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (0,12 ммоль) та триетиламіну (83 мкл, 0,6 ммоль) у ДМФА (1,5 мл), додають 4-(хлорметил)-3,5-диметилізоксазол (35 мг, 0,24 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Реакційну суміш фільтрують та фільтрат очищують за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання 5-хлор-N2-(4-(1-((3,5-диметилізоксазол-4-іл)метил)піперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) 8,12 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,69-3,67 (m, 2H), 3,27-3,20 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,10-1,95 (m, 4H); ESMS m/z 525,1 (M + H⁺).

Приклад 6

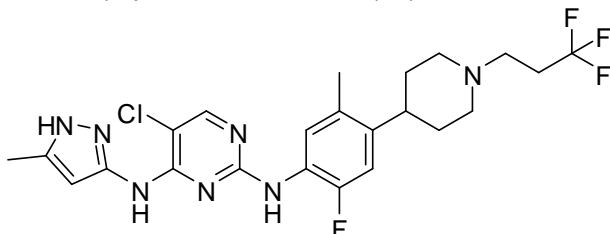
2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)етанол (22)



5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін (0,12 ммоль) розчиняють у безводному ДМФА (1 мл). Додають TEA (50 мкл, 0,36 ммоль, 3 еквів.), а потім 2-бром-етанол (0,018 мл, 0,24 ммоль, 2 еквів.), розчинений у безводному ДМФА (0,7 мл). Реакційну колбу запечатують та нагрівають у мікрохвильовій печі при 100 °C впродовж 20 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрують та сирий продукт очищують використовуючи препаративну ОФ-ВЕРХ, що приводить до одержання 2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)етанолу у вигляді білої твердої речовини: ESMS m/z 460,2 (M + H⁺).

Приклад 7

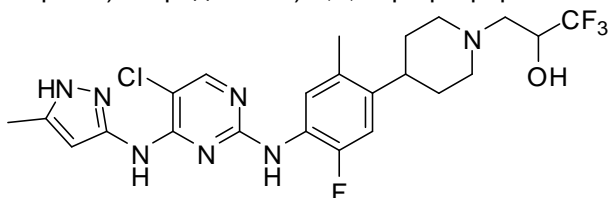
5-хлор-N²-(2-фтор-5-метил-4-(1-(3,3,3-трифторпропіл)піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін (24)



Суміш 5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (0,12 ммоль), 3-бром-1,1,1-трифторпропану (85,0 мкл, 0,60 ммоль) та триетиламіну (102,0 мкл, 0,60 ммоль) у 2 мл ДМФА перемішують впродовж ночі. Реакційну суміш очищують за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання 5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(3,3,3-трифторпропіл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну. ESMS m/z 512,2 (M + H⁺).

Приклад 8

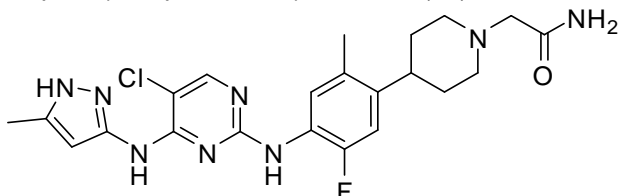
3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-1,1,1-трифторпропан-2-ол (30)



Суміш 5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (50,0 мг, 0,12 ммоль) та 2-(трифторметил)оксирану (67,8 мг, 0,60 ммоль) у 2 мл ДМФА перемішують впродовж ночі. Реакційну суміш очищують за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання 3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-1,1,1-трифторпропан-2-олу. ESMS m/z 528,2 (M + H⁺).

Приклад 9

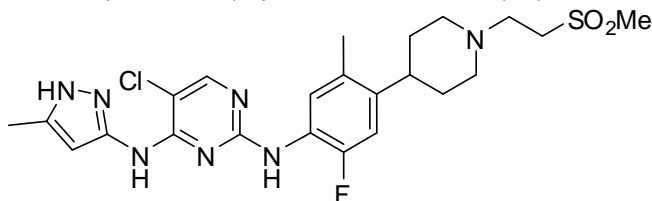
2-(4-(4-(5-Хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)ацетамід (39)



- 5 До суміші 5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (0,12 ммоль) та триетиламіну (50 мкл, 0,36 ммоль) у ДМФА (1,5 мл), додають 2-бром-ацетамід (33 мг, 0,24 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Реакційну суміш фільтрують та фільтрат очищують за допомогою
- 10 препаративної ОФ-ВЕРХ, що приводить до одержання 2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)ацетаміду у вигляді білої твердої речовини: ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ 8,11 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,0 (s, 2H), 3,75-3,73 (m, 2H), 3,22-3,13 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,04-2,00 (m, 4H); ESMS m/z 473,2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Приклад 10

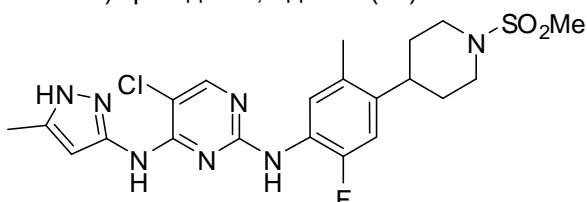
- 15 5-Хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(2-(метилсульфоніл)етил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін (55)



- До суміші 5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (0,12 ммоль) та триетиламіну (83 мкл, 0,6 ммоль) у ДМФА (1,5 мл), додають метил-вініл-сульфон (38 мг, 0,36 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш фільтрують та фільтрат очищують за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання 5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(2-(метилсульфоніл)етил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну у вигляді білої твердої речовини. ESMS m/z 522,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Приклад 11

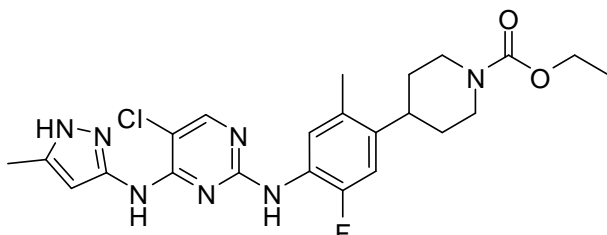
25 5-Хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін (62)



- До суміші 5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (0,12 ммоль) та триетиламіну (50 мкл, 0,36 ммоль) у ДМФА (1,5 мл) додають метансульфоніл-хлорид (18 мкл, 0,24 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Реакційну суміш фільтрують та фільтрат очищують за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ, що приводить до одержання 5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну у вигляді білої твердої речовини: ESMS m/z 494,2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Приклад 12

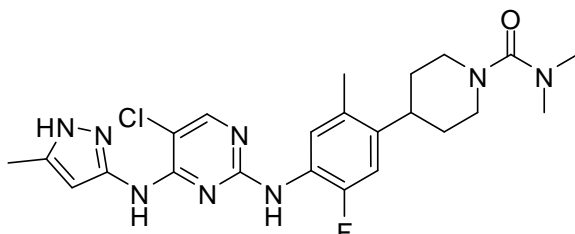
Етил 4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-карбоксилат (66)



До суміші 5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (0,12 ммоль) та триетиламіну (50 мкл, 0,36 ммоль) у ДМФА (1,5 мл) додають етил-хлорформіат (26 мг, 0,24 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Реакційну суміш фільтрують та фільтрат очищують за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ, що приводить до одержання етил 4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)-піперидин-1-карбоксилату у вигляді білої твердої речовини: ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ 8,13 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,30-4,26 (m, 2H), 4,14 (q, 2H), 2,99-2,96 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,8-1,77 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 2H), 1,28 (t, 3H); ESMS m/z 488,2 (M + H^+).

Приклад 13

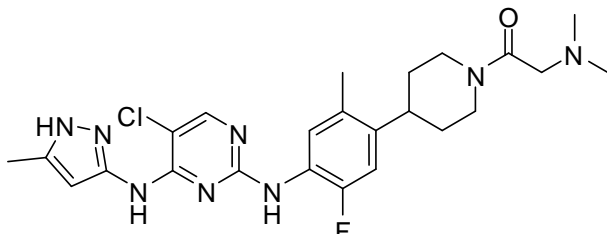
4-(4-(5-Хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)-N,N-диметилпіперидин-1-карбоксамід (69)



До суміші 5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (0,12 ммоль) та триетиламіну (83 мкл, 0,6 ммоль) у ДМФА (1,5 мл) додають хлорид диметилкарбамінової кислоти (39 мг, 0,36 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш фільтрують та фільтрат очищують за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання 4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)-N,N-диметилпіперидин-1-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини. ESMS m/z 487,2 ($M + H^+$).

Приклад 14

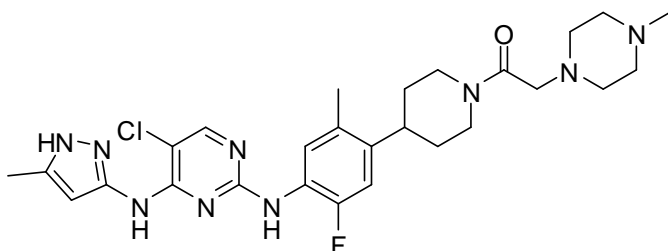
1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(диметиламіно)етанон (73)



До суміші 5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (0,12 ммоль) та триетиламіну (50 мкл, 0,36 ммоль) у ДМФА (1,5 мл) додають 2-(диметиламіно)ацетилхлорид (38 мг, 0,24 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш фільтрують та фільтрат очищують за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ, що приводить до одержання 1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)-піперидин-1-іл)-2-(диметиламіно)етанону у вигляді білої твердої речовини: ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ 8,08 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,71-4,67 (m, 2H), 3,81-3,77 (m, 2H), 3,14-3,12 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,90-2,83 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,87 (d, 2H), 1,76-1,55 (m, 2H); ESMS m/z 501,2 ($M + H^+$).

Приклад 15

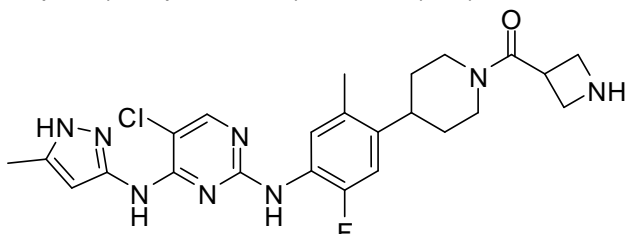
1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанон (105)



До розчину 5-хлор-N²-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (100,0 мг, 0,24 ммоль) у 4 мл DCM додають 2-хлорацетилхлорид (23,0 мкл, 0,29 ммоль) та триетиламін (67,0 мкл, 0,48 ммоль) послідовно. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 1 години, потім промивають сольовим розчином. Органічний екстракт сушать над Na₂SO₄, що супроводжують концентруванням у вакуумі, що забезпечує одержання сирого продукту. Сирий продукт змішують з 1-метилпіперазином (116,0 мг, 1,16 ммоль) у 3 мл ДМФА та реакційну суміш перемішують впродовж ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш очищують за допомогою препаративної ВЕРХ, що забезпечує одержання 1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)-піперидин-1-іл)-2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанону. ESMS m/z 556,3 (M + H⁺).

Приклад 16

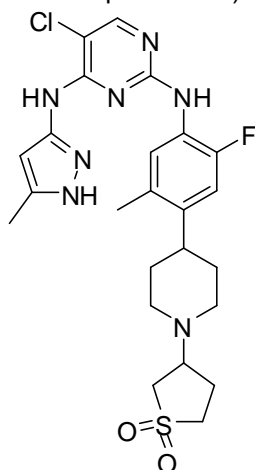
Азетидин-3-іл(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)метанон (131)



До суміші 5-хлор-N²-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (0,12 ммоль), ді-ізопропілетиламін (50 мкл, 0,36 ммоль) та НАТУ (55 мг, 0,14 ммоль) у ДМФА (1,5 мл) додають 1-(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-карбонову кислоту (29 мг, 0,14 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 4 годин, суміш розбавляють за допомогою метанолу (1 мл) та конц. Водного розчину HCl (1 мл). Суміш перемішують при 50 °C впродовж 30 хвилин. Суміш фільтрують та очищують за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ, що приводить до одержання азетидин-3-іл(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)метанону у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 8,08 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,26 (s, 1H), 4,74-4,68 (m, 2H), 4,39-4,35 (m, 1H), 4,29-4,24 (m, 2H), 4,11 -4,07 (m, 1H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,25 -3,24 (m, 1H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,87-1,84 (m, 2H), 1,66-1,56 (m, 2H); ESMS m/z 499,2 (M + H⁺).

Приклад 17

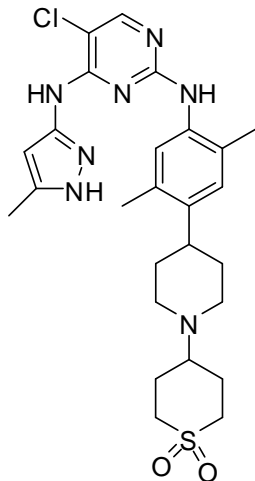
5-хлор-N²-(2-фтор-5-метил-4-(1-(тетрагідро-1,1-діоксидо-3-тієніл)піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін (145)



До 5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (30 мг, 0,072 ммоль) у EtOH (0,5 мл) додають тіофен-2,3-дигідро-1,1-діоксид (17 мг, 0,144 ммоль). Отриману суміш потім нагрівають до 130 °C впродовж 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш концентрують та очищують за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання 5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(тетрагідро-1,1-діоксидо-3-тієніл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну. ESMS m/z 534,2 (M + H⁺).

Приклад 18

5-хлор-N²-(2,5-диметил-4-(1-(тетрагідро-1,1-діоксидо-2H-тіопіран-4-іл))піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін (146)

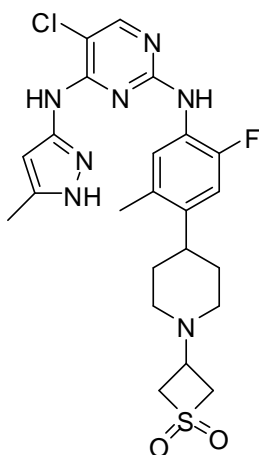


Стадія 1: До розчину 5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (30 мг, 0,073 ммоль) у ацетонітрилі (1 мл) додають Cs₂CO₃ (47 мг, 0,15 ммоль) та 4-йодтетрагідро-2H-тіопіран (48 мг, 0,22 ммоль). Цю суміш потім перемішують при 80 °C впродовж 16 год. Після охолодження до кімнатної температури, суміш обробляють за допомогою насиченого водного NH₄Cl розчину (3 мл) та екстрагують за допомогою EtOAc (3 × 3 мл). Органічні шари об'єднують та концентрують. Залишок очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (Гradient 0~8% MeOH/CH₂Cl₂ з NH₃), що забезпечує одержання 5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну у вигляді білої твердої речовини. ESMS m/z 512,2 (M + H⁺).

Стадія 2: До 5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (18 мг, 0,035 ммоль) у CH₂Cl₂ (1 мл) додають m-CPBA (16 мг, 0,71 ммоль) при 0 °C. Суміш потім нагрівають до кімнатної температури та перемішують впродовж 30 хвилин; потім додають насичений водний NaHCO₃ розчин (3 мл) та сирий продукт екстрагують за допомогою CH₂Cl₂ (3 × 3 мл). Об'єднані органічні шари концентрують та очищують за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії (силікагель, 12 % MeOH/CH₂Cl₂ з NH₃), що забезпечує одержання 5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-(тетрагідро-1,1-діоксидо-2H-тіопіран-4-іл))піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну. ESMS m/z 544,2 (M + H⁺).

Приклад 19

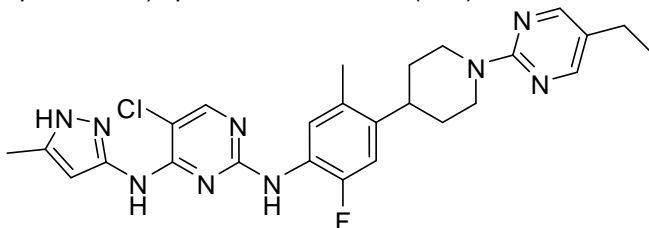
5-хлор-N²-(2-фтор-5-метил-4-(1-(1,1-діоксидо-3-тіетаніл)піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін (148)



До 5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (30 мг, 0,072 ммоль) у MeOH (1 мл) додають 3-бромтіетан 1,1-діоксид (15 мг, 0,079 ммоль), а потім TEA (15 мг). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 5 годин та потім концентрують. Отриманий залишок очищують за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання 5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(1,1-діоксидо-3-тіетаніл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 + 1 крапля D_2O) δ 8,02 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,28-4,22 (m, 2H), 4,12-4,07 (m, 2H), 3,22-3,18 (m, 1H), 2,95-2,92 (m, 2H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,71-1,55 (m, 4H). ESMS m/z 520,2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Приклад 20

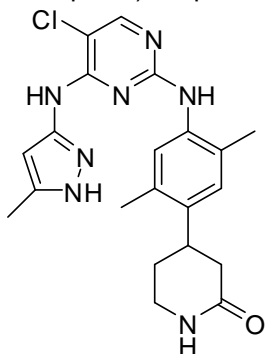
5-Хлор-N2-(4-(1-(5-етилпіримідин-2-іл)піперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін (149)



До суміші 5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (0,10 ммоль) та триетиламіну (83 мкл, 0,6 ммоль) у ДМФА (1,5 мл), додають 2-хлор-5-етилпіримідин (27 мг, 0,20 ммоль). Суміш нагрівають у мікрохвильовій печі при 120 °C впродовж 10 хвилин. Реакційну суміш фільтрують та фільтрат очищують за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання 5-хлор-N2-(4-(1-(5-етилпіримідин-2-іл)піперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну у вигляді білої твердої речовини. ESMS m/z 522,2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Приклад 21

4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-2-он (151)



Стадія 1: У 5 мл реакційну пробірку для мікрохвильової печі додають 2-(2,5-диметил-4-нітрофеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (143 мг, 0,516 ммоль, отриманий з 1-бром-2,5-диметил-4-нітробензолу за стандартним протоколом), 1-(4-метоксибензил)-5,6-дигідропіридин-2(1H)-он (56 мг, 0,26 ммоль, отриманий слідує подібній процедурі, як описано

Lerchner etc. у Chem. Eur. J. 2006, 12, 8208), димер хлор(1,5-циклооктадієн)родію (I) (13 мг, 026 ммоль), KOH (0,13 мл 1N водного розчину) та діоксан (1,2 мл). Цю пробірку дегазують, заповнюють N₂ та запечатують. Реакційну колбу потім нагрівають до 100 °C у мікрохвильовому реакторі впродовж 10 хвилин. Після відкриття реакційної пробірки, суміш обробляють за допомогою насиченого NH₄Cl водного розчину (3 мл) та екстрагують за допомогою EtOAc (3 × 4 мл). Органічні шари об'єднують та концентрують. Залишок очищують за допомогою флеш колонкової хроматографії (силікагель, градієнт 0%~70% EtOAc/гексан), що забезпечує одержання 4-(2,5-диметил-4-нітрофеніл)-1-(4-метоксибензил)піперидин-2-ону. ESMS m/z 369,2 (M + H⁺).

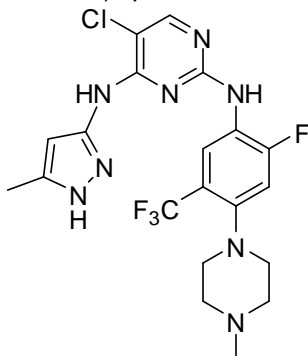
Стадія 2: До 4-(2,5-диметил-4-нітрофеніл)-1-(4-метоксибензил)піперидин-2-ону (63 мг, 0,17 ммоль) у MeOH (10 мл) додають 10% мас./мас. Pd/C (6 мг), суміш дегазують та перемішують у атмосфері H₂ при кімнатній температурі впродовж 14 годин. Після видалення каталізатору фільтруванням, фільтрат концентрують, що забезпечує одержання 4-(4-аміно-2,5-диметилфеніл)-1-(4-метоксибензил)піперидин-2-ону у вигляді блідо-жовтуватого масла. ESMS m/z 339,2 (M + H⁺).

Стадія 3: До суміші 4-(4-аміно-2,5-диметилфеніл)-1-(4-метоксибензил)піперидин-2-ону (23 мг, 0,094 ммоль) та 2,5-дихлор-N-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-4-аміну (29 мг, 0,086 ммоль) у iPrOH (1 мл) додають HCl (60 мкл, 4N у діоксані). Реакційну колбу потім запечатують та нагрівають до 130 °C впродовж 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш обробляють за допомогою насиченого NaHCO₃ водного розчину (3 мл) та екстрагують за допомогою EtOAc (3 × 4 мл). Органічні шари об'єднують та концентрують. Залишок очищують за допомогою флеш колонкової хроматографії (силікагель, градієнт 0~10% MeOH/CH₂Cl₂), що забезпечує одержання 4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)-1-(4-метоксибензил)піперидин-2-ону. ESMS m/z 546,2 (M + H⁺).

Стадія 4: Розчин 4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)-1-(4-метоксибензил)піперидин-2-ону (45 мг) у TFA (0,5 мл) нагрівають до 100 °C впродовж 24 год. Після охолодження до кімнатної температури, суміш концентрують та очищують за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання 4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-2-ону. ESMS m/z 426,2 (M + H⁺).

Приклад 22

5-хлор-N²-(2-фтор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-5-(трифторметил)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін (157)



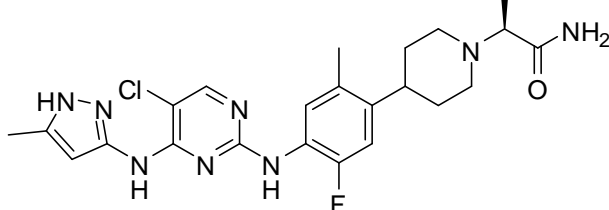
Стадія 1: До реакційної пробірки для мікрохвильової печі додають 4-бром-2-фтор-5-(трифторметил)анілін (256 мг, 1,0 ммоль), 1-метилпіперазин (300 мг, 3 ммоль) Pd₂(dba)₃ (91,5 мг, 0,1 ммоль), ди-трет-бутил(2',4',6'-триізопропілбифеніл-2-іл)фосфін (60 мг, 0,2 ммоль), NaOtBu (144 мг, 1,5 ммоль) та THF (3 мл). Після дегазування реакційної пробірки та заповнення її N₂, цю пробірку нагрівають до 120 °C у мікрохвильовому реакторі впродовж 40 хвилин. Суміш потім виливають у насичений NH₄Cl водний розчин (10 мл) та екстрагують за допомогою EtOAc (3 × 10 мл). Органічні шари об'єднують та концентрують. Залишок очищують за допомогою флеш колонкової хроматографії (силікагель, градієнт MeOH/CH₂Cl₂, 0~10%), що забезпечує одержання 2-фтор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-5-(трифторметил)аніліну у вигляді білої твердої речовини. ESMS m/z 278,1 (M + H⁺).

Стадія 2: До суміші 2-фтор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-5-(трифторметил)аніліну (37 мг, 0,133 ммоль) та 2,5-дихлор-N-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-4-аміну (36 мг, 0,147 ммоль) у iPrOH (1 мл) додають HCl (100 мкл, 4N у діоксані). Реакційну колбу потім запечатують та нагрівають до 130 °C впродовж 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш обробляють за допомогою насиченого NaHCO₃ водного розчину (5 мл) та екстрагують за допомогою EtOAc (3 ×

5 мл). Органічні шари об'єднують та концентрують. Залишок очищують за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії (силікагель, 8% MeOH/CH₂Cl₂), що забезпечує одержання 5-хлор-N²-(2-фтор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-5-(трифторметил)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну. ESMS m/z 485,2 (M + H⁺).

5 Приклад 23

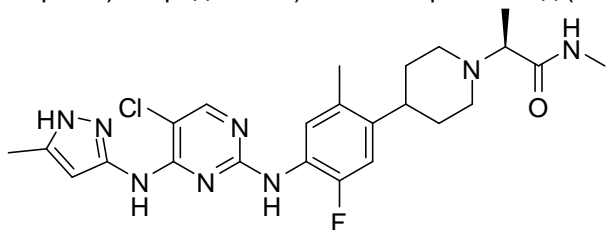
(S)-2-(4-(4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)пропанамід (163)



10 Суміш 5-хлор-N²-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (50,0 мг, 0,12 ммоль), (R)-2-бромпропанаміду (90,6 мг, 0,60 ммоль), та триетиламіну (102,0 мкл, 0,60 ммоль) у 2 мл ДМФА нагрівають при 150 °С у мікрохвильовому реакторі впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш безпосередньо очищують за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання (S)-2-(4-(4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)пропанаміду; ESMS m/z 487,2 (M + H⁺).

15 Приклад 24

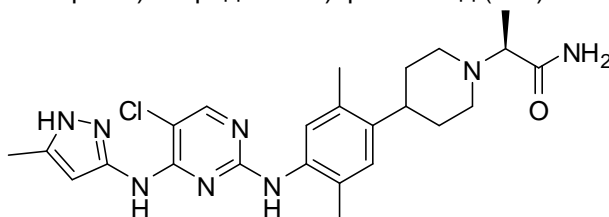
(S)-2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилпропанамід (164)



20 Суміш 5-хлор-N²-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (50,0 мг, 0,12 ммоль), (R)-2-бром-N-метилпропанаміду (100,0 мг, 0,60 ммоль), та триетиламіну (102,0 мкл, 0,60 ммоль) у 2 мл ДМФА нагрівають при 150 °С у мікрохвильовому реакторі впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш безпосередньо очищують за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання (S)-2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилпропанаміду; ESMS m/z 501,2 (M + H⁺).

25 Приклад 25

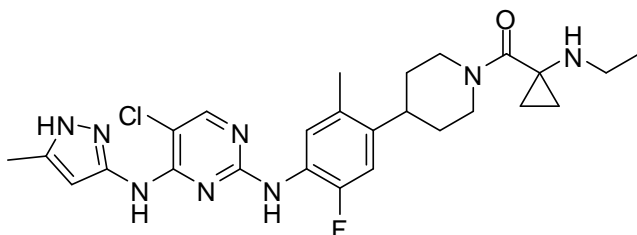
(S)-2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)пропанамід (166)



30 Суміш 5-хлор-N²-(2,5-диметил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (50,0 мг, 0,12 ммоль), (R)-2-бромпропанаміду (90,6 мг, 0,60 ммоль), та триетиламіну (102,0 мкл, 0,60 ммоль) у 2 мл ДМФА нагрівають при 150 °С у мікрохвильовому реакторі впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш безпосередньо очищують за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання (S)-2-(4-(4-(5-хлор-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)пропанаміду; ESMS m/z 483,2 (M + H⁺).

35 Приклад 26

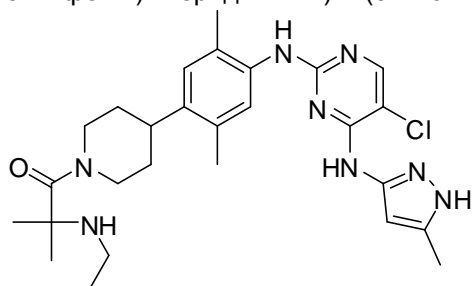
40 (4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1-(етиламіно)циклопропіл)метанон (169)



Суміш 5-хлор-N²-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (67,3 мг, 0,17 ммоль), 1-(трет-бутоксикарбоніл(етил)аміно)циклопропанкарбонової кислоти (38,0 мг, 0,17 ммоль), HATU (63,0 мг, 0,17 ммоль) та діізопропілетиламіну (57 мкл, 0,34 ммоль) у 1 мл ДМФА перемішують при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc та водою, об'єднані органічні екстракти сушать (Na₂SO₄) та потім концентрують у вакуумі. Отриману сиру суміш розчиняють у 5 мл DCM та 4 мл TFA та потім перемішують впродовж 2 годин, що супроводжують концентруванням у вакуумі. Сирий продукт очищують за допомогою ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання (4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1-(етиламіно)циклопропіл)метанону; ESMS m/z 527,2 (M + H⁺).

Приклад 27

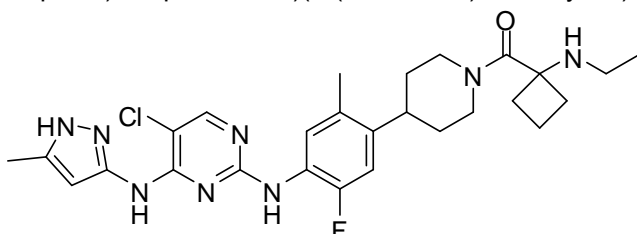
1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(етиламіно)-2-метилпропан-1-он (175)



До розчину 2-аміно-1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-2-метилпропан-1-ону (6 мг, 0,012 ммоль) у ацетоні (0,5 мл) додають K₂CO₃ (11 мг, 0,079 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин перед додаванням EtI (6 мг, 0,038 ммоль). Отриману суміш потім перемішують при кімнатній температурі впродовж 14 годин до її обробки за допомогою насиченого водного розчину NH₄Cl (1 мл) та екстрагують за допомогою EtOAc (3 × 2 мл). Органічні шари об'єднують, концентрують, та залишок очищують за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії (силікагель, 8% MeOH/DCM/NH₃), що супроводжують додатковим очищенням за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання 1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(етиламіно)-2-метилпропан-1-ону; ESMS m/z 525,3 (M + H⁺).

Приклад 28

(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1-(етиламіно)циклобутил)метанон (176)

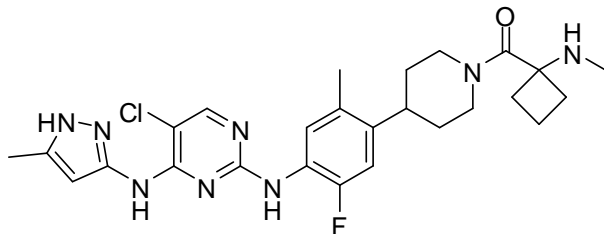


Суміш 5-хлор-N²-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (50,0 мг, 0,12 ммоль), 1-(трет-бутоксикарбоніл(етил)аміно)циклобутанкарбонової кислоти (29,2 мг, 0,12 ммоль), HATU (45,8 мг, 0,12 ммоль) та діізопропілетиламіну (20 мкл, 0,12 ммоль) у 1 мл ДМФА перемішують при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc та водою. Об'єднані органічні екстракти сушать (Na₂SO₄), та концентрують у вакуумі. Отриману сиру суміш розчиняють у 5 мл DCM та 4 мл TFA та потім перемішують впродовж 2 годин, що супроводжують концентруванням

у вакуумі. Сирий продукт очищують за допомогою ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання 4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1-(етиламіно)-циклобутил)метанону; ESMS m/z 541,3 ($M + H^+$).

Приклад 29

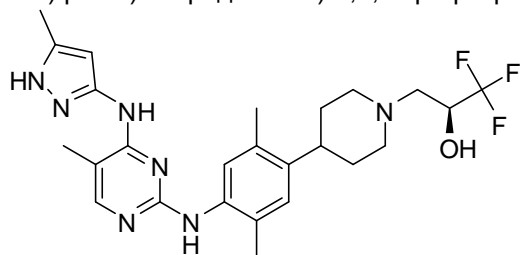
- 5 (4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1-(метиламіно)циклобутил)метанон (177)



- 10 Суміш 5-хлор-N²-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (50,0 мг, 0,12 ммоль), 1-(трет-бутоксикарбоніл-(метил)аміно)циклобутанкарбонової кислоти (27,5 0,12 ммоль), НАТУ (45,8 мг, 0,12 ммоль) та ді-ізопропілетиламіну (20 мкл, 0,12 ммоль) у 1 мл ДМФА перемішують при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc та водою. Об'єднані органічні екстракти сушать (Na₂SO₄), та концентрують у вакуумі. Отриману сирю суміш розчиняють у 5 мл DCM та 4 мл TFA, та перемішують впродовж 2 годин, що супроводжують концентруванням у вакуумі. Сирий продукт очищують за допомогою ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання 4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1-(метиламіно)-циклобутил)метанону; ESMS m/z 527,2 ($M + H^+$).

Приклад 30

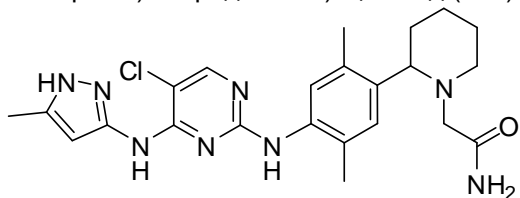
- 20 (S)-3-(4-(2,5-диметил-4-(5-метил-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)феніл)піперидин-1-іл)-1,1,1-трифторпропан-2-ол (179)



- 25 До розчину N²-(2,5-диметил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-5-метил-N⁴-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну гідрохлориду (36,0 мг, 0,084 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додають TEA (23,4 мкл, 0,168 ммоль) та (S)-2-(трифторметил)оксиран (72,8 мкл, 0,84 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж ночі, та очищують за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання (S)-3-(4-(2,5-диметил-4-(5-метил-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)феніл)піперидин-1-іл)-1,1,1-трифторпропан-2-олу; ESMS m/z 504,3 ($M + H^+$).

Приклад 31

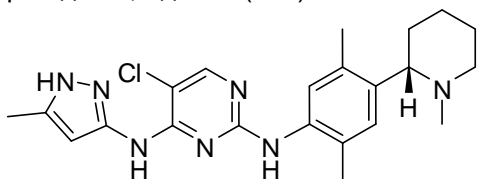
- 30 2-(2-(4-(5-Хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)ацетамід (181)



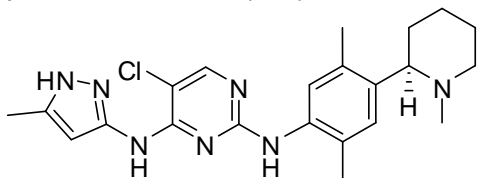
- 35 До суміші 5-хлор-N²-(2,5-диметил-4-(піперидин-2-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (0,12 ммоль) та триетиламіну (83 мкл, 0,6 ммоль) у ДМФА (1,5 мл), додають 2-бромацетамід (35 мг, 0,24 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Реакційну суміш фільтрують та фільтрат очищують за допомогою ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання 2-(2-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)ацетаміду у вигляді білої твердої речовини; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) 8,09 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,79-4,74 (m, 2H), 3,83-3,48 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,34 (s, 6H), 2,15-1,84 (m, 7H); ESMS m/z 469,2 ($M + H^+$).

Приклади 32 та 33

(S) 5-Хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-метилпіперидин-2-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін (183)



5 (R) 5-Хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-метилпіперидин-2-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін (184)



10 Стадія 1: До суміші 1-бром-2,5-диметил-4-нітробензолу (185 мг, 1 ммоль) та 2-(трибутилстаніл)піридину (202 мг, 1,1 ммоль) у ДМФА (4 мл) додають тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (58 мг, 0,05 ммоль). Реакційну пробірку запечатують, суміш продувають за допомогою N₂ впродовж 3 хвилин та потім нагрівають при 120 °С у атмосфері N₂ впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та виливають у насичений водний розчин хлориду амонію. Сиру реакційну суміш екстрагують за допомогою етилацетату (3 × 15 мл). Органічні екстракти об'єднують, промивають за допомогою сольового розчину та концентрують. Сирий продукт очищують за допомогою кремнеземової хроматографії (60% етилацетату у гексанах), що забезпечує одержання 2-(2,5-диметил-4-нітрофеніл)піридину у вигляді білої твердої речовини. Отриману тверду речовину розчиняють у оцтовій кислоті/TFA (15 мл/200 мкл). До цього розчину додають PtO₂ (10% мас./мас.). Реакційну суміш дегазують та продувають за допомогою H₂ декілька разів та потім енергійно перемішують у 1 атм. H₂ впродовж ночі. Суміш фільтрують та фільтрат концентрують, що забезпечує одержання 2,5-диметил-4-(піперидин-2-іл)аніліну у вигляді жовтого масла; ESMS m/z 205 (M + H⁺).

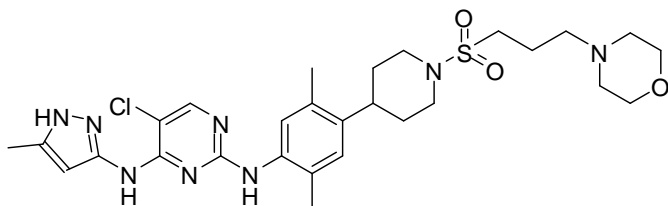
25 Стадія 2: Суміш 2,5-дихлор-N-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-4-аміну (120 мг, 0,49 ммоль) та 2,5-диметил-4-(піперидин-2-іл)аніліну (100 мг, 0,49 ммоль) у 2-пропанолі (10 мл) обробляють за допомогою конц. водного розчину HCl (7 крапель). Суміш запечатують та нагрівають у мікрохвильовій печі при 130 °С впродовж 45 хвил. Суміш концентрують, що забезпечує одержання 5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(піперидин-2-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну; ESMS m/z 412,1 (M+H⁺). Сирий продукт використовують безпосередньо у наступній стадії без додаткового очищення.

30 Стадія 3: До розчину сирого продукту з попередньої стадії у THF (1 мл) та метанолі (1 мл) послідовно додають формальдегід (100 мкл, 1,3 ммоль) та 5 крапель AcOH. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 1 години, потім ціаноборгідрид натрію (160 мг, 2,45 ммоль) додають однією частиною, та реакційну суміш перемішують впродовж ще 30 хвилин. Реакцію гасять насиченим водним NH₄Cl розчином та концентрують у вакуумі, що приводить до одержання маслянистого залишку. Залишок очищують за допомогою ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання (±)-5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-метилпіперидин-2-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну у вигляді білої твердої речовини; ESMS m/z 426,2 (M + H⁺).

40 Стадія 4: Хіральне розділення рацемічної суміші проводять за допомогою нормально фазної ВЕРХ, використовуючи ChiralPaK AD-H колонку, використовуючи наступну систему розчинників: гексани (95%), EtOH (2,5%), MeOH (2,5%). Два очищених енантімерних піків збирають окремо: (R)-5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-метилпіперидин-2-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін та (S)-5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-метилпіперидин-2-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін; обидва піки: ESMS m/z 426,2 (M + H⁺). Пік, що елюється першим, довільно визначають як (R) енантімер.

45 Приклад 34

5-Хлор-N²-(2,5-диметил-4-(1-(3-морфолінопропілсульфоніл)піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін (194)

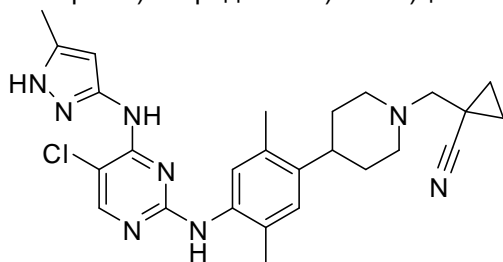


Стадія 1: До розчину 5-хлор-N²-(2,5-диметил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (78 мг, 0,19 ммоль) та TEA (0,52 мл, 3,78 ммоль) у DCM (10 мл) додають 3-хлорпропан-1-сульфоніл-хлорид (63 мг, 0,36 ммоль, у 1 мл DCM). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж однієї години, додають EtOAc (100 мл). Суміш послідовно промивають водою (10 мл), сольовим розчином (10 мл), сушать над Na₂SO₄ та концентрують у вакуумі. Сирий продукт очищують за допомогою хроматографії на кремнеземі (градієнт 0-100% EtOAc у гексанах), що приводить до одержання 5-хлор-N²-(4-(1-(3-хлорпропіл-сульфоніл)піперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну у вигляді майже білої твердої речовини; ESMS m/z 552,2 (M+H⁺).

Стадія 2: Продукт зі Стадії 1 перемішують у нерозведеному морфоліні (0,5 мл) при 100 °C у запечатаній пробірці впродовж однієї години. Реакційну суміш очищують за допомогою ОФ-ВЕРХ, що приводить до одержання 5-хлор-N²-(2,5-диметил-4-(1-(3-морфолінопропілсульфоніл)піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну у вигляді білого порошку; ESMS m/z 603,2 (M+H⁺).

Приклад 35

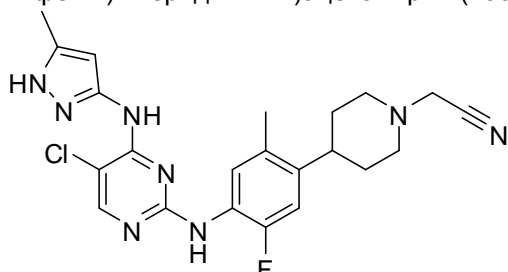
1-((4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)метил)циклопропанкарбонітрил (198)



До розчину 5-хлор-N²-(2,5-диметил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (30 мг, 0,078 ммоль) у ацетонітрилі (1,0 мл) додають (1-ціаноциклопропіл)метил 4-метилбензолсульфонат (16 мг, 0,10 ммоль, отриманий відповідно до процедури, описаної у патенті WO2005063247), а потім DIEA (30 мг, 0,23 ммоль) та KI (каталітична кількість). Отриману суміш нагрівають до 70 °C впродовж 14 годин та потім охолоджують до кімнатної температури. Отриману суміш безпосередньо очищують за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання 1-((4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)метил)циклопропанкарбонітрилу; ESMS m/z 491,2 (M + H⁺).

Приклад 36

2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)ацетонітрил (199)

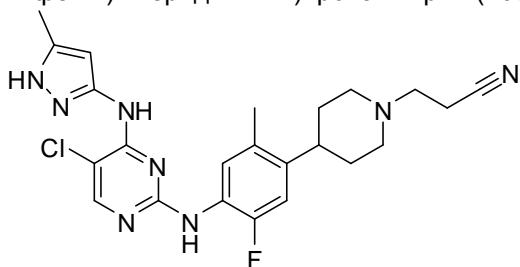


До розчину 5-хлор-N²-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (20 мг, 0,048 ммоль) у ацетонітрилі (0,5 мл) додають Cs₂CO₃ (31 мг, 0,096 ммоль) та хлорацетонітрил (7 мг, 0,096 ммоль). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 14 годин до обробки насиченим водним розчином NH₄Cl (1 мл) та екстрагують за допомогою EtOAc (3 × 2 мл). Органічні шари об'єднують, концентрують, та залишок очищують за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання 2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-

іл)ацетонітрилу; ESMS m/z 455,2 ($M + H^+$).

Приклад 37

3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)пропаннітрил (200)



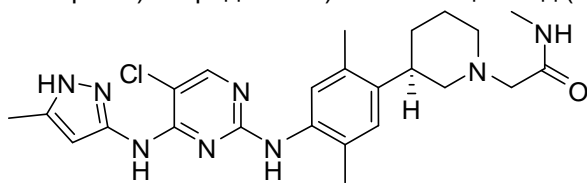
5

До розчину 5-хлор-N²-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (20 мг, 0,048 ммоль) у MeOH (0,5 мл) додають акрилонітрил (5 мг, 0,096 ммоль). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 14 годин та потім очищують безпосередньо за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання 3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)пропаннітрилу; ESMS m/z 469,2 ($M + H^+$).

10

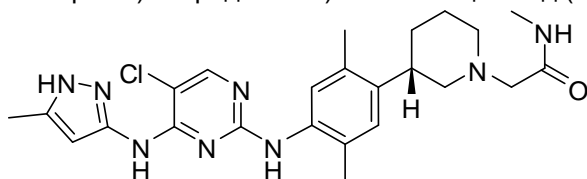
Приклади 38 та 39

(R)-2-(3-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилацетамід (207)



15

(S)-2-(3-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилацетамід (208)



20

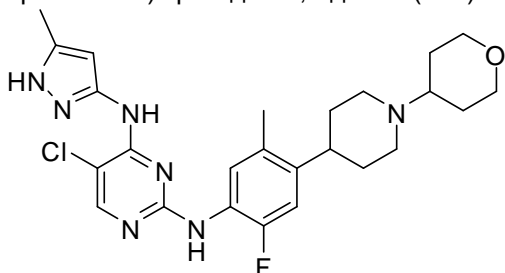
Розчин 5-хлор-N²-(2,5-диметил-4-(піперидин-3-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (700 мг, 1,70 ммоль), 2-бром-N-метилацетамід (258 мг, 1,70 ммоль) та TEA (1,2 мл, 8,5 ммоль) у ДМФА (4 мл) перемішують при кімнатній температурі впродовж 30 хвил. Реакційну суміш очищують за допомогою ОФ-ВЕРХ, що приводить до одержання продукту у вигляді рацемату; ESMS m/z 483,2 ($M+1$). Хіральне розділення рацемічної суміші проводять з хіральною ВЕРХ (ChiralCel OD-H, Hex:EtOH:MeOH/80:10:10, 15 хвилин – час пробігу, 1 мл/хвил.). Два очищених енантіомерних піки збирають окремо, обидва у вигляді білої твердої речовини: (R)-2-(3-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилацетамід та (S)-2-(3-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилацетамід; обидва піки: ESMS m/z 483,2 ($M+H^+$). Пік, що елюється першим, (час утримання = 5,63 хвил. до часу утримання = 7,62 хвил.) довільно визначають як (R) енантіомер.

25

30

Приклад 40

5-хлор-N²-(2-фтор-5-метил-4-(1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін (209)



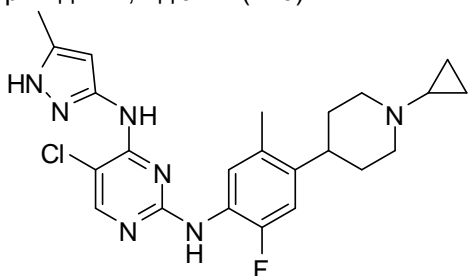
35

До суспензії 5-хлор-N²-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-

іл)піримідин-2,4-діаміну (2,50 г, 6,0 ммоль) у змішаному розчиннику MeOH (42 мл) та DCM (10 мл) додають дигідро-2H-піран-4(3H)-он (3,33 мл, 36,0 ммоль) та TEA (8,36 мл, 60,0 ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 60 °C впродовж 1 години до додавання NaCNBH₃ (1,66 г, 26,4 ммоль). Суміш нагрівають при 60 °C впродовж ще 2 годин, охолоджують до кімнатної температури, розбавляють DCM (60 мл), у сухих умовах переносять на силікагель (градієнт DCM з 1% NH₃ до 10% MeOH у DCM з 1% NH₃), що забезпечує одержання 5-хлор-N²-(2-фтор-5-метил-4-(1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну у вигляді білої твердої речовини; ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ 12,08 (br, 1H), 9,58 (br, 1H), 8,65 (d, J = 28,4 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 6,08 (br, 1H), 3,89 (dd, J = 10,8, 3,6 Гц, 2H), 3,28 (t, J = 10,4 Гц, 2H), 2,99 (d, J = 10,8 Гц, 2H), 2,64-2,43 (m, 2H), 2,24-2,15 (m, 8H), 1,71-1,40 (m, 8H); ESMS m/z 500,2 (M + H⁺).

Приклад 41

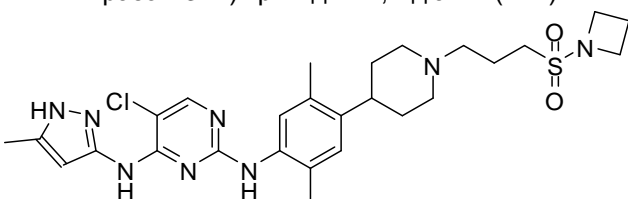
5-хлор-N²-(4-(1-циклопропілпіперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін (210)



До розчину 5-хлор-N²-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (30 мг, 0,072 ммоль) у MeOH (0,7 мл) додають AcOH (35 мг, 0,58 ммоль), (1-етоксициклопропокси)триметилсилан (37 мг, 0,216 ммоль) та невелику кількість 4Å молекулярних сит. Суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 1 години перед додаванням Na(CN)BH₃ (14 мг, 0,216 ммоль). Отриману суміш потім перемішують при 60 °C впродовж 14 годин та охолоджують до кімнатної температури. Додають насичений водний розчин NH₄Cl (2 мл) та суміш екстрагують за допомогою EtOAc (3 × 3 мл). Об'єднані органічні шари концентрують та очищують за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання 5-хлор-N²-(4-(1-циклопропілпіперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 7,97 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,58 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,80-1,85 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 2H), 0,2-0,7 (m, 6H); ESMS m/z 456,2 (M + H⁺).

Приклад 42

N²-(4-(1-(3-(азетидин-1-ілсульфоніл)пропіл)піперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)-5-хлор-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін (214)



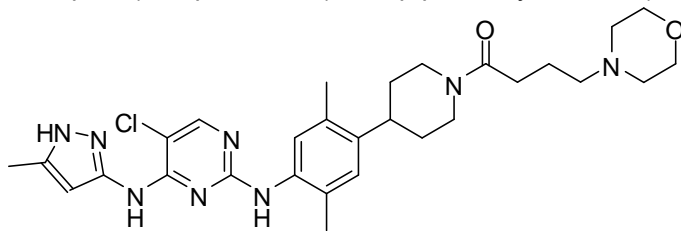
Стадія 1: До розчину азетидину (12 мг, 0,21 ммоль) та TEA (0,1 мл, 0,71 ммоль) у DCM (5 мл) повільно додають розчин 3-хлорпропан-1-сульфоніл-хлориду (34 мг, 0,19 ммоль) у DCM (1 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі, розчинник видаляють у вакуумі. Отриманий 1-(3-хлорпропілсульфоніл)азетидиновий сирий продукт розчиняють у NMP (1,9 мл, 0,1 ммоль/мл) та використовують у наступній стадії без додаткового очищення; ESMS m/z 198,0 (M+H⁺).

Стадія 2: Суміш 5-хлор-N²-(2,5-диметил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (42 мг, 0,1 ммоль), 1-(3-хлорпропілсульфоніл) азетидину (Стадія 1, 0,1 ммоль), TEA (70 мкл) та йодиду натрію (150 мг) у NMP (1 мл) поміщають у пробірку, що герметично закривається, яку нагрівають у мікрохвильовій печі впродовж 30 хвилин при 150 °C. Реакційну суміш очищують за допомогою ОФ-ВЕРХ, що приводить до одержання N²-(4-(1-(3-(азетидин-1-ілсульфоніл)пропіл)піперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)-5-хлор-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну у вигляді білого порошку; ESMS m/z 573,3 (M+H⁺).

Приклад 43

1-(4-(4-(5-Хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-

диметилфеніл)піперидин-1-іл)-4-морфолінобутан-1-он (224)

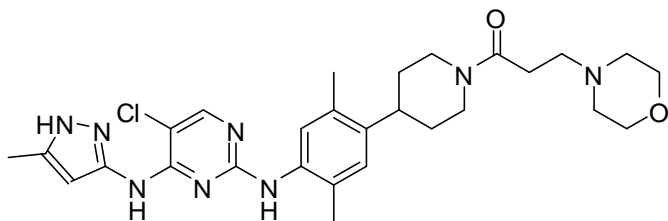


Стадія 1: До розчину HATU (95 мг, 0,255 ммоль) та 4-хлормасляної кислоти (36 мг, 0,25 ммоль) у ДМФА (1 мл) додають DIEA (0,1 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 3 хвилин, додають 5-хлор-N²-(2,5-диметил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін (100 мг, 0,24 ммоль) у ДМФА (2 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 90 хвил., у цей момент часу РХМС показує, що реакція закінчилася, та що утворився 4-хлор-1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)-піперидин-1-іл)бутан-1-он; ESMS m/z 516,1 (M+H⁺).

Стадія 2: Морфолін (0,5 мл) додають безпосередньо до сирій реакційної суміші зі Стадії 1 (1 мл). Отриманий розчин перемішують при 100 °C у запечатаній пробірці впродовж 1,5 години. Сирий продукт очищують за допомогою ОФ-ВЕРХ, що приводить до одержання 1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)-піперидин-1-іл)-4-морфолінобутан-1-ону у вигляді білого порошку; ESMS m/z 567,3 (M+H⁺).

Приклад 44

1-(4-(4-(5-Хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-3-морфолінопропан-1-он (225)

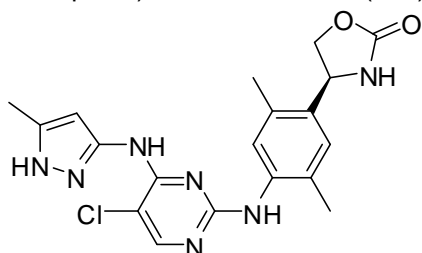


Стадія 1: Розчин HATU (108 мг, 0,28 ммоль), 3-хлорпропанової кислоти (30 мг, 0,28 ммоль) та DIEA (0,1 мл) у ДМФА (1 мл) перемішують при кімнатній температурі. Через 3 хвилини, цей розчин переносять до розчину 5-хлор-N²-(2,5-диметил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (111 мг, 0,27 ммоль) у ДМФА (10 мл). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакцію гасять водою (20 мл) та екстрагують за допомогою EtOAc (3 × 30 мл). Об'єднані EtOAc шари промивають за допомогою сольового розчину (10 мл), сушать над Na₂SO₄ та концентрують у вакуумі. Сирий продукт очищують за допомогою хроматографії на кремнеземі (градієнт 0-10% MeOH у DCM з 1% NH₃ добавкою), що приводить до одержання 1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону у вигляді світло-коричневого масла; ESMS m/z 466,1 (M+H⁺).

Стадія 2: Розчин 1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону (41 мг, 0,88 ммоль) та морфоліну (0,1 мл) у ДМФА (1 мл) перемішують при кімнатній температурі впродовж ночі. Сирий продукт очищують за допомогою ОФ-ВЕРХ, що приводить до одержання 1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-3-морфолінопропан-1-ону у вигляді білого порошку; ESMS m/z 553,2 (M+H⁺).

Приклад 45

(S)-4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)оксазолідин-2-он (230)



Стадія 1: До реакційної колби для мікрохвильової печі додають суміш 1-бром-2,5-диметил-4-нітробензолу (1,15 г, 5,0 ммоль), дибутил-вінілборонату (1,16 г, 6,3 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (289 мг, 0,25 ммоль), CsF (2,28 г, 15 ммоль) та змішаний розчинник (1,2-диметоксиетан/MeOH=2:1, 15 мл). Суміш дегазують та запечатують з N_2 . Реакційну колбу потім нагрівають до 130 °C у мікрохвильовому реакторі впродовж 15 хвилин. Після відкриття реакційної колби, суміш виливають у насичений NH_4Cl водний розчин (30 мл) та екстрагують за допомогою EtOAc (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивають за допомогою сольового розчину та сушать (MgSO_4). Після видалення висушуючого агента фільтруванням, фільтрат концентрують та очищують за допомогою флеш колонкової хроматографії (силікагель, градієнт 0-30% EtOAc у гексанах), що забезпечує одержання 1,4-диметил-2-нітро-5-вінілбензолу у вигляді голкоподібних кристалів; ESMS m/z 178,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

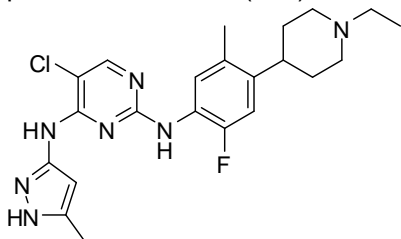
Стадія 2: 1,4-диметил-2-нітро-5-вінілбензол вводять у реакцію за допомогою способу асиметричного синтезу, описаного N. Barta et al. (Org. Lett. 2000, 2, 2821), що супроводжують очищенням за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання (S)-4-(2,5-диметил-4-нітрофеніл)оксазолідин-2-ону; ESMS m/z 237,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Стадія 3: До розчину (S)-4-(2,5-диметил-4-нітрофеніл)оксазолідин-2-ону (55 мг, 0,23 ммоль) у MeOH (5 мл) додають Pd/C (5 мг, 10% мас./мас.). Суміш дегазують та перемішують при кімнатній температурі у 1 атм. H_2 впродовж 14 годин. Pd/C видаляють шляхом фільтрування через Целіт. Фільтрат концентрують, що забезпечує одержання (S)-4-(4-аміно-2,5-диметилфеніл)оксазолідин-2-ону, який використовують на наступній стадії без додаткового очищення; ESMS m/z 207,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Стадія 4: До реакційної колби додають (S)-4-(4-аміно-2,5-диметилфеніл)оксазолідин-2-он (48 мг, 0,23 ммоль), 2,5-дихлор-N-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-4-амін (77 мг, 0,32 ммоль), $i\text{PrOH}$ (2 мл) та HCl (0,13 мл, 0,52 ммоль, 4N у діоксані). Цю колбу потім запечатують та нагрівають при 130 °C впродовж 6 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш концентрують та очищують за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання (S)-4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)оксазолідин-2-ону; ESMS m/z 414,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Приклад 46

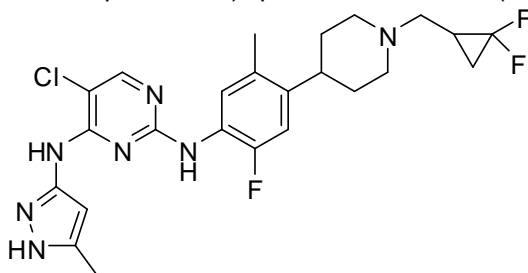
5-хлор-N²-(4-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін (232)



Суміш 5-хлор-N²-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (400 мг, 0,96 ммоль), йодетану (92,5 мкл, 1,2 ммоль) та триетиламіну (201,5 мкл, 1,4 ммоль) у 4 мл ДМФА нагрівають при 60 °C впродовж 2 годин. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc та водою. Об'єднані органічні екстракти сушать (Na_2SO_4) та концентрують у вакуумі. Сирий продукт очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (MeOH/DCM: 1/9), що забезпечує одержання 5-хлор-N²-(4-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну; ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 8,01 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,22 (s, 1H), 2,97 (d, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,34 (q, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,98 (t, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,01 (t, 3H); ESMS m/z 444,2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Приклад 47

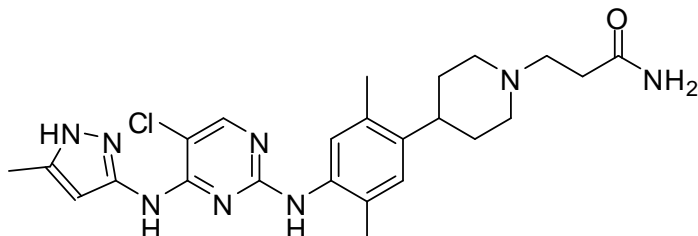
5-хлор-N²-(4-(1-((2,2-дифторциклопропіл)метил)піперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін (235)



Суміш 5-хлор-N²-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (40 мг, 0,096 ммоль), 2-(бромметил)-1,1-дифторциклопропану (32,8 мг, 0,19 ммоль) та триетиламіну (20,2 мкл, 0,14 ммоль) у 1 мл ДМФА нагрівають при 150 °С у мікрохвильовому реакторі впродовж 30 хвилин. Сирий продукт очищують за допомогою ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання 5-хлор-N²-(4-(1-((2,2-дифтор-циклопропіл)метил)піперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N⁴-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну; ESMS m/z 506,2 (M + H⁺).

Приклад 48

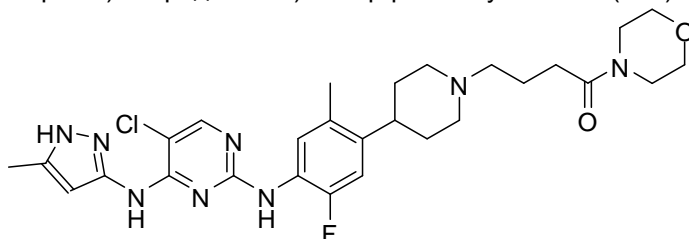
3-(4-(4-(5-Хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)пропанамід (236)



Розчин 5-хлор-N²-(2,5-диметил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (41 мг, 0,1 ммоль), акриламід (24 мг, 0,33 ммоль) та DIEA (87 мкл, 0,5 ммоль) у NMP (1 мл) перемішують при 80 °С впродовж 10 годин. РХМС у цей момент часу показує, що реакція закінчилася, таким чином додають додатковий акриламід (2 × 36 мг) та реакцію продовжують поки РХМС не покаже, що реакція закінчилася. Сирий продукт очищують за допомогою ОФ-ВЕРХ, що приводить до одержання 3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)-піперидин-1-іл)пропанаміду у вигляді білого порошку; ESMS m/z 483,2 (M+1).

Приклад 49

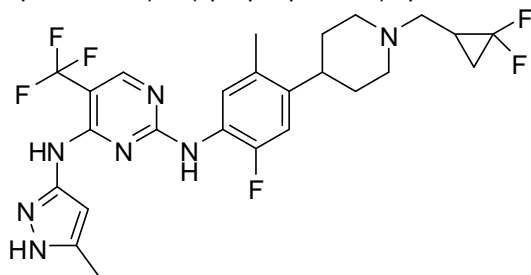
4-(4-(4-(5-Хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-1-морфолінобутан-1-он (246)



Суміш 5-хлор-N²-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (41 мг, 0,1 ммоль), 4-хлор-1-морфолінобутан-1-ону (29 мг, 0,15 ммоль) та DIEA (0,1 мл, 0,58 ммоль) у NMP (1 мл) перемішують при 80 °С. Через 10 годин додають додатковий 4-хлор-1-морфолінобутан-1-он (51 мг), та реакцію продовжують впродовж ночі. Сирий продукт очищують за допомогою ОФ-ВЕРХ, що приводить до одержання 4-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-1-морфолінобутан-1-ону у вигляді білого порошку; ESMS m/z 571,3,3 (M+H⁺).

Приклад 50

N²-(4-(1-((2,2-дифторциклопропіл)метил)піперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N⁴-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)-5-(трифторметил)піримідин-2,4-діамін (251)

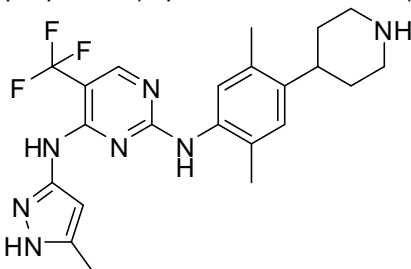


Суміш N²-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)-5-(трифторметил)піримідин-2,4-діаміну (100 мг, 0,22 ммоль), 2-(бромметил)-1,1-дифторциклопропану (76,4 мг, 0,45 ммоль) та триетиламіну (60,6 мкл, 0,42 ммоль) у 1 мл ДМФА нагрівають при 60 °С у мікрохвильовому реакторі впродовж 2 годин. Сирий продукт очищують

за допомогою ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання N^2 -(4-(1-((2,2-дифторциклопропіл)метил)піперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)- N^4 -(5-метил-1Н-піразол-3-іл)-5-(трифторметил)піримідин-2,4-діаміну; ESMS m/z 540,2 ($M + H^+$).

Приклад 51

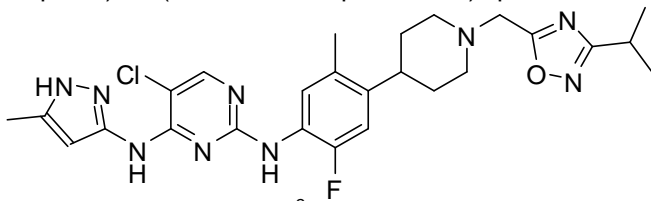
5 N^2 -(2,5-диметил-4-(піперидин-4-іл)феніл)- N^4 -(5-метил-1Н-піразол-3-іл)-5-(трифторметил)піримідин-2,4-діамін (257)



10 Суміш 2-хлор-N-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)-5-(трифторметил)піримідин-4-аміну (513,0 мг, 0,9 ммоль), трет-бутил-4-(4-аміно-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-карбоксилату (282,7 мг, 0,9 ммоль), та концентрованого водного розчину HCl (10 крапель) у i-PrOH (12 мл) нагрівають при 150 °C у мікрохвильовому реакторі впродовж 30 хвилин. Сирий продукт очищують за допомогою ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання N^2 -(2,5-диметил-4-(піперидин-4-іл)феніл)- N^4 -(5-метил-1Н-піразол-3-іл)-5-(трифторметил)піримідин-2,4-діаміну; ESMS m/z 446,2 ($M + H^+$).

Приклад 52

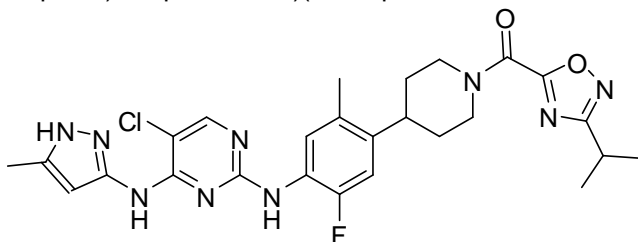
15 5-Хлор- N^2 -(2-фтор-4-(1-((3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)піперидин-4-іл)-5-метилфеніл)- N^4 -(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін (259)



20 Суміш 5-хлор- N^2 -(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)- N^4 -(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (42 мг, 0,1 ммоль), 5-(хлорметил)-3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазолу (17 мг, 0,10 ммоль) та DIEA (86 мкл, 0,5 ммоль) у ДМФА (1 мл) перемішують при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc (50 мл) та промивають за допомогою води (2 × 5 мл). EtOAc шар сушать над Na_2SO_4 та концентрують у вакуумі. Сирий продукт очищують за допомогою хроматографії на кремнеземі (градієнт 50-100% EtOAc у гексанах), що приводить до одержання 5-хлор- N^2 -(2-фтор-4-(1-((3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)піперидин-4-іл)-5-метилфеніл)- N^4 -(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну у вигляді білої твердої речовини; ESMS m/z 540,2 ($M+H^+$).

Приклад 53

(4-(4-(5-Хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метанон (265)



30 Стадія 1: Розчин ізобутиронітрилу (4,49 мл, 50 ммоль) та гідроксиламіну (12,3 мл, 200 ммоль) у безводному етанолі (20 мл) перемішують при 60 °C впродовж двох днів. Розчинник випарюють. Залишок кілька разів співвипарюють з толуолом, що приводить до одержання (E)- N' -гідроксиізобутиримідаміду у вигляді світло-жовтої речовини; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,50 (br s, 1H), 4,52 (br s, 2H), 2,43 (септет, $J = 6,8$ Гц, 1H), 1,15 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H).

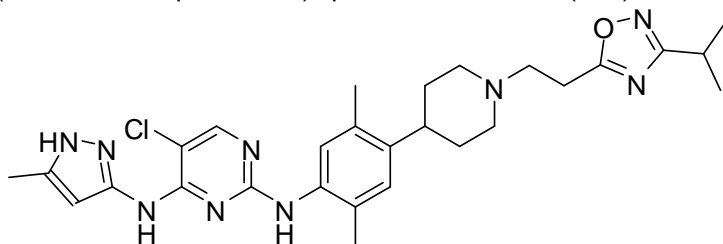
35 Стадія 2: Розчин (E)- N' -гідроксиізобутиримідаміду (0,51 г, 5 ммоль) та трихлороцтового ангідриду (2,31 г, 7,5 ммоль) у толуолі (20 мл) перемішують при 80 °C. Через 4 години, реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc (50 мл), промивають насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (2 × 10 мл), сушать над Na_2SO_4 та випарюють з одержанням 3-ізопропіл-5-(трихлорметил)-1,2,4-оксадіазолу у вигляді прозорої рідини, яку використовують без

додаткового очищення; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,16 (септет, $J = 7,2$ Гц, 1H), 1,39 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H).

Стадія 3: Суміш 5-хлор- N^2 -(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)- N^4 -(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (42 мг, 0,1 ммоль), 3-ізопропіл-5-(трихлорметил)-1,2,4-оксадіазолу (46 мг, 0,2 ммоль) та DIEA (40 мкл, 0,23 ммоль) у MeOH (1 мл) перемішують при 70 °C впродовж ночі. Сиру реакційну суміш очищують за допомогою ОФ-ВЕРХ, що приводить до одержання 4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл(3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метанону у вигляді білої твердої речовини; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,67 (br s, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,98 (d, $J = 13,2$ Гц, 1H), 3,34 (dt, $J = 2,0$, 2,8 Гц, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,62 (t, $J = 4,8$ Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,25 9s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,76 (2 H); ESMS m/z 554,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 54

5-Хлор- N_2 -(4-(1-(2-(3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)піперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)- N_4 -(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін (269)

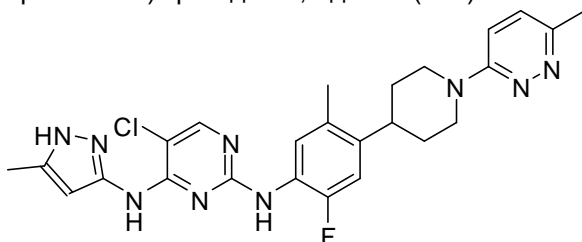


Стадія 1: Суміш (Е)- N' -гідроксиізобутиримідаміду (510 мг, 5 ммоль), 3-хлорпропанової кислоти (542 мг, 5 ммоль) та дициклогексилкарбодііміду (1,24 г, 6 ммоль) у безводному діоксані (20 мл) перемішують при 0 °C впродовж 1 години та потім при кімнатній температурі впродовж ще 1 години. Реакційну суміш потім нагрівають при 80 °C впродовж ще 18 годин. Реакційну суміш фільтрують та фільтрат випарюють. Отриманий залишок очищують за допомогою хроматографії на кремнеземі (градієнт 0-100% EtOAc у гексанах), що приводить до одержання 5-(2-хлоретил)-3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазолу; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,85 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,27 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,03 (септет, $J = 7,2$ Гц, 1H), 1,13 (d, $J = 7,2$ Гц, 6H); ESMS m/z 175,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадія 2: Суміш 5-хлор- N_2 -(2,5-диметил-4-(піперидин-4-іл)феніл)- N_4 -(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (14 мг, 0,033 ммоль), 5-(2-хлоретил)-3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазолу (9 мг, 0,053 ммоль) та DIEA (29 мкл, 0,17 ммоль) у NMP (1 мл) перемішують при 50 °C впродовж 3 днів. Сиру реакційну суміш очищують за допомогою ОФ-ВЕРХ, що приводить до одержання 5-хлор- N_2 -(4-(1-(2-(3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)піперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)- N_4 -(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну у вигляді білої твердої речовини; ESMS m/z 550,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 55

5-Хлор- N_2 -(2-фтор-5-метил-4-(1-(6-метилпіридазин-3-іл)піперидин-4-іл)феніл)- N_4 -(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін (277)

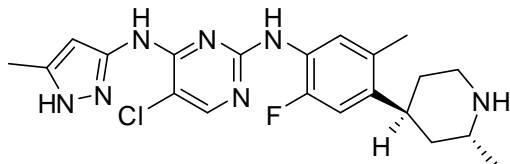


Суспензію 5-хлор- N^2 -(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)- N^4 -(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (20 мг, 0,05 ммоль), 3-хлор-6-метилпіридазину (13 мг, 0,1 ммоль) та Cs_2CO_3 (33 мг, 0,1 ммоль) у діоксані (1 мл) перемішують при 150 °C у запечатаній пробірці. Через 15 годин, додають додатковий 3-хлор-6-метилпіридазин (26 мг) та Cs_2CO_3 (66 мг). Реакцію продовжують протягом ще 3 годин. Сиру реакційну суміш очищують за допомогою ОФ-ВЕРХ, що приводить до одержання 5-хлор- N_2 -(2-фтор-5-метил-4-(1-(6-метилпіридазин-3-іл)піперидин-4-іл)феніл)- N_4 -(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну у вигляді білої твердої речовини; ESMS m/z 508,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

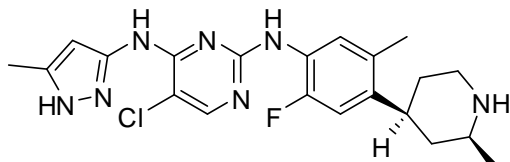
Приклади 56 та 57

5-хлор- N_2 -(2-фтор-5-метил-4-((транс)-2-метилпіперидин-4-іл)феніл)- N_4 -(5-метил-1H-піразол-

3-іл)піримідин-2,4-діамін (279)



5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-((цис)-2-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін (280)



5

Стадія 1: Розчин трет-бутил-2-метил-4-оксопіперидин-1-карбоксилату (1 г, 4,69 ммоль) у THF (20 мл) додають краплинним способом у охолоджений (-78 °C), енергійно перемішуваний розчин LDA (3,75 мл 1,5 М розчину у циклогексанах, 5,63 ммоль) у THF (20 мл), у атмосфері N₂. Реакційну суміш перемішують при -78 °C впродовж 30 хвилин перед додаванням розчину феніл-трифторсульфоніміду (1,84 г, 5,16 ммоль) у THF (20 мл). Після цього додавання, реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та перемішують впродовж 3 годин. Реакційну суміш охолоджують до 0 °C та реакцію гасять за допомогою 100 мл насиченого водного розчину NH₄Cl, а потім фільтрують через Целіт. Фільтрат додають до 100 мл EtOAc та шари розділяють. Органічний шар промивають водою, сушать над MgSO₄ та концентрують. Сирий продукт очищують за допомогою хроматографії на кремнеземі (градієнт 0-30% EtOAc у гексанах та контролюють за допомогою ТШХ, на яку нанесено точку 2% KMnO₄ у EtOH), що забезпечує одержання трет-бутил 2-метил-4-(трифторметилсульфонілокси)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату у вигляді жовтої твердої речовини.

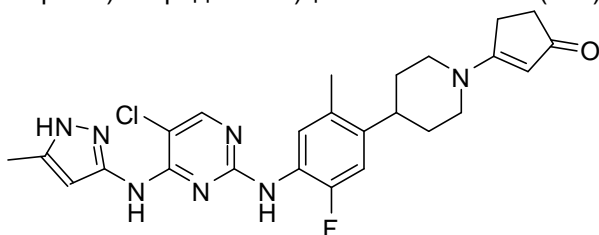
Стадія 2: До суміші 2-фтор-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)аніліну (587 мг, 2,33 ммоль), трет-бутил 2-метил-4-(трифторметилсульфонілокси)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату (968 мг, 2,80 ммоль) та карбонату натрію (1,73 г, 16,35 ммоль) у ДМФА/H₂O (20/5 мл) додають тетракіс(трифенілфосфін) паладій (0) (135 мг, 5% ммоль). Реакційну пробірку запечатують, суміш продувають за допомогою N₂ впродовж 3 хвилин та потім нагрівають при 100 °C у атмосфері N₂ впродовж 8 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та виливають у насичений водний розчин хлориду амонію. Сиру реакційну суміш екстрагують за допомогою етилацетату (3 × 15 мл). Органічні екстракти об'єднують, промивають за допомогою сольового розчину та концентрують. Сирий продукт очищують за допомогою кремнеземової хроматографії (50% етилацетат у гексанах), що забезпечує одержання трет-бутил 4-(4-аміно-5-фтор-2-метилфеніл)-6-метил-5,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату у вигляді жовтого масла. Отримане масло розчиняють у метанолі (20 мл). До цього розчину додають Pd/C (10%). Реакційну суміш дегазують та продувають H₂ декілька разів та енергійно перемішують у 1 атм. H₂ впродовж ночі. Суміш фільтрують та фільтрат концентрують, що забезпечує одержання трет-бутил 4-(4-аміно-5-фтор-2-метилфеніл)-2-метилпіперидин-1-карбоксилату у вигляді білої твердої речовини. ESMS m/z 267 (M -56+ H⁺).

Стадія 3: Суміш 2,5-дихлор-N-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-4-аміну (346 мг, 1,42 ммоль) та трет-бутил 4-(4-аміно-5-фтор-2-метилфеніл)-2-метилпіперидин-1-карбоксилату (352 мг, 1,09 ммоль) у 2-пропанолі (10 мл) обробляють за допомогою конц. HCl (12N, 0,43 мл). Суміш запечатують та нагрівають у мікрохвильовій печі при 130 °C впродовж 45 хвилин. Суміш концентрують. Залишок очищують за допомогою ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання 5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(2-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну у вигляді білої твердої речовини. ESMS m/z 430,1 (M + H⁺).

Стадія 4: 5-Хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(2-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін (20 мг, 0,046 ммоль) розчиняють у суміші розчинників DCM та метанолу (0,5 мл, 10/1 об'єм/об'єм + 0,175N NH₃). Суміш наносять на препаративну ТШХ для того, щоб розділити цис та транс стереоізомери (елюент: 6% MeOH у DCM з 0,1N NH₃) 5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(2-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну у вигляді білих твердих речовин. транс ізомер має вищу смугу на препаративній ТШХ та цис ізомер має нижчу смугу на препаративній ТШХ; ESMS m/z 430,1 (M + H⁺); цис стереоізомер ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄): δ 8,03 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 3,90-3,85 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,03-1,84 (m, 2H), 1,65-1,54 (m, 1H), 1,55 (d, 3H), 1,38-1,19 (m, 4H).

Приклад 58

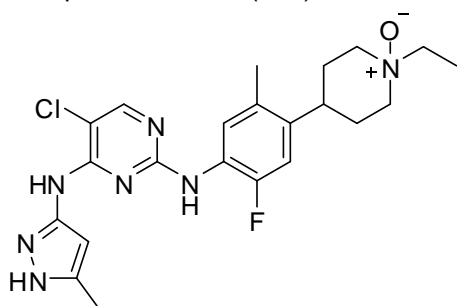
3-(4-(4-(5-Хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)циклопент-2-ен-он (282)



Суміш 5-хлор-N²-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (43 мг, 0,1 ммоль), цикlopentan-1,3-діону (89 мг, 9,1 ммоль), ціаноборгідриду натрію (19 мг, 0,3 ммоль) та DIEA (0,2 мл, 11 ммоль) у MeOH (1 мл) перемішують у запечатаній пробірці при 60 °С. Через 2,5 години, додають додатковий ціаноборгідрид натрію (19 мг, 0,3 ммоль) та реакційну суміш продовжують перемішувати при 60 °С впродовж ночі. Суміш очищують за допомогою ОФ-ВЕРХ, що приводить до одержання 3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)циклопент-2-ен-ону у вигляді майже білої твердої речовини; ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,97 (br s, 1H), 9,83 (br s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,30 (br s, 1H), 4,71 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 4,04 (t, J = 12,4 Гц, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,59-2,40 (m, 4H); ESMS m/z 496,2 (M+H⁺).

Приклад 59

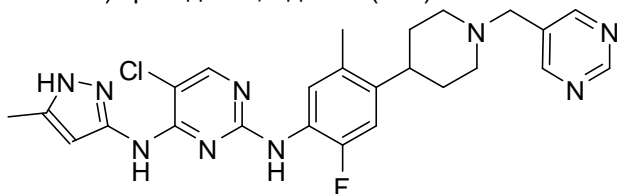
4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)-1-етилпіперидин-1-оксид (289)



До розчину 5-хлор-N²-(4-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N⁴-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (22,2 мг, 0,05 ммоль) у DCM (10 мл) та MeOH (1 мл) додають МСРВА (11,2 мг, 0,07 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш розподіляють між DCM та насиченим водним NaHCO₃, об'єднані органічні екстракти сушать (Na₂SO₄), та концентрують у вакуумі. Сирий продукт очищують за допомогою ОФ-ВЕРХ, що забезпечує одержання 4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)-1-етилпіперидин-1-оксиду; ¹Н ЯМР (MeOD-d₄) δ 7,91 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,28 (m, 4H), 2,91 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,83 (s, 2H), 1,64 (d, 2H), 1,31 (t, 3H); ESMS m/z 460,2 (M + H⁺).

Приклад 60

5-Хлор-N²-(2-фтор-5-метил-4-(1-(піримідин-5-ілметил)піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін (314)

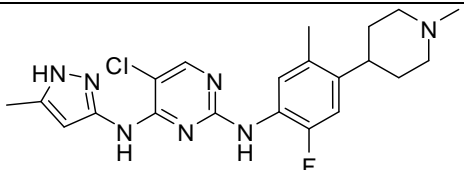
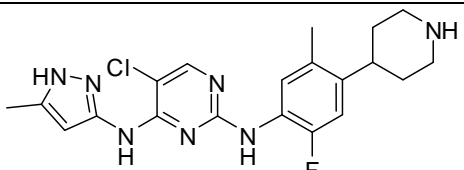
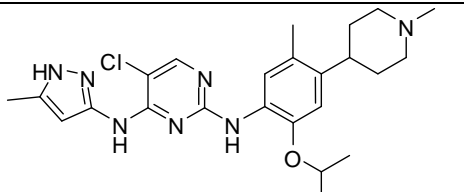
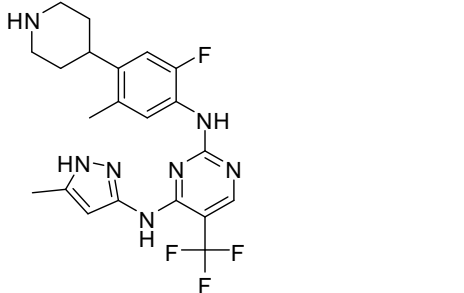


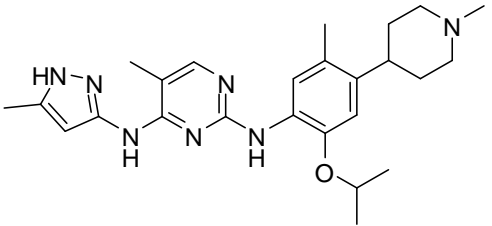
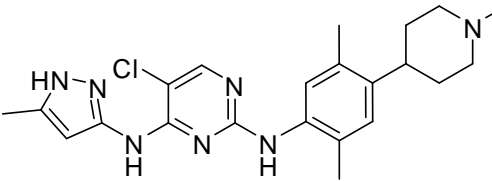
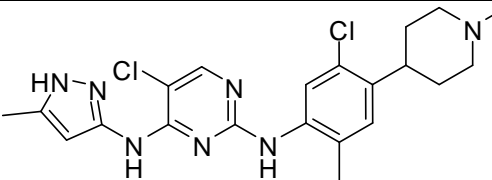
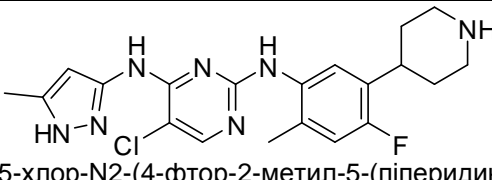
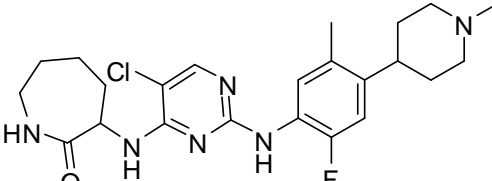
До розчину 5-хлор-N²-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну (45 мг, 0,1 ммоль) та піримідин-5-карбальдегіду (32 мг, 0,3 ммоль) у DCM (1,5 мл) додають NaBH(OAc)₃ (64 мг, 0,3 ммоль), що супроводжують додаванням AcOH (12 мкл). Після перемішування при кімнатній температурі у запечатаній пробірці впродовж 16 год., реакцію гасять за допомогою EtOAc (50 мл). Реакційну суміш послідовно промивають водою (10 мл), сольовим розчином (5 мл), сушать над Na₂SO₄ та концентрують у вакуумі. Отриманий залишок очищують за допомогою хроматографії на кремнеземі (градієнт 0-10% MeOH у EtOAc з

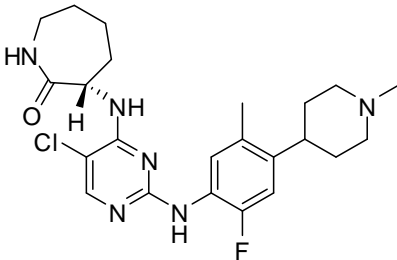
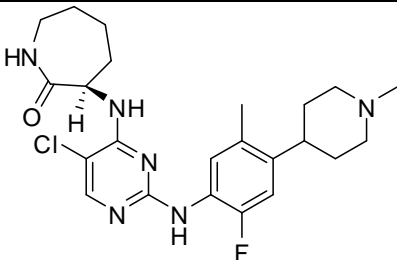
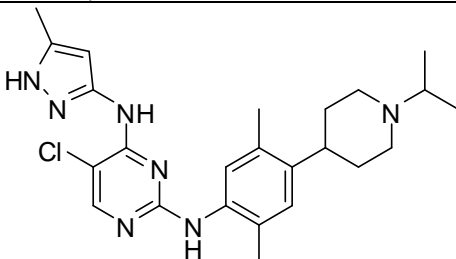
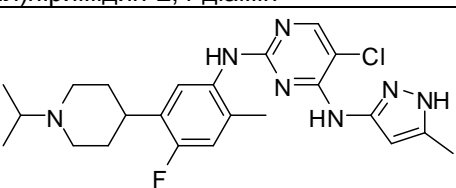
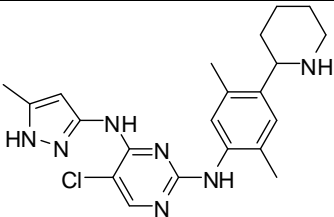
добавкою 1% NH₃ у MeOH), що приводить до одержання 5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(піримідин-5-ілметил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміну у вигляді майже білої твердої речовини; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,09 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 6,23 (br s, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 4H); ESMS m/z 508,2 (M+H⁺).

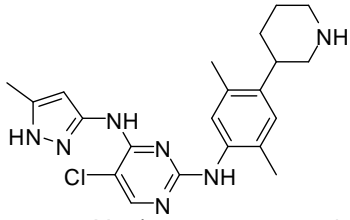
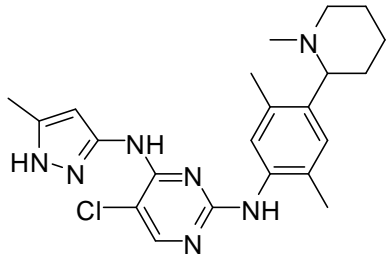
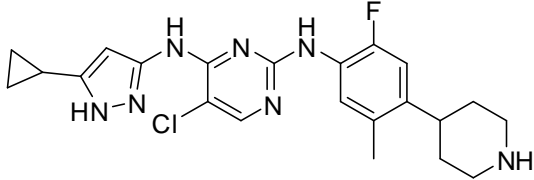
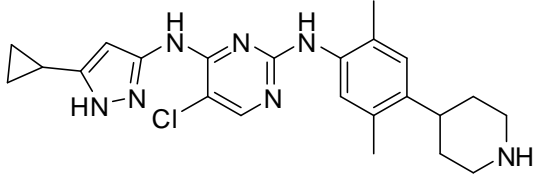
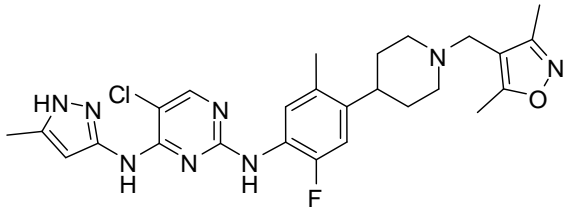
Наступні сполуки у Таблиці 1 отримують шляхом повторення процедур, описаних у прикладах, представлених вище, та використовуючи відповідні вихідні матеріали.

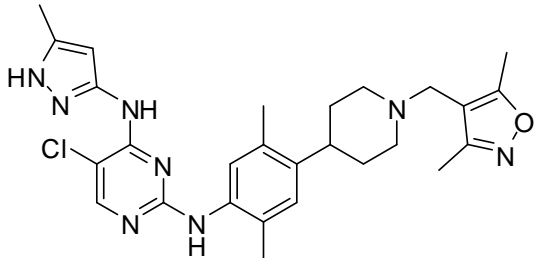
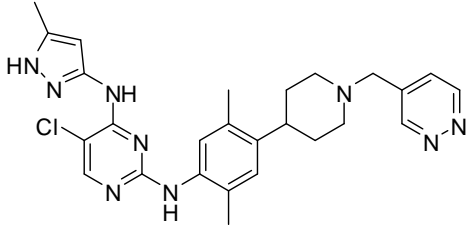
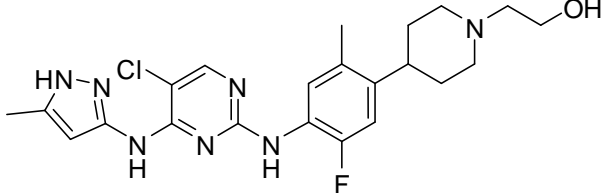
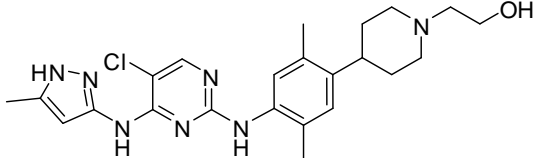
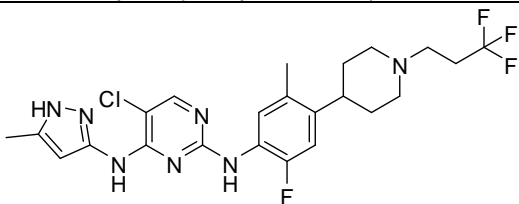
Таблиця 1

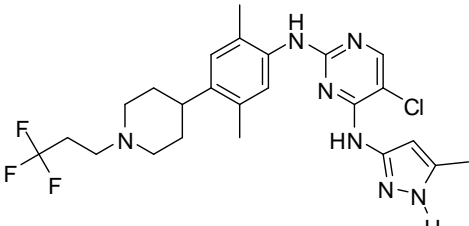
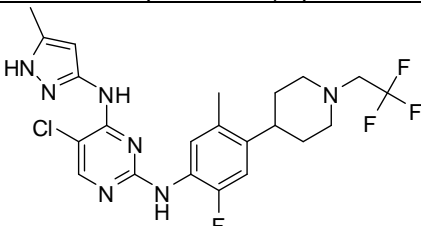
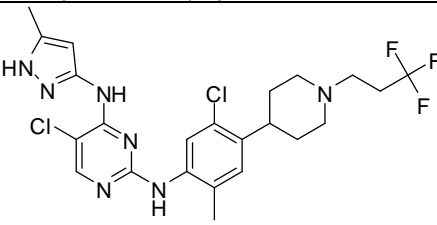
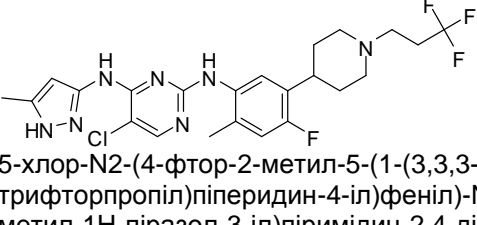
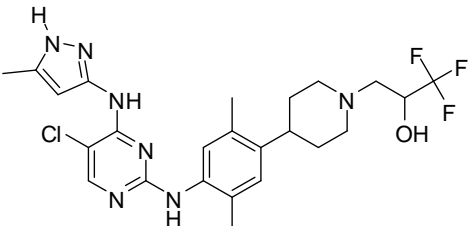
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
1	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,33 (br, 1H), 9,90 (br, 1H), 9,60 (br, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,53-3,50 (m, 2H), 3,16-3,10 (m, 2H), 2,97-2,92 (m, 1H), 2,81 (d, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 2H); ESMS m/z 430,1 (M + H ⁺).	0,011
2	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 416,1 (M + H ⁺).	0,050
3	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 470,2 (M + H ⁺).	0,104
4	 <p>N2-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-5-(трифторметил)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 450,2 (M + H ⁺).	0,150

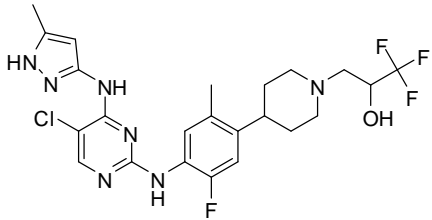
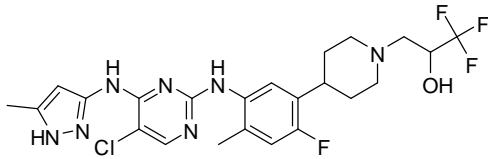
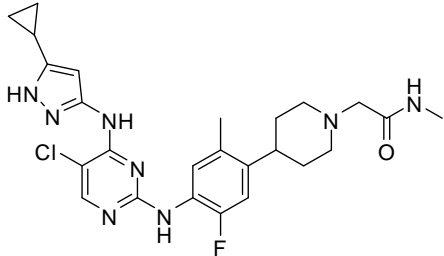
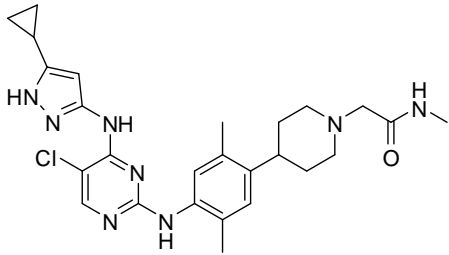
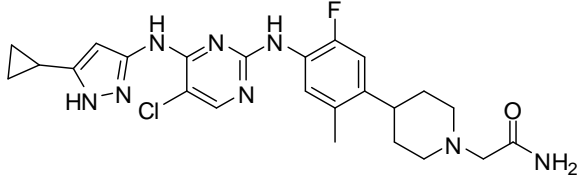
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
5	 <p>N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-5-метил-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 450,3 (M + H ⁺).	0,805
6	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 426,2 (M + H ⁺).	0,015
7	 <p>5-хлор-N2-(5-хлор-2-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 446,1 (M + H ⁺).	0,015
8	 <p>5-хлор-N2-(4-фтор-2-метил-5-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 461,2 (M + H ⁺).	1,93
9	 <p>3-(5-хлор-2-(2-фтор-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)азепан-2-он</p>	ESMS m/z 461,2 (M + H ⁺).	0,087

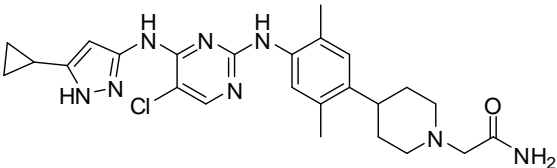
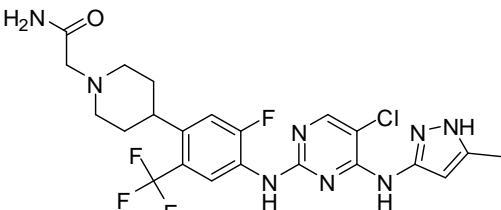
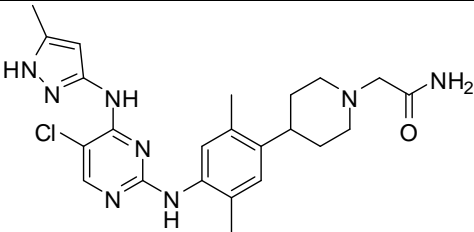
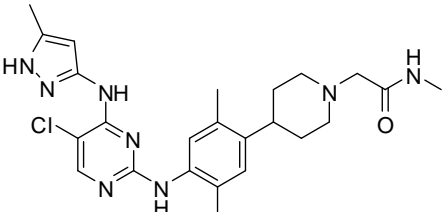
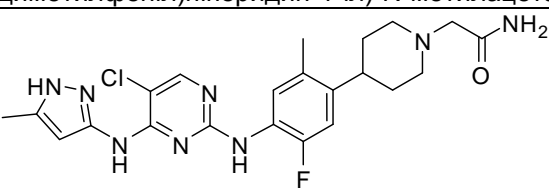
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
10	 <p>(S)-3-(5-хлор-2-(2-фтор-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)азепан-2-он</p>	ESMS m/z 461,2 (M + H ⁺).	0,869
11	 <p>(R)-3-(5-хлор-2-(2-фтор-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)азепан-2-он</p>	ESMS m/z 461,2 (M + H ⁺).	0,065
12	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-ізопропілпіперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 454,2 (M + H ⁺).	0,010
13	 <p>5-хлор-N2-(4-фтор-5-(1-ізопропілпіперидин-4-іл)-2-метилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 458,2 (M + H ⁺).	
14	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(піперидин-2-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 412,2 (M + H ⁺).	0,016

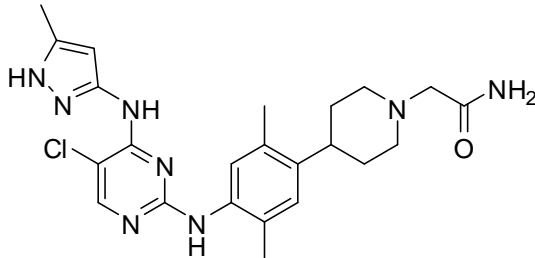
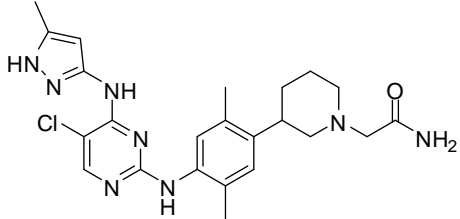
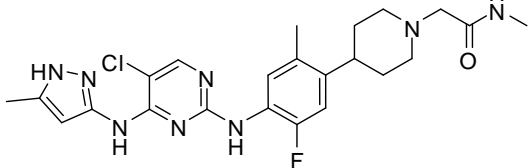
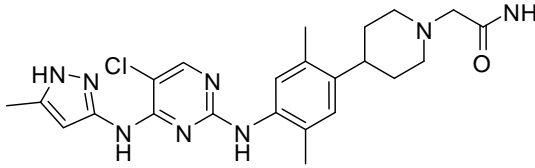
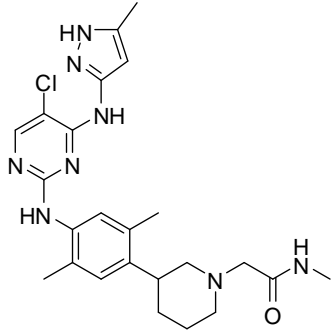
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
15	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(піперидин-3-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 412,2 (M + H ⁺).	0,050
16	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-метилпіперидин-2-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 426,2 (M + H ⁺).	0,019
17	 <p>5-хлор-N4-(5-циклопропіл-1Н-піразол-3-іл)-N2-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 442,2 (M + H ⁺).	0,160
18	 <p>5-хлор-N4-(5-циклопропіл-1Н-піразол-3-іл)-N2-(2,5-диметил-4-(піперидин-4-іл)феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 438,2 (M + H ⁺).	0,095
19	 <p>5-Хлор-N2-(4-(1-((3,5-диметилізоксазол-4-іл)метил)піперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) 8,12 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,69-3,67 (m, 2H), 3,27-3,20 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,10-1,95 (m, 4H); ESMS m/z 525,1 (M + H⁺).</p>	0,056

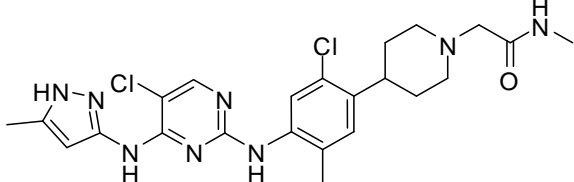
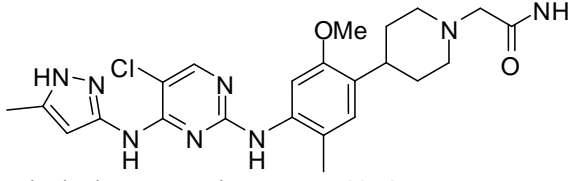
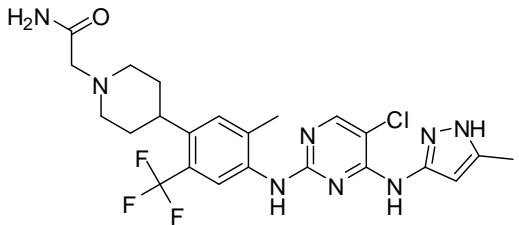
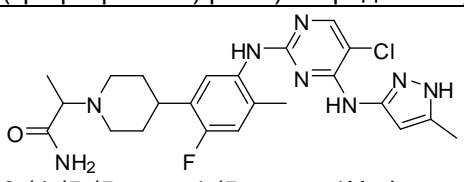
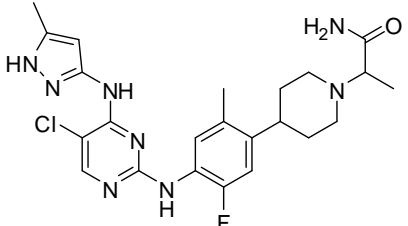
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
20	 <p>5-хлор-N²-(4-(1-((3,5-диметилізоксазол-4-іл)метил)піперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 521,2 (M + H ⁺).	0,011
21	 <p>5-хлор-N²-(2,5-диметил-4-(1-(піридазин-4-іл)метил)піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 504,2 (M + H ⁺)	0,002
22	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)етанол</p>	ESMS m/z 460,2 (M + H ⁺).	0,059
23	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)етанол</p>	ESMS m/z 456,21 (M + H ⁺).	0,006
24	 <p>5-хлор-N²-(2-фтор-5-метил-4-(1-(3,3,3-трифторпропіл)піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 512,2 (M + H ⁺).	0,085

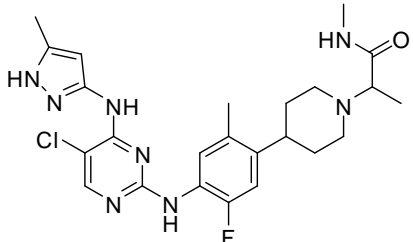
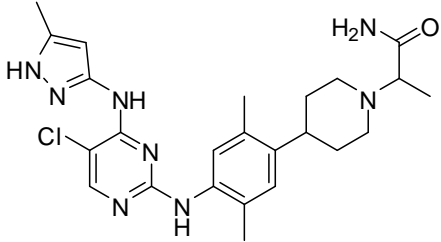
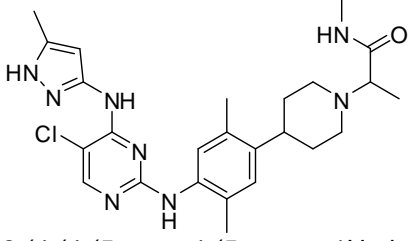
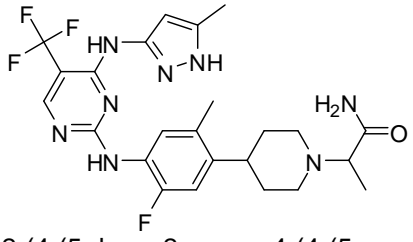
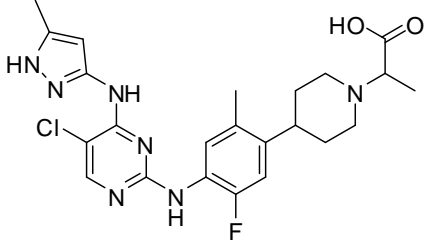
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
25	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-(3,3,3-трифторпропіл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 508,2 (M + H ⁺).	0,031
26	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 498,2 (M + H ⁺).	0,142
27	 <p>5-хлор-N2-(5-хлор-2-метил-4-(1-(3,3,3-трифторпропіл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 528,2 (M + H ⁺).	0,044
28	 <p>5-хлор-N2-(4-фтор-2-метил-5-(1-(3,3,3-трифторпропіл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 512,2 (M + H ⁺).	5,46
29	 <p>3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-1,1,1-трифторпропан-2-ол</p>	ESMS m/z 524,2 (M + H ⁺).	0,023

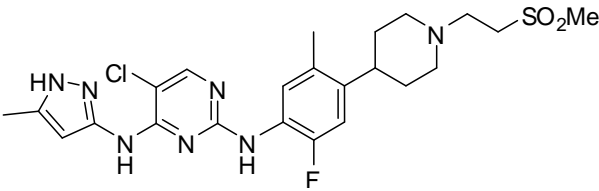
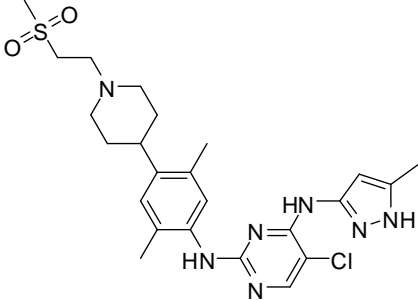
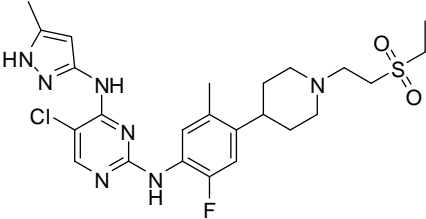
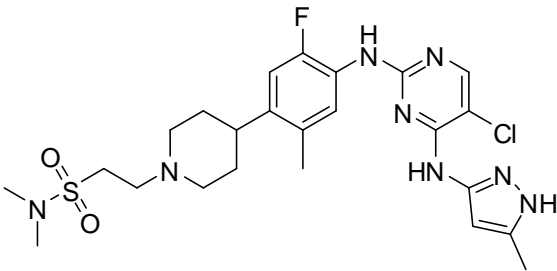
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
30	 <p>3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-1,1,1-трифторпропан-2-ол</p>	ESMS m/z 528,2 (M + H ⁺).	0,071
31	 <p>3-(4-(5-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2-фтор-4-метилфеніл)піперидин-1-іл)-1,1,1-трифторпропан-2-ол</p>	ESMS m/z 528,2 (M + H ⁺).	6,47
32	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилацетамід</p>	ESMS m/z 513,2 (M + H ⁺).	0,042
33	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилацетамід</p>	ESMS m/z 509,2 (M + H ⁺).	0,006
34	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)ацетамід</p>	ESMS m/z 499,2 (M + H ⁺).	0,049

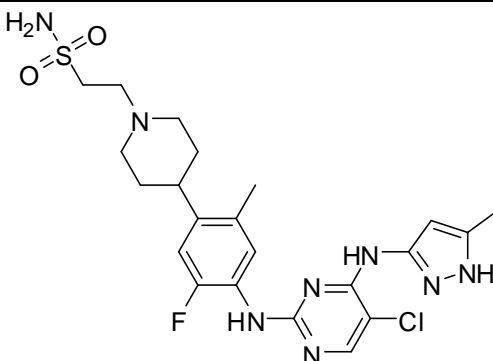
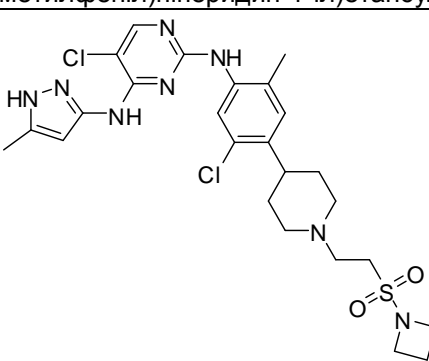
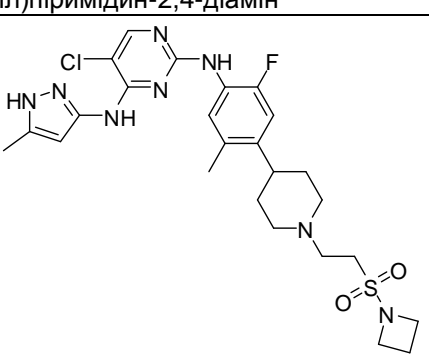
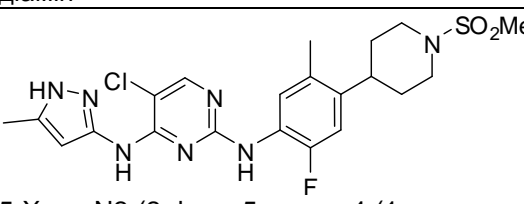
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
35	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-циклопропіл-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)ацетамід</p>	ESMS m/z 495,2 (M + H ⁺).	0,011
36	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-(трифторметил)феніл)піперидин-1-іл)ацетамід</p>	ESMS m/z 527,2 (M + H ⁺).	0,019
37	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)ацетамід</p>	ESMS m/z 469,2 (M + H ⁺).	0,013
38	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилацетамід</p>	ESMS m/z 483,2 (M + H ⁺).	0,010
39	 <p>2-(4-(4-(5-Хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)ацетамід</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ 8,11 (s, 1H), 7,76 (d 1H), 7,09 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,0 (s, 2H), 3,75-3,73 (m, 2H), 3,22-3,13 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,04 -2,00 (m, 4H); ESMS m/z 473,2 (M + H ⁺).	0,019

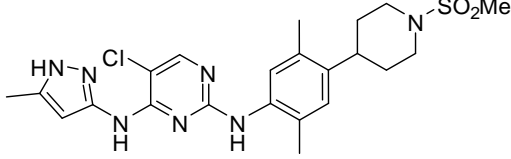
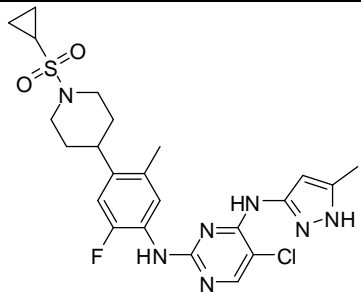
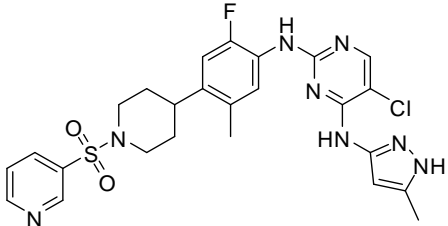
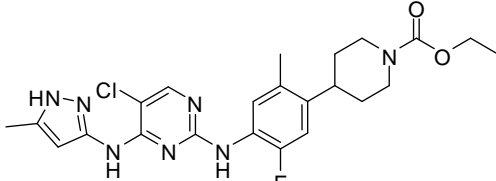
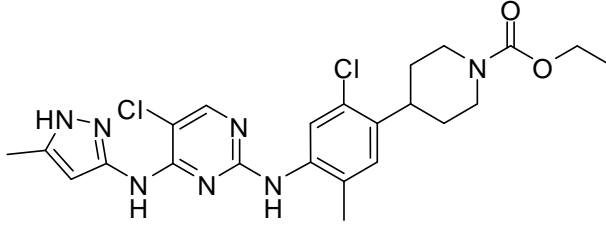
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
40	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)ацетамід</p>	ESMS m/z 469,2 (M + H ⁺).	
41	 <p>2-(3-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)ацетамід</p>	ESMS m/z 469,2 (M + H ⁺).	0,026
42	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилацетамід</p>	ESMS m/z 487,2 (M + H ⁺).	0,019
43	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилацетамід</p>	ESMS m/z 483,2 (M + H ⁺).	
44	 <p>2-(3-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилацетамід</p>	ESMS m/z 483,2 (M + H ⁺).	0,015

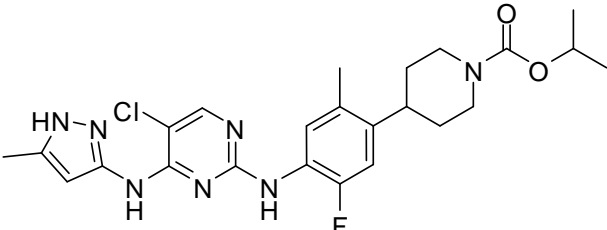
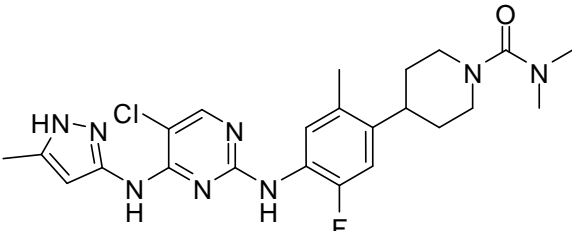
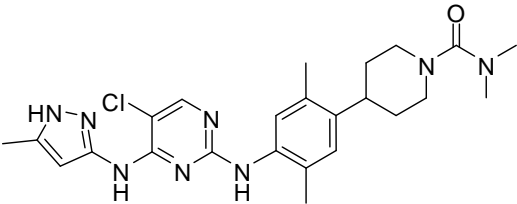
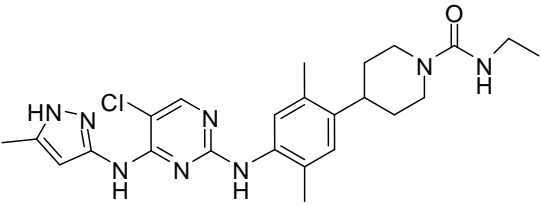
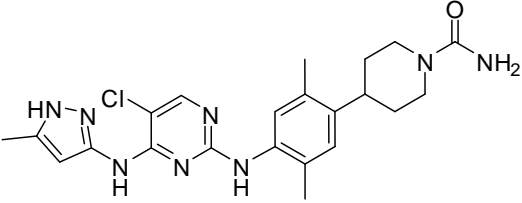
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
45	 <p>2-(4-(2-хлор-4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-метилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилацетамід</p>	ESMS m/z 503,2 (M + H ⁺).	0,018
46	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2-метокси-5-метилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилацетамід</p>	ESMS m/z 499,2 (M + H ⁺).	0,013
47	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-метил-2-(трифторметил)феніл)піперидин-1-іл)ацетамід</p>	ESMS m/z 523,2 (M + H ⁺).	0,022
48	 <p>2-(4-(5-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2-фтор-4-метилфеніл)піперидин-1-іл)пропанамід</p>	ESMS m/z 487,2 (M + H ⁺).	3,68
49	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)пропанамід</p>	ESMS m/z 487,2 (M + H ⁺).	0,015

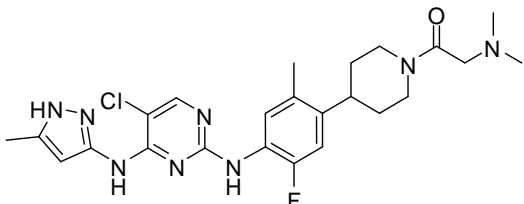
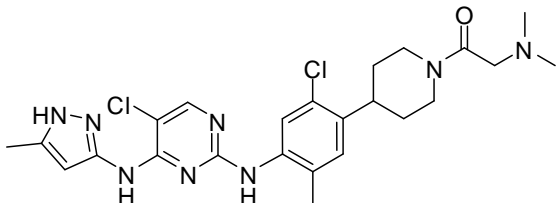
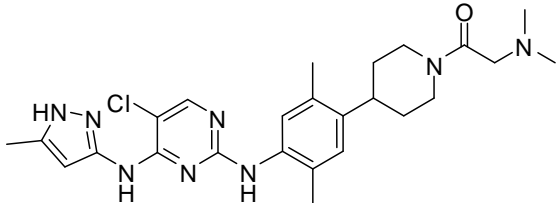
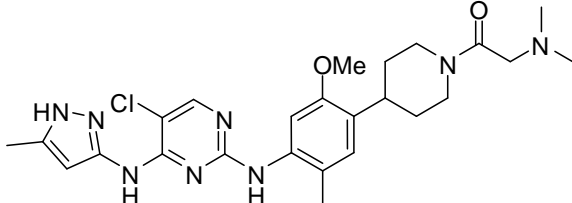
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
50	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилпропанамід</p>	ESMS m/z 501,2 (M + H ⁺).	0,022
51	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)пропанамід</p>	ESMS m/z 483,2 (M + H ⁺).	0,009
52	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилпропанамід</p>	ESMS m/z 497,2 (M + H ⁺).	0,006
53	 <p>2-(4-(5-фтор-2-метил-4-(4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)-5-(трифторметил)-піримідин-2-іламіно)феніл)піперидин-1-іл)пропанамід</p>	ESMS m/z 521,2 (M + H ⁺).	0,078
54	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)пропанова кислота</p>	ESMS m/z 488,2 (M + H ⁺).	1,53

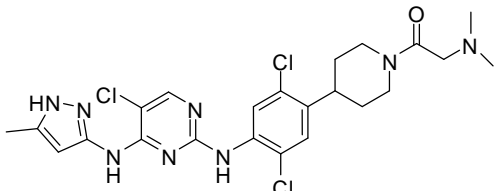
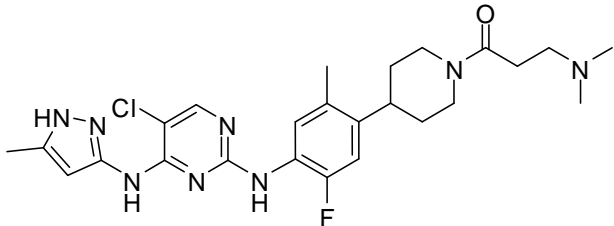
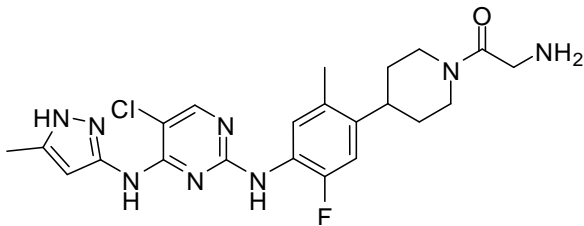
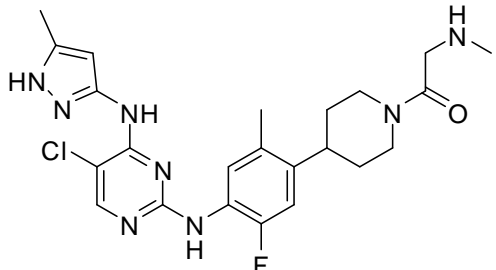
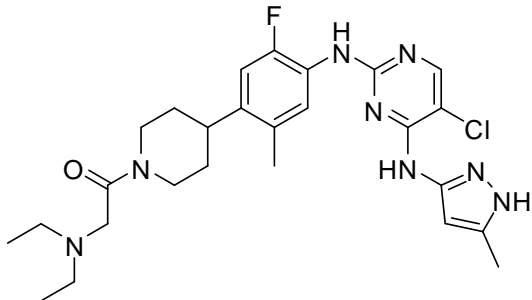
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
55	 <p>5-Хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(2-(метилсульфоніл)етил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 522,1 (M + H ⁺).	0,024
56	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-(2-(метилсульфоніл)етил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 518,2 (M + H ⁺).	0,006
57	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-(2-(етилсульфоніл)етил)піперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 536,2 (M + H ⁺).	0,021
58	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-N,N-диметилетансульфонамід</p>	ESMS m/z 551,2 (M + H ⁺).	0,036

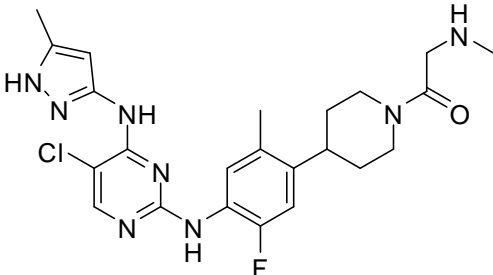
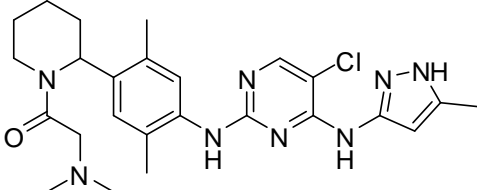
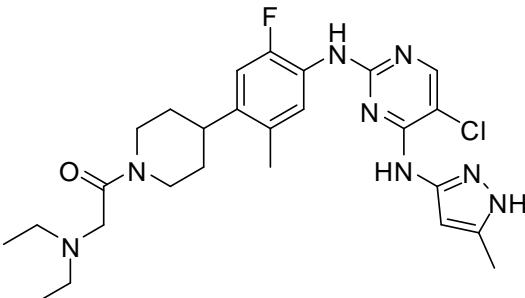
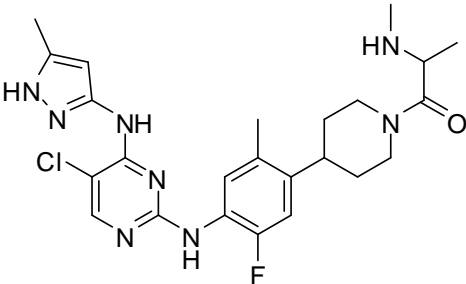
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
59	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)етансульфонамід</p>	ESMS m/z 523,2 (M + H ⁺).	0,038
60	 <p>N2-(4-(1-(2-(азетидин-1-ілсульфоніл)етил)піперидин-4-іл)-5-хлор-2-метилфеніл)-5-хлор-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 579,2 (M + H ⁺).	0,011
61	 <p>N2-(4-(1-(2-(азетидин-1-ілсульфоніл)-етил)піперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-5-хлор-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 563,2 (M + H ⁺).	0,056
62	 <p>5-Хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 494,2 (M + H ⁺).	0,005

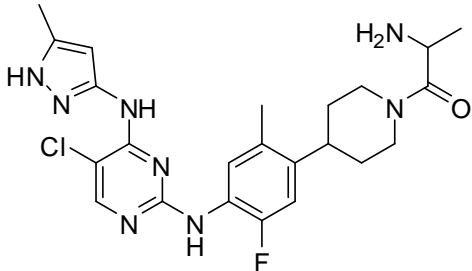
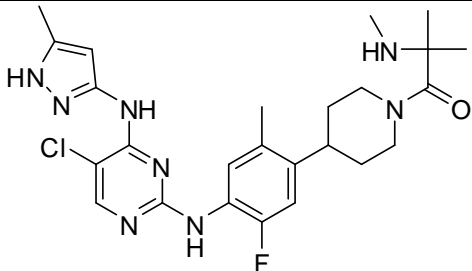
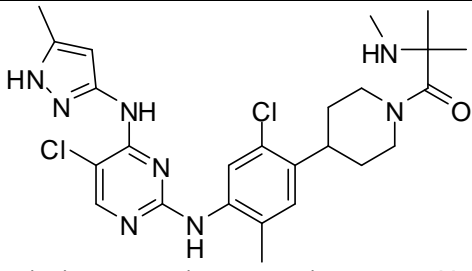
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
63	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1- (метилсульфоніл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5- метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 490,2 (M + H ⁺).	0,002
64	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-(циклопропілсульфоніл)- піперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N4-(5- метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 520,2 (M + H ⁺).	0,059
65	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(піридин-3- ілсульфоніл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил- 1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 557,2 (M + H ⁺).	0,076
66	 <p>Етил 4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3- іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2- метилфеніл)піперидин-1-карбоксилат</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ 8,13 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,30-4,26 (m, 2H), 4,14 (q, 2H), 2,99-2,96 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,8-1,77 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 2H), 1,28 (t, 3H); ESMS m/z 488,2 (M + H ⁺).	0,064
67	 <p>етил 4-(2-хлор-4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3- іламіно)піримідин-2-іламіно)-5- метилфеніл)піперидин-1-карбоксилат</p>	ESMS m/z 504,2 (M + H ⁺).	0,182

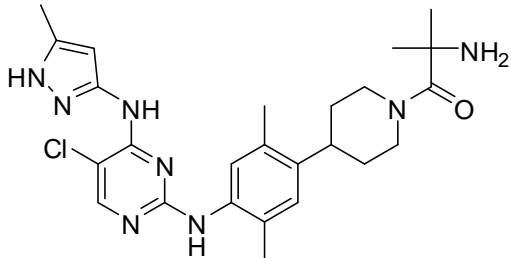
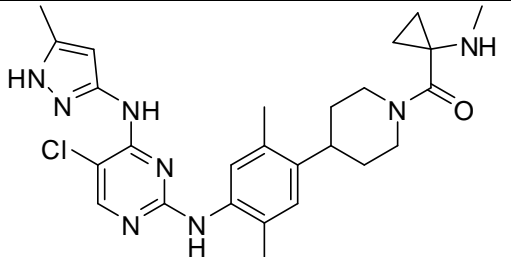
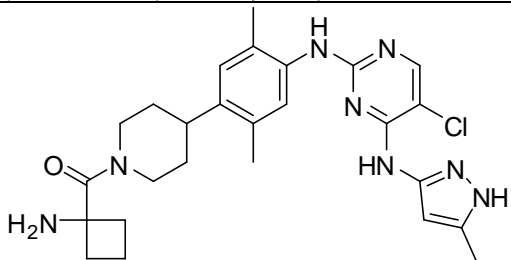
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
68	 <p>ізопропіл 4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-карбоксилат</p>	ESMS m/z 502,2 (M + H ⁺).	0,080
69	 <p>4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)-N,N-диметилпіперидин-1-карбоксамід</p>	ESMS m/z 487,2 (M + H ⁺).	0,011
70	 <p>4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)-N,N-диметилпіперидин-1-карбоксамід</p>	ESMS m/z 483,2 (M + H ⁺).	0,006
71	 <p>4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)-N-етилпіперидин-1-карбоксамід</p>	ESMS m/z 483,2 (M + H ⁺).	0,002
72	 <p>4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-карбоксамід</p>	ESMS m/z 455,2 (M + H ⁺).	0,006

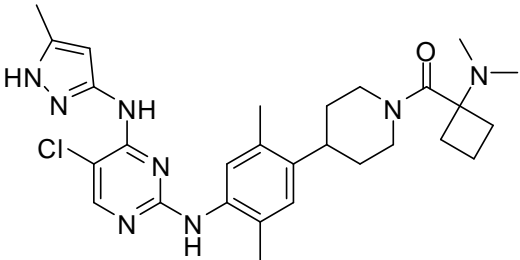
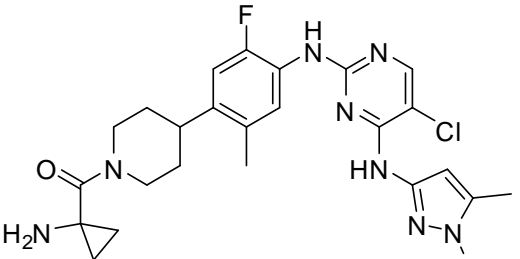
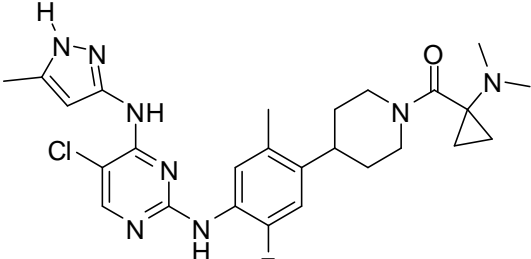
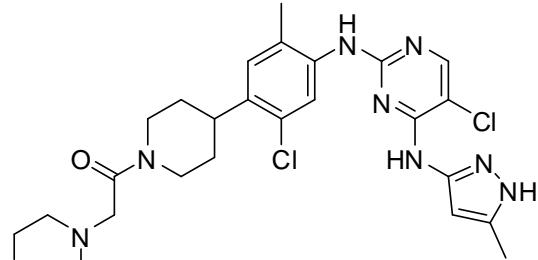
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
73	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(диметиламіно)етанон</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ 8,08 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,71-4,67 (m, 2H), 3,81-3,77 (m, 2H), 3,14-3,12 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,90-2,83 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,87 (d, 2H), 1,76-1,55 (m, 2H); ESMS m/z 501,2 (M + H ⁺).	0,019
74	 <p>1-(4-(2-хлор-4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(диметиламіно)етанон</p>	ESMS m/z 517,2 (M + H ⁺).	0,007
75	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(диметиламіно)етанон</p>	ESMS m/z 497,2 (M + H ⁺).	0,011
76	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2-метокси-5-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(диметиламіно)етанон</p>	ESMS m/z 513,2 (M + H ⁺).	0,009

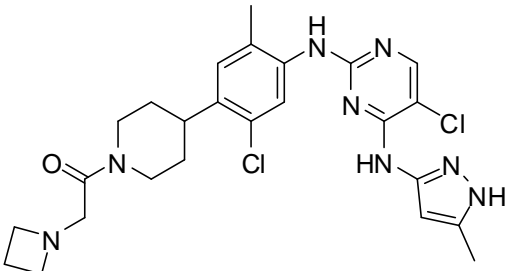
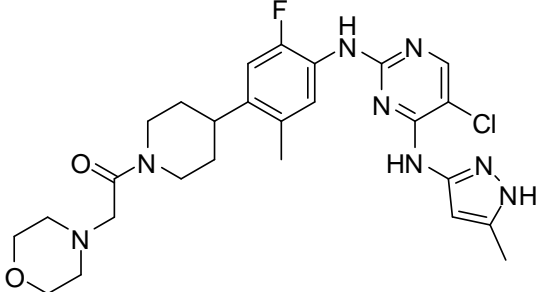
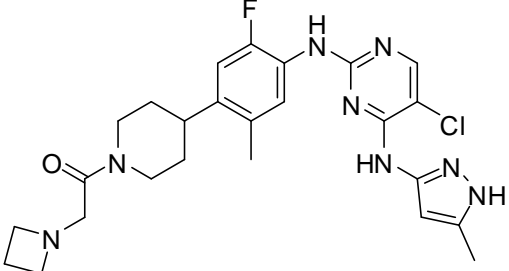
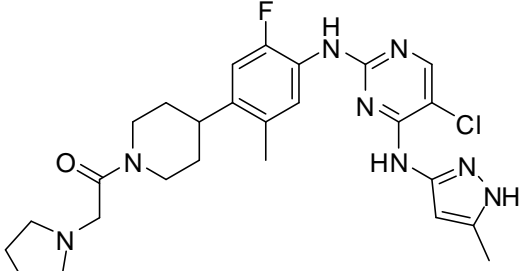
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
77	 <p>1-(4-(2,5-дихлор-4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)феніл)піперидин-1-іл)-2-(диметиламіно)етанон</p>	ESMS m/z 537,1 (M + H ⁺).	0,007
78	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-3-(диметиламіно)пропан-1-он</p>	ESMS m/z 515,2 (M + H ⁺).	0,138
79	 <p>2-аміно-1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)етанон</p>	ESMS m/z 473,2 (M + H ⁺).	0,075
80	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(метиламіно)етанон</p>	ESMS m/z 487,2 (M + H ⁺).	0,103
81	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(діетиламіно)етанон</p>	ESMS m/z 529,3 (M + H ⁺).	0,030

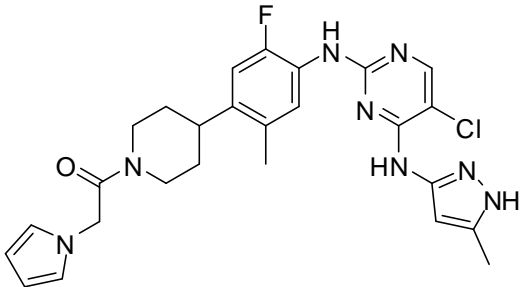
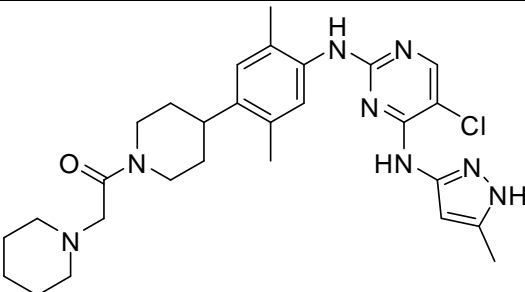
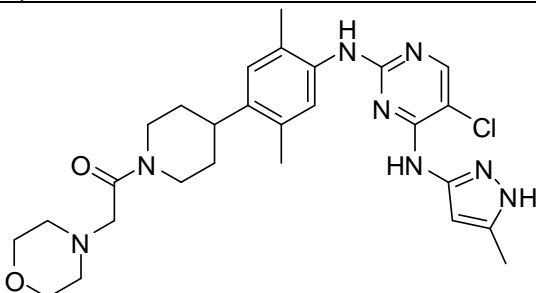
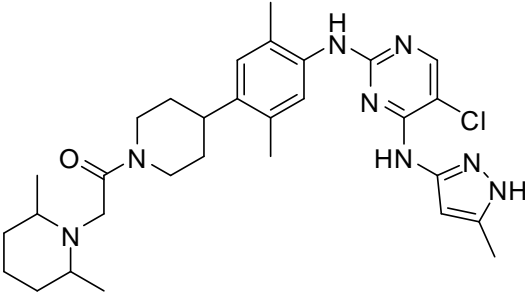
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
82	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(метиламіно)етанон</p>	ESMS m/z 487,2 (M + H ⁺).	
83	 <p>1-(2-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(диметиламіно)етанон</p>	ESMS m/z 497,2 (M + H ⁺).	0,013
84	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(діетиламіно)етанон</p>	ESMS m/z 529,3 (M + H ⁺).	
85	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(метиламіно)пропан-1-он</p>	ESMS m/z 501,2 (M + H ⁺).	0,042

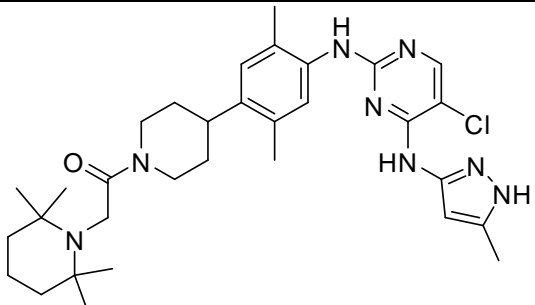
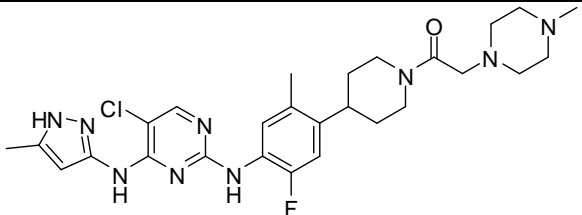
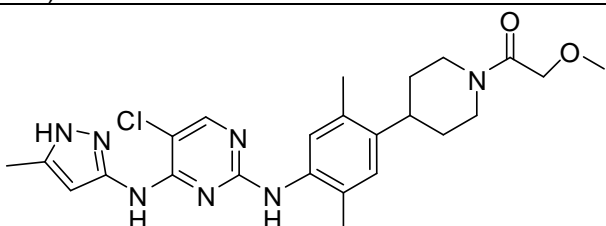
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
86	 <p>2-аміно-1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)пропан-1-он</p>	ESMS m/z 487,2 (M + H ⁺).	0,141
87	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-метил-2-(метиламіно)пропан-1-он</p>	ESMS m/z 515,2 (M + H ⁺).	0,017
88	 <p>1-(4-(2-хлор-4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-метил-2-(метиламіно)пропан-1-он</p>	ESMS m/z 531,2 (M + H ⁺).	0,007

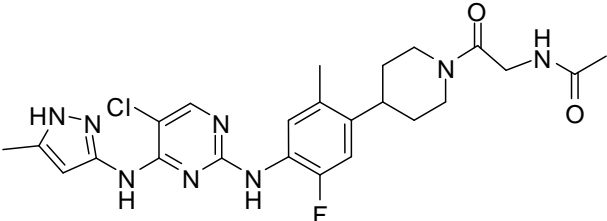
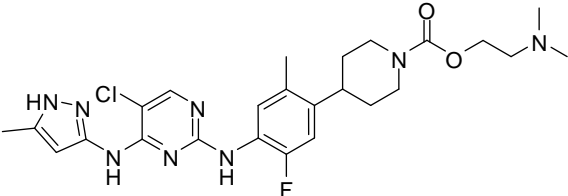
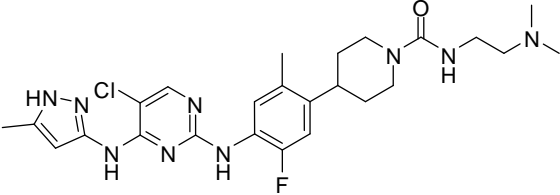
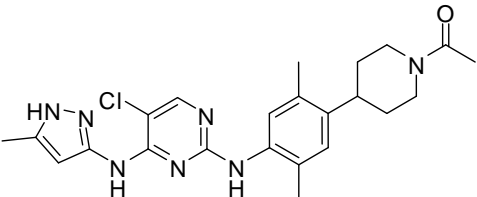
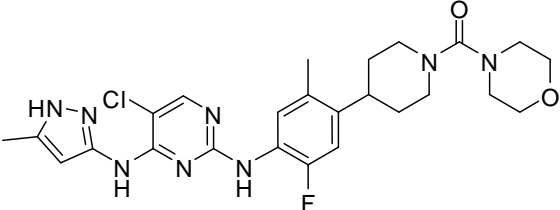
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
89	 <p>2-аміно-1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-2-метилпропан-1-ол</p>	ESMS m/z 497,2 (M + H ⁺).	0,023
90	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)(1-(метиламіно)циклопропіл)метанон</p>	ESMS m/z 509,2 (M + H ⁺).	0,005
91	 <p>(1-аміноциклобутил)(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)метанон</p>	ESMS m/z 509,2 (M + H ⁺).	0,052

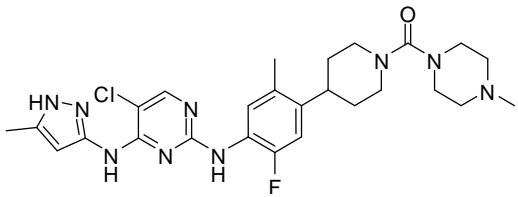
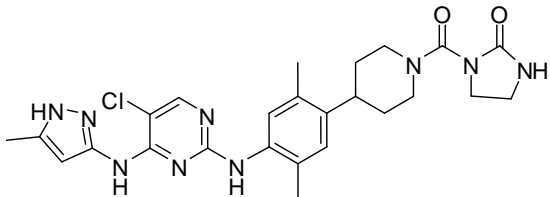
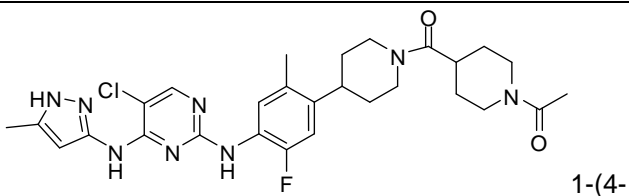
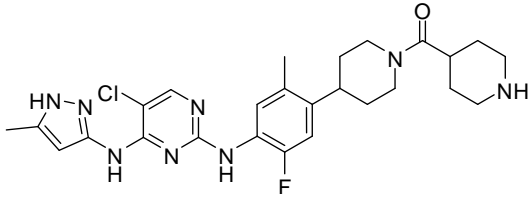
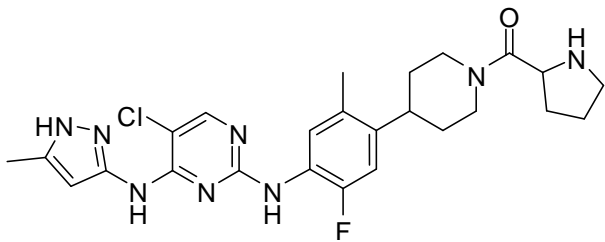
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
92	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)(1-(диметиламіно)циклобутил)метанон</p>	ESMS m/z 537,3 (M + H ⁺).	0,015
93	 <p>(1-аміноциклопропіл)(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)метанон</p>	ESMS m/z 499,2 (M + H ⁺).	0,033
94	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1-(диметиламіно)циклопропіл)метанон</p>	ESMS m/z 527,2 (M + H ⁺).	0,013
95	 <p>1-(4-(2-хлор-4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-морфоліноетанон</p>	ESMS m/z 559,2 (M + H ⁺).	0,006

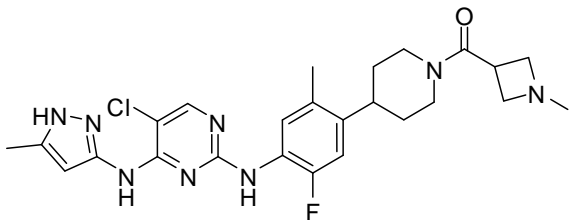
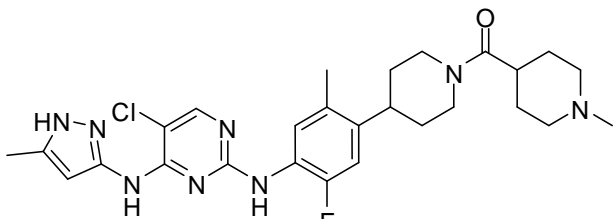
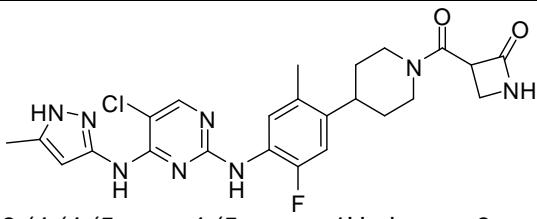
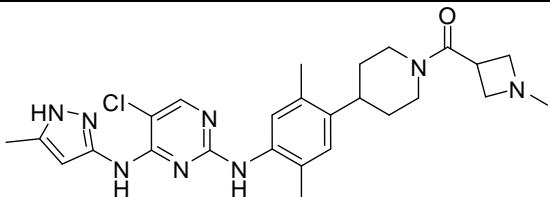
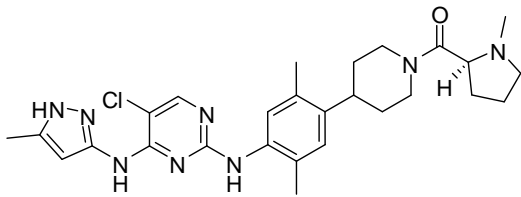
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
96	 <p>2-(азетидин-1-іл)-1-(4-(2-хлор-4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)-піримідин-2-іламіно)-5-метилфеніл)-піперидин-1-іл)етанон</p>	ESMS m/z 529,2 (M + H ⁺).	0,024
97	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-морфоліноетанон</p>	ESMS m/z 543,2 (M + H ⁺).	0,020
98	 <p>2-(азетидин-1-іл)-1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)етанон</p>	ESMS m/z 513,2 (M + H ⁺).	0,064
99	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(піролідин-1-іл)етанон</p>	ESMS m/z 527,2 (M + H ⁺).	0,038

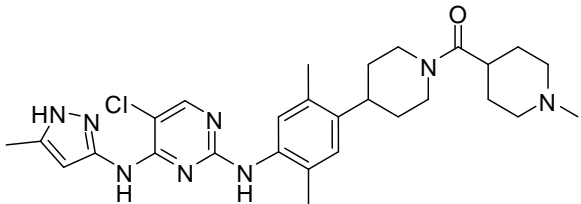
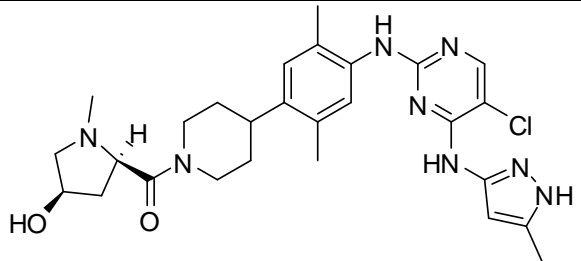
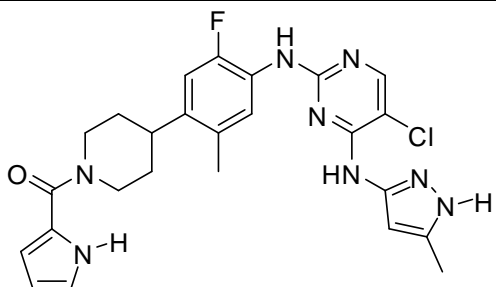
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
100	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(1H-пірол-1-іл)етанон</p>	ESMS m/z 523,2 (M + H ⁺).	0,025
101	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(піперидин-1-іл)етанон</p>	ESMS m/z 537,3 (M + H ⁺).	0,007
102	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-2-морфоліноетанон</p>	ESMS m/z 539,3 (M + H ⁺).	0,009
103	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(2,6-диметилпіперидин-1-іл)етанон</p>	ESMS m/z 565,3 (M + H ⁺).	0,009

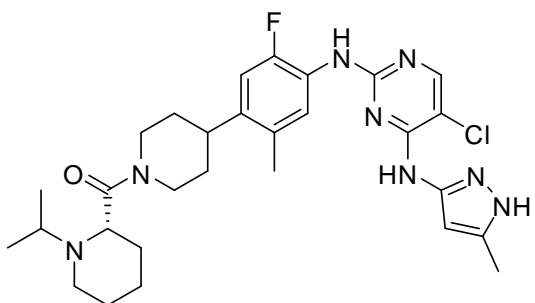
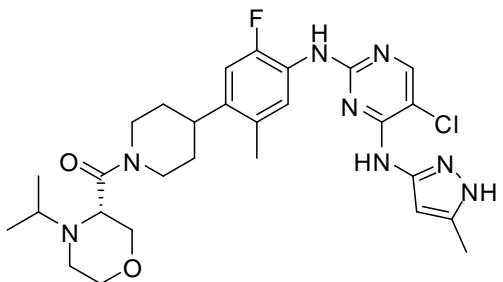
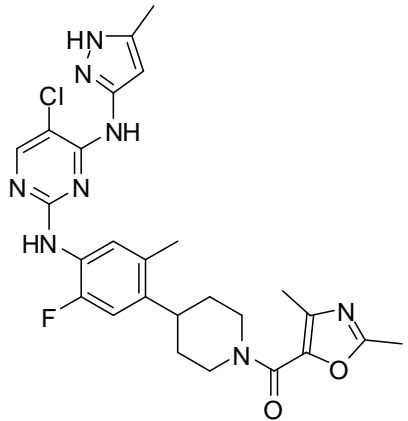
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
104	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-іл)етанон</p>	ESMS m/z 593,3 (M + H ⁺).	0,018
105	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанон</p>	ESMS m/z 556,3 (M + H ⁺).	0,051
106	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-2-метоксиетанон</p>	ESMS m/z 484,2 (M + H ⁺).	0,002

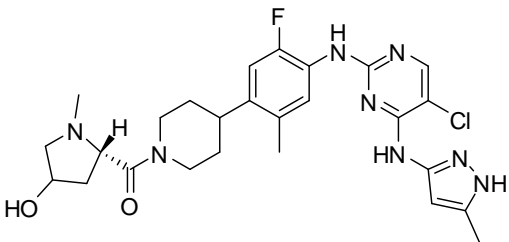
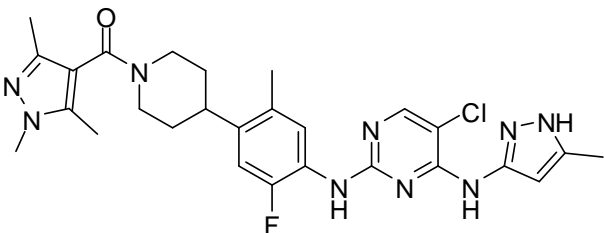
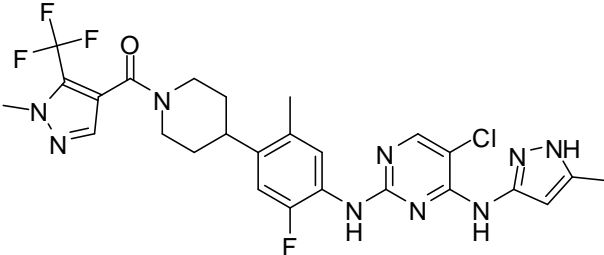
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
107	 <p>N-(2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)ацетамід</p>	ESMS m/z 515,2 (M + H ⁺).	0,057
108	 <p>2-(диметиламіно)етил 4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-карбоксилат</p>	ESMS m/z 531,2 (M + H ⁺).	0,053
109	 <p>4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)-N-(2-(диметиламіно)етил)-піперидин-1-карбоксамід</p>	ESMS m/z 530,2 (M + H ⁺).	0,060
110	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)етанон</p>	ESMS m/z 454,2 (M + H ⁺).	0,013
111	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-(морфоліно)метанон</p>	ESMS m/z 529,2 (M + H ⁺).	0,008

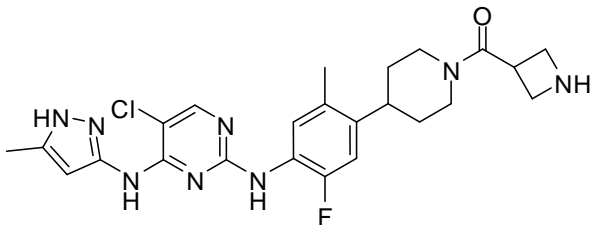
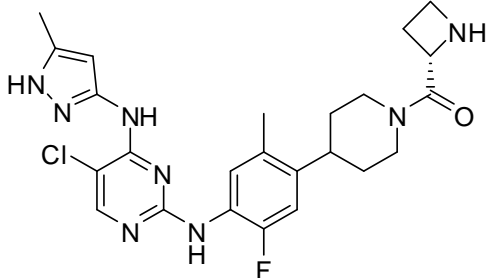
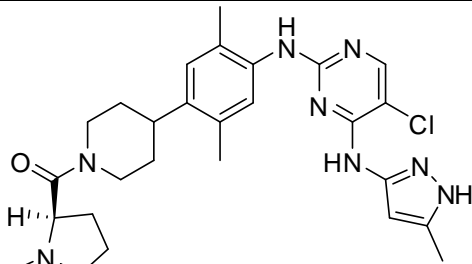
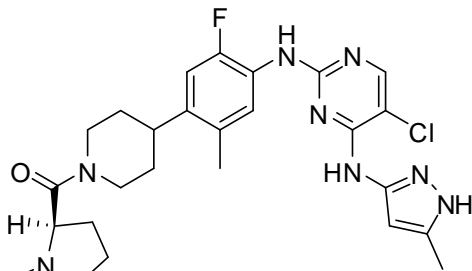
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
112	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(4-метилпіперазин-1-іл)метанон</p>	ESMS m/z 542,2 (M + H ⁺).	0,021
113	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-карбоніл)імідазолідин-2-он</p>	ESMS m/z 524,2 (M + H ⁺).	0,013
114	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-2-метоксиетанон</p>	ESMS m/z 569,2 (M + H ⁺).	0,048
115	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(піперидин-4-іл)метанон</p>	ESMS m/z 527,2 (M + H ⁺).	1,57
116	 <p>(S)-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(піролідин-2-іл)метанон</p>	ESMS m/z 513,2 (M + H ⁺).	0,137

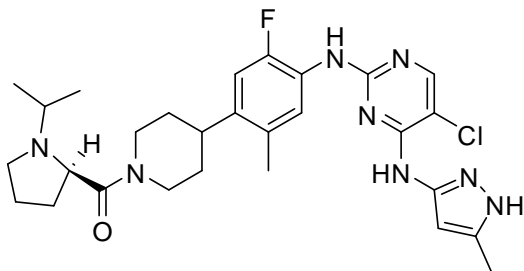
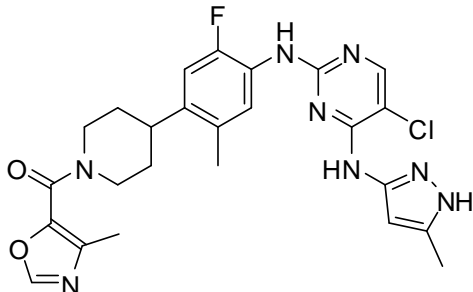
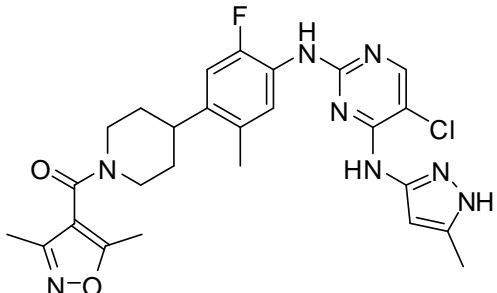
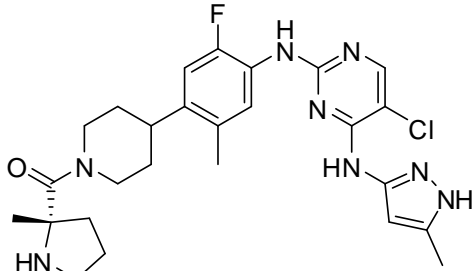
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
117	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1-метилазетидин-3-іл)метанон</p>	ESMS m/z 513,2(M + H ⁺).	0,099
118	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1-метилпіперидин-4-іл)метанон</p>	ESMS m/z 541,2 (M + H ⁺).	0,081
119	 <p>3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-карбоніл)-азетидин-2-он</p>	ESMS m/z 513,2 (M + H ⁺).	2,99
120	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)(1-метилазетидин-3-іл)метанон</p>	ESMS m/z 509,2 (M + H ⁺).	0,025
121	 <p>(S)-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)(1-метилпіролідин-2-іл)метанон</p>	ESMS m/z 523,2 (M + H ⁺).	0,017

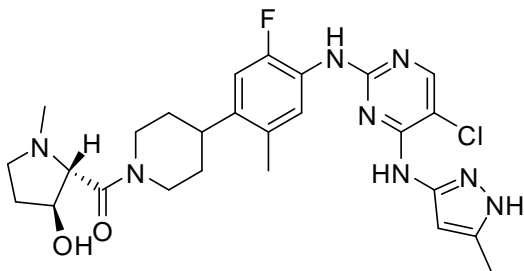
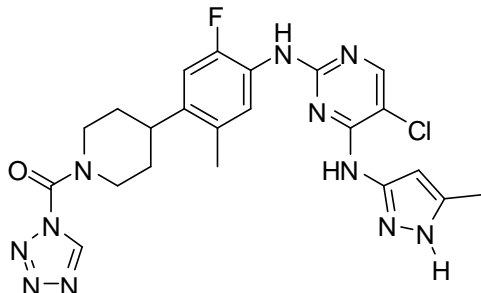
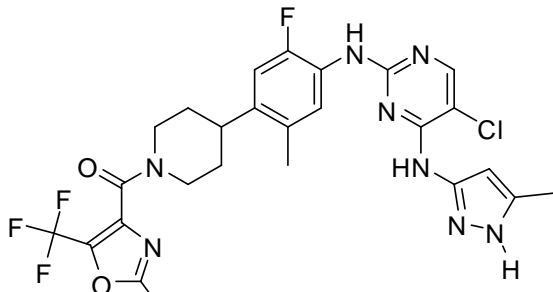
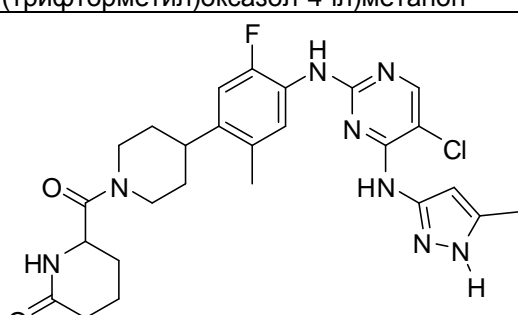
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
122	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)(1-метилпіперидин-4-іл)метанон</p>	ESMS m/z 537,2 (M + H ⁺).	
123	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)((2R,4R)-4-гідрокси-1-метилпіролідин-2-іл)метанон</p>	ESMS m/z 539,3 (M + H ⁺).	0,048
124	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1H-пірол-2-іл)метанон</p>	ESMS m/z 509,2 (M + H ⁺).	0,145

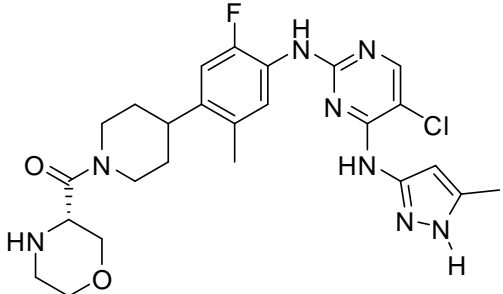
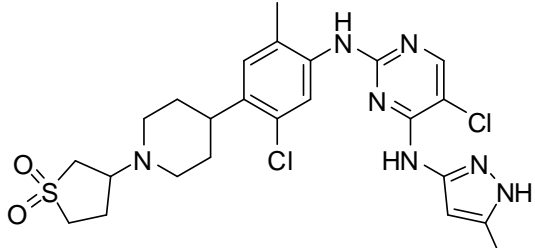
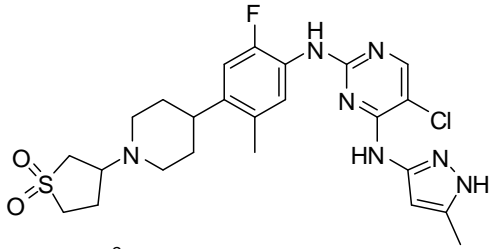
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
125	 <p>(S)-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1-ізопропілпіперидин-2-іл)метанон</p>	ESMS m/z 569,3 (M + H ⁺).	0,012
126	 <p>(S)-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(4-ізопропілморфолін-3-іл)метанон</p>	ESMS m/z 571,3 (M + H ⁺).	0,029
127	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(2,4-диметиллоксазол-5-іл)метанон</p>	ESMS m/z 539,2 (M + H ⁺).	0,027

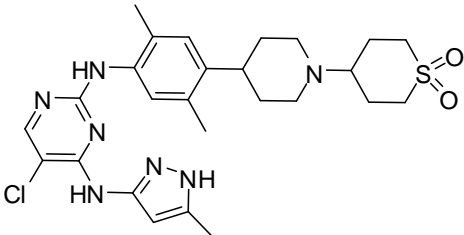
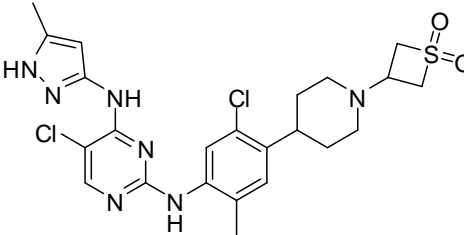
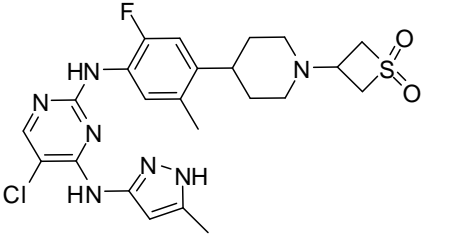
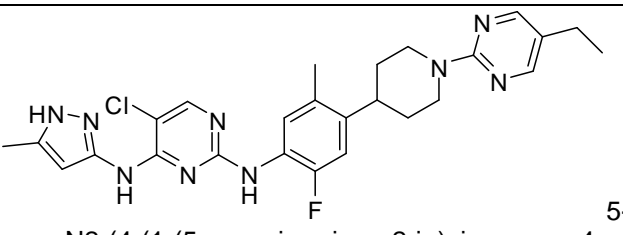
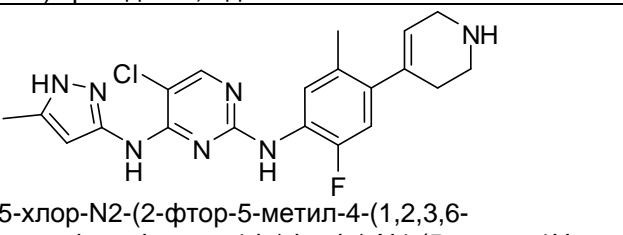
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
128	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)((2S)-4-гідрокси-1-метилпіролідин-2-іл)метанон</p>	ESMS m/z 543,2 (M + H ⁺).	0,175
129	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)метанон</p>	ESMS m/z 552,2 (M + H ⁺).	0,025
130	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1-метил-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)метанон</p>	ESMS m/z 592,2 (M + H ⁺).	0,061

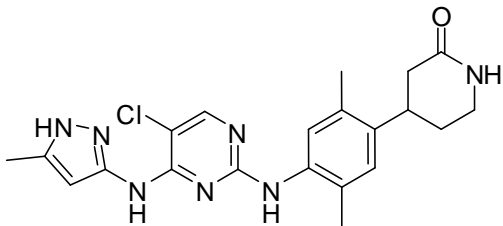
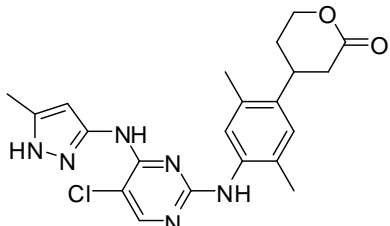
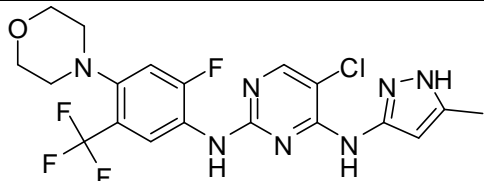
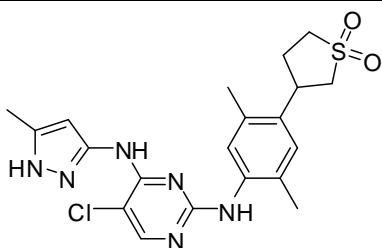
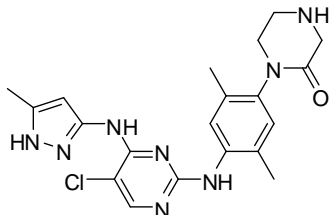
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
131	 <p>азетидин-3-іл(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)метанон</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ 8,08 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,26 (s, 1H), 4,74-4,68 (m, 2H), 4,39-4,35 (m, 1H), 4,29-4,24 (m, 2H), 4,11 -4,07 (m, 1H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,25 -3,24 (m, 1H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,87-1,84 (m, 2H), 1,66-1,56 (m, 2H); ESMS m/z 499,2 (M + H ⁺).	1,25
132	 <p>(S)-азетидин-2-іл(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)метанон</p>	ESMS m/z 499,2 (M + H ⁺).	0,161
133	 <p>(R)-4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл) піперидин-1-іл)(1-метил-піролідин-2-іл)метанон</p>	ESMS m/z 523,3 (M + H ⁺).	0,013
134	 <p>(R)-4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл) піперидин-1-іл)(1-метилпіролідин-2-іл)метанон</p>	ESMS m/z 527,2 (M + H ⁺).	0,021

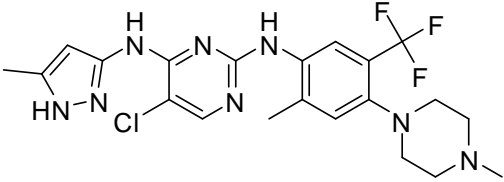
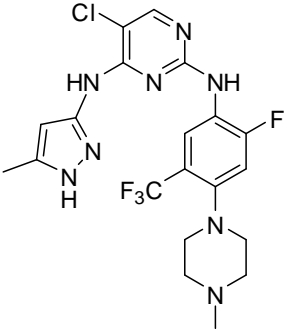
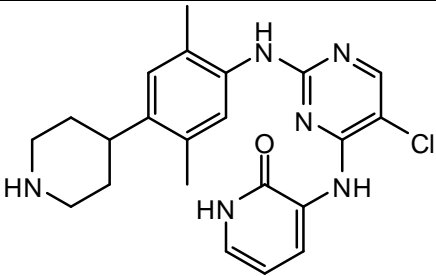
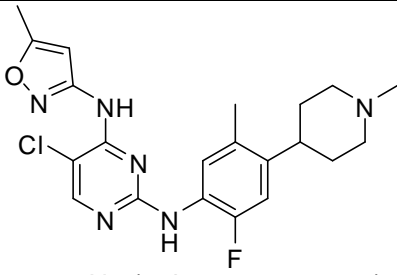
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
135	 <p>(R)-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1-ізопропілпіролідін-2-іл)метанон</p>	ESMS m/z 555,3 (M + H ⁺).	0,048
136	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(4-метилоксазол-5-іл)метанон</p>	ESMS m/z 525,2 (M + H ⁺).	0,035
137	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(3,5-диметилізоксазол-4-іл)метанон</p>	ESMS m/z 539,2 (M + H ⁺).	0,018
138	 <p>(S)-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(2-метилпіролідін-2-іл)метанон</p>	ESMS m/z 527,2 (M + H ⁺).	0,091

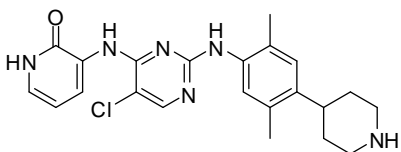
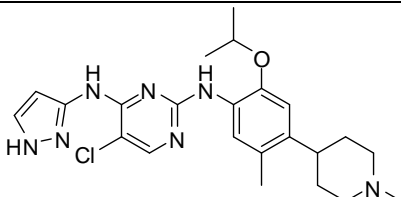
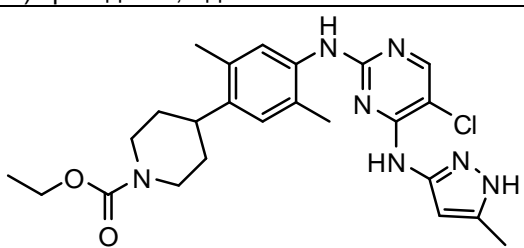
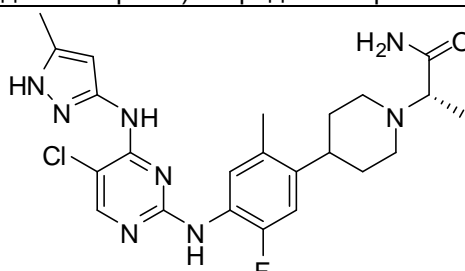
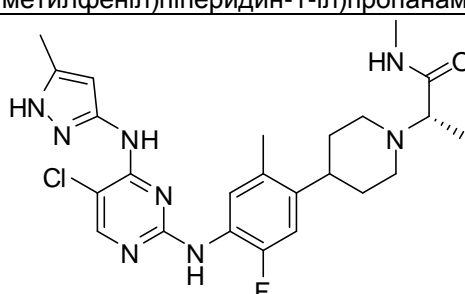
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
139	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)((2S,3R)-3-гідрокси-1-метилпіролідин-2-іл)метанон</p>	ESMS m/z 543,2 (M + H ⁺).	0,175
140	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1H-тетразол-1-іл)метанон</p>	ESMS m/z 512,2 (M + H ⁺).	0,139
141	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(2-метил-5-(трифторметил)оксазол-4-іл)метанон</p>	ESMS m/z 593,2 (M + H ⁺).	0,069
142	 <p>6-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-карбоніл)піперидин-2-он</p>	ESMS m/z 541,2 (M + H ⁺).	0,282

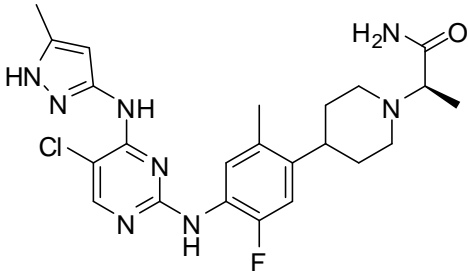
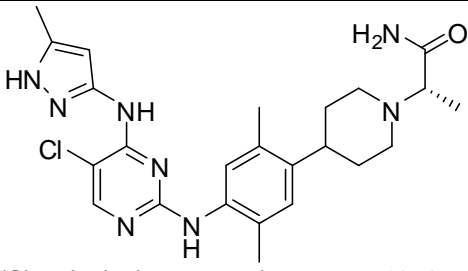
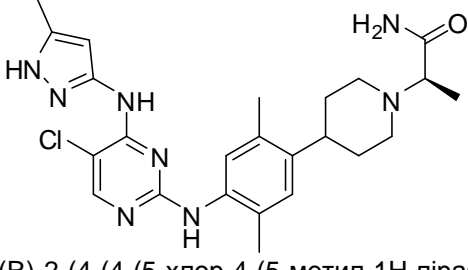
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
143	 <p>(S)-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(морфолін-3-іл)метанон</p>	ESMS m/z 529,2 (M + H ⁺).	0,071
144	 <p>5-хлор-N²-(2-метил-5-хлор-4-(1-(тетрагідро-1,1-діоксидо-3-тієніл)піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 550,1 (M + H ⁺).	0,007
145	 <p>5-хлор-N²-(2-фтор-5-метил-4-(1-(тетрагідро-1,1-діоксидо-3-тієніл)піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 534,2 (M + H ⁺).	0,018

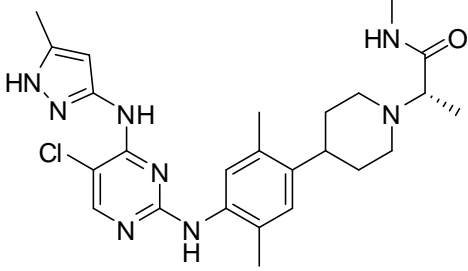
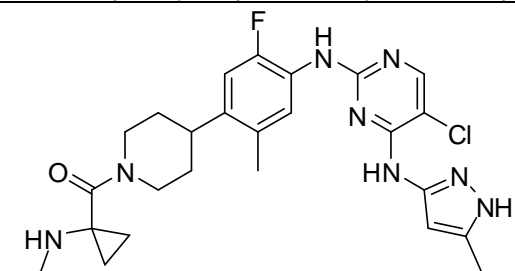
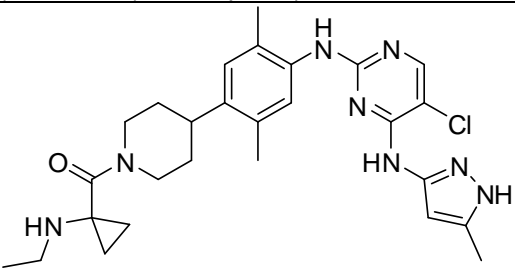
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
146	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-(тетрагідро-1,1-діоксидо-2H-тіопіран-4-іл))піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 544,2 (M + H ⁺).	0,258
147	 <p>5-хлор-N2-(2-хлор-5-метил-4-(1-(1,1-діоксидо-3-тіетаніл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 536,1 (M + H ⁺).	0,016
148	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(1,1-діоксидо-3-тіетаніл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 520,2 (M + H ⁺). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ + 1 drop D ₂ O) δ 8,02 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,28-4,22 (m, 2H), 4,12-4,07 (m, 2H), 3,22-3,18 (m, 1H), 2,95-2,92 (m, 2H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,71-1,55 (m, 4H).	0,018
149	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-(5-етилпіримідин-2-іл)піперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 522,2 (M + H ⁺).	0,955
150	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 414,1 (M + H ⁺).	0,025

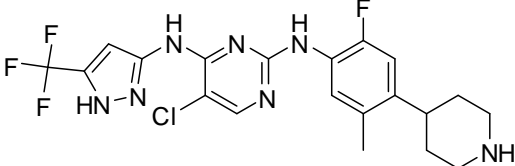
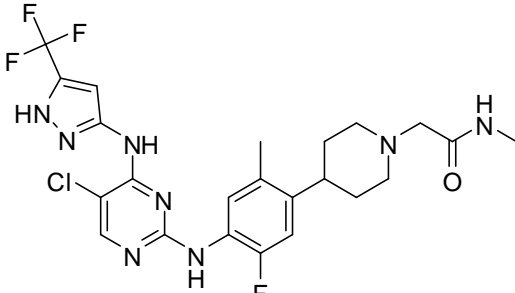
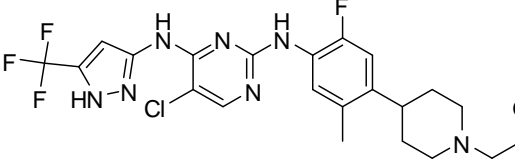
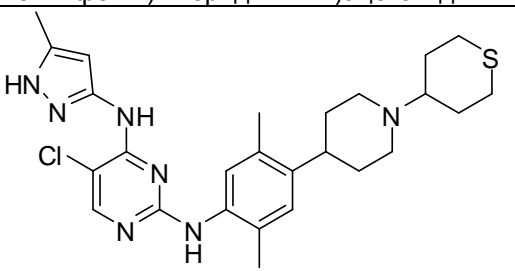
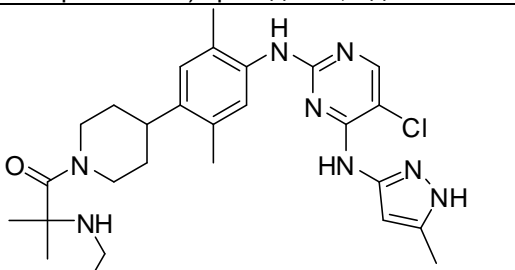
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
151	 <p>4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-2-он</p>	ESMS m/z 426,2 (M + H ⁺).	0,009
152	 <p>4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)тетрагідро-2Н-піран-2-он</p>	ESMS m/z 427,2 (M + H ⁺).	0,155
153	 <p>5-хлор-N²-(2-фтор-4-морфоліно-5-(трифторметил)феніл)-N⁴-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 472,1 (M + H ⁺).	0,091
154	 <p>5-Хлор-N²-[4-(1,1-діоксо-тетрагідро-1λ⁶-тіофен-3-іл)-2,5-диметил-феніл]-N⁴-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)-піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 447,1 (M + H ⁺).	0,012
155	 <p>1-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперазин-2-он</p>	ESMS m/z 427,2 (M + H ⁺).	1,65

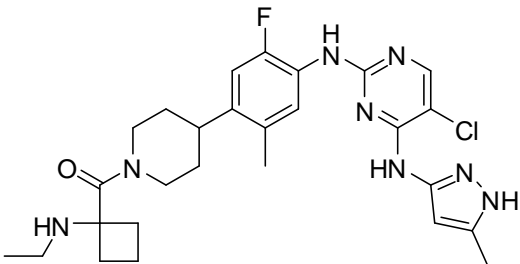
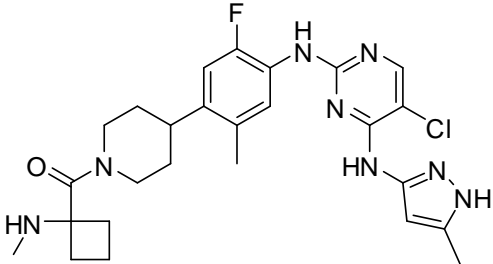
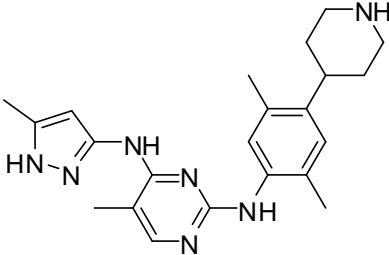
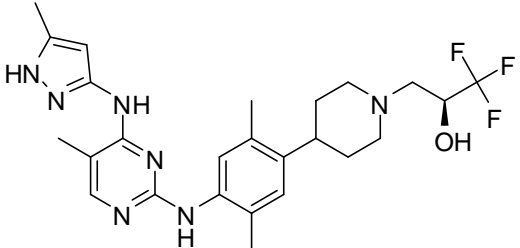
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
156	 <p>5-хлор-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-N2-(2-метил-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-5-(трифторметил)феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 481,2 (M + H ⁺)	0,040
157	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-5-(трифторметил)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 485,2 (M + H ⁺).	0,075
158	 <p>3-(5-хлор-2-(2,5-диметил-4-(піперидин-4-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)піридин-2(1H)-он</p>	ESMS m/z 425,2 (M + H ⁺).	0,062
159	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метилізоксазол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 431,2 (M + H ⁺).	0,073

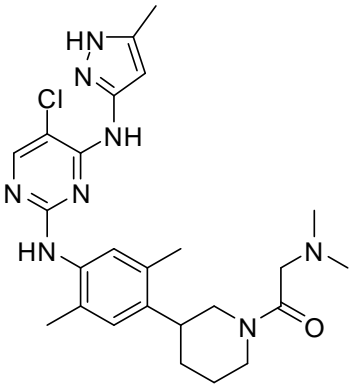
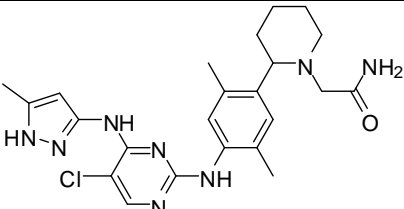
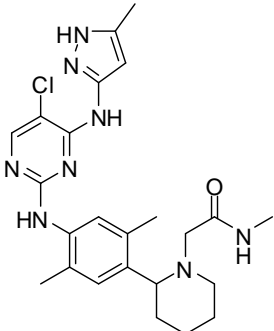
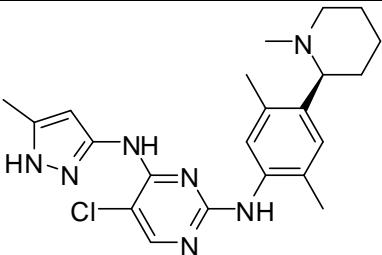
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
160	 <p>3-(5-хлор-2-(2,5-диметил-4-(піперидин-4-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)піридин-2(1H)-он</p>	ESMS m/z 425,2 (M + H ⁺).	
161	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 456,2 (M + H ⁺).	0,332
162	 <p>етил 4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-карбоксилат</p>	ESMS m/z 438,9 (M + H ⁺).	0,013
163	 <p>(S)-2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)пропанамід</p>	ESMS m/z 487,2 (M + H ⁺).	0,056
164	 <p>(S)-2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилпропанамід</p>	ESMS m/z 501,2 (M + H ⁺); ¹ H ЯМР (MeOD-d ₄) δ 8,25 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,25 (m, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,40 (d, 6H), 2,08 (m, 4H), 1,62 (m, 3H).	0,033

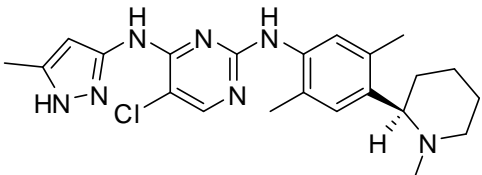
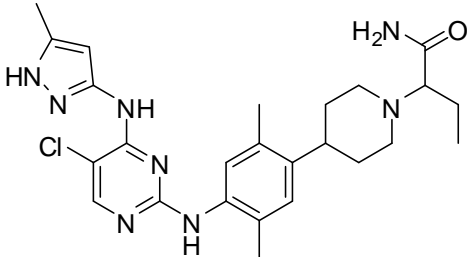
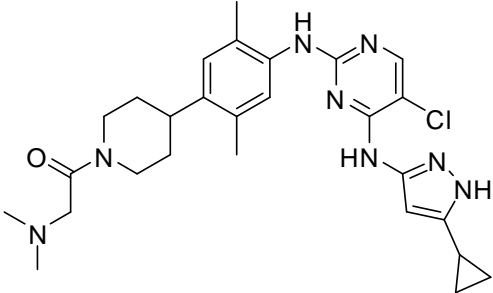
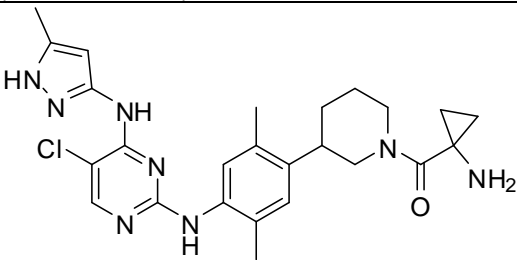
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
165	 <p>(R)-2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)пропанамід</p>	ESMS m/z 487,2 (M + H ⁺); ¹ H ЯМР (MeOD-d ₄) δ 8,22 (s, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,22 (m, 3H), 2,39 (d, 6H), 2,08 (m, 4H), 1,66 (d, 3H).	0,038
166	 <p>(S)-2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)пропанамід</p>	ESMS m/z 483,2 (M + H ⁺)	0,007
167	 <p>(R)-2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)пропанамід</p>	ESMS m/z 483,2 (M + H ⁺)	0,006

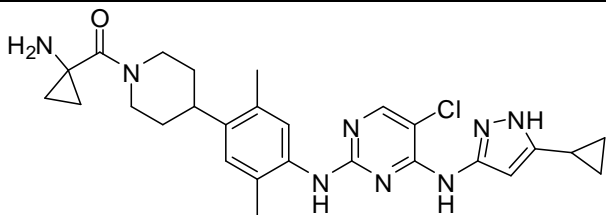
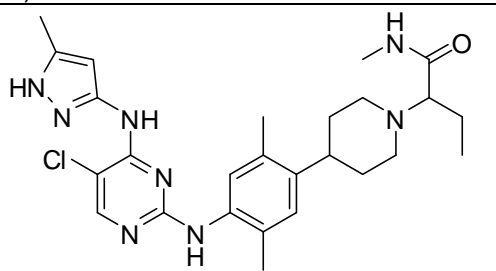
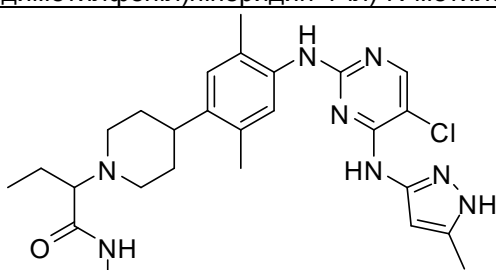
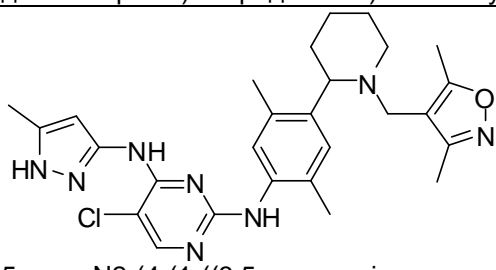
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
168	 <p>(S)-2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилпропанамід</p>	ESMS m/z 497,2 (M + H ⁺)	0,01
169	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1-(етиламіно)циклопропіл)метанон</p>	ESMS m/z 527,2 (M + H ⁺); ¹ H ЯМР (MeOD-d ₄) δ 8,24 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,52 (d, 2H), 3,26 (q, 2H), 3,18 (m, 3H), 2,40 (s, 6H), 1,91(d, 2 H), 1,71(m, 2H), 1,49 (m, 3H), 1,39 (t, 3H).	0,004
170	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)(1-(етиламіно)циклопропіл)метанон</p>	ESMS m/z 523,3 (M + H ⁺)	0,003

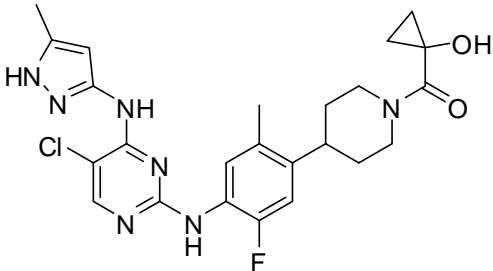
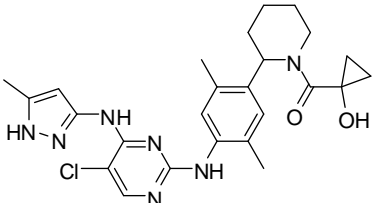
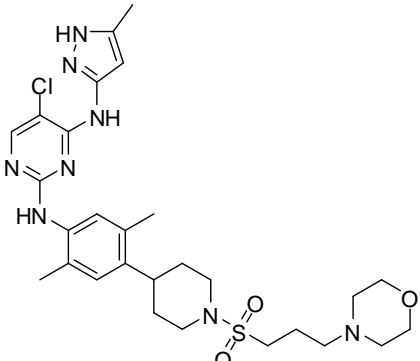
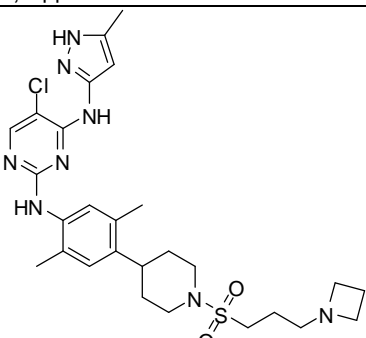
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
171	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-(трифторметил)-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 470,1 (M + H ⁺)	0,067
172	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-(трифторметил)-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилацетамід</p>	ESMS m/z 541,2 (M + H ⁺)	0,069
173	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-(трифторметил)-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)ацетамід</p>	ESMS m/z 527,2 (M + H ⁺)	0,049
174	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 512,2 (M + H ⁺)	0,008
175	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(етиламіно)-2-метилпропан-1-он</p>	ESMS m/z 525,3 (M + H ⁺)	0,005

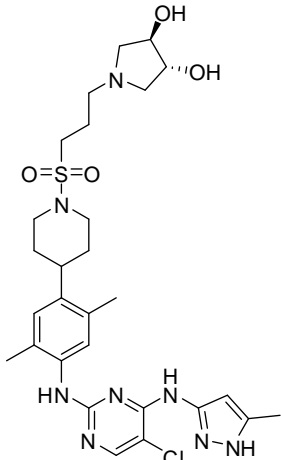
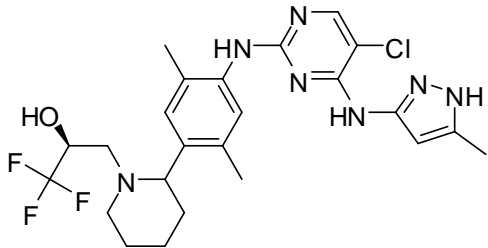
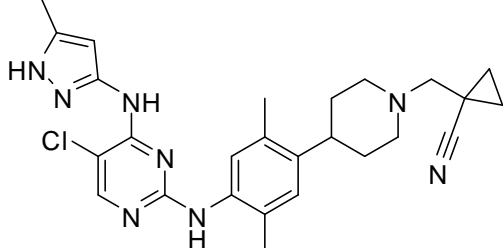
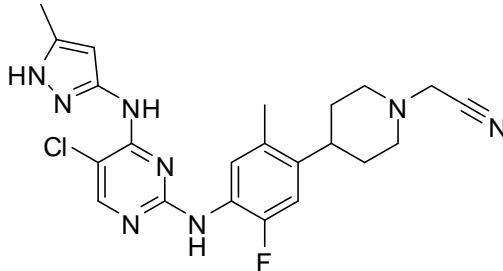
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
176	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1-(етиламіно)циклобутил)метанон</p>	ESMS m/z 541,3 (M + H ⁺)	0,084
177	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1-(метиламіно)циклобутил)метанон</p>	ESMS m/z 527,2 (M + H ⁺)	0,08
178	 <p>N2-(2,5-диметил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-5-метил-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 392,2 (M + H ⁺)	3,229
179	 <p>(S)-3-(4-(2,5-диметил-4-(5-метил-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)феніл)піперидин-1-іл)-1,1,1-трифторпропан-2-ол</p>	ESMS m/z 504,3 (M + H ⁺)	0,12

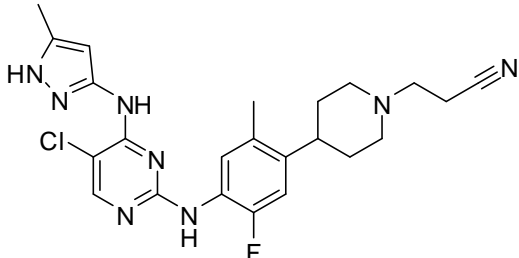
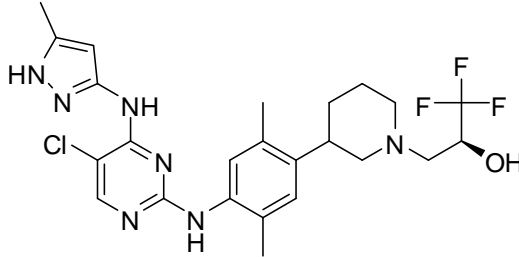
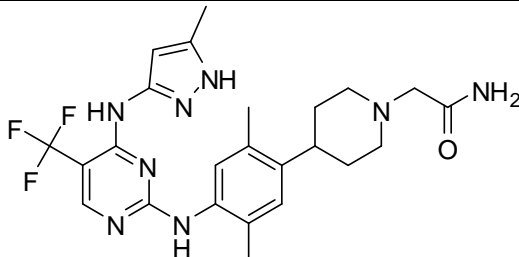
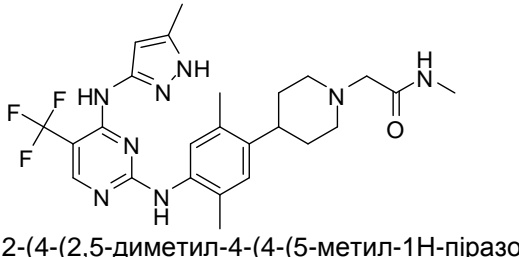
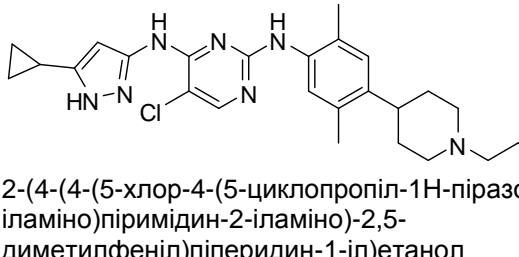
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
180	 <p>1-(3-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(диметиламіно)етанол</p>	ESMS m/z 497,2 (M + H ⁺)	0,025
181	 <p>2-(2-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)ацетамід</p>	ESMS m/z 469,2 (M + H ⁺)	0,024
182	 <p>2-(2-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилацетамід</p>	ESMS m/z 483,2 (M + H ⁺)	0,019
183	 <p>(S)-5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-метилпіперидин-2-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 426,2 (M + H ⁺)	

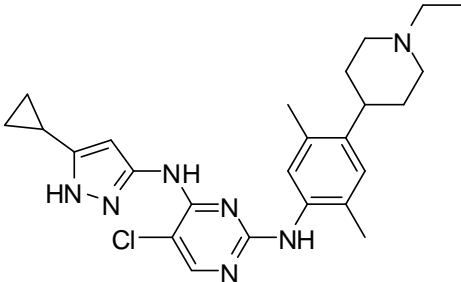
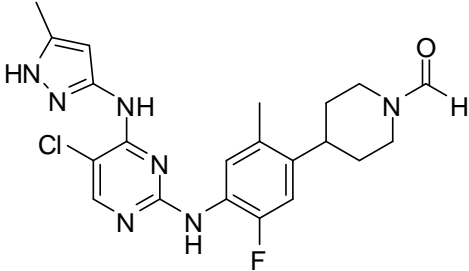
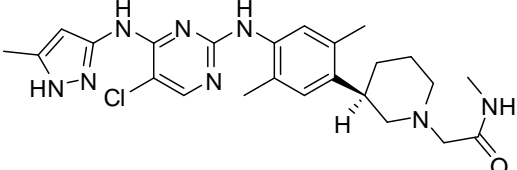
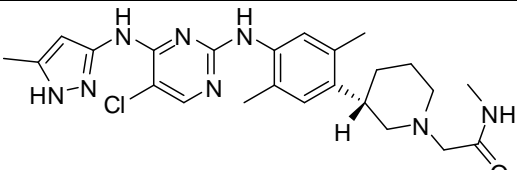
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
184	 <p>(R)-5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-метилпіперидин-2-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 426,2 (M + H ⁺)	
185	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)бутанамід</p>	ESMS m/z 497,2 (M + H ⁺)	0,009
186	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(диметиламіно)етанон</p>	ESMS m/z 523,3 (M + H ⁺)	0,012
187	 <p>(1-аміноциклопропіл)(3-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)метанон</p>	ESMS m/z 495,2 (M + H ⁺)	0,095

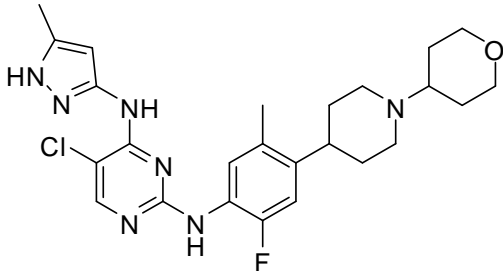
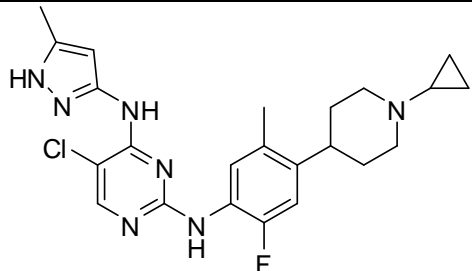
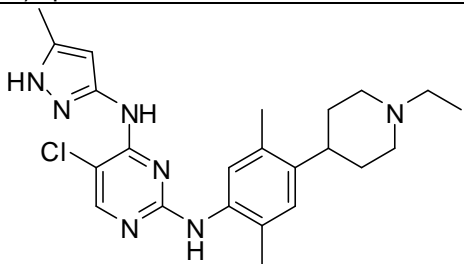
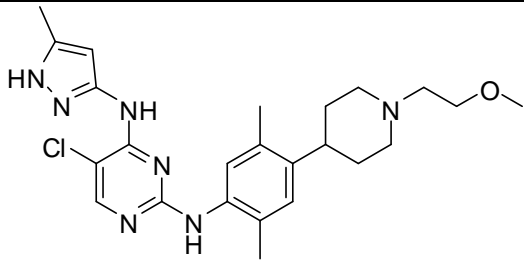
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
188	 <p>(1-аміноциклопропіл)(4-(4-(5-хлор-4-(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)метанон</p>	ESMS m/z 521,2 (M + H ⁺)	0,019
189	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилбутанамід</p>	ESMS m/z 511,3 (M + H ⁺)	0,007
190	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-N-етилбутанамід</p>	ESMS m/z 525,3 (M + H ⁺)	0,007
191	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-((3,5-диметилізоксазол-4-іл)метил)піперидин-2-іл)-2,5-диметилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 521,2 (M + H ⁺)	0,113

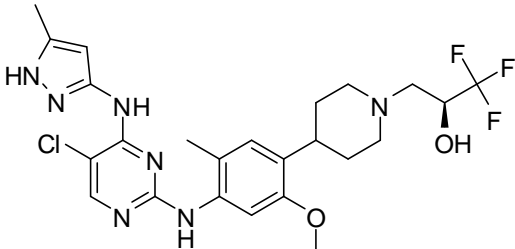
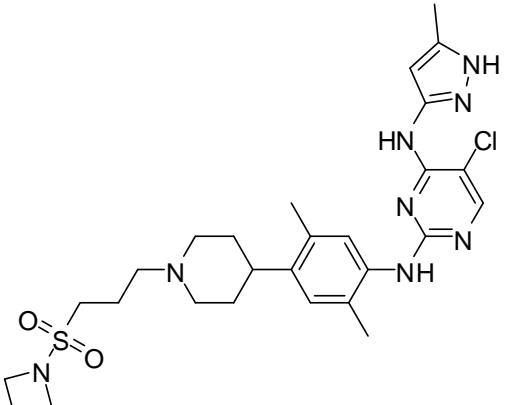
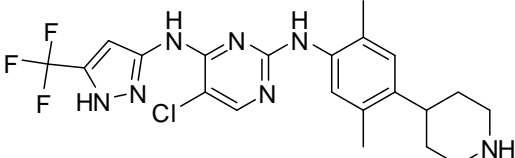
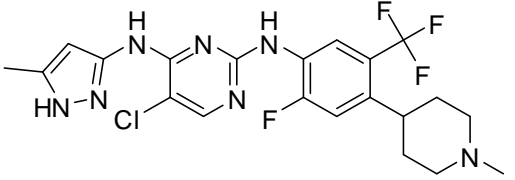
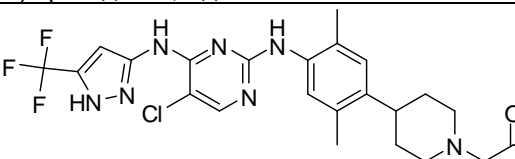
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
192	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1-гідроксициклопропіл)метанон</p>	ESMS m/z 500,2 (M + H ⁺)	0,021
193	 <p>(2-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)(1-гідроксициклопропіл)метанон</p>	ESMS m/z 496,2 (M + H ⁺)	0,076
194	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-(3-морфолінопропілсульфоніл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 603,3 (M + H ⁺)	0,013
195	 <p>N2-(4-(1-(3-(азетидин-1-іл)пропіл-сульфоніл)піперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)-5-хлор-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 573,2 (M + H ⁺)	0,027

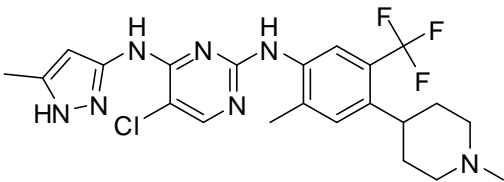
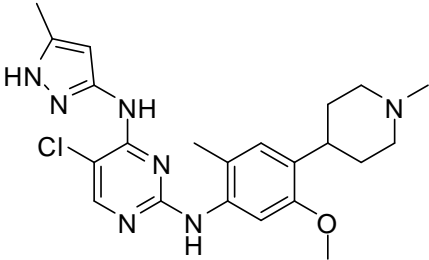
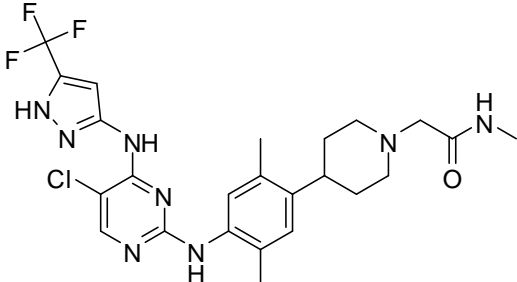
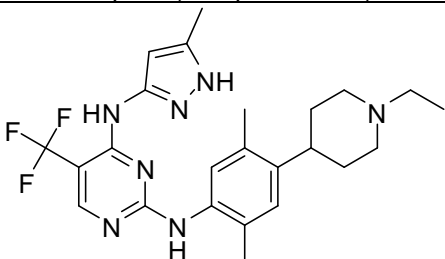
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
196	 <p>(3R,4R)-1-(3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-ісульфоніл)пропіл)піролідин-3,4-діол</p>	ESMS m/z 619,3 (M + H ⁺)	0,37
197	 <p>(2S)-3-(2-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-1,1,1-трифторпропан-2-ол</p>	ESMS m/z 524,2 (M + H ⁺)	0,21
198	 <p>1-((4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)метил)циклопропанкарбонітрил</p>	ESMS m/z 491,2 (M + H ⁺)	0,022
199	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)ацетонітрил</p>	ESMS m/z 455,2 (M + H ⁺)	0,077

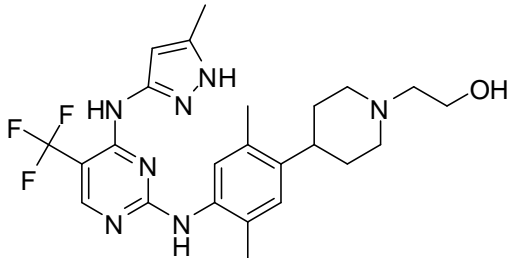
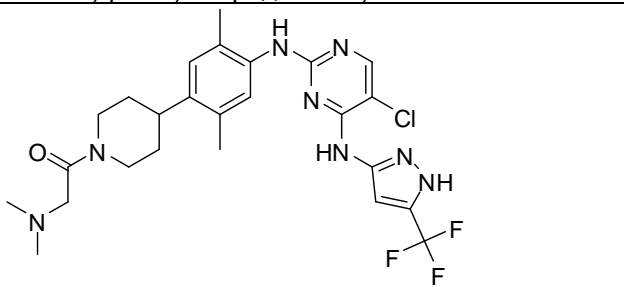
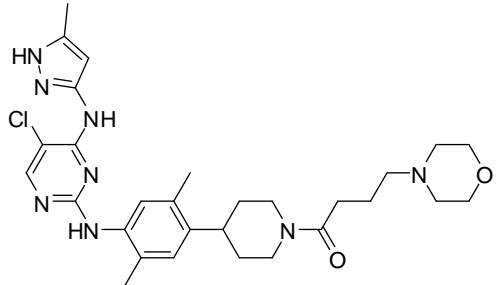
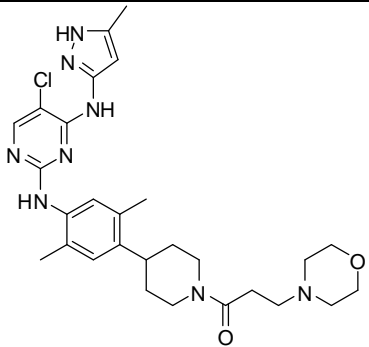
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
200	 <p>3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)пропаннітрил</p>	ESMS m/z 469,2 (M + H ⁺)	0,036
201	 <p>(2S)-3-(3-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-1,1,1-трифторпропан-2-ол</p>	ESMS m/z 524,2 (M + H ⁺)	0,046
202	 <p>2-(4-(2,5-диметил-4-(4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)-5-(трифторметил)-піримідин-2-іламіно)феніл)піперидин-1-іл)ацетамід</p>	ESMS m/z 503,2 (M + H ⁺); ¹ H ЯМР (MeOD-d ₄) δ 8,23 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,75 (d, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (m, 4H).	0,02
203	 <p>2-(4-(2,5-диметил-4-(4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)-5-(трифторметил)-піримідин-2-іламіно)феніл)піперидин-1-іл)-N-метилацетамід</p>	ESMS m/z 517,3 (M + H ⁺)	0,015
204	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)етанол</p>	ESMS m/z 482,2 (M + H ⁺)	0,016

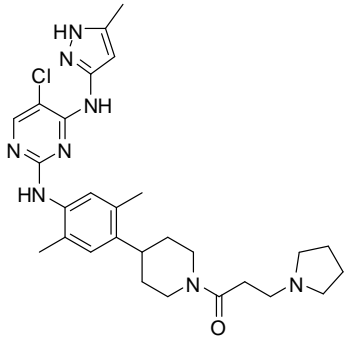
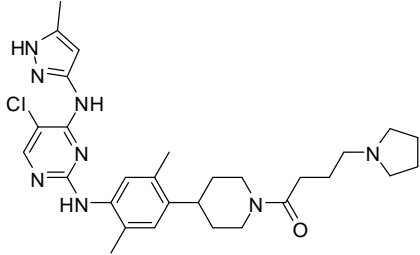
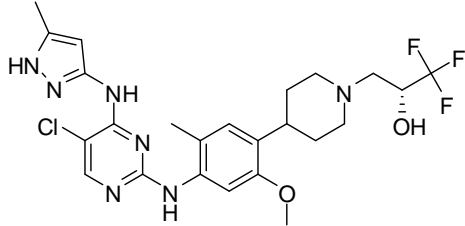
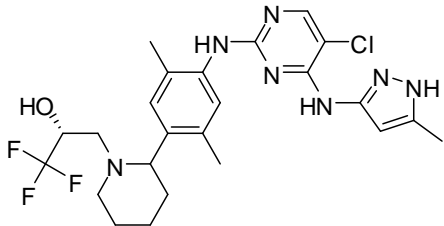
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
205	 <p>5-хлор-N4-(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)-N2-(4-(1-етилпіперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 466,2 (M + H ⁺)	0,019
206	 <p>4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-карбальдегід</p>	ESMS m/z 444,2 (M + H ⁺)	0,03
207	 <p>(R)-2-(3-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилацетамід</p>	ESMS m/z 483,2 (M + H ⁺)	0,026
208	 <p>(S)-2-(3-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилацетамід</p>	ESMS m/z 483,2 (M + H ⁺)	0,01

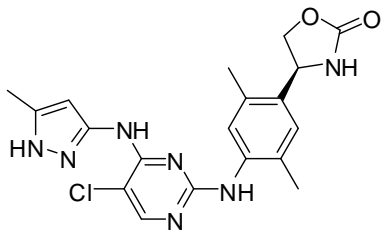
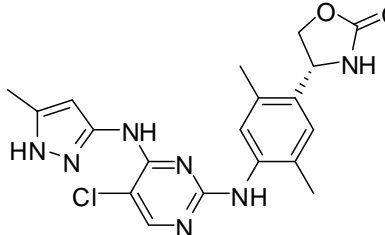
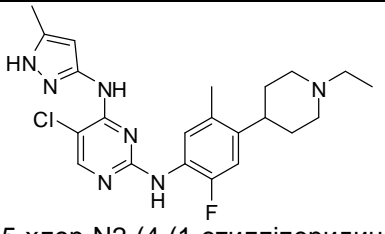
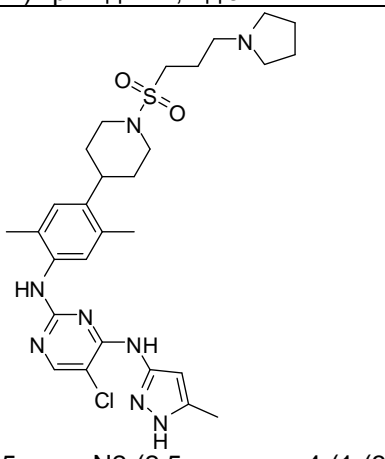
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
209	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 500,2 (M + H ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ 12,08 (br, 1H), 9,58 (br, 1H), 8,65 (d, J = 28,4 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 6,08 (br, 1H), 3,89 (dd, J = 10,8, 3,6 Гц, 2H), 3,28 (t, J = 10,4 Гц, 2H), 2,99 (d, J = 10,8 Гц, 2H), 2,64-2,43 (m, 2H), 2,24-2,15 (m, 8H), 1,71-1,40 (m, 8H)	0,027
210	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-циклопропілпіперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 456,2 (M + H ⁺)	0,032
211	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-етилпіперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 440,2 (M + H ⁺)	0,009
212	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-(2-метоксиетил)-піперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 470,2 (M + H ⁺)	0,013

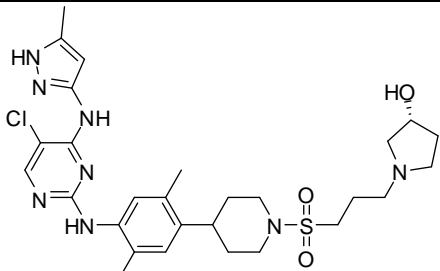
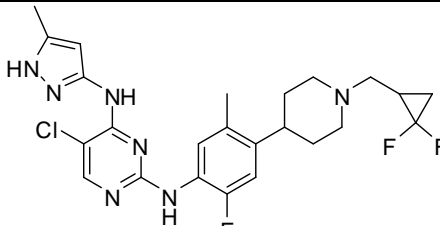
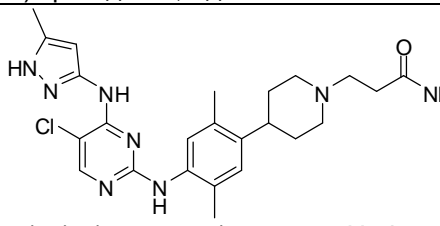
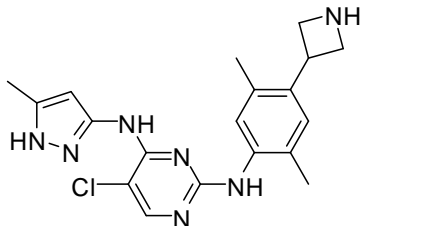
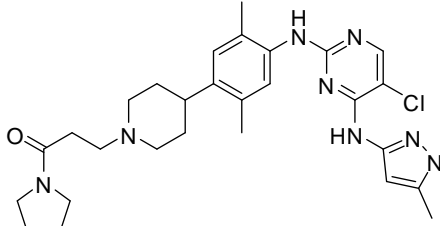
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
213	 <p>(S)-3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2-метокси-5-метилфеніл)піперидин-1-іл)-1,1,1-трифторпропан-2-ол</p>	ESMS m/z 540,2 (M + H ⁺)	0,012
214	 <p>N2-(4-(1-(3-(азетидин-1-ілсульфоніл)-пропіл)піперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)-5-хлор-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 573,2 (M + H ⁺)	0,04
215	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-(трифторметил)-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 466,2 (M + H ⁺)	0,047
216	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-4-(1-метилпіперидин-4-іл)-5-(трифторметил)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 484,2 (M + H ⁺)	0,047
217	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-(трифторметил)-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)ацетамід</p>	ESMS m/z 523,2 (M + H ⁺)	0,034

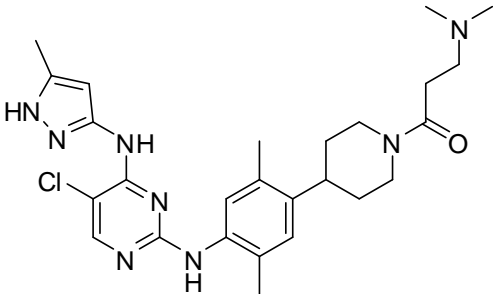
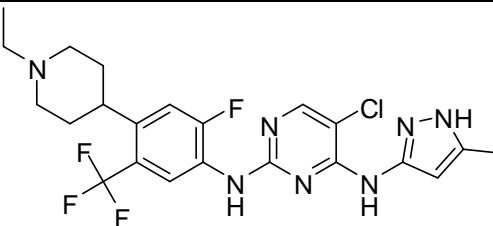
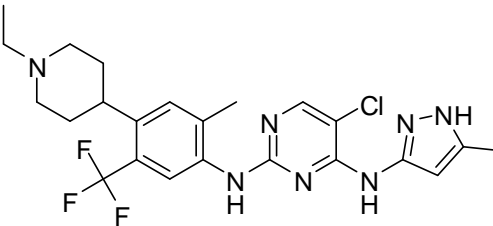
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
218	 <p>5-хлор-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-N2-(2-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)-5-(трифторметил)феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 480,2 (M + H ⁺)	0,026
219	 <p>5-хлор-N2-(5-метокси-2-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 442,2 (M + H ⁺)	0,009
220	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-(трифторметил)-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилацетамід</p>	ESMS m/z 537,2 (M + H ⁺)	0,037
221	 <p>N2-(4-(1-етилпіперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-5-(трифторметил)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 474,3 (M + H ⁺)	0,034

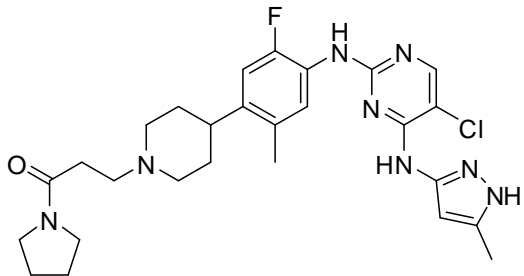
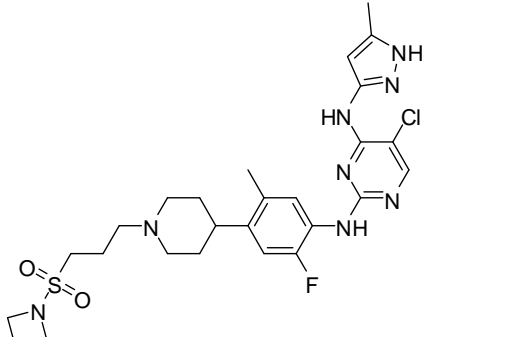
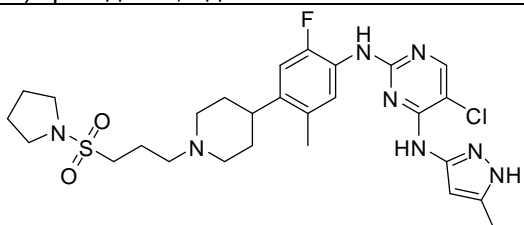
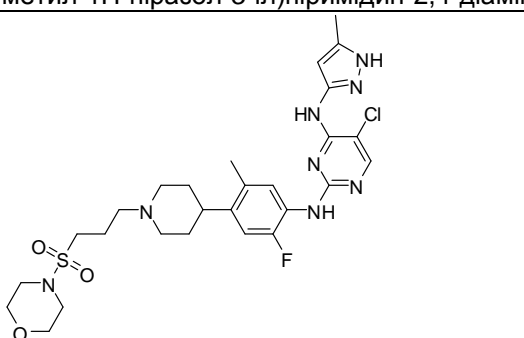
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
222	 <p>2-(4-(2,5-диметил-4-(4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іламіно)феніл)піперидин-1-іл)етанол</p>	ESMS m/z 490,2 (M + H ⁺)	0,038
223	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-(трифторметил)-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(диметиламіно)етанол</p>	ESMS m/z 551,2 (M + H ⁺)	0,036
224	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-4-морфолінобутан-1-он</p>	ESMS m/z 567,3 (M + H ⁺)	0,02
225	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-3-морфолінопропан-1-он</p>	ESMS m/z 553,3 (M + H ⁺)	0,017

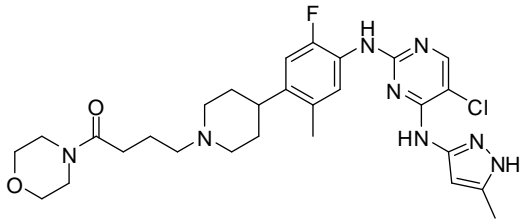
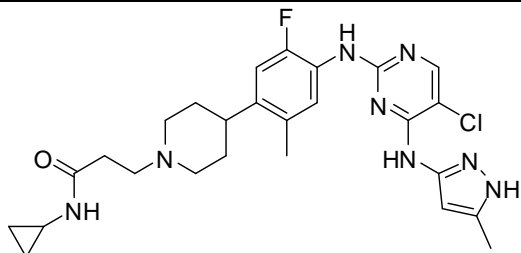
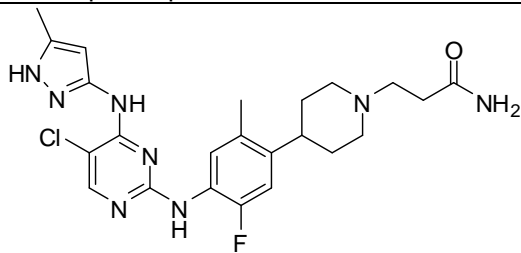
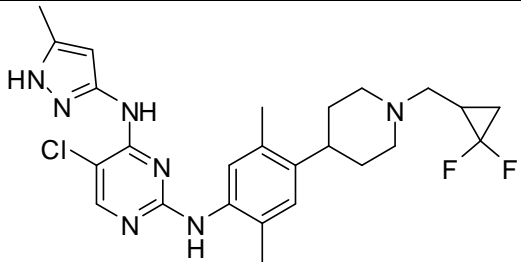
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
226	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-3-(піролідин-1-іл)пропан-1-он</p>	ESMS m/z 537,3 (M + H ⁺)	0,061
227	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-4-(піролідин-1-іл)бутан-1-он</p>	ESMS m/z 551,3 (M + H ⁺)	0,123
228	 <p>(R)-3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2-метокси-5-метилфеніл)піперидин-1-іл)-1,1,1-трифторпропан-2-ол</p>	ESMS m/z 540,2 (M + H ⁺)	0,023
229	 <p>(2R)-3-(2-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-1,1,1-трифторпропан-2-ол</p>	ESMS m/z 524,2 (M + H ⁺)	0,211

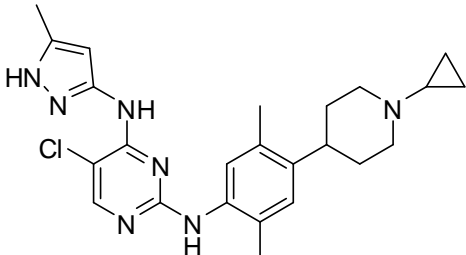
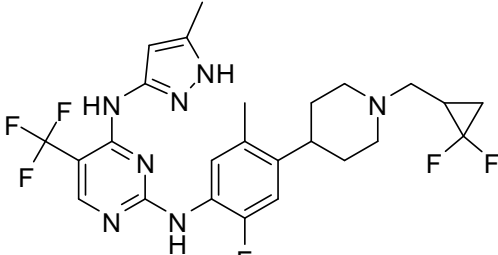
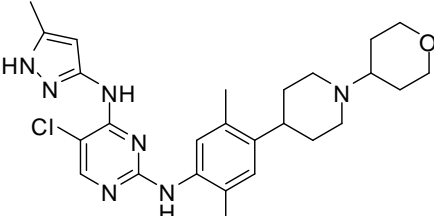
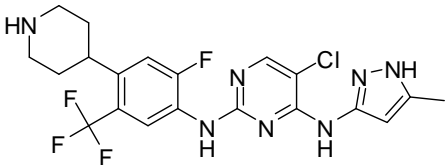
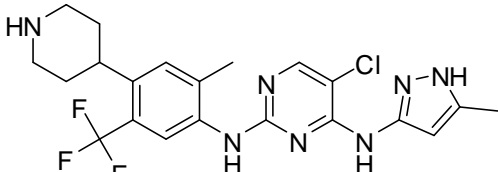
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
230	 <p>(S)-4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)оксазолідин-2-он</p>	ESMS m/z 414,1 (M + H ⁺)	0,04
231	 <p>(R)-4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)оксазолідин-2-он</p>	ESMS m/z 414,1 (M + H ⁺)	0,05
232	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 444,2 (M + H ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ 8,01 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,22 (s, 1H), 2,97 (d, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,34 (q, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,98 (t, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,01 (t, 3H).	0,020
233	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-(3-(піролідин-1-іл)пропілсульфоніл)-піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 587,3 (M + H ⁺)	0,054

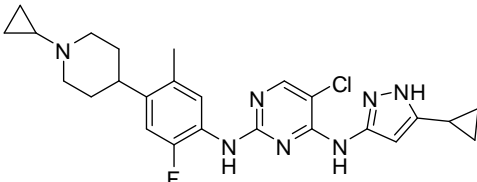
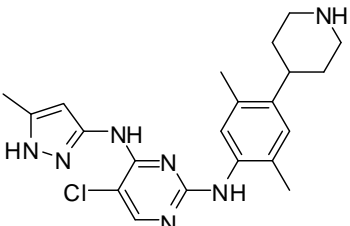
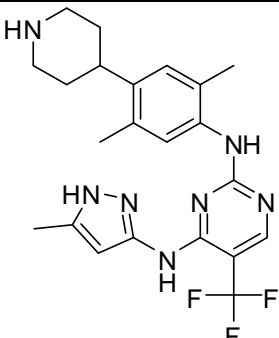
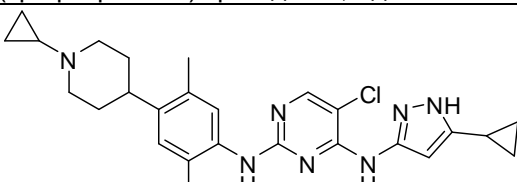
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
234	 <p>(R)-1-(3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-ілсульфоніл)пропіл)піролідин-3-ол</p>	ESMS m/z 603,3 (M + H ⁺)	0,073
235	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-((2,2-дифторциклопропіл)метил)піперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 506,2 (M + H ⁺)	0,063
236	 <p>3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)пропанамід</p>	ESMS m/z 483,2 (M + H ⁺)	0,059
237	 <p>N2-(4-(азетидин-3-іл)-2,5-диметилфеніл)-5-хлор-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 384,2 (M + H ⁺)	0,41
238	 <p>3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-1-(піролідин-1-іл)пропан-1-он</p>	ESMS m/z 537,3 (M + H ⁺)	0,039

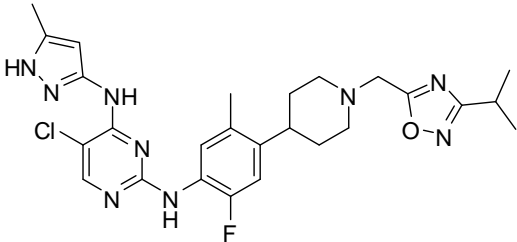
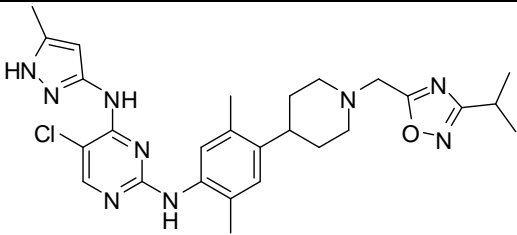
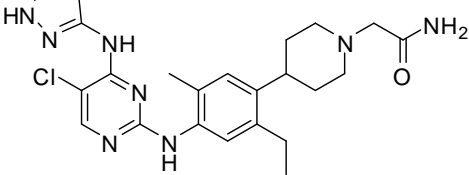
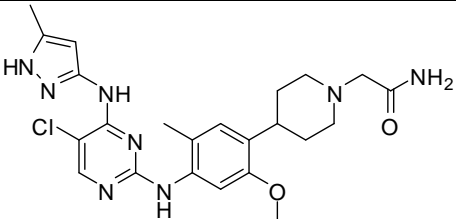
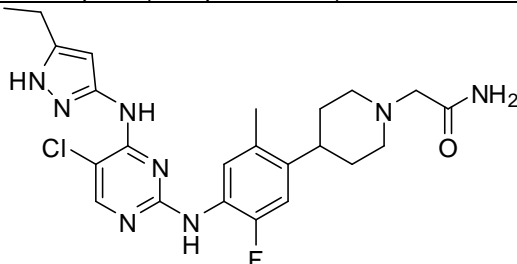
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
239	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-3-(диметиламіно)пропан-1-он</p>	ESMS m/z 511,3 (M + H ⁺)	0,073
240	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-фтор-5-(трифторметил)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 498,2 (M + H ⁺)	0,102
241	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-метил-5-(трифторметил)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 494,2 (M + H ⁺)	0,068

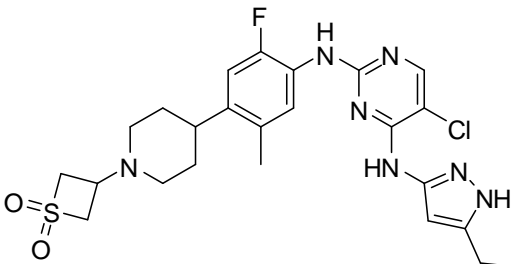
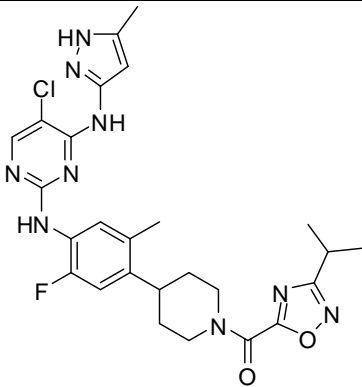
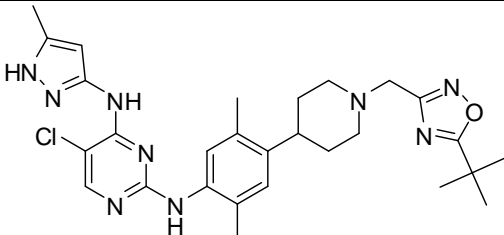
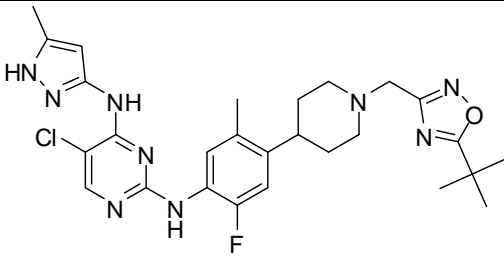
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
242	 <p>3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-1-(піролідин-1-іл)пропан-1-он</p>	ESMS m/z 541,3 (M + H ⁺)	0,06
243	 <p>N2-(4-(1-(3-(азетидин-1-ілсульфоніл)пропіл)піперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-5-хлор-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 577,2 (M + H ⁺)	0,076
244	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(3-(піролідин-1-ілсульфоніл)пропіл)-піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 591,2 (M + H ⁺)	0,084
245	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(3-(морфоліносульфоніл)пропіл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 607,2 (M + H ⁺)	0,077

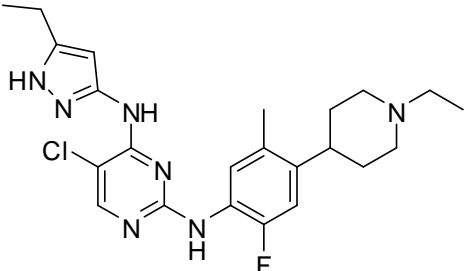
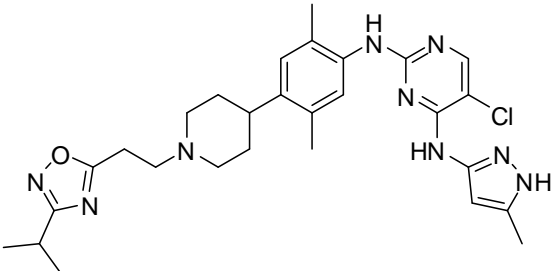
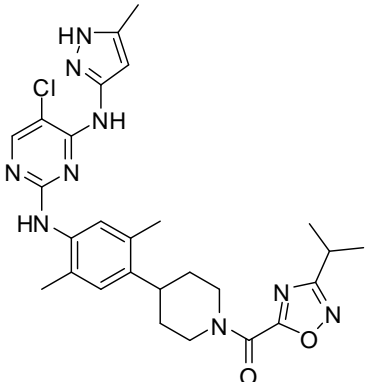
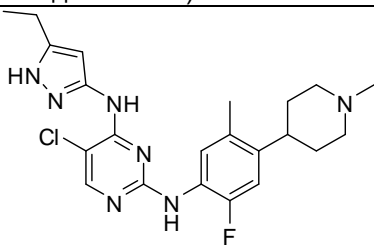
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
246	 <p>4-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-1-морфолінобутан-1-он</p>	ESMS m/z 571,3 (M + H ⁺)	0,058
247	 <p>3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-N-циклопропілпропанамід</p>	ESMS m/z 527,2 (M + H ⁺)	0,062
248	 <p>3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)пропанамід</p>	ESMS m/z 487,2 (M + H ⁺)	0,14
249	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-((2,2-дифтор-циклопропіл)метил)піперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 502,2 (M + H ⁺)	0,032

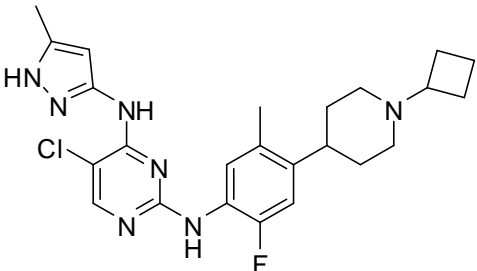
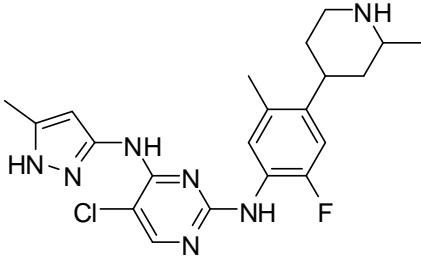
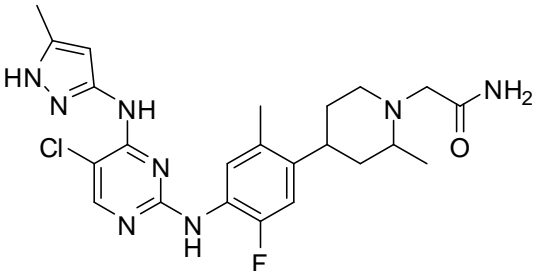
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
250	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-циклопропілпіперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 452,2 (M + H ⁺)	0,025
251	 <p>N2-(4-(1-((2,2-дифторциклопропіл)-метил)піперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-5-(трифторметил)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 540,2 (M + H ⁺)	0,052
252	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 496,3 (M + H ⁺)	0,014
253	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-4-(піперидин-4-іл)-5-(трифторметил)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 470,1 (M + H ⁺)	0,075
254	 <p>5-хлор-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-N2-(2-метил-4-(піперидин-4-іл)-5-(трифторметил)феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 466,2 (M + H ⁺)	0,07

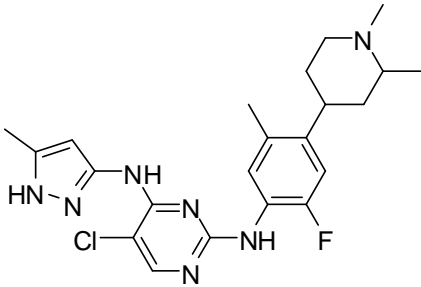
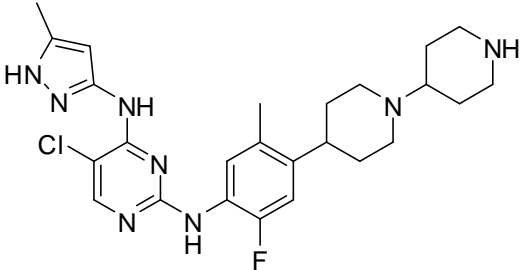
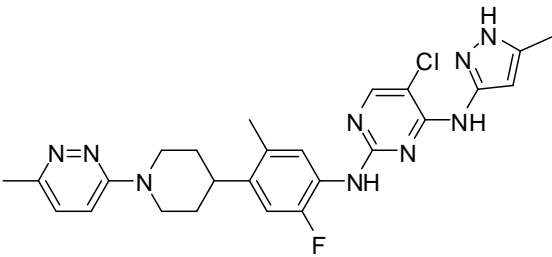
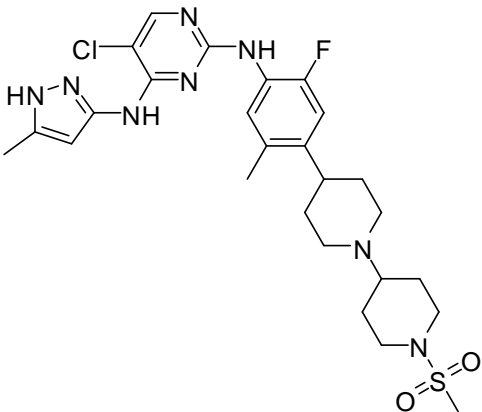
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
255	 <p>5-хлор-N4-(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)-N2-(4-(1-циклопропілпіперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 482,2 (M + H ⁺)	0,228
256	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 412,2 (M + H ⁺)	0,044
257	 <p>N2-(2,5-диметил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-5-(трифторметил)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 446,2 (M + H ⁺)	0,064
258	 <p>5-хлор-N4-(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)-N2-(4-(1-циклопропілпіперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 478,2 (M + H ⁺)	0,026

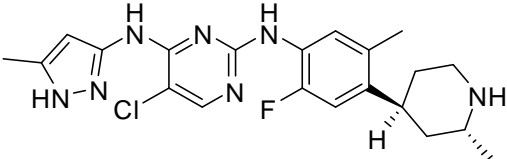
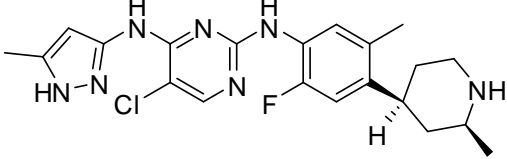
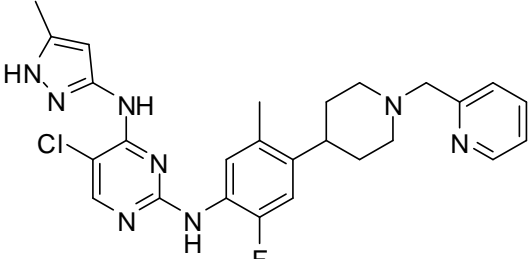
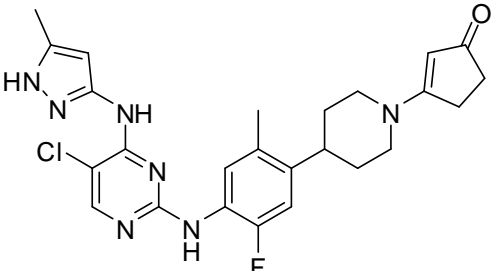
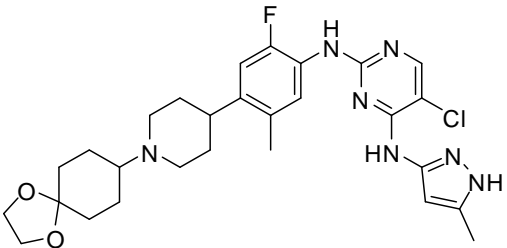
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
259	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-4-(1-((3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)піперидин-4-іл)-5-метилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 540,2 (M + H ⁺)	0,064
260	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-((3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)піперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 536,3 (M + H ⁺)	0,018
261	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2-етил-5-метилфеніл)піперидин-1-іл)ацетамід</p>	ESMS m/z 483,2 (M + H ⁺)	0,027
262	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2-метокси-5-метилфеніл)піперидин-1-іл)ацетамід</p>	ESMS m/z 485,2 (M + H ⁺)	0,019
263	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-етил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)ацетамід</p>	ESMS m/z 487,2 (M + H ⁺)	0,033

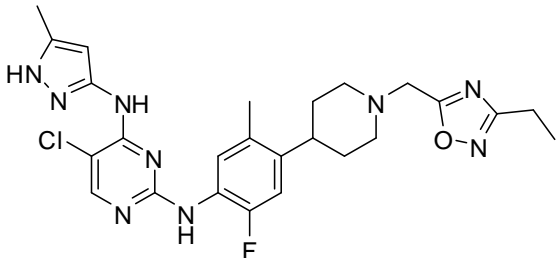
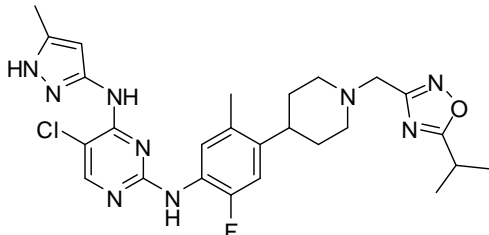
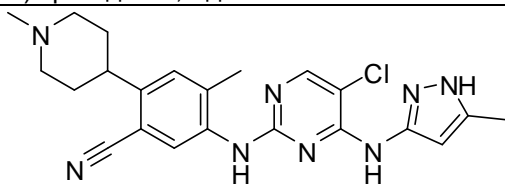
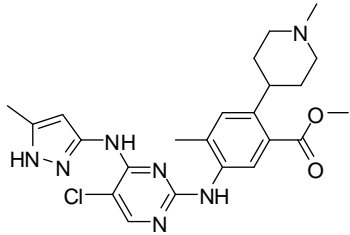
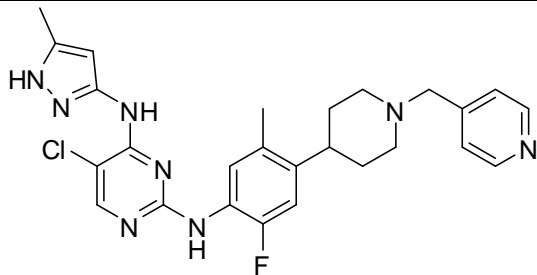
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
264	 <p>5-Хлор-N2-{4-[1-(1,1-діоксо-1,6-тіетан-3-іл)-піперидин-4-іл]-2-фтор-5-метил-феніл}-N4-(5-етил-1H-піразол-3-іл)-піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 534,2 (M + H ⁺)	0,021
265	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метанон</p>	ESMS m/z 554,2 (M + H ⁺); ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,67 (br s, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,98 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,34 (dt, J = 2,0, 2,8 Гц, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,62 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,76 (2 H)	0,091
266	 <p>N2-(4-(1-((5-трет-бутил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метил)піперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)-5-хлор-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 550,3 (M + H ⁺)	0,025
267	 <p>N2-(4-(1-((5-трет-бутил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метил)піперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-5-хлор-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 554,3 (M + H ⁺)	0,077

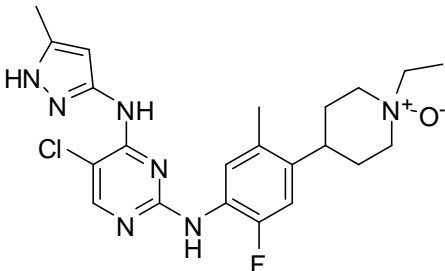
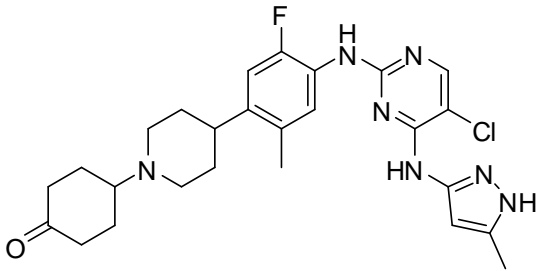
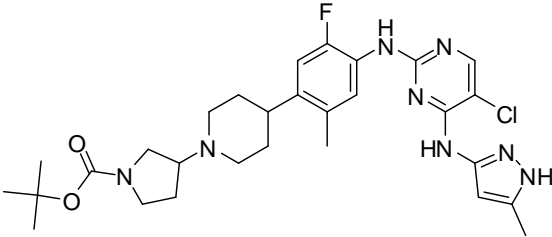
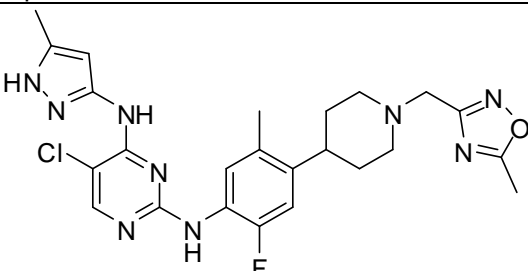
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
268	 <p>5-хлор-N4-(5-етил-1H-піразол-3-іл)-N2-(4-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 458,2 (M + H ⁺)	0,022
269	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-(2-(3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)піперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 550,3 (M + H ⁺)	0,039
270	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)(3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метанон</p>	ESMS m/z 550,2 (M + H ⁺)	0,018
271	 <p>5-хлор-N4-(5-етил-1H-піразол-3-іл)-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 444,2 (M + H ⁺)	0,013

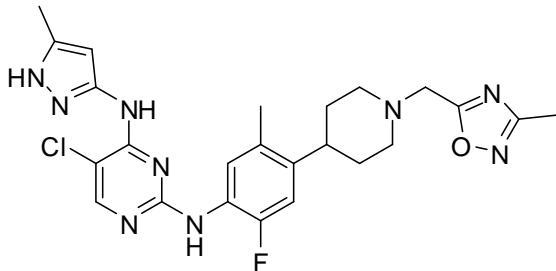
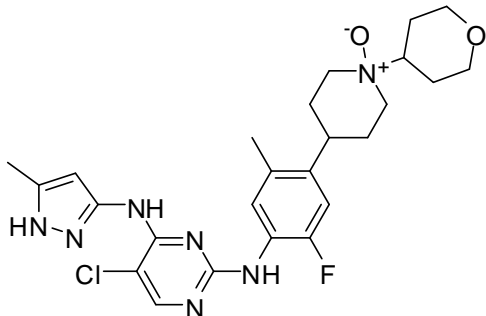
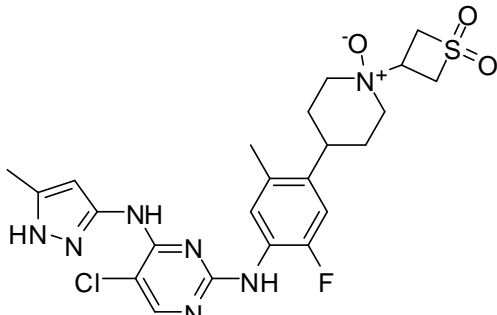
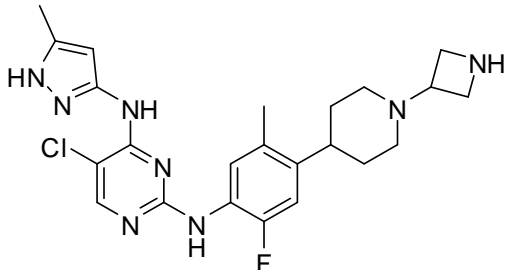
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
272	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-циклобутилпіперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 470,2 (M + H ⁺)	0,050
273	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(2-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 430,2 (M + H ⁺)	0,018
274	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)-2-метилпіперидин-1-іл)ацетамід</p>	ESMS m/z 487,2 (M + H ⁺)	0,006

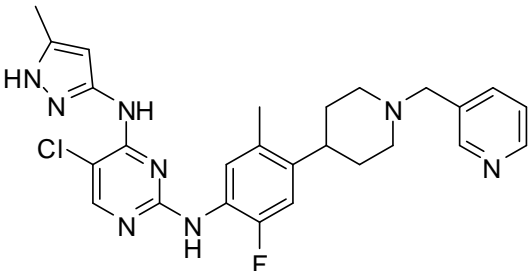
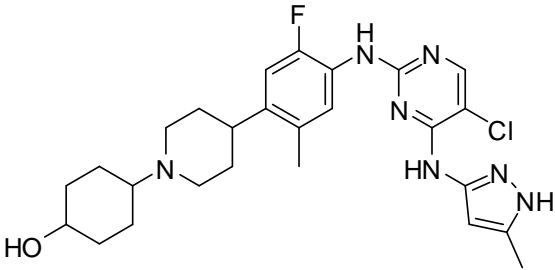
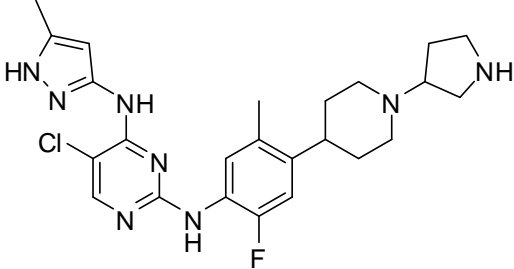
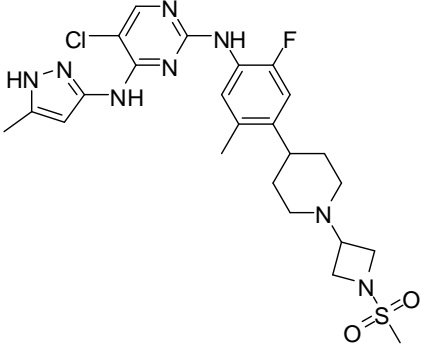
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
275	 <p>5-хлор-N2-(4-(1,2-диметилпіперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 444,2 (M + H ⁺)	0,009
276	 <p>N2-(4-(1,4'-біпіперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-5-хлор-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 499,2 (M + H ⁺)	0,437
277	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(6-метилпіридазин-3-іл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 508,2 (M + H ⁺)	0,097
278	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1'-(метилсульфоніл)-1,4'-біпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 577,2 (M + H ⁺)	0,009

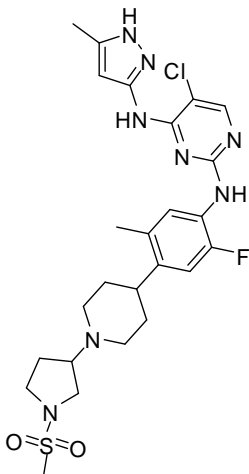
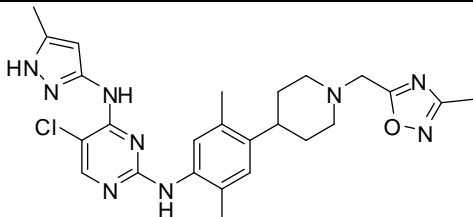
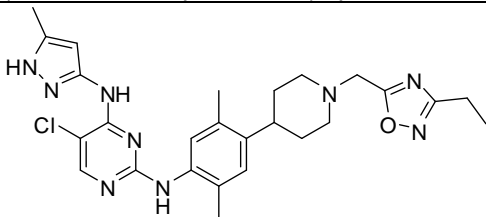
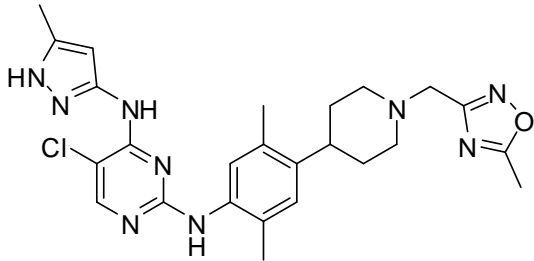
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
279	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-((транс)-2-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 430,2 (M + H ⁺)	0,064
280	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-((цис)-2-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 430,2 (M + H ⁺)	0,163
281	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 507,2 (M + H ⁺)	0,087
282	 <p>3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)циклопент-2-енон</p>	ESMS m/z 496,2 (M + H ⁺); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,97 (br s, 1H), 9,83 (br s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,30 (br s, 1H), 4,71 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 4,04 (t, J = 12,4 Гц, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,59-2,40 (m, 4H)	0,048
283	 <p>N2-(4-(1-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-іл)піперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-5-хлор-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 556,3 (M + H ⁺)	0,016

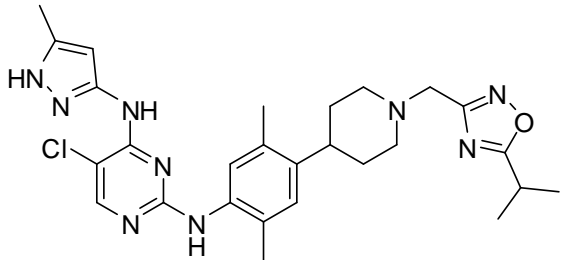
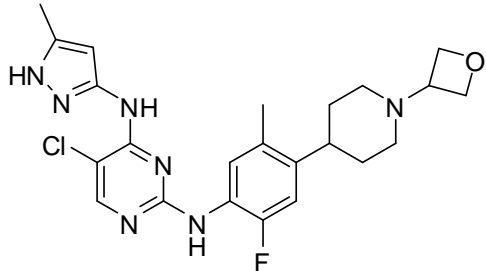
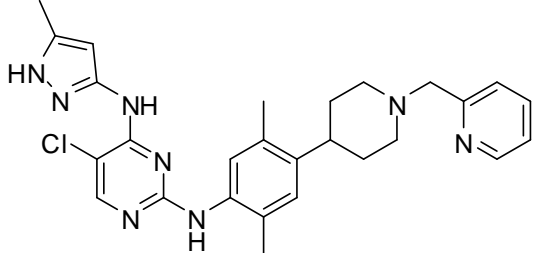
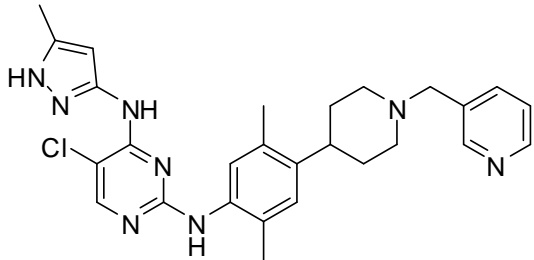
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
284	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-((3-етил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)піперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 526,2 (M + H ⁺)	0,033
285	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-4-(1-((5-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метил)піперидин-4-іл)-5-метилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 540,2 (M + H ⁺)	0,068
286	 <p>5-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-4-метил-2-(1-метилпіперидин-4-іл)бензонітрил</p>	ESMS m/z 437,2 (M + H ⁺)	0,037
287	 <p>метил 5-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-4-метил-2-(1-метилпіперидин-4-іл)бензоат</p>	ESMS m/z 470,2 (M + H ⁺)	0,027
288	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(піридин-4-ілметил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 507,2 (M + H ⁺)	0,093

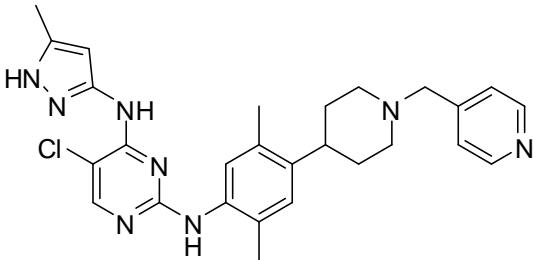
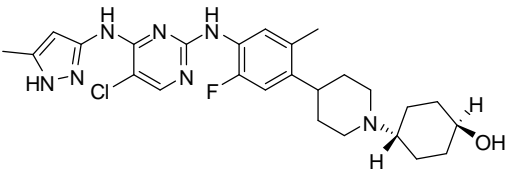
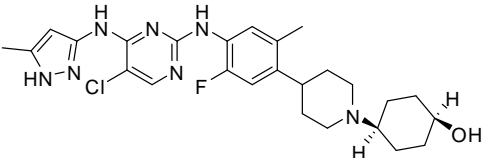
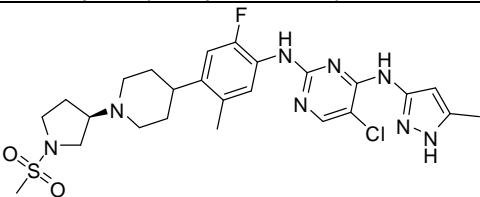
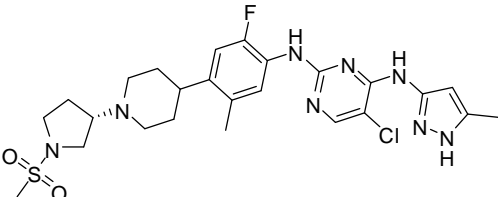
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
289	 <p>4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)-1-етилпіперидин 1-оксид</p>	ESMS m/z 460,2 (M + H ⁺); ¹ H ЯМР (MeOD-d ₄) δ 7,91 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,28 (m, 4H), 2,91 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,83 (s, 2H), 1,64 (d, 2H), 1,31 (t, 3H).	0,37
290	 <p>4-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)циклогексанон</p>	ESMS m/z 512,2 (M + H ⁺)	0,023
291	 <p>трет-бутил 3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)піролідин-1-карбоксилат</p>	ESMS m/z 585,3 (M + H ⁺)	0,067
292	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-((5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метил)-піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 512,2 (M + H ⁺)	0,023

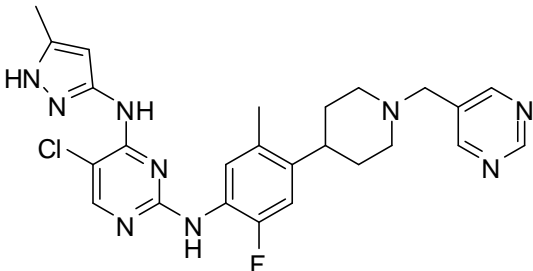
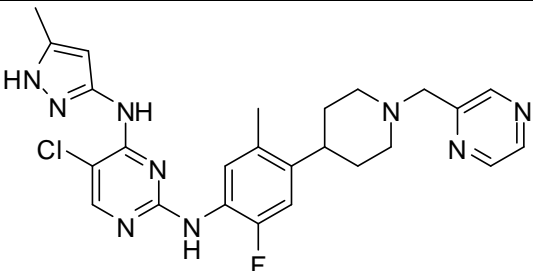
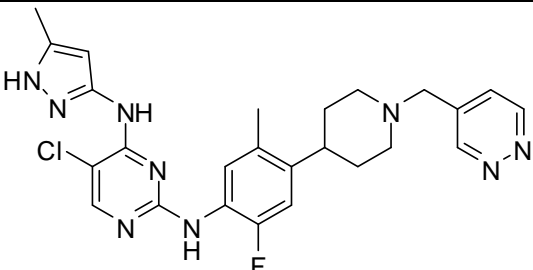
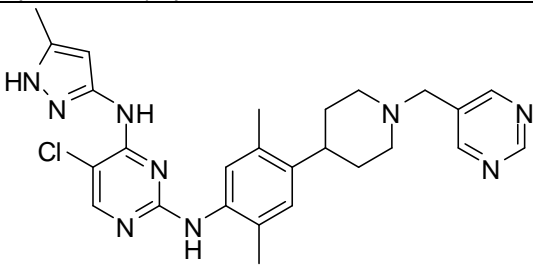
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
293	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-((3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 512,2 (M + H ⁺)	0,026
294	 <p>4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин 1-оксид</p>	ESMS m/z 516,2 (M + H ⁺)	0,064
295	 <p>5-Хлор-N2-{4-[1-(1,1-діоксо-1λ6-тіетан-3-іл)-1-оксид-піперидин-4-іл]-2-фтор-5-метил-феніл}-N4-(5-етил-1H-піразол-3-іл)-піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 536,2 (M + H ⁺)	0,039
296	 <p>N2-(4-(1-(азетидин-3-іл)піперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-5-хлор-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 471,2 (M + H ⁺)	0,101

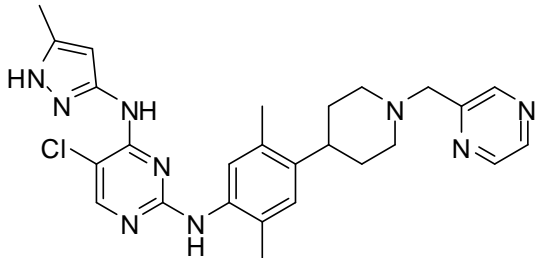
	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
297	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(піридин-3-ілметил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 507,2 (M + H ⁺)	0,079
298	 <p>4-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)циклогексанол</p>	ESMS m/z 514,2 (M + H ⁺)	0,026
299	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(піролідин-3-іл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 485,2 (M + H ⁺)	0,101
300	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(1-(метилсульфоніл)азетидин-3-іл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 549,2 (M + H ⁺)	0,032

	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
301	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(1- (метилсульфоніл)піролідин-3-іл)піперидин-4- іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин- 2,4-діамін</p>	ESMS m/z 563,2 (M + H ⁺)	0,038
302	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-((3-метил-1,2,4- оксадіазол-5-іл)метил)піперидин-4-іл)феніл)-N4- (5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 508,2 (M + H ⁺)	0,006
303	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-((3-етил-1,2,4-оксадіазол-5- іл)метил)піперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)-N4-(5- метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 522,2 (M + H ⁺)	0,006
304	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-((5-метил-1,2,4- оксадіазол-3-іл)метил)піперидин-4-іл)феніл)-N4- (5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 508,2 (M + H ⁺)	0,005

	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
305	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-((5-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метил)піперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 536,3 (M + H ⁺)	0,025
306	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 472,2 (M + H ⁺)	0,015
307	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 503,2 (M + H ⁺)	0,007
308	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-(піридин-3-ілметил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 503,2 (M + H ⁺)	0,006

	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
309	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-(піридин-4-ілметил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 503,2 (M + H ⁺)	0,008
310	 <p>Транс-4-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)циклогексанол</p>	ESMS m/z 514,2 (M + H ⁺)	0,027
311	 <p>Цис-4-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)циклогексанол</p>	ESMS m/z 514,2 (M + H ⁺)	0,021
312	 <p>(R)-5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(1-(метилсульфоніл)піролідин-3-іл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 563,2 (M + H ⁺)	0,025
313	 <p>(S)-5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(1-(метилсульфоніл)піролідин-3-іл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 563,2 (M + H ⁺)	0,030

	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
314	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(піримідин-5-ілметил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 508,2 (M + H ⁺); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9,09 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 6,23 (br s, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 4H)	0,037
315	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(піразин-2-ілметил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 508,2 (M + H ⁺)	0,036
316	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(піридазин-4-ілметил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 508,2 (M + H ⁺)	0,027
317	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-(піримідин-5-ілметил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 504,2 (M + H ⁺)	0,004

	СТРУКТУРА	ЯМР або ESMS	IGF-1R Ba/F3 IC ₅₀ (мкМ)
318	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-(піразин-2-ілметил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	ESMS m/z 504,2 (M + H ⁺)	0,010

Дослідження

IC₅₀ лікарського засобу може бути визначене, будуючи криву залежності доза-відповідь та перевіряючи вплив різних концентрацій антагоністу на обернення активності агоністу. IC₅₀ значення можуть бути розраховані для даного антагоністу шляхом визначення концентрації, необхідної для інгібування половини максимальної біологічної відповіді агоністу. Для розрахунку IC₅₀ значень отримують цілий ряд дозо-залежних даних (наприклад, концентрації лікарського засобу x1, x2, ..., xp та інгібування росту y1, y2, ..., yp, значення y знаходяться у інтервалі 0-1). IC₅₀ значення можуть бути визначені за допомогою комп'ютерної системи, використовуючи формулу:

$$y = D + (A - D) / (1 + 10^{(x - \log(IC_{50}))B})$$

де А являє собою співвідношення інгібування росту між найнижчою концентрацією лікарського засобу та контролем; В являє собою нахил сигмоїдальної кривої; та D являє собою співвідношення інгібування росту між найвищою концентрацією лікарського засобу та контролем.

IC₅₀ значення задається як така концентрація тестової сполуки, яка приводить до інгібування росту, яке є на 50 % нижче, ніж те, що отримане, використовуючи контроль без інгібітору. Сполуки даного винаходу у вільній формі або у формі фармацевтично прийнятної солі можуть показувати цінні фармакологічні властивості, наприклад, як показано за допомогою *in vitro* тестів, описаних у цій заявці. Загалом, сполуки даного винаходу мають IC₅₀ значення від 1 нМ до 10 мкМ. У деяких прикладах, сполуки даного винаходу мають IC₅₀ значення від 0,01 мкМ до 5 мкМ. У інших прикладах, сполуки даного винаходу мають IC₅₀ значення від 0,01 мкМ до 1 мкМ, або більш особливо від 1 нМ до 1 мкМ. У ще інших прикладах, сполуки даного винаходу мають IC₅₀ значення менше, ніж 1 нМ, або більше, ніж 10 мкМ. Сполуки даного винаходу можуть показувати відсоток інгібування більше, ніж 50%, або у інших варіантах втілення, можуть показувати відсоток інгібування більше, ніж приблизно 70%, проти IGF-1R при 10 мкМ.

Панель клітинної лінії Ba/F3 та реагенти

Ba/F3 являє собою мишачу IL-3-залежну про-В лімфомну клітинну лінію. Батьківські Ba/F3 клітини використовують для створення панелі підліній, проліферацію та виживання яких роблять IL-3-незалежними шляхом стабільної трансдукції з окремими тирозинкіназами, активованими злиттям з аміно-кінцевою частиною TEL (амінокислота 1-375) або BCR. Для того, щоб створити Ba/F3 клітинні лінії, трансформовані шляхом Tel-тирозинкіназного (TK) злиття, батьківські Ba/F3 клітини інфікують ретровірусом, що захоплює кожну TEL-злиту кіназу та піддають пуроміциновому відбору та IL-3 виведенню для отримання IL-3-незалежних, трансформованих Ba/F3 клітин.

Всі трансформовані Ba/F3 клітини культивують у RPMI-1640 середовищі (Gibco Cat #11875093, Carlsbad, CA), доповненому за допомогою 10% FBS (Hyclone Cat #SV30014,03, Logan, UT), 4,5 г/л глюкози (Sigma #G5400, St.Louis, MO), 1,5 г/л бікарбонату натрію (Biowhittaker #17-613E, Walkersville, MD) та пеніциліну/стрептоміцину (Gibco #10378-016, Carlsbad, CA).

Клітини розділяють двічі на тиждень.

Дослідження інгібування життєздатності Ba/F3 клітин

Ефективність тестових сполук проти різних Tel-TK трансформованих Ba/F3 ліній визначають наступним чином. Експоненціально зростаючі Ba/F3 Tel-TK клітини розбавляють у свіжому середовищі до 75.000 клітин/мл та висіюють у 384-лункові планшети (3750 клітин/лунку) при 50

мкл/лунку, використовуючи μ Fill рідинний диспенсер (BioTek, Winooski, VT, USA). По два планшети використовують для кожної клітинної лінії. Тестові та контрольні сполуки серійно розводять у ДМСО та розташовують по поліпропіленовому 384-лунковому планшету. 50 нл сполуки переносять у дослідні планшети, використовуючи голковий диспенсер, та ці планшети інкубують при 37 °C (5% CO₂) впродовж 48 годин. Додають 25 мкл Britelite (Perkin Elmer) та люмінесценцію кількісно визначають, використовуючи Analyst GT (Molecular Devices). Звичайне програмне забезпечення для обробки кривих використовується для створення логарифмічної побудови по точках відсотку життєздатності клітин як функції логарифму концентрації інгібітору. IC₅₀ інтерполюють як концентрацію сполуки, необхідну для зниження життєздатності клітин до 50% від ДМСО контролю. Батьківські Ba/F3 клітини, які підтримують та культивують у присутності IL-3 (1 нг/мл в кінці), розводять у свіжому середовищі, що містить IL-3 (1 нг/мл в кінці), до 75.000 клітин/мл слідує тій же процедурі, що описана вище.

Ферментативне HTRF дослідження

IGF-1R та INSR (інсуліновий рецептор) поставляють з Upstate. Наступні реагенти отримують власними силами; 10 x кіназний буфер (KB) (200 mM Tris (pH 7,0), 100 mM MgCl₂, 30 mM MnCl₂, 50 mM NaVO₄), 10 mM АТФ, 100 мг/мл BSA, 0,5 M EDTA, 4 M KF. Proxiplate-384 з Perkin-Elmer використовують для проведення дослідження. Всі HTRF реагенти, включаючи субстрат (Biotin-poly-GT (61GT0BLB), Mab PT66-K, (61T66KLB), Streptavidin-XL^{ent} (611SAXLB)) поставляють з CIS-US, Inc.

Суміш субстрат/АТФ отримують шляхом додавання АТФ (кінцева концентрація, 3 мкМ) та біотинільованого полі-GT (кінцева концентрація, 10 нг/мкл) у 1x KB, та розподіляють по планшету Proxiplate-384 при 5 мкл/лунку, використовуючи μ Fill (Bio-TEK). Серійно розведені сполуки (у ДМСО) переносять на планшет, використовуючи 50 нл голковий наконечник. 5 мкл отриманої Ферментативної суміші (фермент (кінцева концентрація, 5 нг/мкл), змішаний з BSA та DTT у 1x KB) додають для ініціювання кіназної реакції, використовуючи μ Fill (Bio-TEK). Дослідний планшет інкубують при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Детекційну суміш отримують шляхом додавання як Mab PT66-K, так і Streptavidin-XL^{ent} у 0,5 x KB розчин, що містить KF (кінцева концентрація, 125 мМ), EDTA (кінцева концентрація, 50 мМ) та BSA (кінцева концентрація, 100 мкг/мл). Наприкінці реакції, додають 10 мкл детекційної суміші та інкубують впродовж 30 хвилин при кімнатній температурі до вимірювання. HTRF сигнал визначають, використовуючи Analyst-GT (Molecular Devices).

Дослідження інгібування проліферації клітин раку

Для люциферування лінії ракових клітин, кожен клітинну лінію перетворюють за допомогою амфолітного ретровірусу, що несе як люциферазний ген, так і пуроміцин-стійкий ген, експресія якого скеровується за допомогою LTR. Коротко, ретровірусний вектор рMSCV-Puro-Luc трансфектують у Phoenix клітинну лінію, використовуючи Eugene6 (Roche) відповідно до інструкцій виробника. Через два дні після трансфекції, над осадову рідину, що містить вірус, збирають та фільтрують за допомогою 0,2 мкл фільтру. Зібраний вірус використовують відразу або зберігають при -80 °C. Для інфікування, культивовані ракові клітини збирають та розміщують (5x10⁵ клітин/лунку у 1 мл середовища) на 6-лунковому планшеті для культури тканини. У кожен лунку, 3 мл надосадової рідини з вірусом додають разом з 400 мкл FBS, 40 мкл 1 M HEPES (pH 8,0) та 4 мкл полібрену (10 мкг/мл, спеціальне середовище). Планшет центрифугують впродовж 90 хвилин при 2500 об./хвил. для обертового інфікування та переносять у інкубатор для інфікування впродовж ночі. На наступний день, інфіковану клітинну лінію переносять у T-75 колбу, що містить свіже середовище, та інкубують впродовж одного дня. Через два дні після інфікування, пуроміцин додають у кінцевій концентрації 1 мкг/мл для початку відбору. Впродовж 1-2 тижнів, пуроміцин-стійку клітинну лінію отримують після принаймні двох наступних розділень та зберігають у вигляді люциферизованого вихідного розчину.

Кожну клітинну лінію збирають у логарифмічній фазі росту шляхом трипсинізації та розводять у відповідному середовищі до прийнятної густини перед культивуванням. Клітини розподіляють, використовуючи μ Fill (BioTek), при 50 мкл/лунку по планшетах з білими стінками та прозорим дном (Greiner – звичайний для GNF). Клітини потім поміщають у 37 °C інкубатор, що постачає 5% CO₂, на ніч. Сполуки переносять, використовуючи 50 нл/лунку Pintool technology за допомогою PlateMate (Matrix). Дослідні планшети потім поміщають назад у інкубатор на 3 дні. На третій день після перенесення сполуки, BRITELITE® (Perkin Elmer, розведений відповідно до інструкцій виробника) додають до дослідних планшетів та зчитують на Analyst GT (Molecular Devices) або Envision (Perkin Elmer). Отримані дані перетворюють у RLU.

Активність сполук прикладів по відношенню до пухлини

3-4 x 10⁶ клітин нейробластоми SK-N-MC людини, ресуспендованих у HBSS та змішаних у

50% матригелі, вводять підшкірною ін'єкцією (0,05 мл/мишу) nude (HsdNpa:athymic/nu) самицям мишей 10-12 тижневого віку. Лікування починають, коли середні об'єми пухлин становлять приблизно 150-200 мм³. Маса тіла та об'єми пухлин записують три рази на тиждень. Об'єми пухлин вимірюють за допомогою кронциркуля та визначають відповідно до формули довжина × діаметр² × π/6. Окрім представлення відносних змін об'ємів пухлин протягом курсів лікування, протипухлинну активність виражають як T/C % (середня зміна об'єму пухлини лікованих тварин/середня зміна об'єму пухлини контрольних тварин) × 100. Ефективність тестових сполук визначають шляхом початку введення пероральних доз у день 19 після введення клітин після рандомізації мишей, таким чином, що кожна група має подібний середній розмір пухлини. Дозування з відповідним графіком продовжують протягом 7 днів, зважаючи на загальний стан здоров'я тварин. Всі тестові сполуки формують у NMP/PEG300 (10:90) та вводять щоденно через зонд. Носій складається з NMP/PEG300 (10:90). Всі застосовувані об'єми становлять 5 мл/кг. Активність сполук прикладів даного винаходу на ріст пухлин показана у Таблицях 2-4.

Таблиця 2

Реакція пухлини				
Лікування	T/C (%)	Регр. (%)	Δ об'єму пухлини (середнє у мм ³ ± SEM)	Середня кратна зміна у рості пухлини
NMP/PEG300 (10/90) 5 мл/кг q8/16h, п.о.	100	0	334 ± 59	3,1 ± 0,3
Тестова сполука 1 20 мг/кг, q8/16h, п.о.	53	-	231 ± 145	2,1 ± 0,4
Тестова сполука 1 40 мг/кг, q8/16h, п.о.	35	-	107 ± 48*	1,7 ± 0,2*

Таблиця 3

Реакція пухлини				
Лікування	T/C (%)	Регр. (%)	Δ об'єму пухлини (середнє у мм ³ ± SEM)	Середня кратна зміна у рості пухлини
NMP/PEG300 (10/90) 5 мг/кг, q8/16h, п.о.	100	0	334 ± 59	3,1 ± 0,3
Тестова сполука 2 12,5 мг/кг, q8/16h, п.о.	69	-	232 ± 103	2,5 ± 0,4
Тестова сполука 2 25 мг/кг, q8/16h, п.о.	22	-	42 ± 10*	1,5 ± 0,2*

Таблиця 4

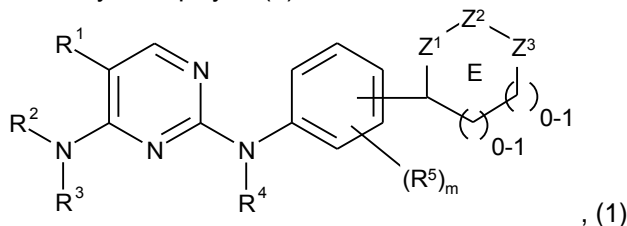
Реакція пухлини				
Лікування	T/C (%)	Регр. (%)	Δ об'єму пухлини (середнє у мм ³ ± SEM)	Середня кратна зміна у рості пухлини
NMP/PEG300 (10/90) 5 мг/кг, q8/16h, п.о.	100	0	334 ± 59	3,1 ± 0,3
Тестова сполука 3 12,5 мг/кг, q8/16h, п.о.	58	-	220 ± 67	2,2 ± 0,3
Тестова сполука 3 25 мг/кг, q8/16h, п.о.	26	-	102 ± 40*	1,6 ± 0,3*

* p < 0,05 проти контролів з носієм – ANOVA на рядах та отриманий за результатами тест Данета.

Зрозуміло, що приклади та варіанти втілення, розкриті у цьому описі, представлені тільки з ілюстративними цілями, та що різні модифікації або зміни, враховуючи їх, будуть запропоновані спеціалістам, кваліфікованим у даній галузі техніки та повинні бути включені у суть та зміст даної заявки та обсяг прикладеної Формули винаходу. Всі публікації, патенти, та патентні заявки, процитовані у цьому описі, таким чином, включені шляхом посилання для всіх цілей.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука Формули (1):



або її фізіологічно прийнятна сіль;

у якій кільце E може необов'язково містити подвійний зв'язок;

один з Z¹, Z² та Z³ являє собою NR⁶, N(R⁶)⁺-O⁻ або S(O)₁₋₂ та інші являють собою CR₂;

R¹ являє собою галогрупу або необов'язково галогенований C₁₋₆алкіл;

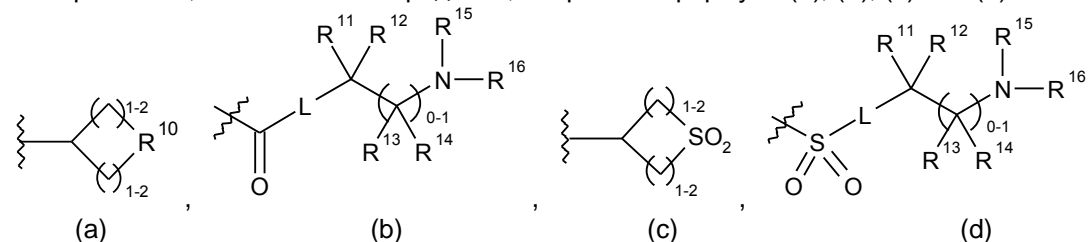
R² являє собою піридин-2-оніл, азепан-2-оніл або моноциклічний 5-6-членний гетероарил, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з N, O та S; кожен з яких необов'язково заміщений за допомогою R⁹, де R⁹ являє собою C₁₋₆алкіл, C₁₋₆галоалкіл або C₃₋₇циклоалкіл;

R³ та R⁴ кожен являє собою H;

R⁵ являє собою галогрупу, гідроксил, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкоксигрупу, галозаміщений C₁₋₆алкіл, галозаміщену C₁₋₆алкоксигрупу, ціаногрупу або C(O)O₀₋₁R⁸;

R⁶ являє собою H, C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл або C₂₋₆алкініл, кожен з яких може бути необов'язково заміщений за допомогою гало та/або гідроксильних груп; -(CR₂)_p-OR⁷, -(CR₂)_p-CH(OH)C_tF_{2t+1}, у якій t являє собою 1-3, (CR₂)_p-CN; (CR₂)_p-NR(R⁷), -(CR₂)_p-C(O)OR⁷, (CR₂)_pNR(CR₂)_pOR⁷, (CR₂)_pNR-L-C(O)R⁸, C(O)(CR₂)_qOR⁸, -C(O)O-(CR₂)_p-NRR⁷, -C(O)-(CR₂)_p-OR⁷, L-Y, -L-C(O)R⁷, -L-C(O)-NRR⁷, -L-C(O)-NR-(CR₂)_p-NRR⁷, -L-C(O)NR(CR₂)_pOR⁷, -L-C(O)-(CR₂)_q-NR-C(O)-R⁸, -L-C(O)NR(CR₂)_pSR⁷, -L-C(O)NR(CR₂)_pS(O)₁₋₂R⁸, -L-S(O)₂R⁸, -L-S(O)₂-(CR₂)_q-NRR⁷, -L-S(O)₂NR(CR₂)_pNR(R⁷) або -L-S(O)₂NR(CR₂)_pOR⁷;

альтернативно, R⁶ являє собою радикал, вибраний з формули (a), (b), (c) або (d):



R¹⁰ являє собою O, S, NR¹⁷, де R¹⁷ являє собою H, C₁₋₆алкіл, SO₂R^{8a} або CO₂R^{8a};

R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ та R¹⁶ незалежно вибирають з таких як: H, C₁₋₆алкоксигрупа; C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл або C₂₋₆алкініл, кожен з яких може бути необов'язково заміщений за допомогою гало, аміно або гідроксильних груп; або

R¹¹ та R¹², R¹² та R¹⁵, R¹⁵ та R¹⁶, R¹³ та R¹⁴ або R¹³ та R¹⁵ разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати 3-7-членне насичене, ненасичене або частково ненасичене кільце, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, та необов'язково заміщене за допомогою оксо та 1-3 R⁵ груп;

L являє собою (CR₂)₁₋₄ або зв'язок;

Y являє собою C₃₋₇карбоциклічне кільце, C₆₋₁₀арил або 5-10-членне гетероарильне або 4-10-членне гетероциклічне кільце, кожне з яких необов'язково заміщене за допомогою 1-3 R⁵ груп;

R⁷, R⁸ та R^{8a} являють собою незалежно C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл або C₂₋₆алкініл, кожен з яких може бути необов'язково заміщений за допомогою галогрупи, аміногрупи, гідроксилу або ціаногрупи;

(CR₂)_qY або C₁₋₆алкокси; або R⁷ являє собою H;

кожен R незалежно являє собою H або C₁₋₆алкіл;

R та R⁷ разом з N у кожній NRR⁷ можуть утворювати 5-6-членне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, та необов'язково заміщене за допомогою оксо та 1-3 R⁵ груп;

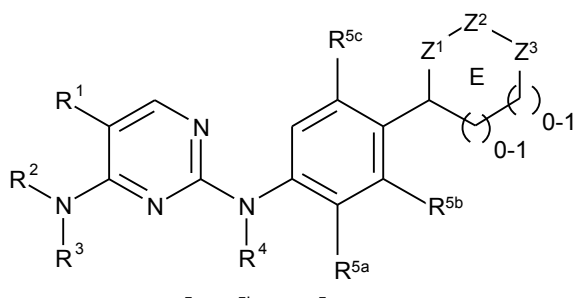
m являє собою 2-4;

n являє собою 1-3;

p являє собою 1-4; та

q являє собою 0-4.

2. Сполука за п. 1, де зазначена сполука має Формулу (2):

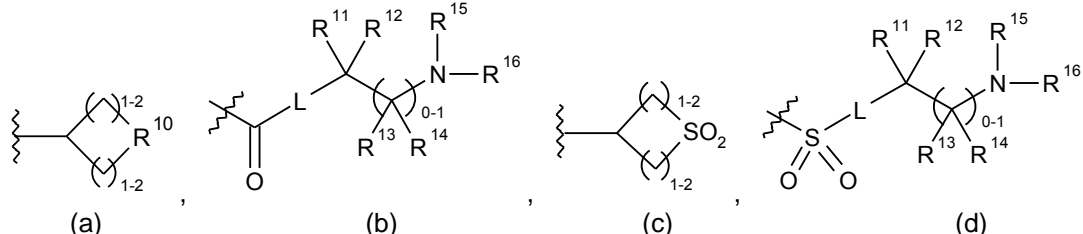


у якій один з R^{5a} , R^{5b} та R^{5c} являє собою H та інші являють собою незалежно галогрупу, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкоксигрупу, галозаміщений C_{1-6} алкіл, ціаногрупу або $C(O)O_{0-1}R^8$, де R^8 являє собою C_{1-6} алкіл; та

5 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , E, Z^1 , Z^2 та Z^3 приймають значення, визначені у п. 1.

3. Сполука за п. 2, у якій Z^3 являє собою NR^6 або $N(R^6)^+-O^-$; та Z^1 та Z^2 являють собою CH_2 .

4. Сполука за п. 3, у якій R^6 являє собою H, C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений за допомогою гало та/або гідроксильних груп; $-(CR_2)_p-OR^7$, $-(CR_2)_p-CH(OH)C_tF_{2t+1}$, де t являє собою 1-3, $(CR_2)_p-CN$, $(CR_2)_p-NR(R^7)$, $-(CR_2)_p-C(O)OR^7$, $C(O)(CR_2)_qOR^8$, $-C(O)O-(CR_2)_p-NRR^7$, L-Y, $-L-C(O)R^7$, $-L-C(O)-NRR^7$, $-L-C(O)-NR-(CR_2)_p-NRR^7$, $-L-C(O)-(CR_2)_q-NR-C(O)-R^8$, $-L-S(O)_2R^8$, $-L-S(O)_2-(CR_2)_q-NRR^7$ або радикал, вибраний з формули (a), (b), (c) або (d):

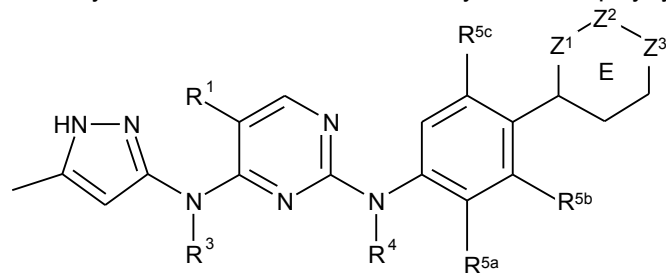


R^{10} являє собою O, S, NR^{17} , де R^{17} являє собою H, C_{1-6} алкіл, SO_2R^{8a} або CO_2R^{8a} та R^{8a} являє собою C_{1-6} алкіл; та

15 R^7 , R^8 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R, L, Y, p та q приймають значення, визначені у п. 1.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, у якій R^2 являє собою піразоліл, ізоксазоліл, піридин-2-оніл або азепан-2-оніл, кожен з яких заміщений за допомогою C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галоалкілу або C_{3-7} циклоалкілу.

6. Сполука за п. 1, де зазначена сполука має Формулу (3):



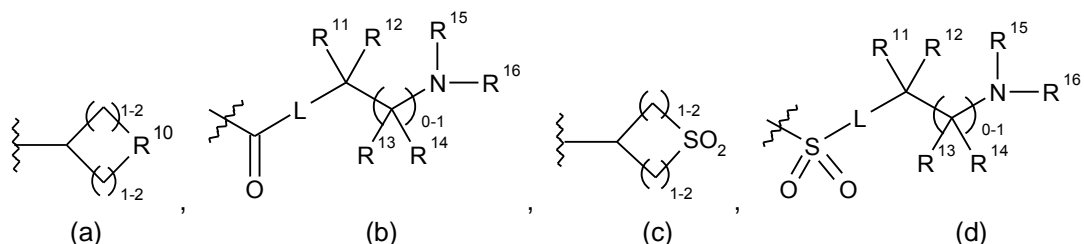
або її таутомер;

у якій R^{5b} являє собою H; та R^{5a} та R^{5c} незалежно являють собою галогрупу, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкоксигрупу, галозаміщений C_{1-6} алкіл, ціаногрупу або $C(O)O_{0-1}R^8$, де R^8 являє собою C_{1-6} алкіл;

25 Z^1 та Z^2 являють собою CH_2 ;

Z^3 являє собою NR^6 або $N(R^6)^+-O^-$;

30 R^6 являє собою H, C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений за допомогою гало та/або гідроксильних груп; $-(CR_2)_p-OR^7$, $-(CR_2)_p-CH(OH)C_tF_{2t+1}$, де t являє собою 1-3, $(CR_2)_p-CN$, $(CR_2)_p-NR(R^7)$, $-(CR_2)_p-C(O)OR^7$, $C(O)(CR_2)_qOR^8$, $-C(O)O-(CR_2)_p-NRR^7$, L-Y, $-L-C(O)R^7$, $-L-C(O)-NRR^7$, $-L-C(O)-NR-(CR_2)_p-NRR^7$, $-L-C(O)-(CR_2)_q-NR-C(O)-R^8$, $-L-S(O)_2R^8$, $-L-S(O)_2-(CR_2)_q-NRR^7$ або радикал, вибраний з формули (a), (b), (c) або (d):



R^{10} являє собою O, S, NR^{17} , де R^{17} являє собою H, C_{1-6} алкіл, SO_2R^{8a} або CO_2R^{8a} та R^{8a} являє собою C_{1-6} алкіл; та

$\text{R}^1, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^{11}, \text{R}^{12}, \text{R}^{13}, \text{R}^{14}, \text{R}^{15}, \text{R}^{16}, \text{R}, \text{L}, \text{Y}, \text{p}, \text{q}$ та E приймають значення, визначені у п. 1.

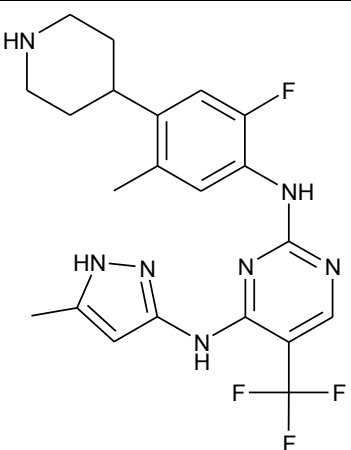
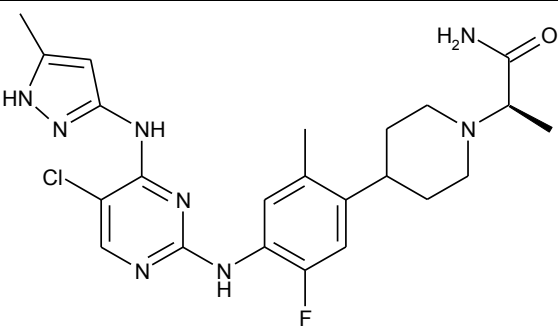
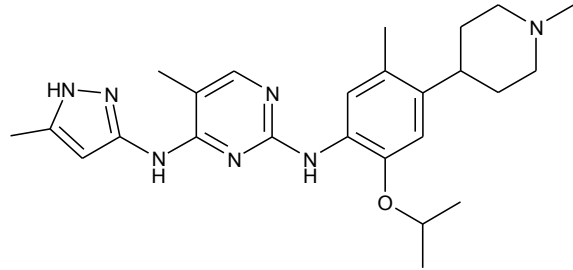
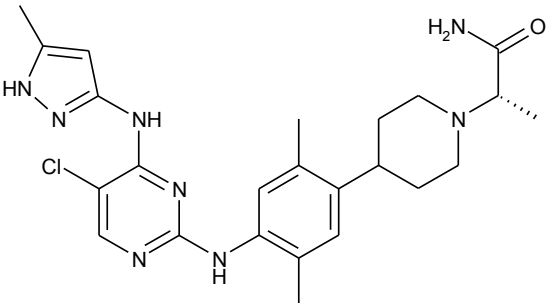
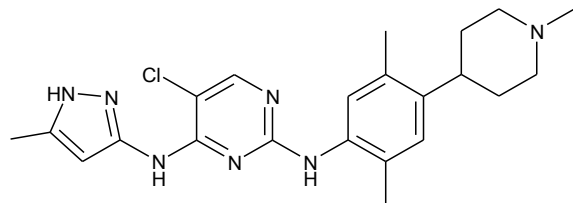
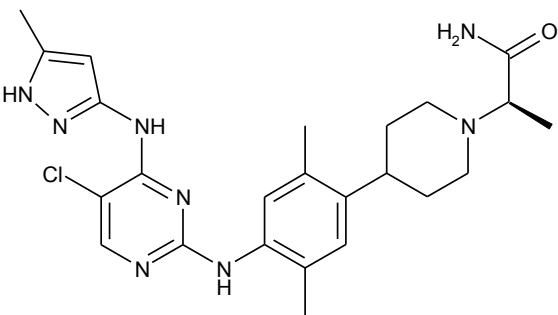
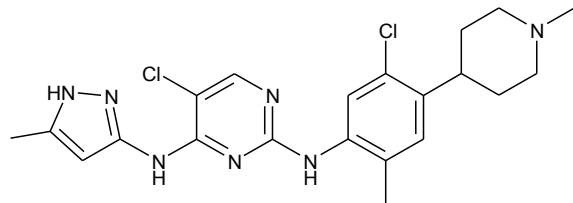
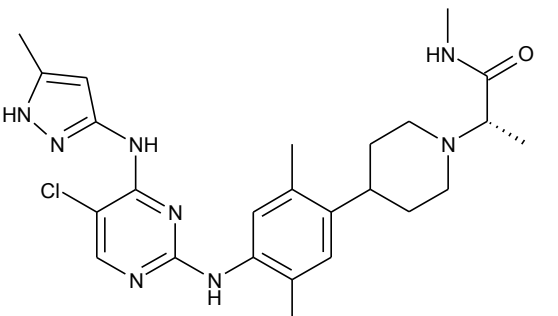
7. Сполука за п. 6, у якій R^{5a} являє собою галогрупу та R^{5c} являє собою C_{1-6} алкіл.

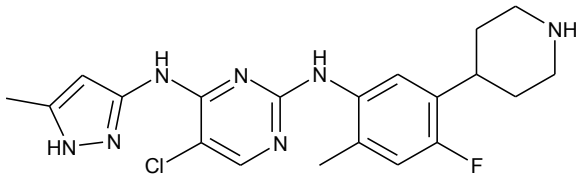
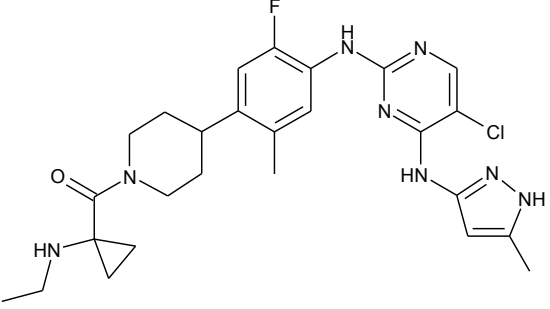
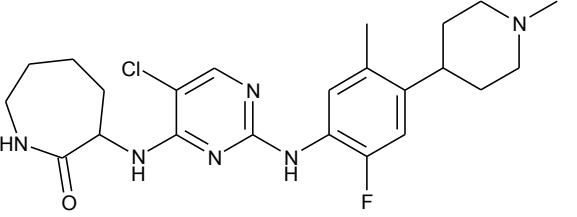
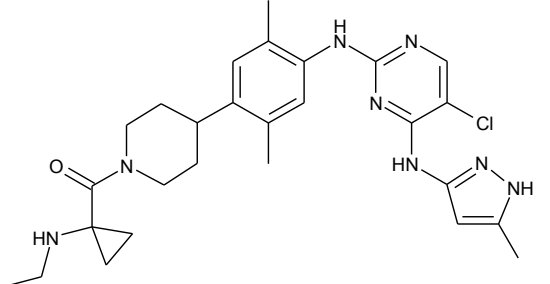
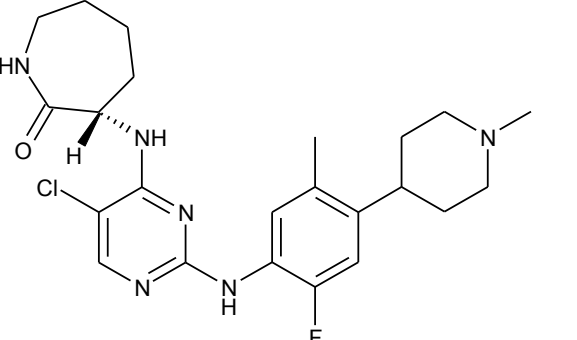
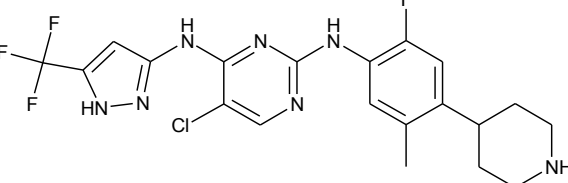
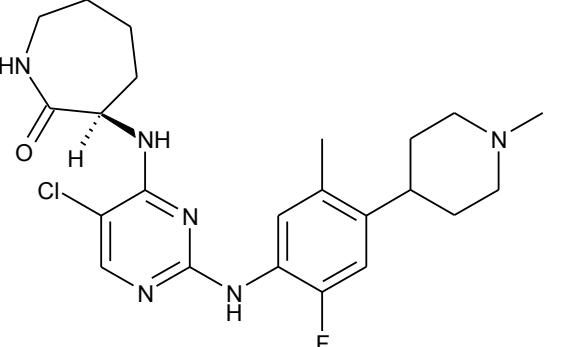
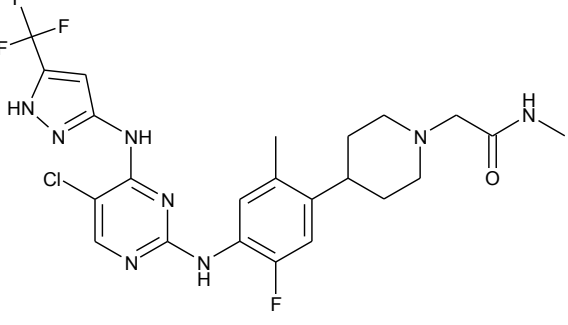
8. Сполука за п. 6, у якій R^6 являє собою C_{1-6} алкіл або радикал формули (a) або (c); та R^{10} являє собою O.

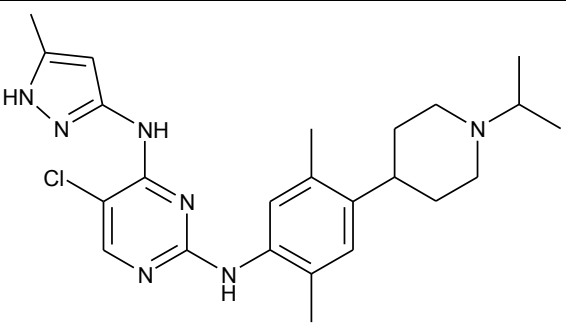
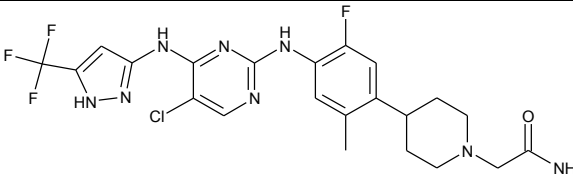
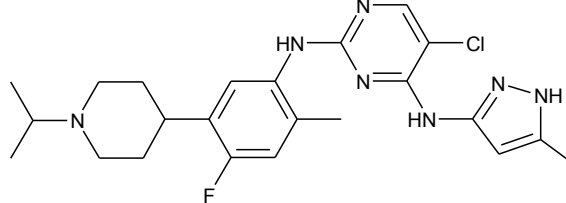
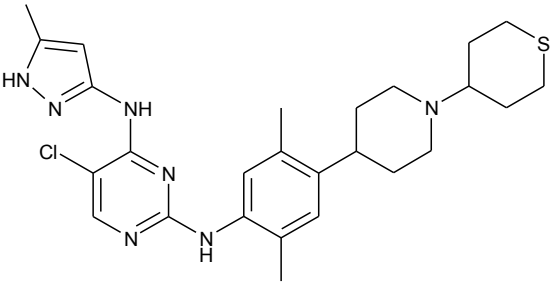
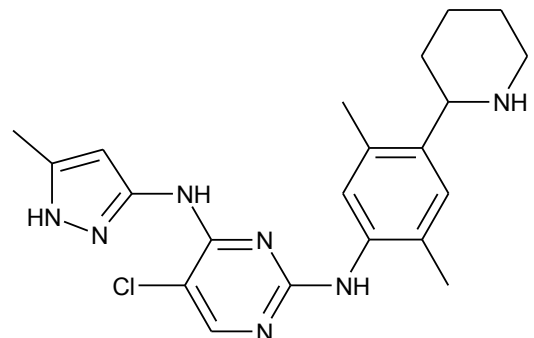
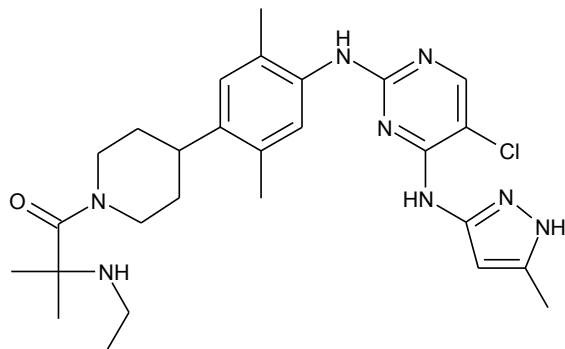
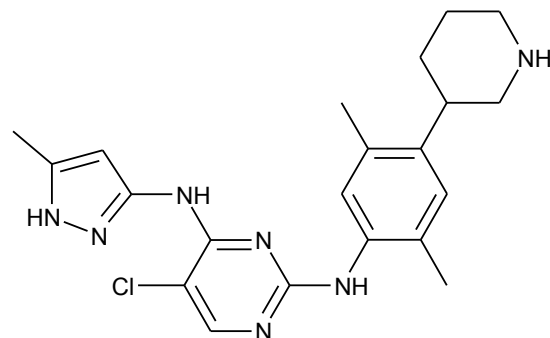
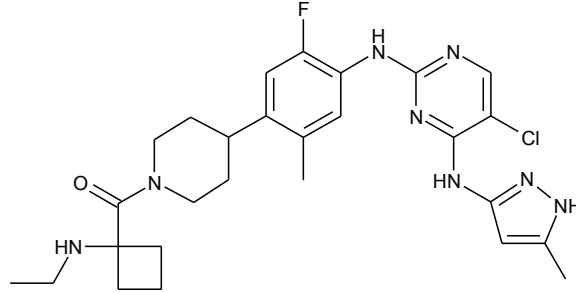
9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, у якій R^1 являє собою галогрупу.

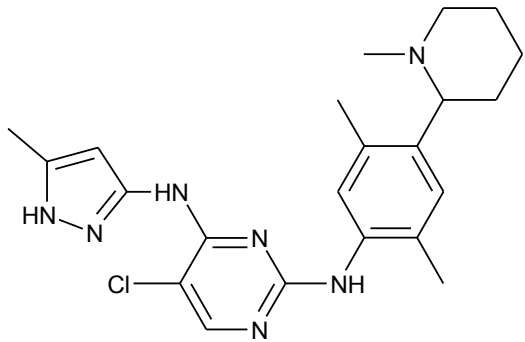
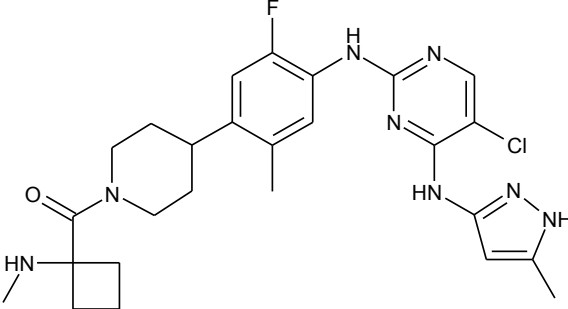
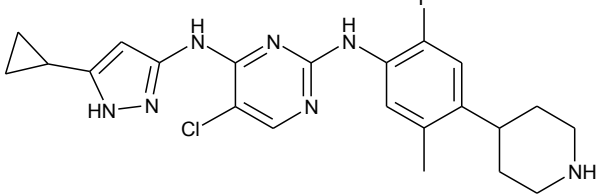
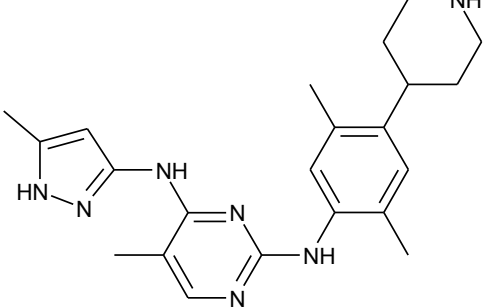
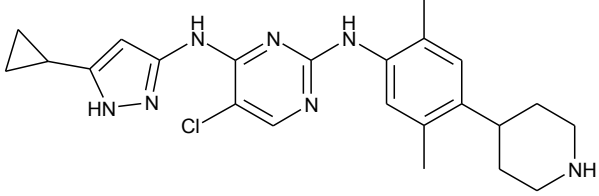
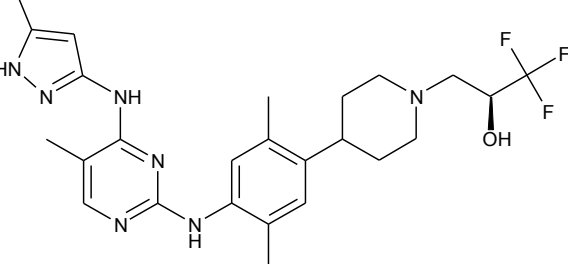
10. Сполука за п. 1, де зазначену сполуку вибирають з групи, що включає такі як:

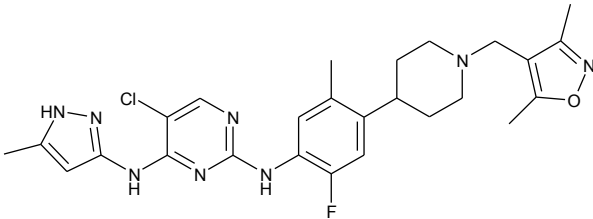
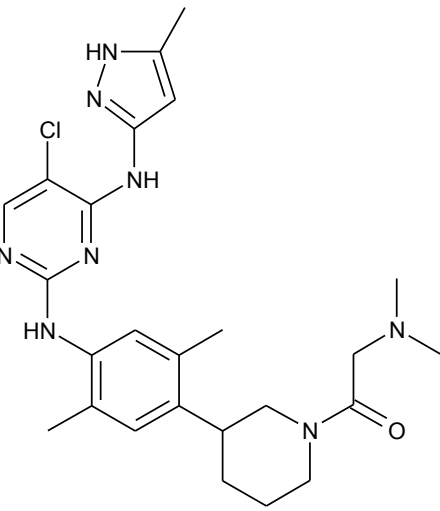
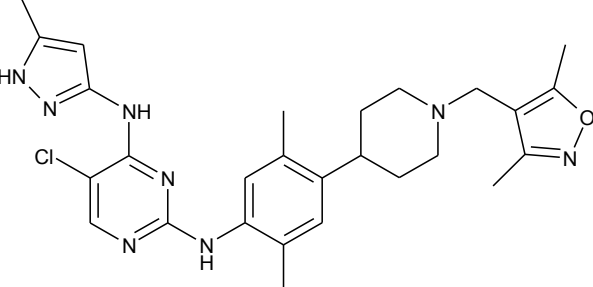
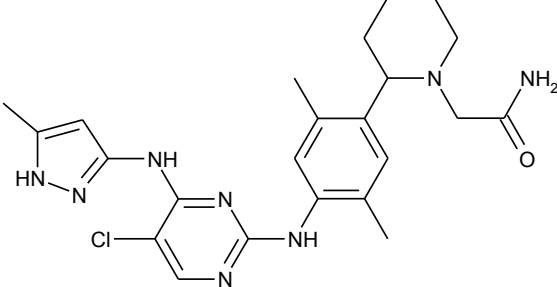
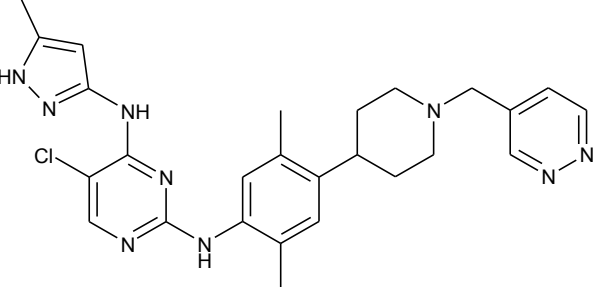
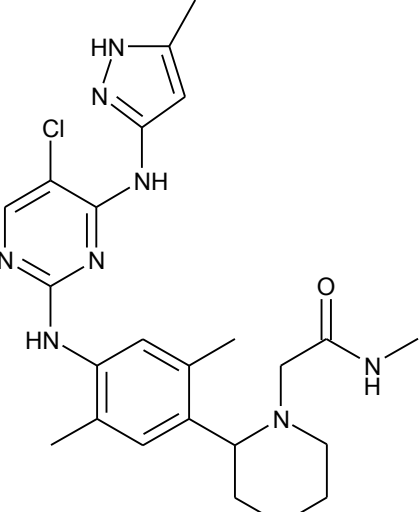
<p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	<p>етил 4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-карбоксилат</p>
<p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	<p>(S)-2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)пропанамід</p>
<p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	<p>(S)-2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилпропанамід</p>

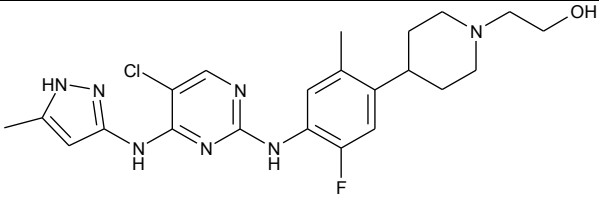
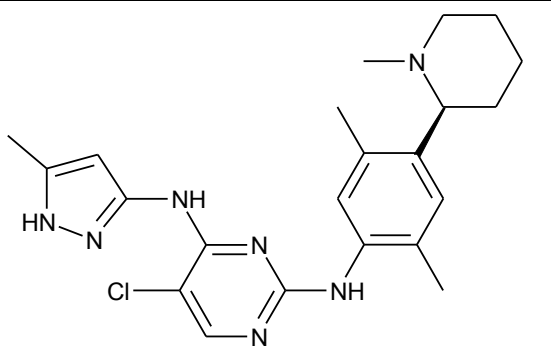
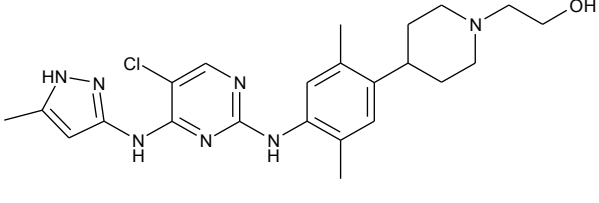
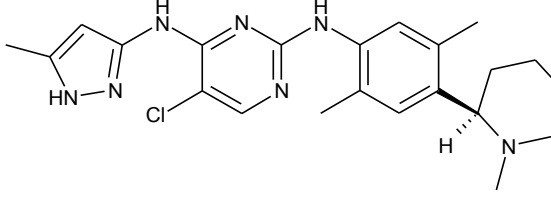
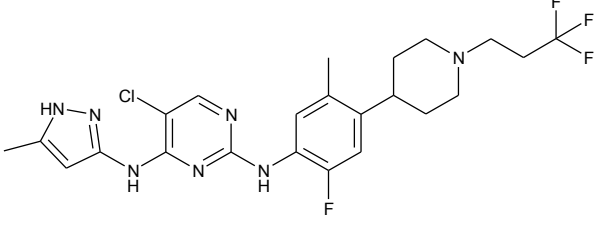
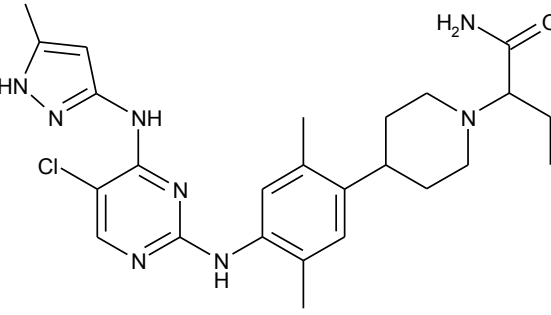
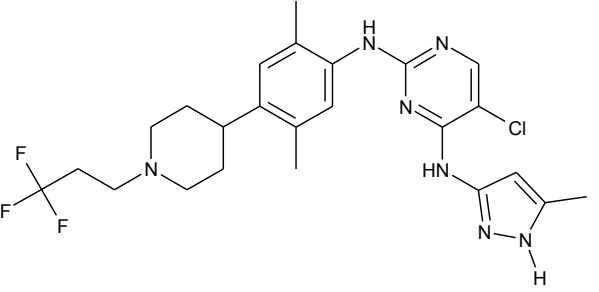
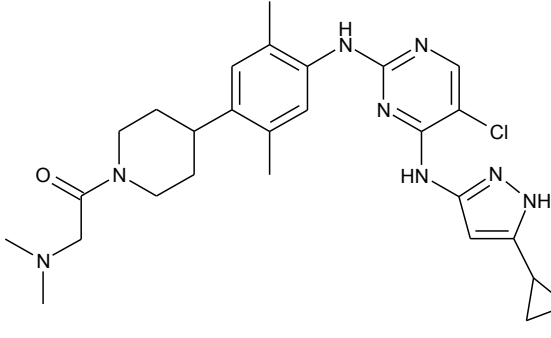
 <p>N2-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-5-(трифторметил)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>(R)-2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)пропанамід</p>
 <p>N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-5-метил-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>(S)-2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)пропанамід</p>
 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>(R)-2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)пропанамід</p>
 <p>5-хлор-N2-(5-хлор-2-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>(S)-2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилпропанамід</p>

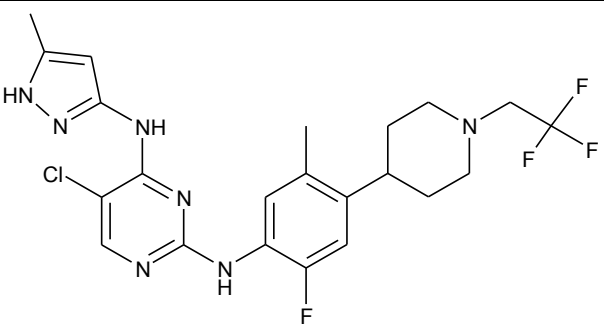
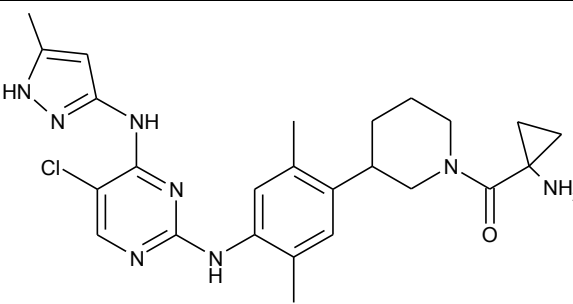
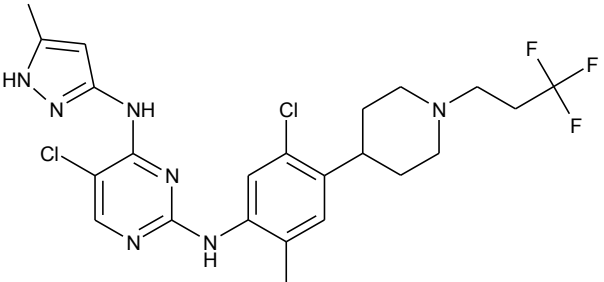
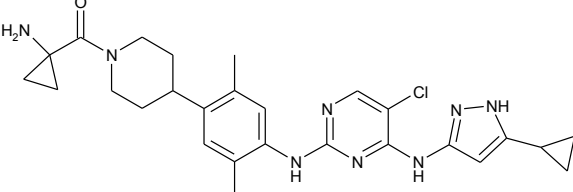
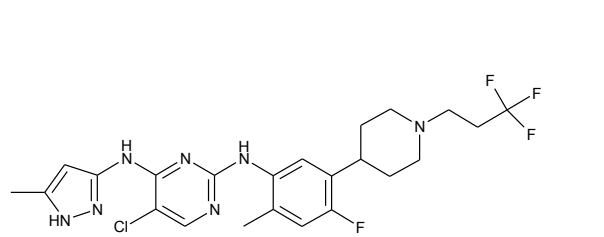
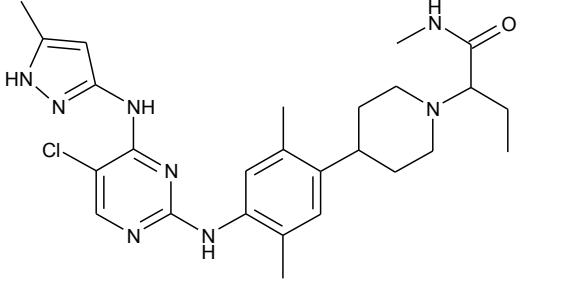
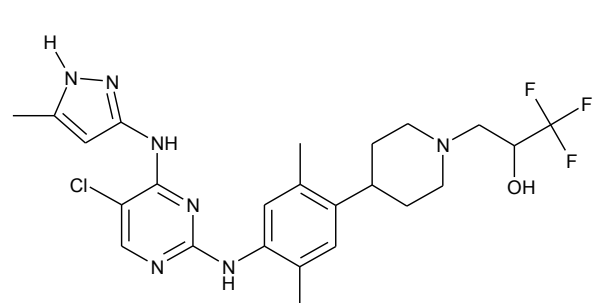
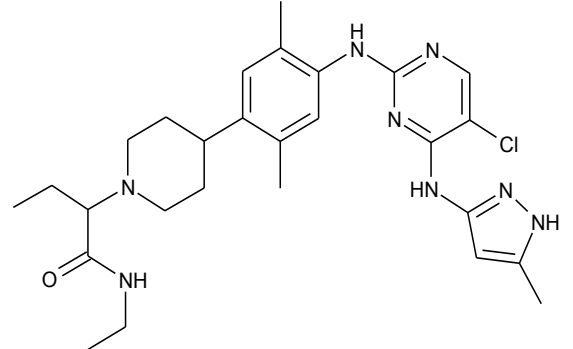
 <p>5-хлор-N2-(4-фтор-2-метил-5-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1-(етиламіно)циклопропіл)метанон</p>
 <p>3-(5-хлор-2-(2-фтор-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)-піримідин-4-іламіно)азепан-2-он</p>	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)(1-(етиламіно)циклопропіл)метанон</p>
 <p>(S)-3-(5-хлор-2-(2-фтор-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)-піримідин-4-іламіно)азепан-2-он</p>	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-(трифторметил)-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>(R)-3-(5-хлор-2-(2-фтор-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)-піримідин-4-іламіно)азепан-2-он</p>	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-(трифторметил)-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилацетамід</p>

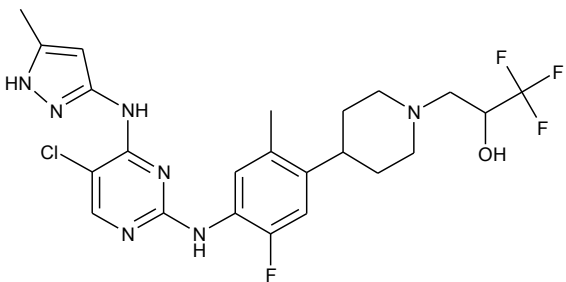
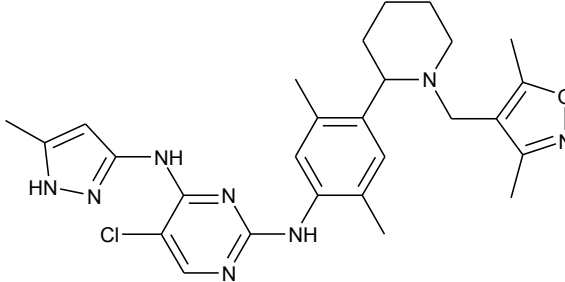
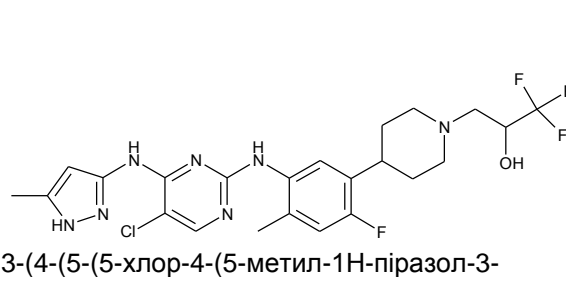
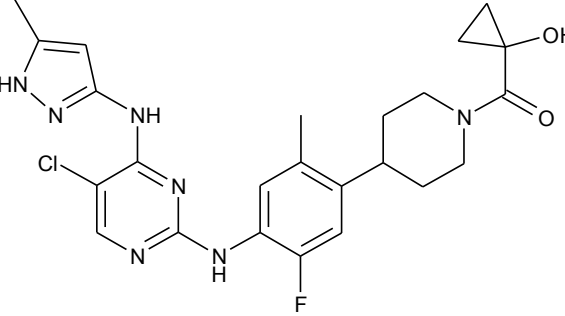
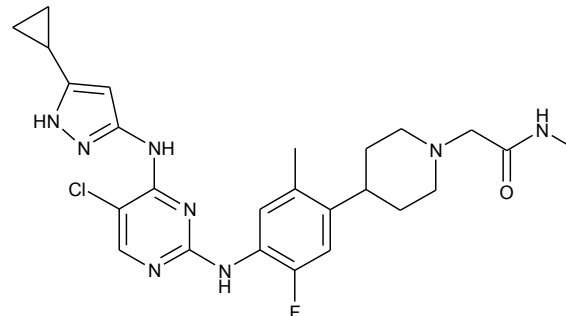
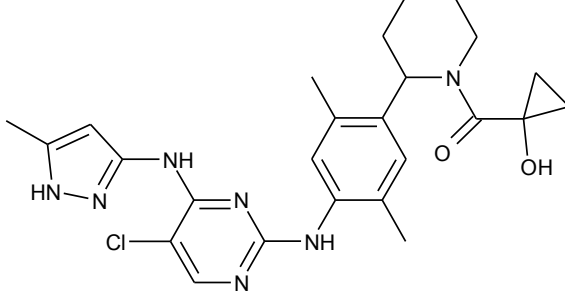
 <p>5-хлор-N2-(4-(1-ізопропілпіперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-(трифторметил)-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)ацетамід</p>
 <p>5-хлор-N2-(4-фтор-5-(1-ізопропілпіперидин-4-іл)-2-метилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(піперидин-2-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(етиламіно)-2-метилпропан-1-ол</p>
 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(піперидин-3-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1-(етиламіно)циклобутил)метанон</p>

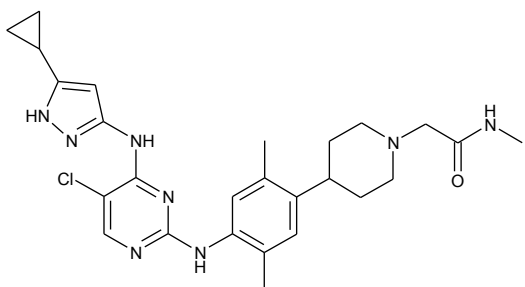
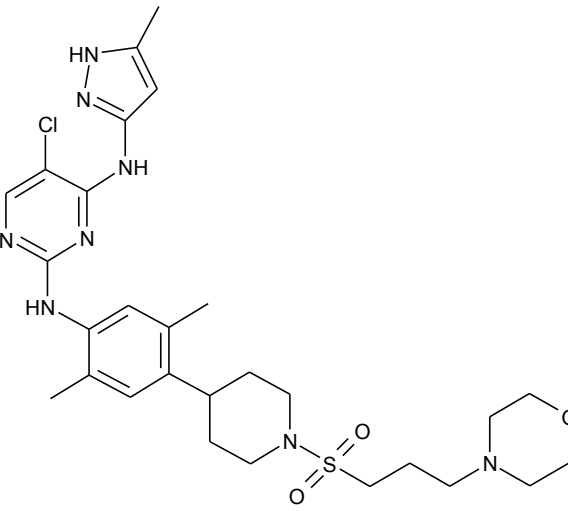
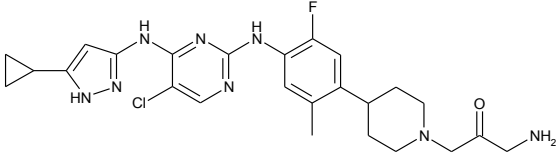
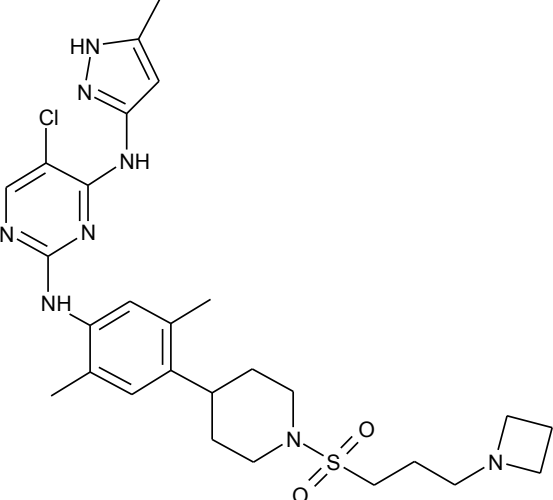
 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-метилпіперидин-2-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1-(метиламіно)циклобутил)метанон</p>
 <p>5-хлор-N4-(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)-N2-(2-фтор-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>N2-(2,5-диметил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-5-метил-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>5-хлор-N4-(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іл)-N2-(2,5-диметил-4-(піперидин-4-іл)феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>(S)-3-(4-(2,5-диметил-4-(5-метил-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)феніл)піперидин-1-іл)-1,1,1-трифторпропан-2-ол</p>

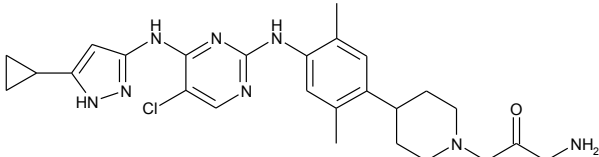
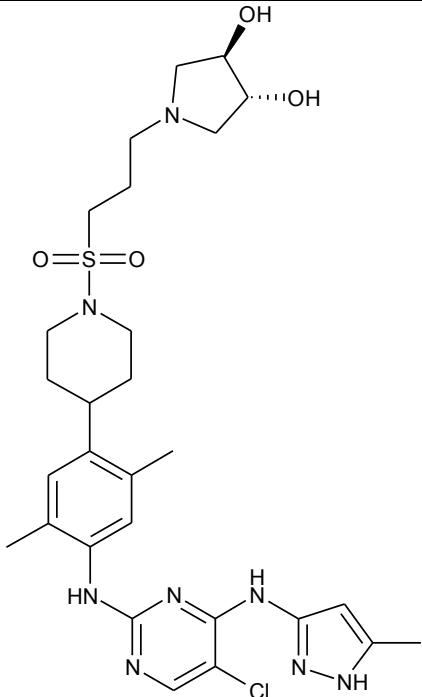
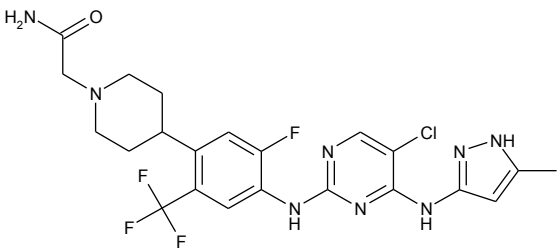
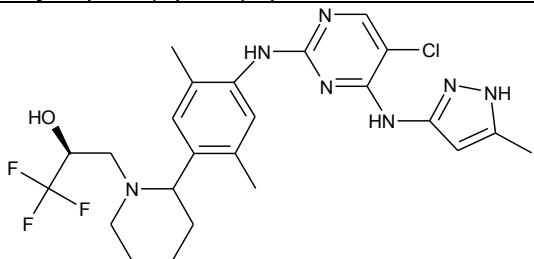
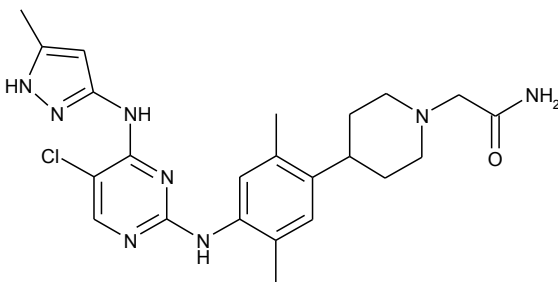
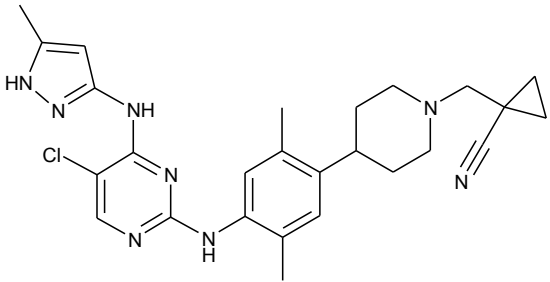
 <p>5-хлор-N2-(4-(1-((3,5-диметилізоксазол-4-іл)метил)піперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>1-(3-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(диметиламіно)етанон</p>
 <p>5-хлор-N2-(4-(1-((3,5-диметилізоксазол-4-іл)метил)піперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>2-(2-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)ацетамід</p>
 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-(піридазин-4-ілметил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>2-(2-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилацетамід</p>

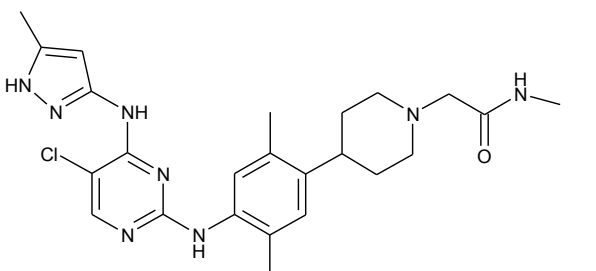
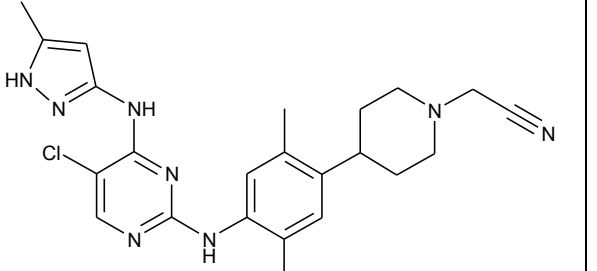
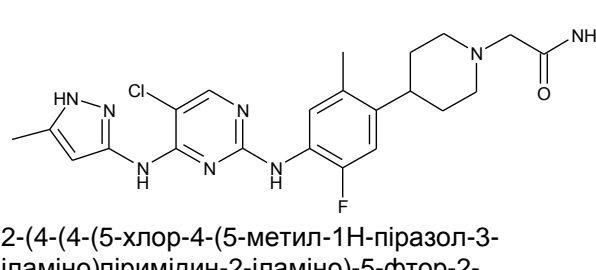
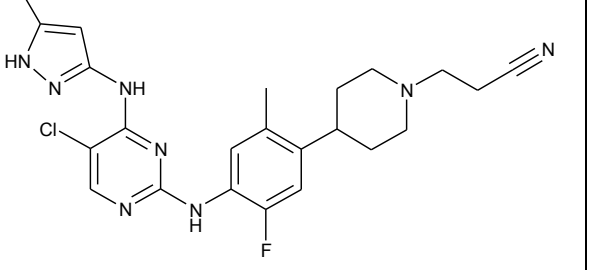
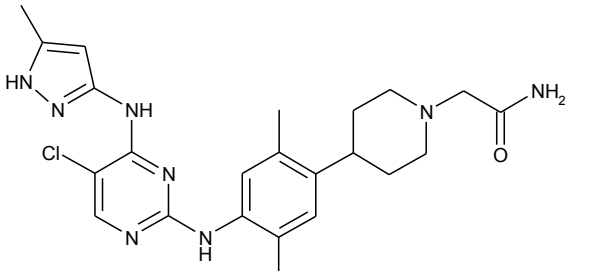
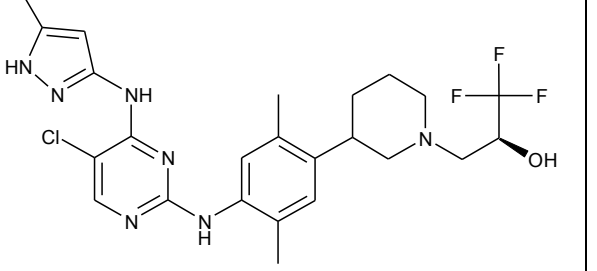
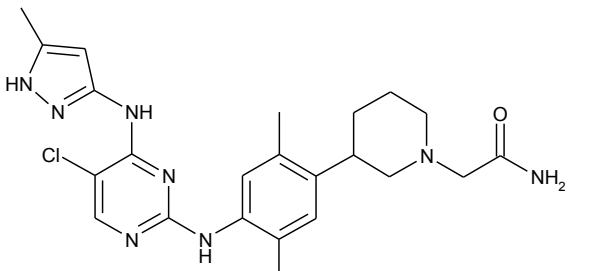
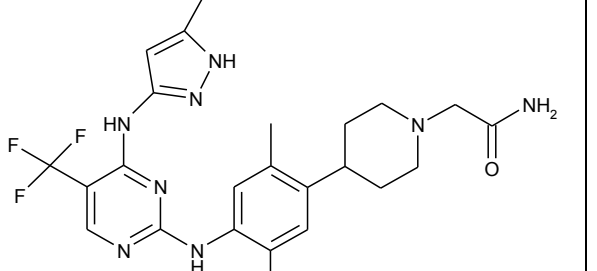
 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)етанол</p>	 <p>(S)-5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-метилпіперидин-2-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)етанол</p>	 <p>(R)-5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-метилпіперидин-2-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(3,3,3-трифторпропіл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)бутанамід</p>
 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-(3,3,3-трифторпропіл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-циклопропіл-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(диметиламіно)етанон</p>

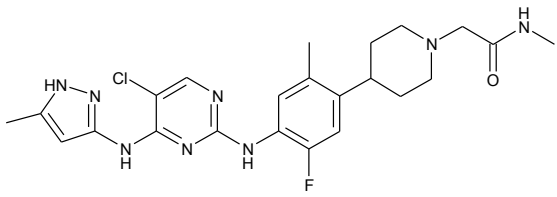
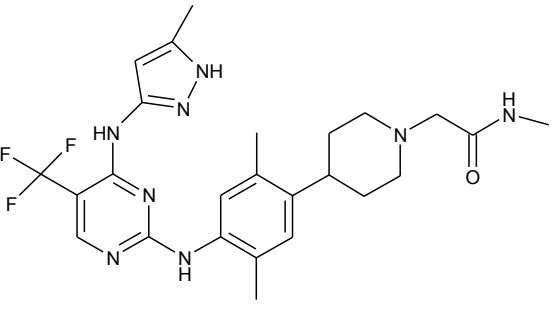
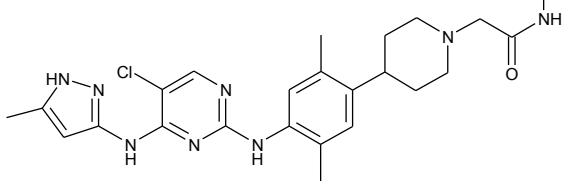
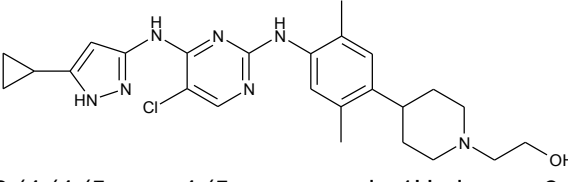
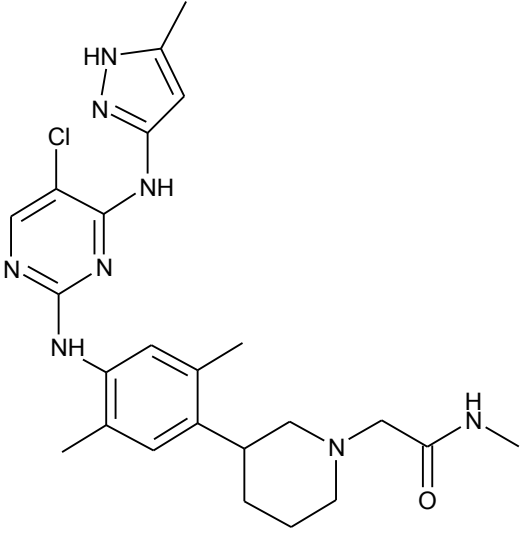
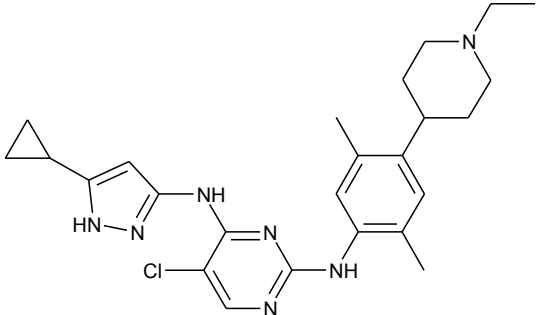
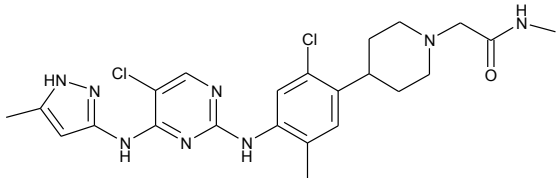
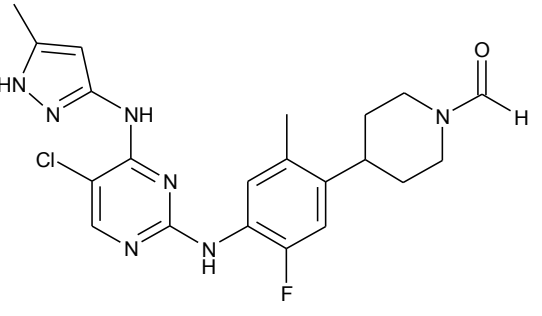
 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>(1-аміноциклопропіл)(3-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)метанон</p>
 <p>5-хлор-N2-(5-хлор-2-метил-4-(1-(3,3,3-трифторпропіл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>(1-аміноциклопропіл)(4-(4-(5-хлор-4-(5-циклопропіл-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)метанон</p>
 <p>5-хлор-N2-(4-фтор-2-метил-5-(1-(3,3,3-трифторпропіл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилбутанамід</p>
 <p>3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-1,1,1-трифторпропан-2-ол</p>	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-N-етилбутанамід</p>

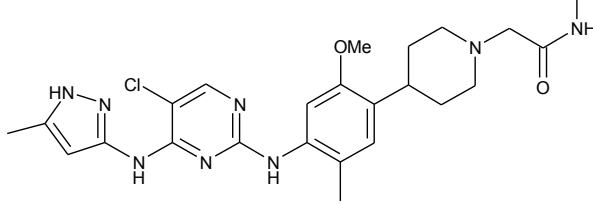
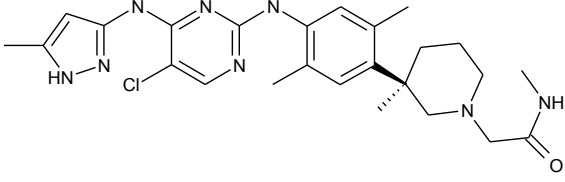
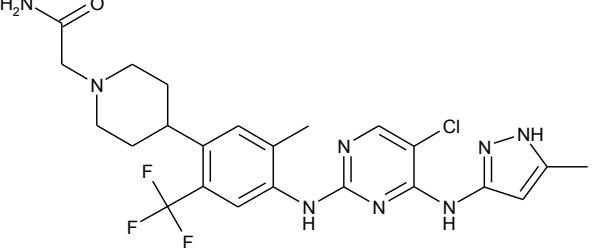
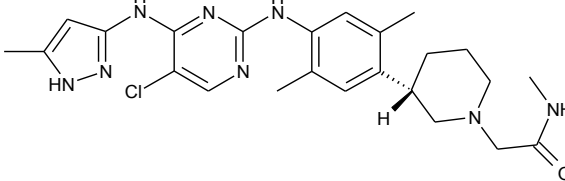
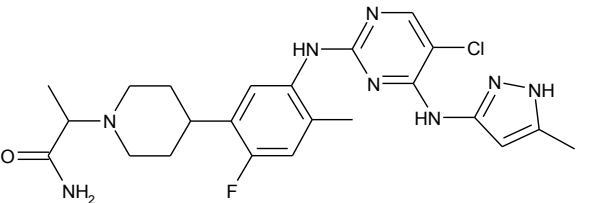
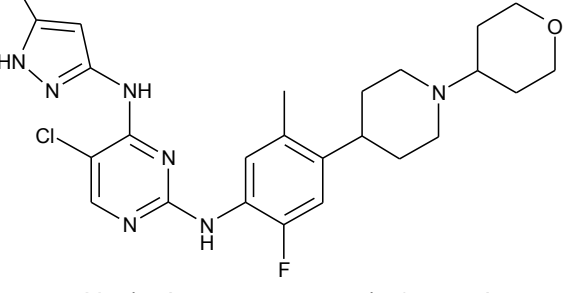
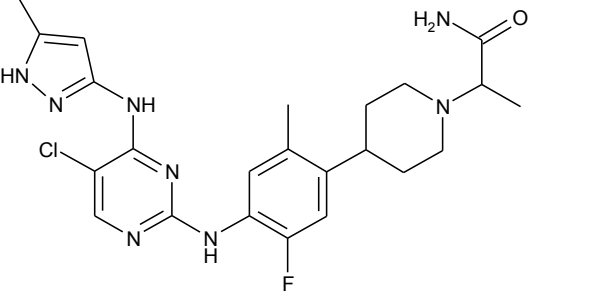
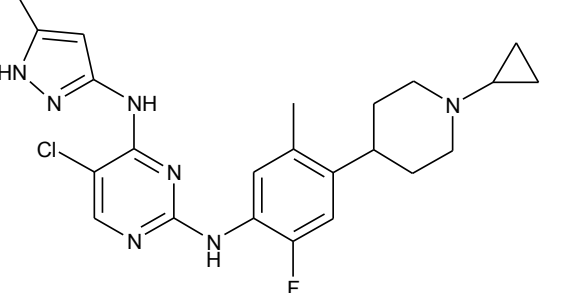
 <p>3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-1,1,1-трифторпропан-2-ол</p>	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-((3,5-диметилізоксазол-4-іл)метил)піперидин-2-іл)-2,5-диметилфеніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>3-(4-(5-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2-фтор-4-метилфеніл)піперидин-1-іл)-1,1,1-трифторпропан-2-ол</p>	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1-гідроксициклопропіл)метанон</p>
 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-циклопропіл-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилацетамід</p>	 <p>(2-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)(1-гідроксициклопропіл)метанон</p>

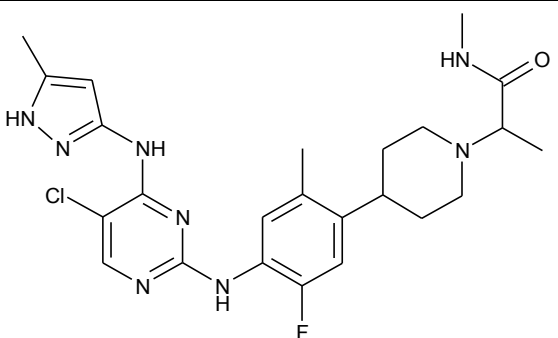
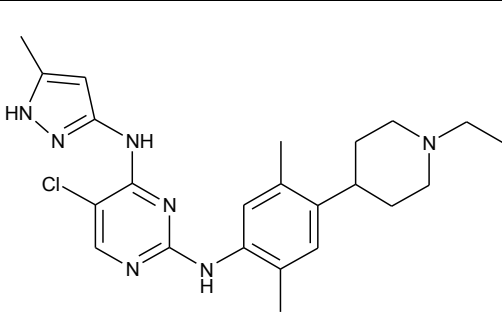
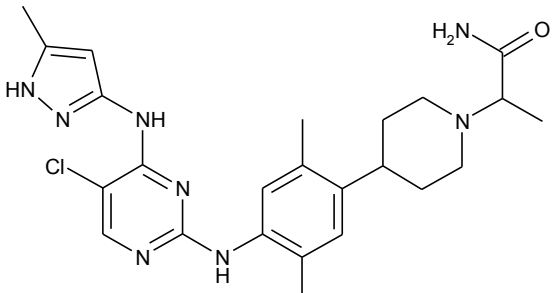
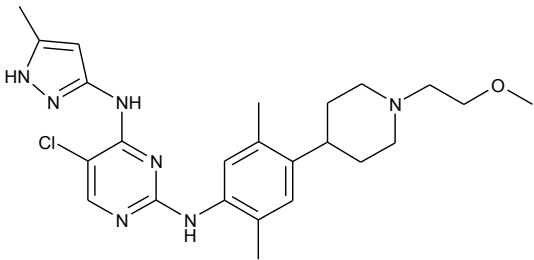
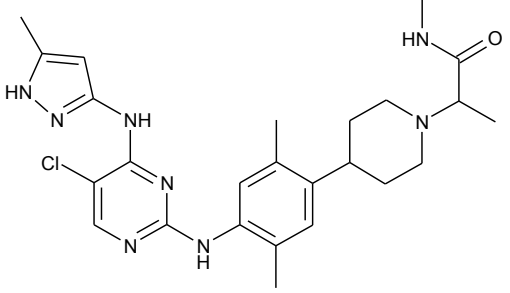
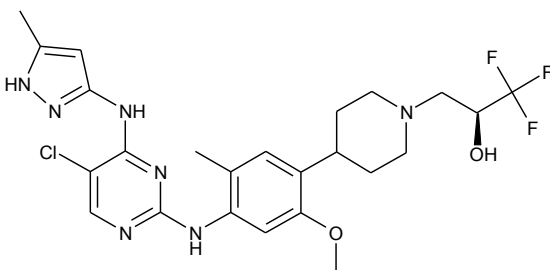
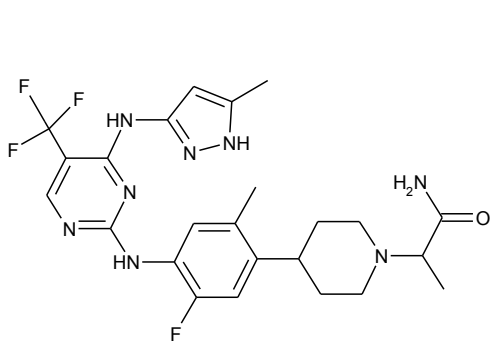
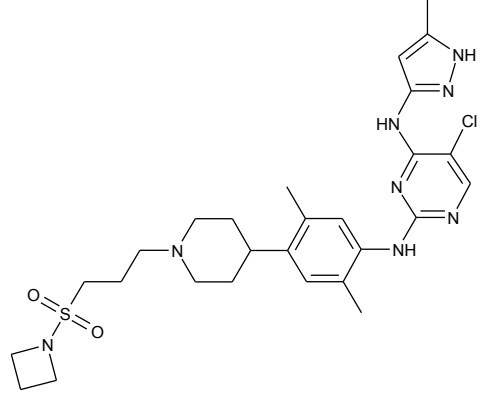
 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-циклопропіл-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилацетамід</p>	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-(3-морфолінопропілсульфоніл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-циклопропіл-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)ацетамід</p>	 <p>N2-(4-(1-(3-(азетидин-1-іл)пропілсульфоніл)піперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)-5-хлор-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>

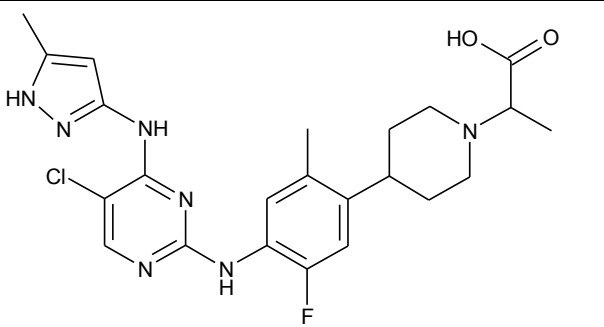
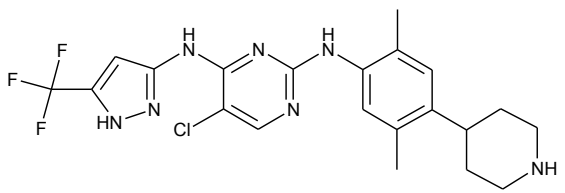
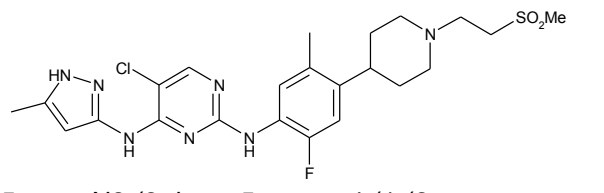
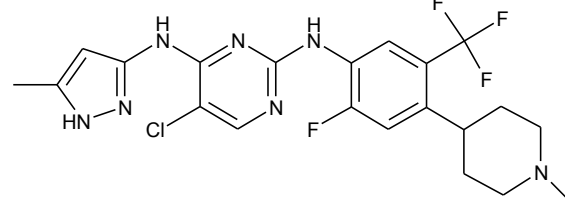
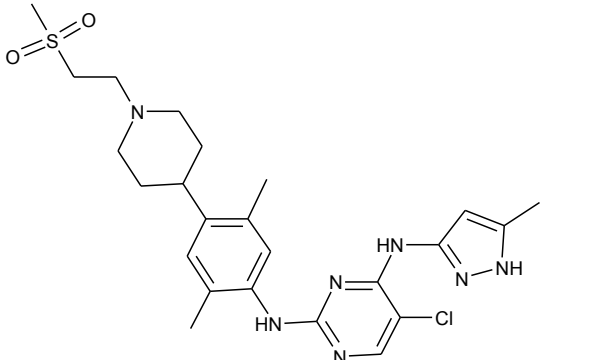
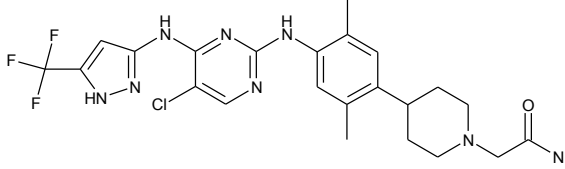
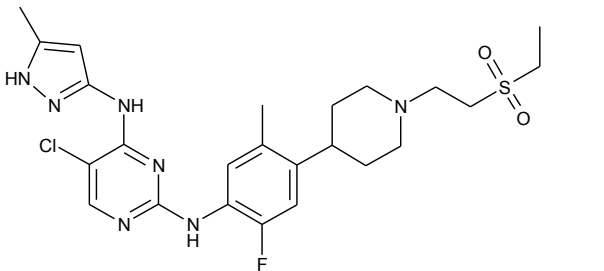
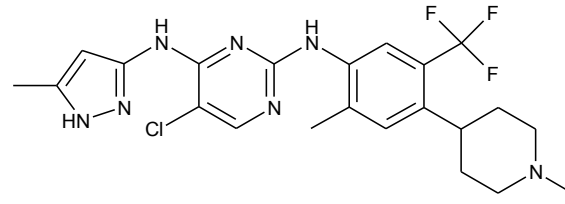
 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-циклопропіл-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)ацетамід</p>	 <p>(3R,4R)-1-(3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-ілсульфоніл)пропіл)піролідин-3,4-діол</p>
 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-(трифторметил)феніл)піперидин-1-іл)ацетамід</p>	 <p>(2S)-3-(2-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-1,1,1-трифторпропан-2-ол</p>
 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)ацетамід</p>	 <p>1-((4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)метил)циклопропанкарбонітрил</p>

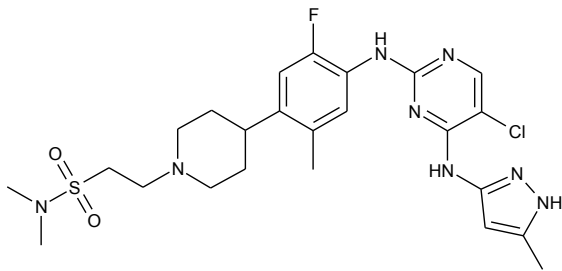
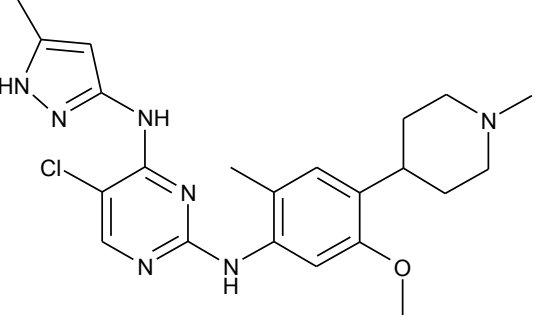
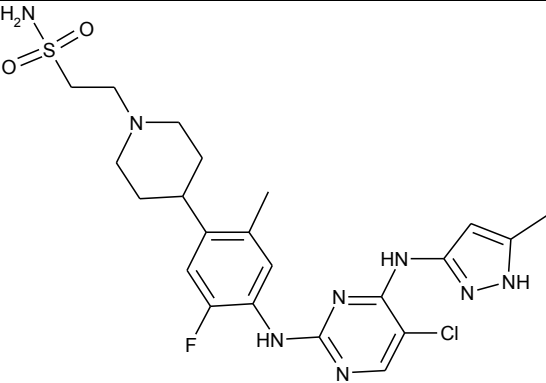
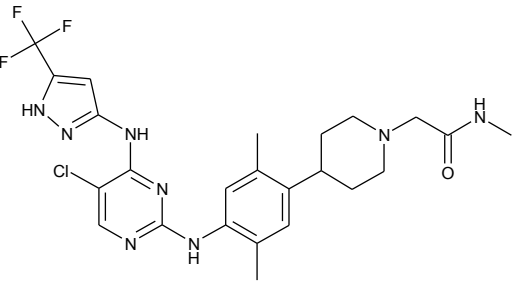
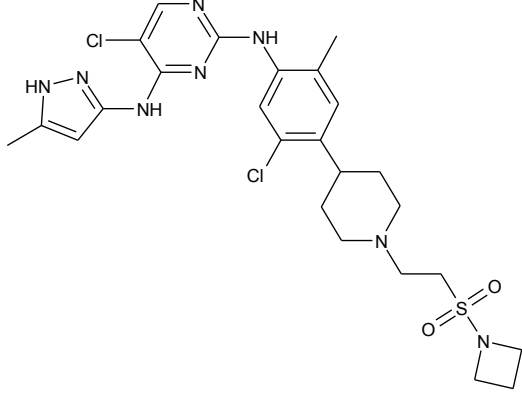
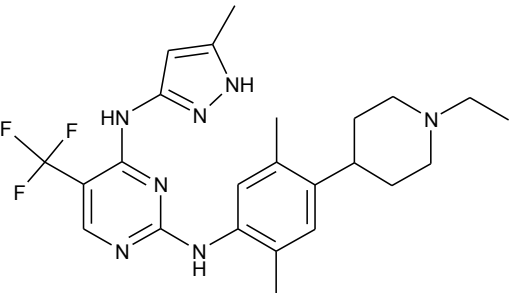
 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилацетамід</p>	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)ацетонітрил</p>
 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)ацетамід</p>	 <p>3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)пропаннітрил</p>
 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)ацетамід</p>	 <p>(2S)-3-(3-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-1,1,1-трифторпропан-2-ол</p>
 <p>2-(3-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)ацетамід</p>	 <p>2-(4-(2,5-диметил-4-(4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іламіно)феніл)піперидин-1-іл)ацетамід</p>

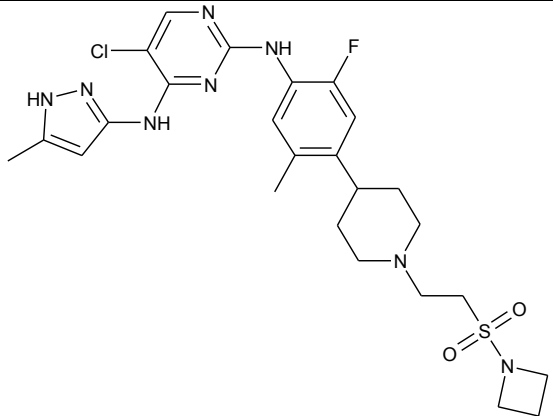
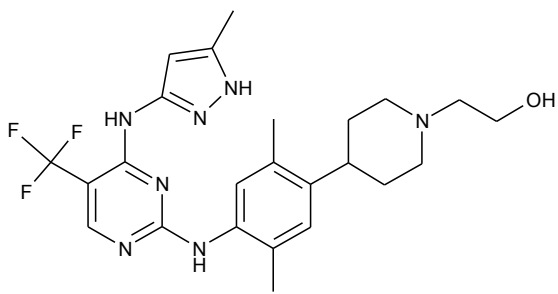
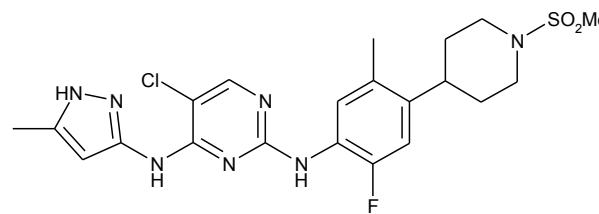
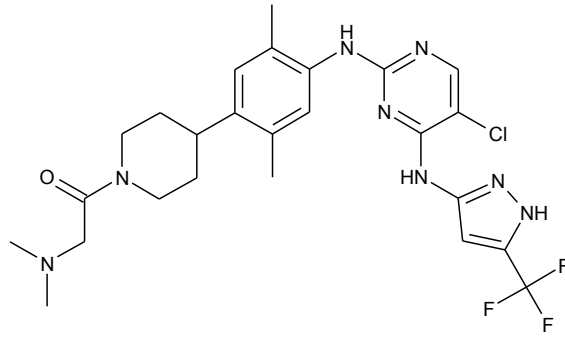
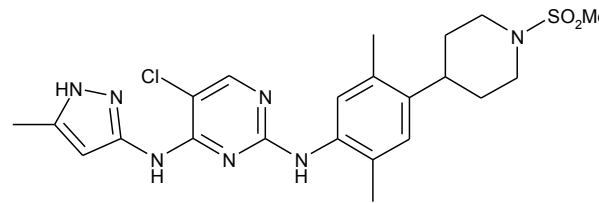
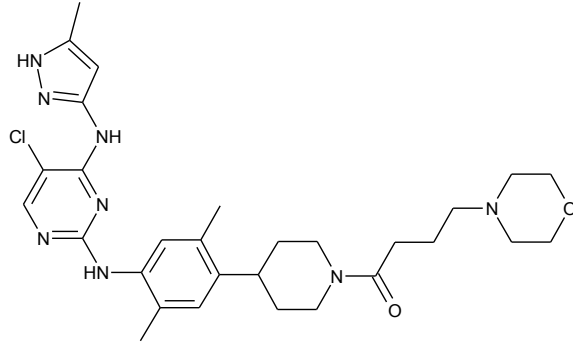
 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилацетамід</p>	 <p>2-(4-(2,5-диметил-4-(4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іламіно)феніл)піперидин-1-іл)-N-метилацетамід</p>
 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилацетамід</p>	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-циклопропіл-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)етанол</p>
 <p>2-(3-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилацетамід</p>	 <p>5-хлор-N4-(5-циклопропіл-1Н-піразол-3-іл)-N2-(4-(1-етилпіперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>2-(4-(2-хлор-4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-метилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилацетамід</p>	 <p>4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-карбальдегід</p>

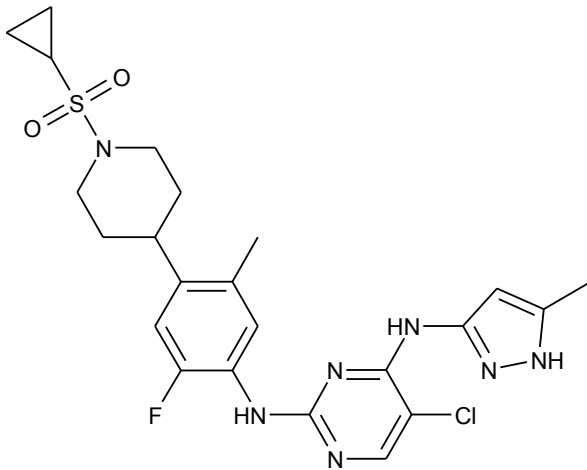
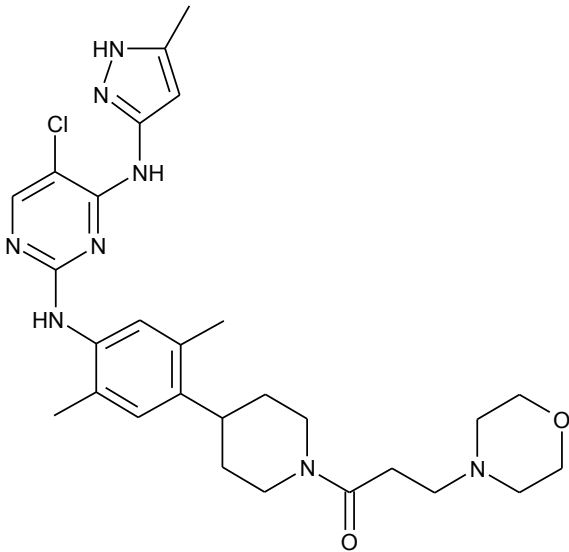
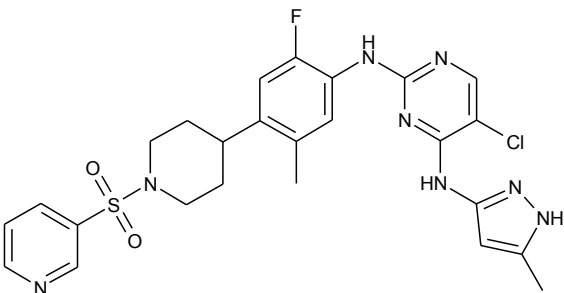
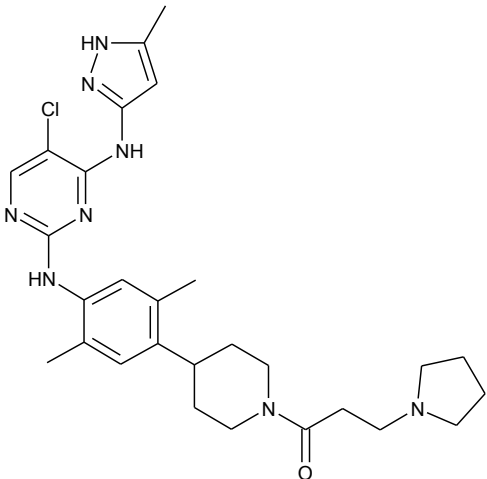
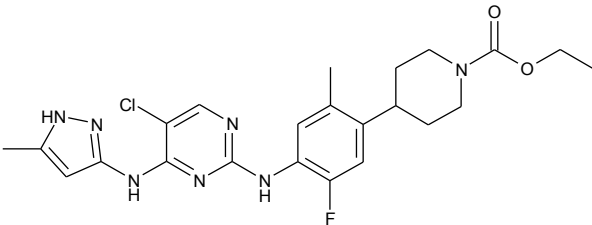
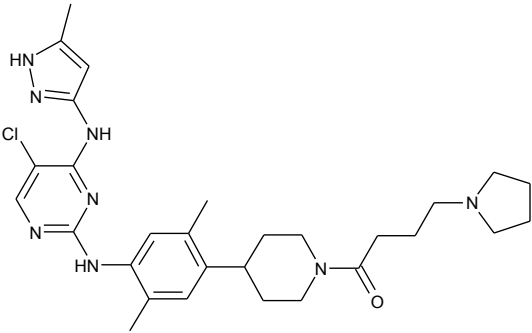
 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2-метокси-5-метилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилацетамід</p>	 <p>(R)-2-(3-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилацетамід</p>
 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-метил-2-(трифторметил)феніл)піперидин-1-іл)ацетамід</p>	 <p>(S)-2-(3-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилацетамід</p>
 <p>2-(4-(5-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2-фтор-4-метилфеніл)піперидин-1-іл)пропанамід</p>	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)пропанамід</p>	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-циклопропілпіперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>

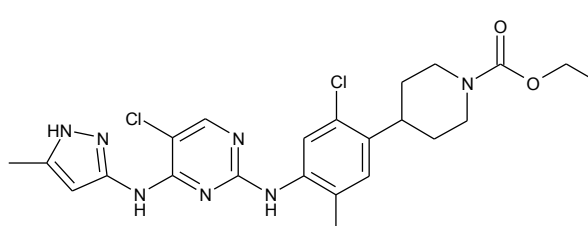
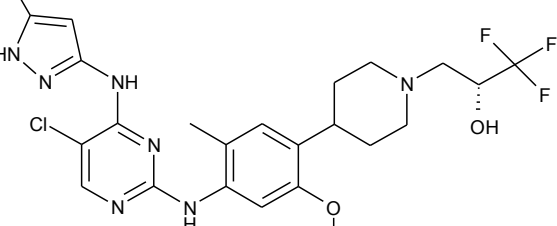
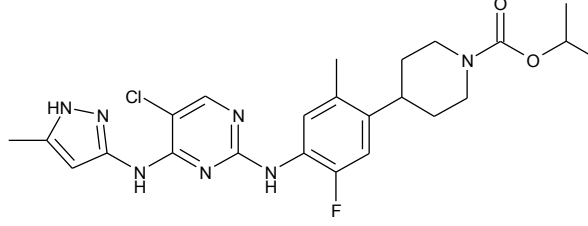
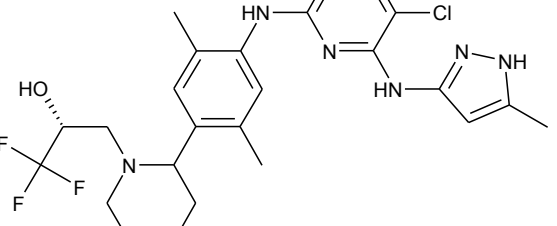
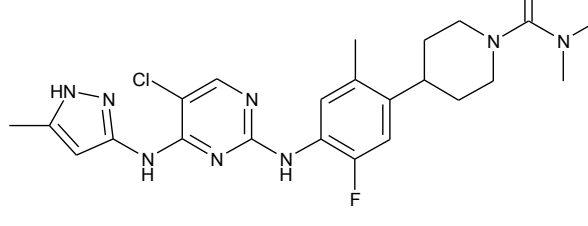
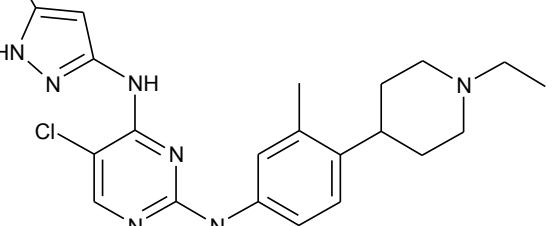
 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилпропанамід</p>	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-етилпіперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)пропанамід</p>	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-(2-метоксіетил)-піперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилпропанамід</p>	 <p>(S)-3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2-метокси-5-метилфеніл)піперидин-1-іл)-1,1,1-трифторпропан-2-ол</p>
 <p>2-(4-(5-фтор-2-метил-4-(4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)-5-(трифторметил)-піримідин-2-іламіно)феніл)піперидин-1-іл)пропанамід</p>	 <p>N2-(4-(1-(3-(азетидин-1-ілсульфоніл)-пропіл)піперидин-4-іл)-2,5-диметил-феніл)-5-хлор-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>

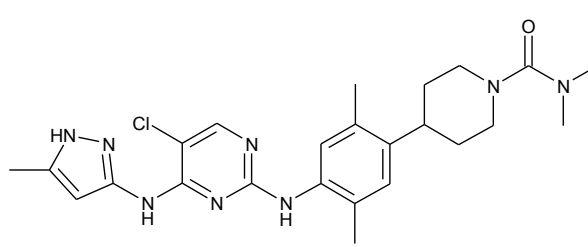
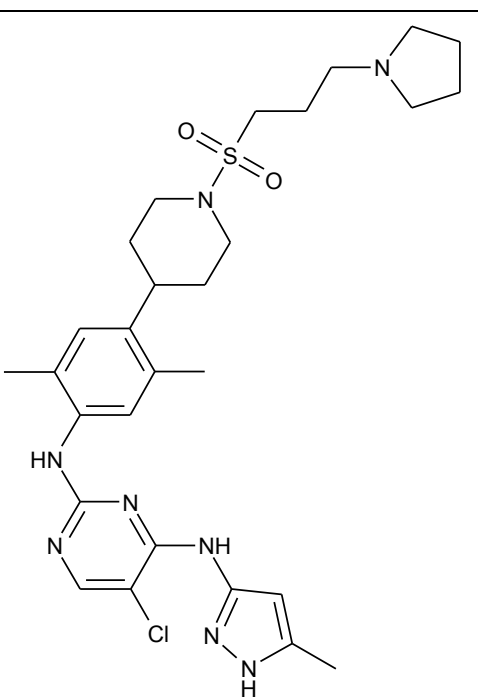
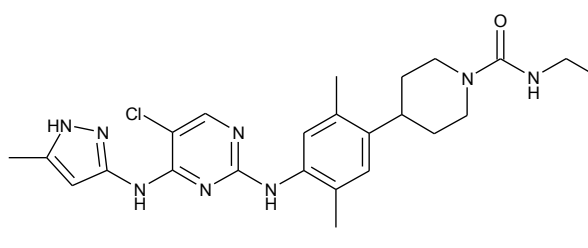
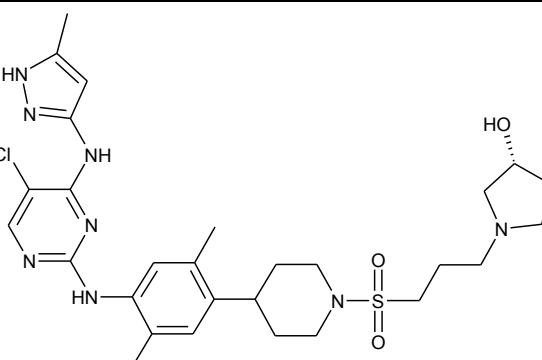
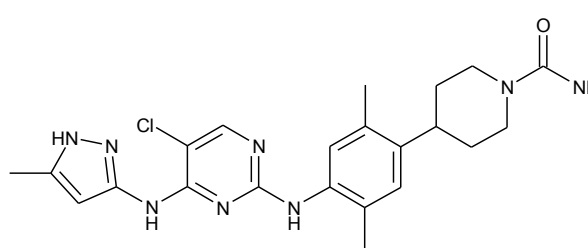
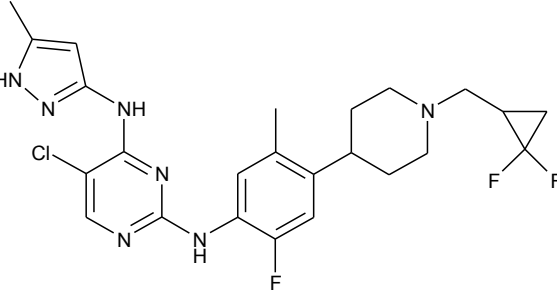
 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)пропанової кислоти</p>	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-(трифторметил)-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>5-хлор-N2-(2-(2-(метилсульфоніл)етил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-4-(1-метилпіперидин-4-іл)-5-(трифторметил)-феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-(2-(метилсульфоніл)етил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-(трифторметил)-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)ацетамід</p>
 <p>5-хлор-N2-(4-(1-(2-(етилсульфоніл)етил)піперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>5-хлор-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)-N2-(2-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)-5-(трифторметил)феніл)піримідин-2,4-діамін</p>

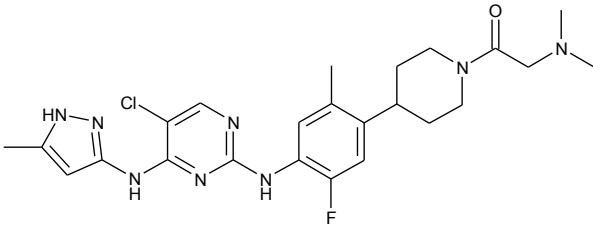
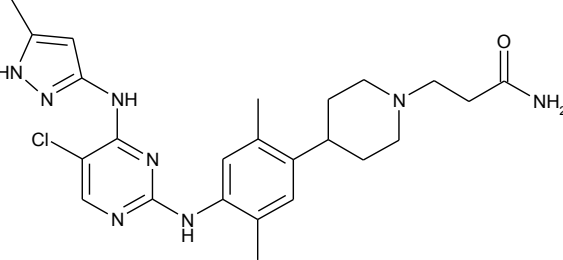
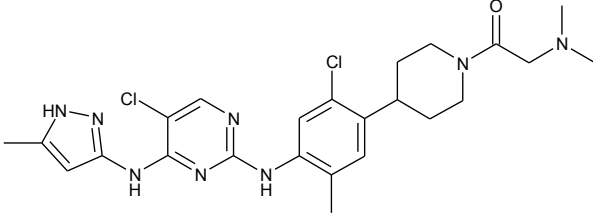
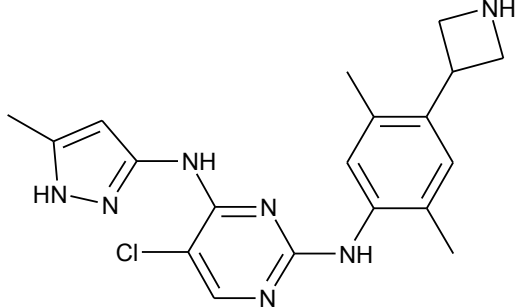
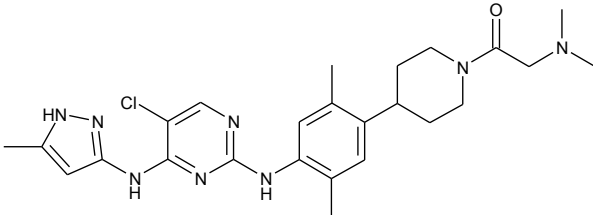
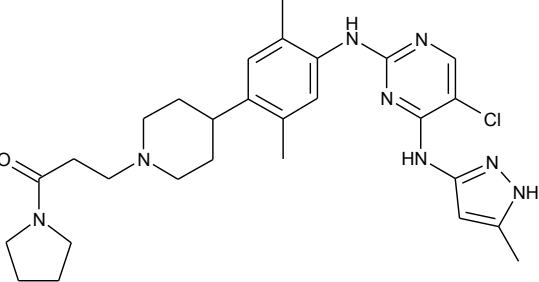
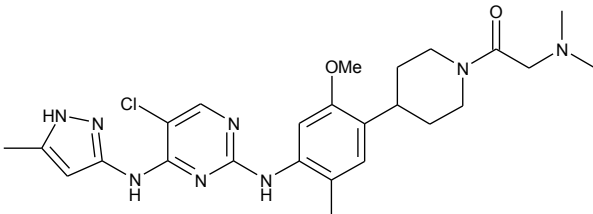
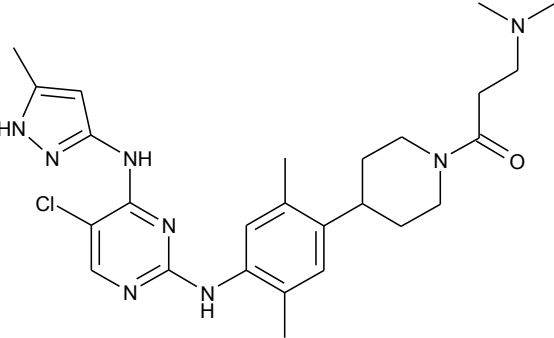
 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-N,N-диметилетансульфонамід</p>	 <p>5-хлор-N2-(5-метокси-2-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)етансульфонамід</p>	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-(трифторметил)-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-N-метилацетамід</p>
 <p>N2-(4-(1-(2-(азетидин-1-ілсульфоніл)етил)піперидин-4-іл)-5-хлор-2-метилфеніл)-5-хлор-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>N2-(4-(1-етилпіперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)-5-(трифторметил)піримідин-2,4-діамін</p>

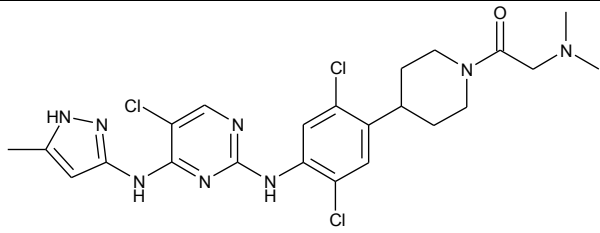
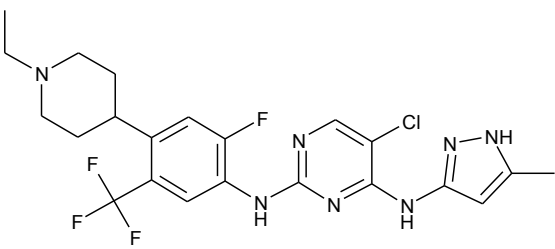
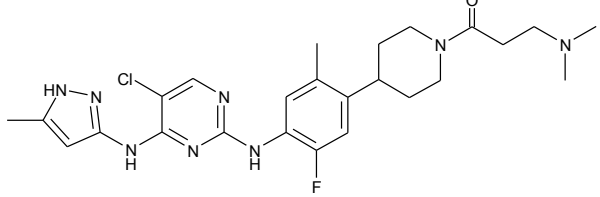
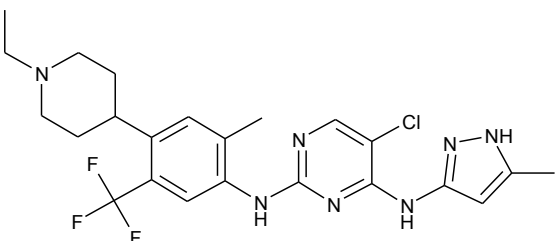
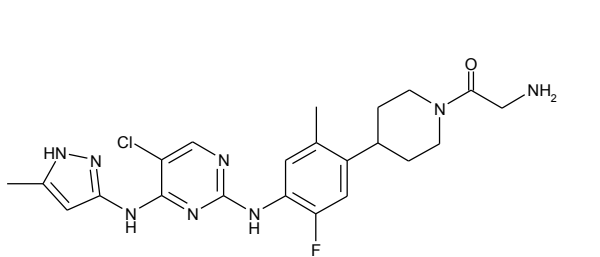
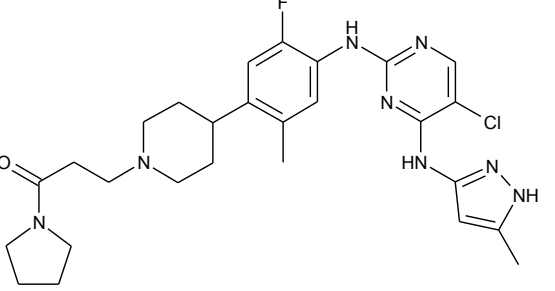
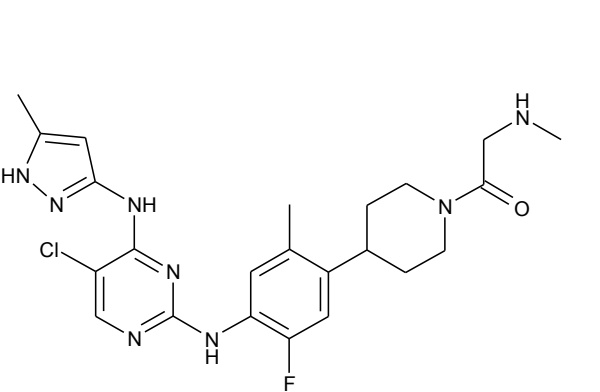
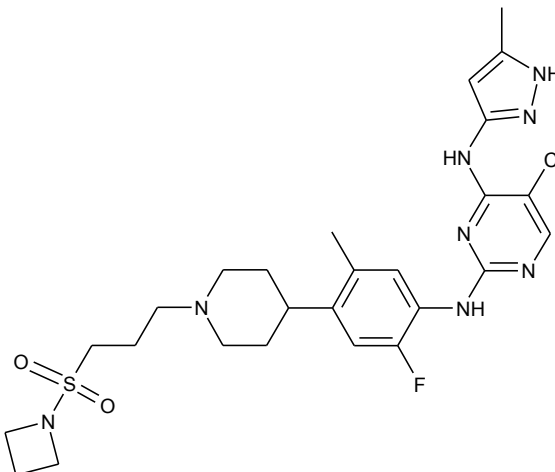
 <p>N2-(4-(1-(2-(азетидин-1-ілсульфоніл)етил)піперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-5-хлор-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>2-(4-(2,5-диметил-4-(4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іламіно)феніл)піперидин-1-іл)етанол</p>
 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-(трифторметил)-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(диметиламіно)етанон</p>
 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-4-морфолінобутан-1-он</p>

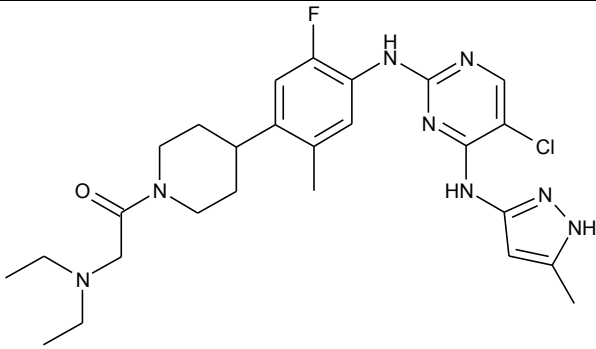
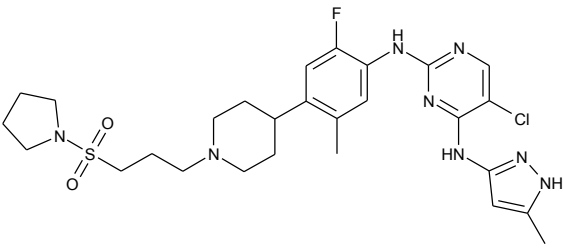
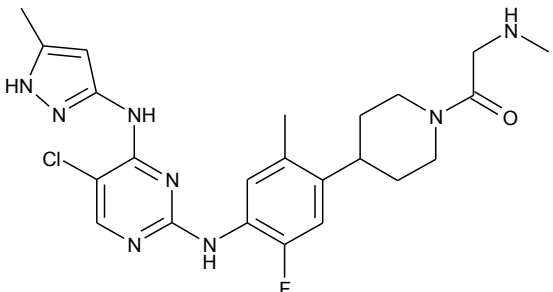
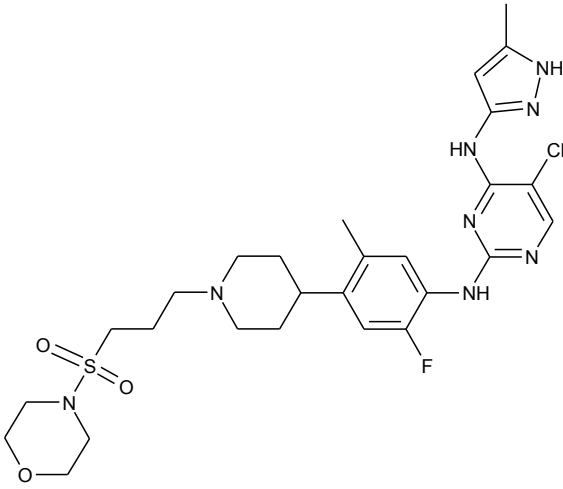
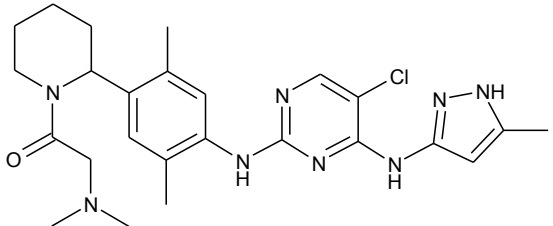
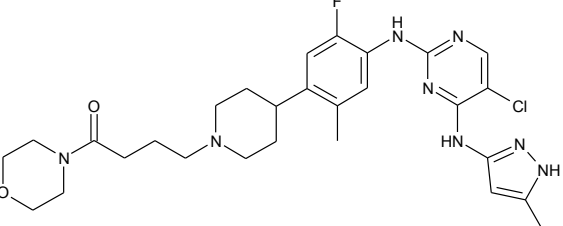
 <p>5-хлор-N2-(4-(1-(циклопропілсульфоніл)піперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-3-морфолінопропан-1-он</p>
 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(піридин-3-ілсульфоніл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-3-(піролідин-1-іл)пропан-1-он</p>
 <p>етил-4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-карбоксилат</p>	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-4-(піролідин-1-іл)бутан-1-он</p>

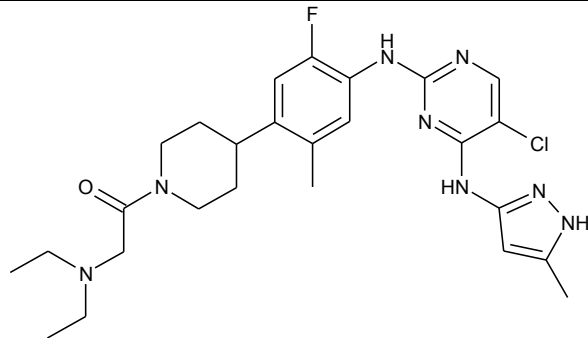
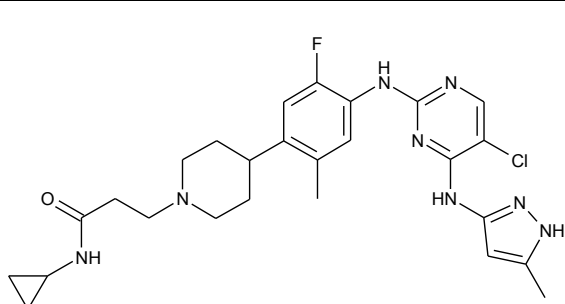
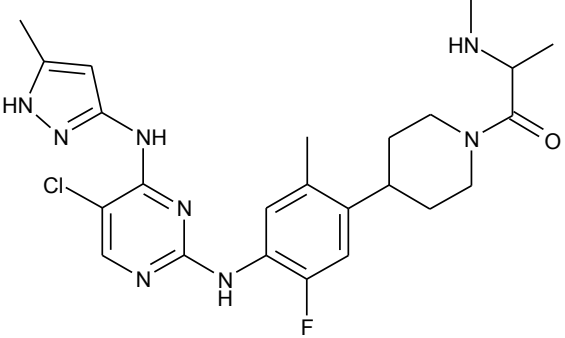
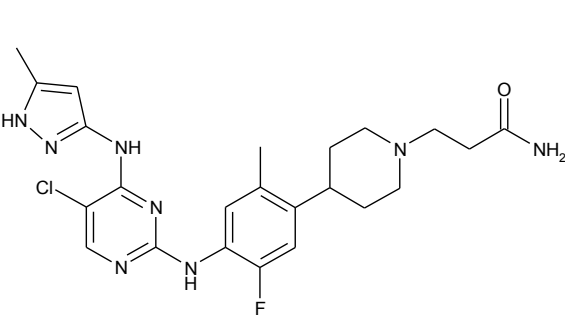
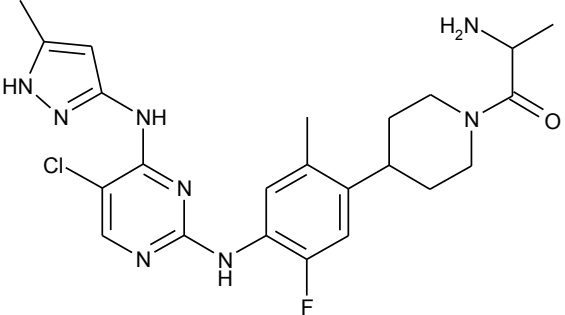
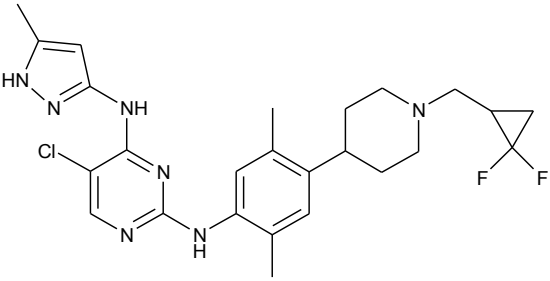
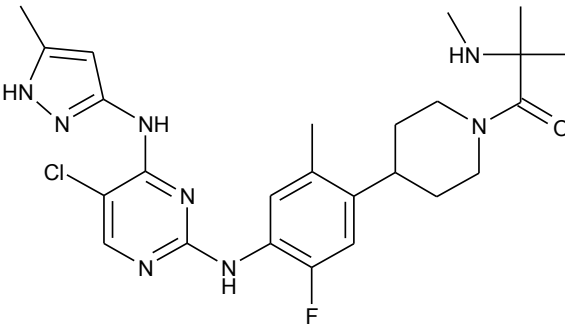
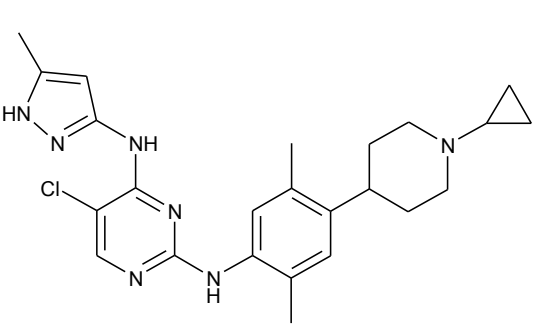
 <p>етил-4-(2-хлор-4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-метилфеніл)піперидин-1-карбоксилат</p>	 <p>(R)-3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2-метокси-5-метилфеніл)піперидин-1-іл)-1,1,1-трифторпропан-2-ол</p>
 <p>ізопропіл-4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-карбоксилат</p>	 <p>(2R)-3-(2-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-1,1,1-трифторпропан-2-ол</p>
 <p>4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)-N,N-диметилпіперидин-1-карбоксамід</p>	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>

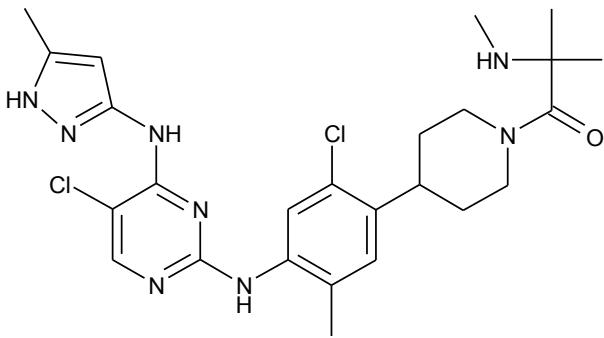
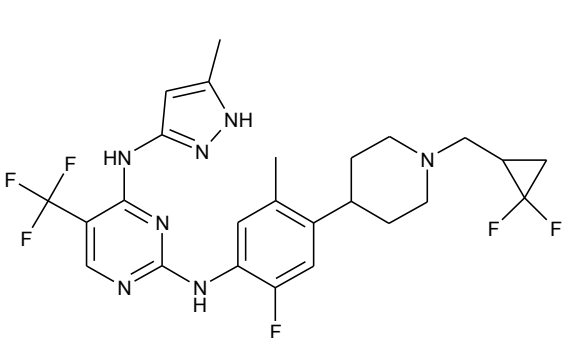
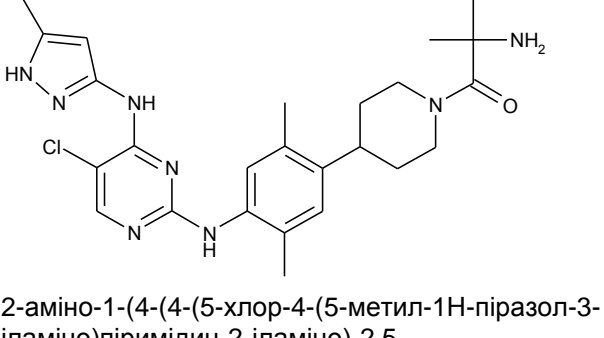
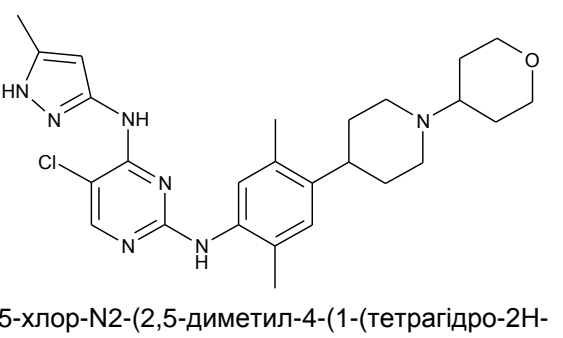
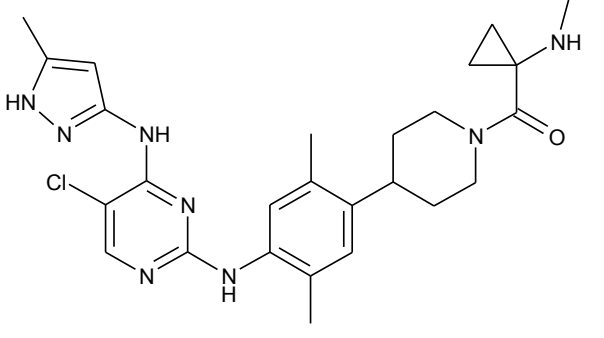
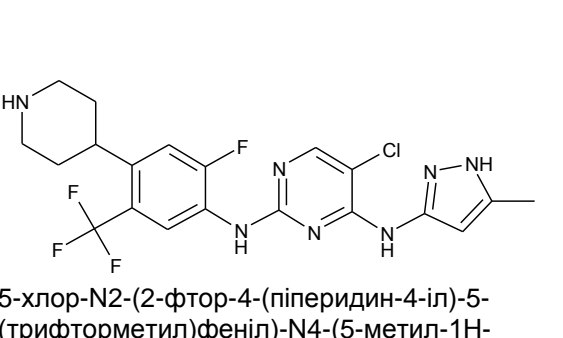
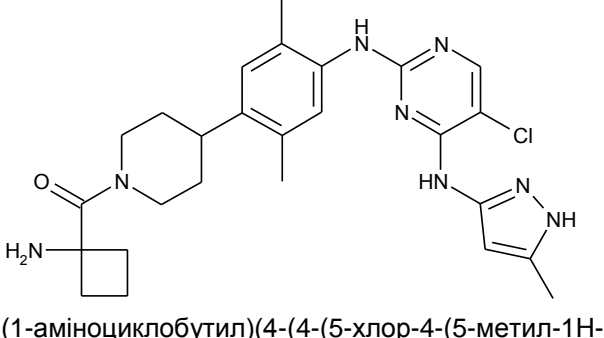
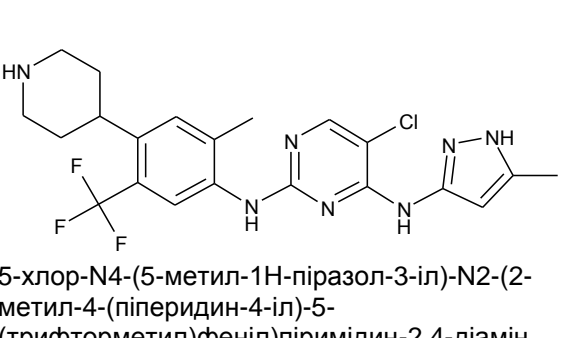
 <p>4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)-N,N-диметилпіперидин-1-карбоксамід</p>	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-(3-(піролідин-1-іл)пропілсульфоніл)-піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)-N-етилпіперидин-1-карбоксамід</p>	 <p>(R)-1-(3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-ілсульфоніл)пропіл)піролідін-3-ол</p>
 <p>4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-карбоксамід</p>	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-((2,2-дифторциклопропіл)метил)піперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>

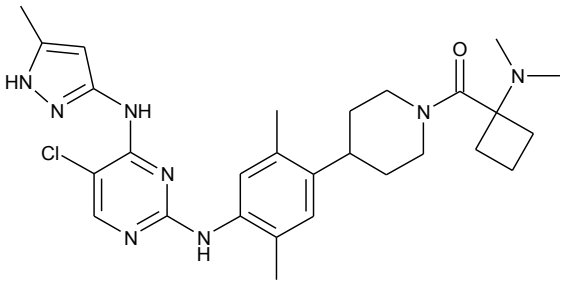
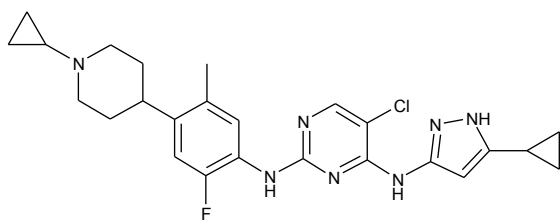
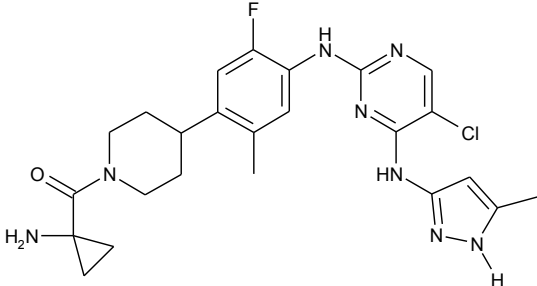
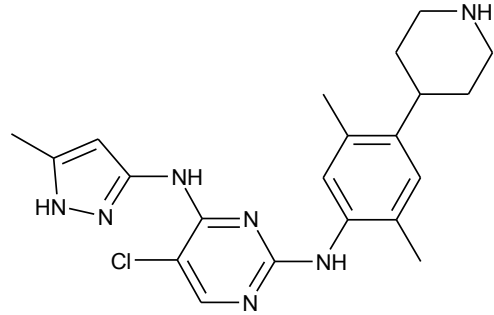
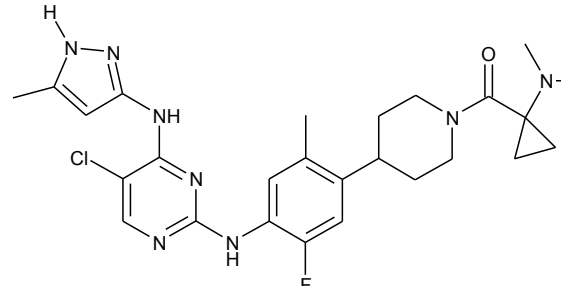
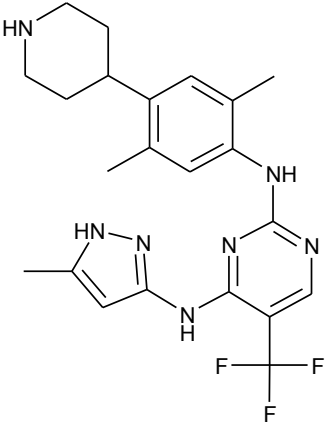
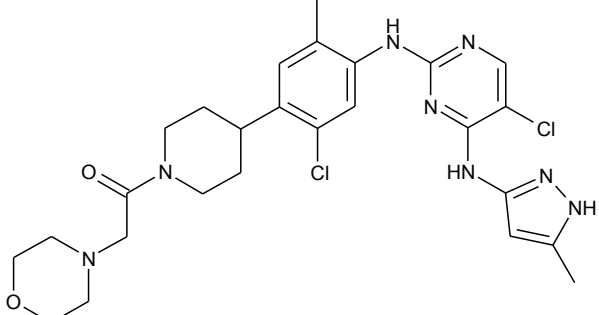
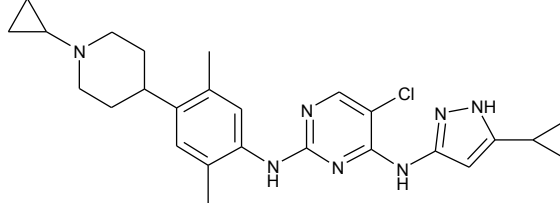
 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(диметиламіно)етанон</p>	 <p>3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)пропанамід</p>
 <p>1-(4-(2-хлор-4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(диметиламіно)етанон</p>	 <p>N2-(4-(азетидин-3-іл)-2,5-диметилфеніл)-5-хлор-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(диметиламіно)етанон</p>	 <p>3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-1-(піролідин-1-іл)пропан-1-он</p>
 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2-метокси-5-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(диметиламіно)етанон</p>	 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-3-(диметиламіно)пропан-1-он</p>

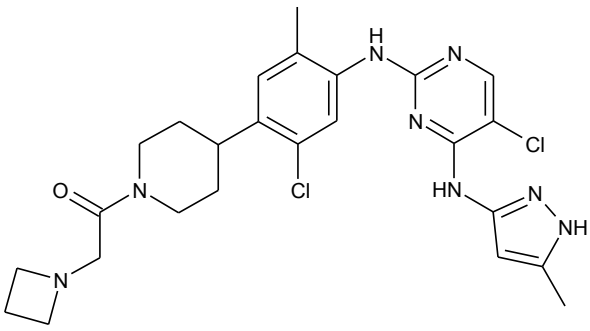
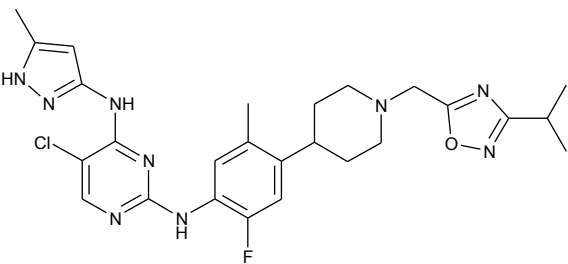
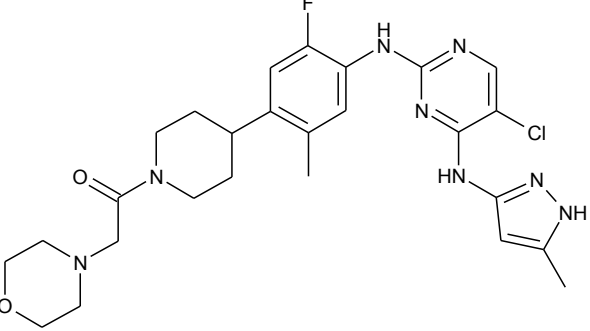
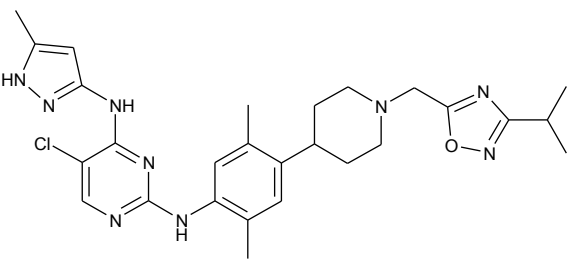
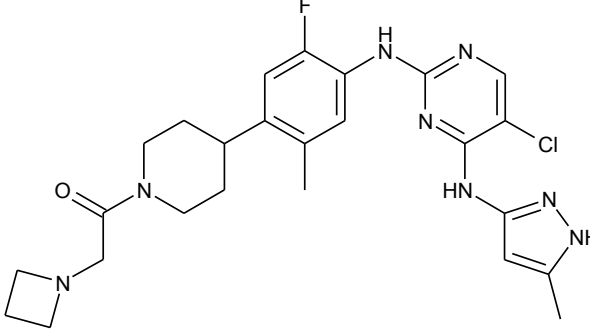
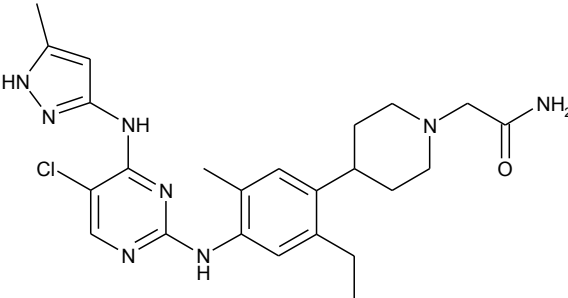
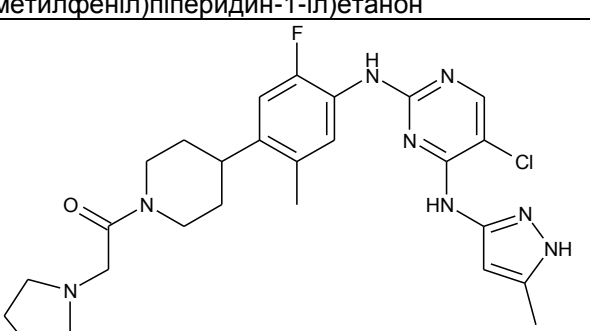
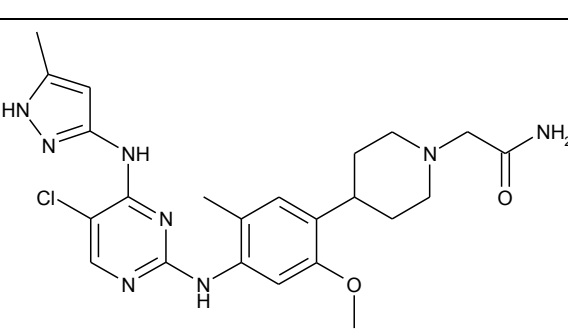
 <p>1-(4-(2,5-дихлор-4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)феніл)піперидин-1-іл)-2-(диметиламіно)етанон</p>	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-фтор-5-(трифторметил)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-3-(диметиламіно)пропан-1-он</p>	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-метил-5-(трифторметил)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>2-аміно-1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)етанон</p>	 <p>3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-1-(піролідин-1-іл)пропан-1-он</p>
 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(метиламіно)етанон</p>	 <p>N2-(4-(1-(3-(азетидин-1-ілсульфоніл)-пропіл)піперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-5-хлор-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>

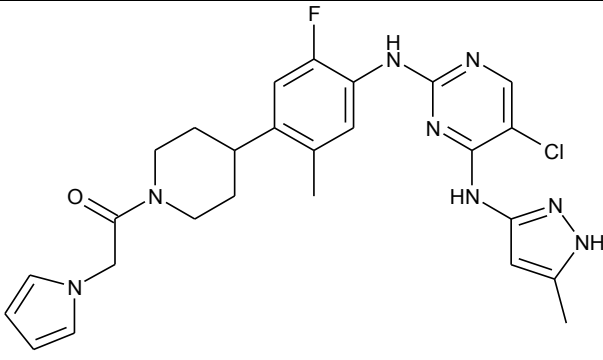
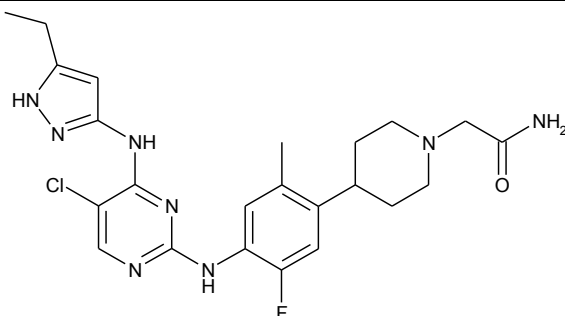
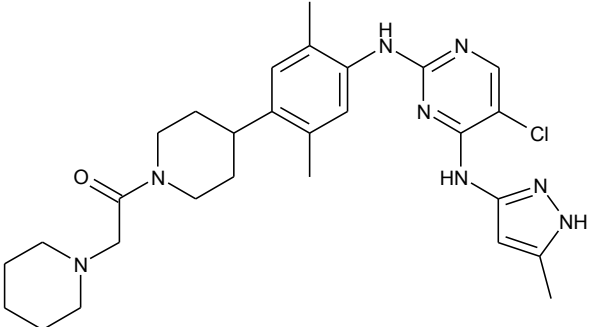
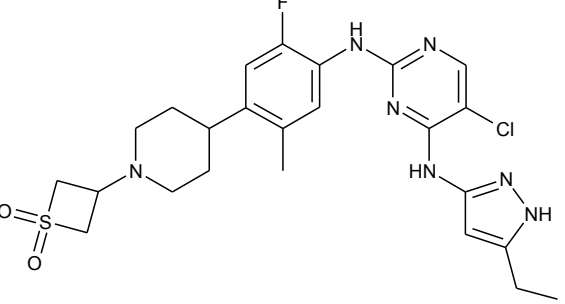
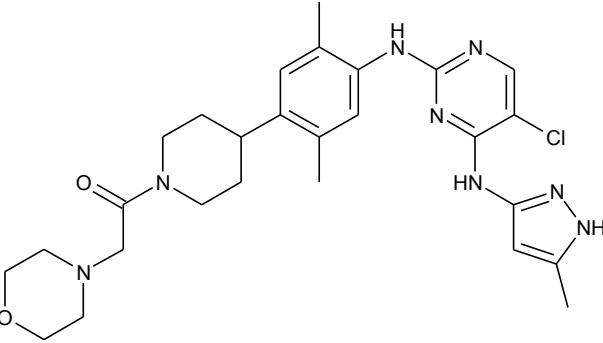
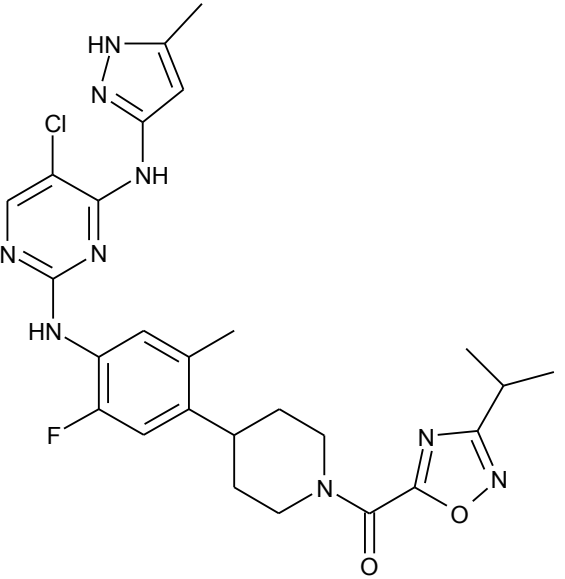
 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(діетиламіно)етанон</p>	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(3-(піролідин-1-ілсульфоніл)пропіл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(метиламіно)етанон</p>	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(3-(морфоліносульфоніл)пропіл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>1-(2-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(диметиламіно)етанон</p>	 <p>4-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-1-морфолінобутан-1-он</p>

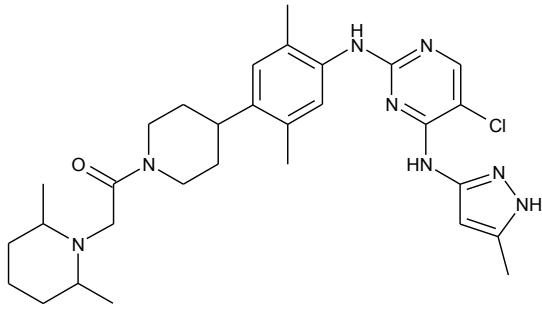
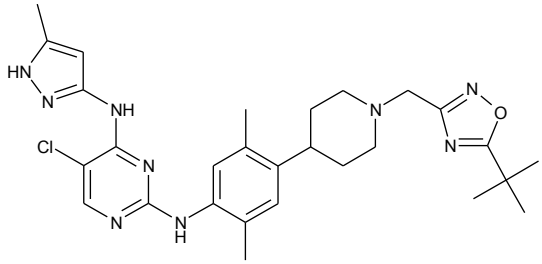
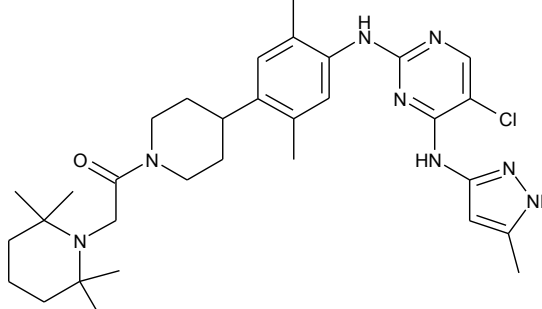
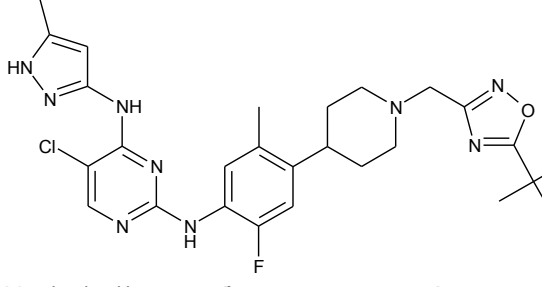
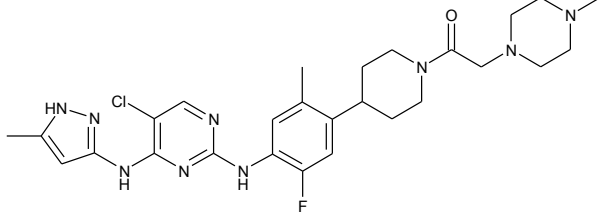
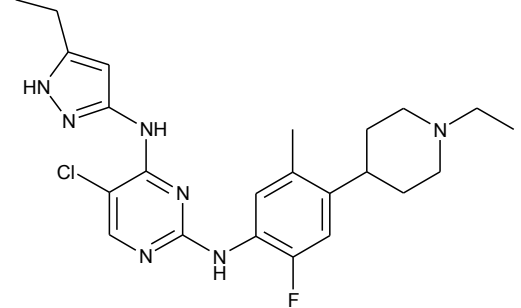
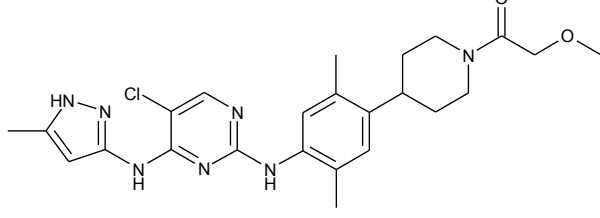
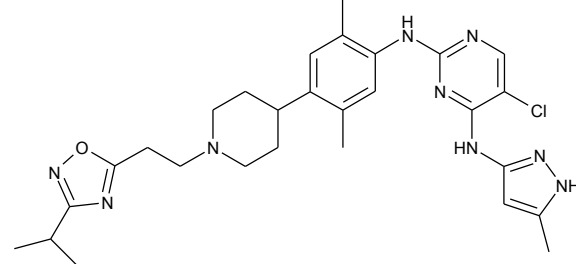
 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(діетиламіно)етанон</p>	 <p>3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-N-циклопропілпропанамід</p>
 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(метиламіно)пропан-1-он</p>	 <p>3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)пропанамід</p>
 <p>2-аміно-1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)пропан-1-он</p>	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-((2,2-дифторциклопропіл)метил)піперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-метил-2-(метиламіно)пропан-1-он</p>	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-циклопропілпіперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>

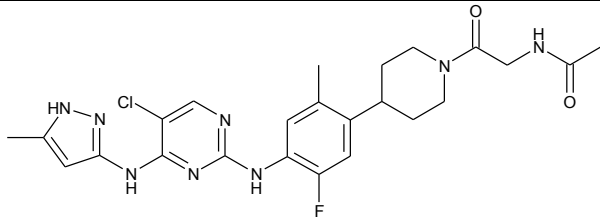
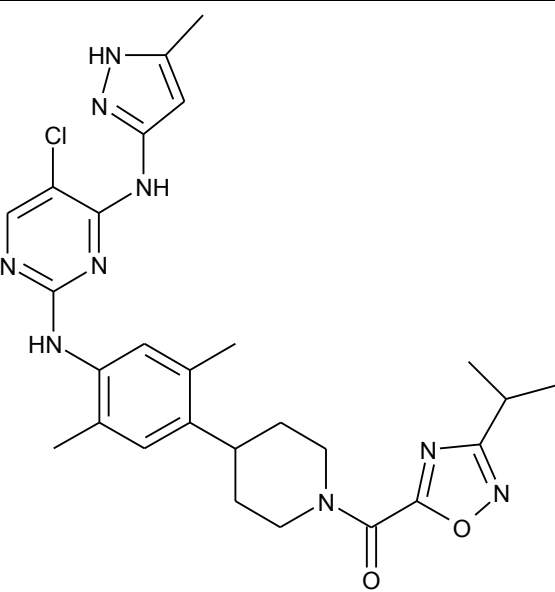
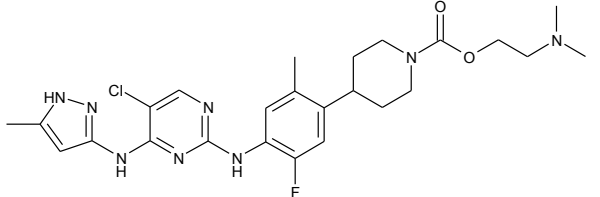
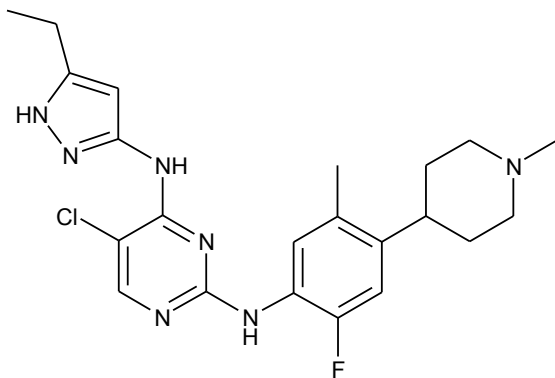
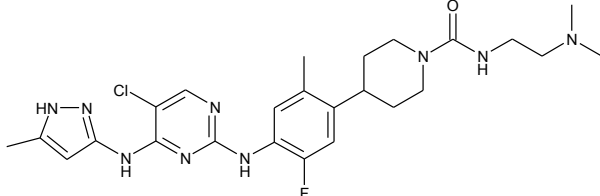
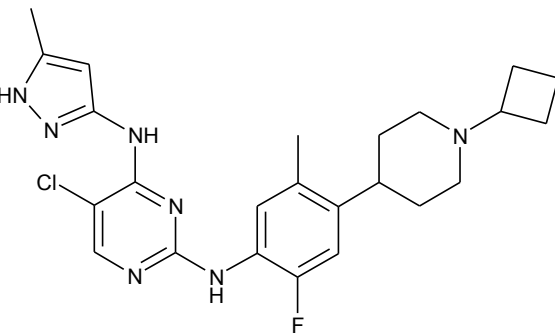
 <p>1-(4-(2-хлор-4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-метил-2-(метиламіно)пропан-1-он</p>	 <p>N2-(4-(1-((2,2-дифторциклопропіл)-метил)піперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)-5-(трифторметил)-піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>2-аміно-1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-2-метилпропан-1-он</p>	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)(1-(метиламіно)циклопропіл)метанон</p>	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-4-(піперидин-4-іл)-5-(трифторметил)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>(1-аміноциклобутил)(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)метанон</p>	 <p>5-хлор-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)-N2-(2-метил-4-(піперидин-4-іл)-5-(трифторметил)феніл)піримідин-2,4-діамін</p>

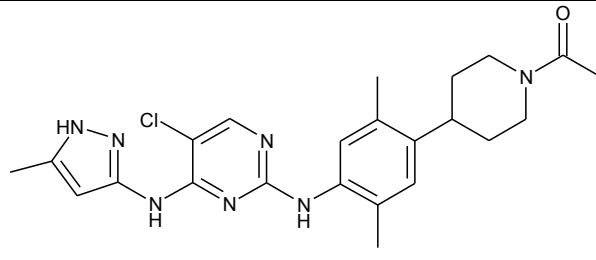
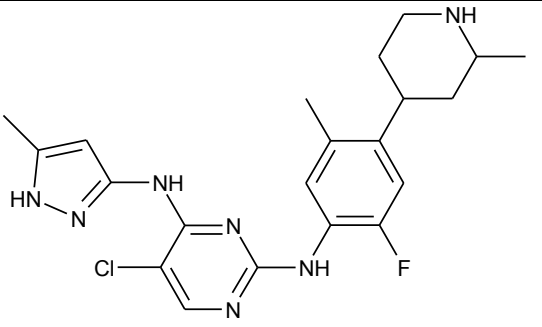
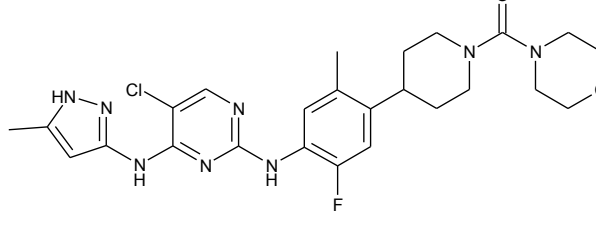
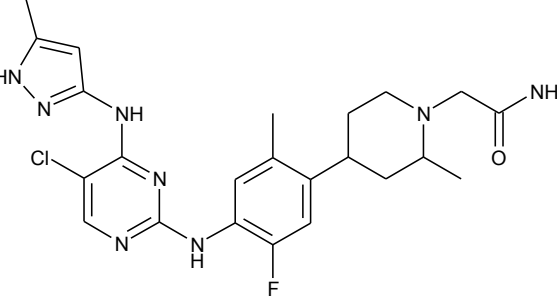
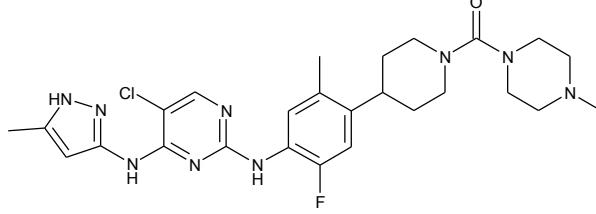
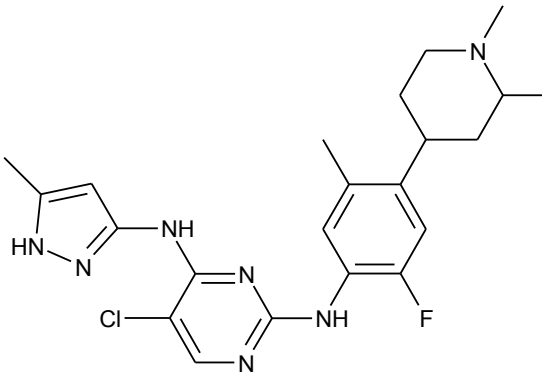
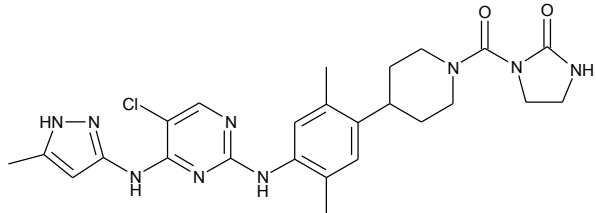
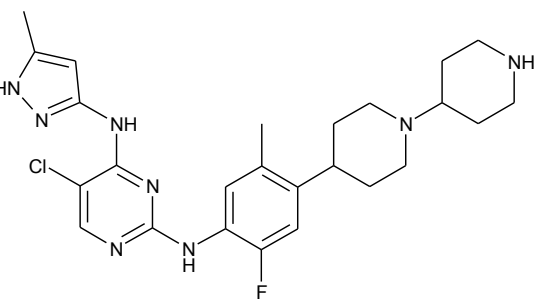
 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)(1-(диметиламіно)циклобутил)метанон</p>	 <p>5-хлор-N4-(5-циклопропіл-1Н-піразол-3-іл)-N2-(4-(1-циклопропілпіперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>(1-аміноциклопропіл)(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)метанон</p>	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1-(диметиламіно)циклопропіл)метанон</p>	 <p>N2-(2,5-диметил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)-5-(трифторметил)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>1-(4-(2-хлор-4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-морфоліноетанон</p>	 <p>5-хлор-N4-(5-циклопропіл-1Н-піразол-3-іл)-N2-(4-(1-циклопропілпіперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)піримідин-2,4-діамін</p>

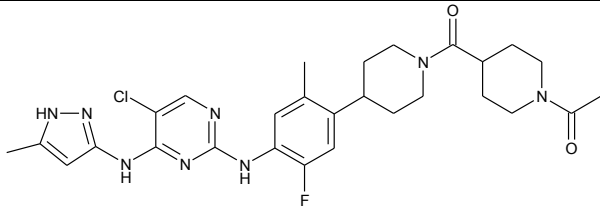
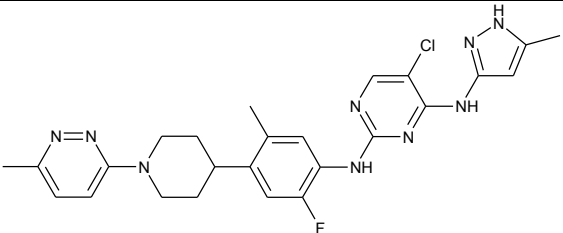
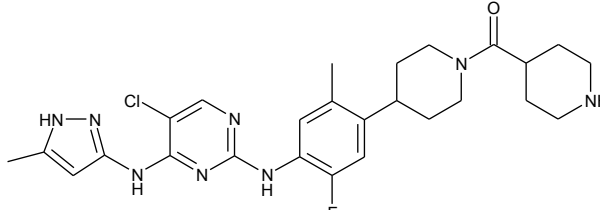
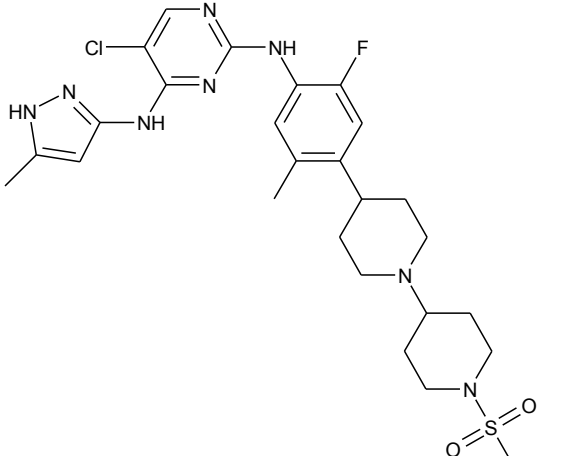
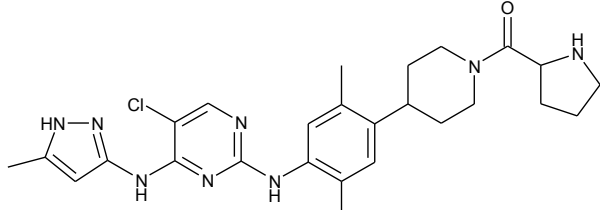
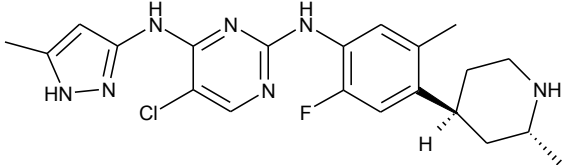
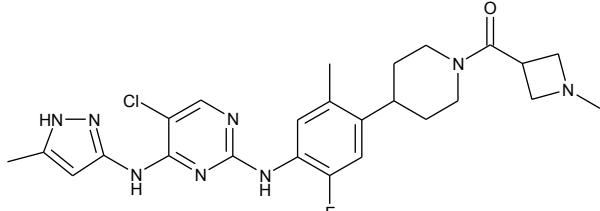
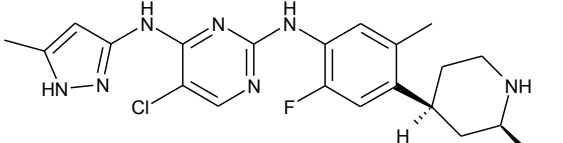
 <p>2-(азетидин-1-іл)-1-(4-(2-хлор-4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-метилфеніл)піперидин-1-іл)етанон</p>	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-4-(1-((3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)піперидин-4-іл)-5-метилфеніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-морфоліноетанон</p>	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-((3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)піперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>2-(азетидин-1-іл)-1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)етанон</p>	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2-етил-5-метилфеніл)піперидин-1-іл)ацетамід</p>
 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(піролідин-1-іл)етанон</p>	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2-метокси-5-метилфеніл)піперидин-1-іл)ацетамід</p>

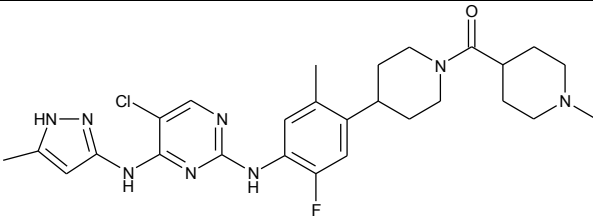
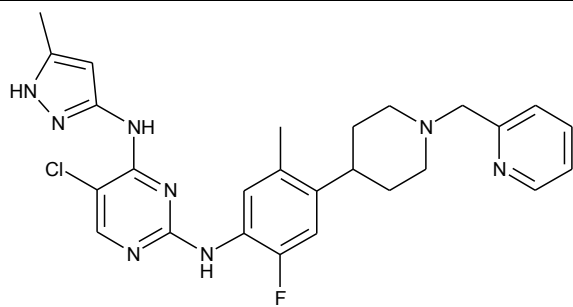
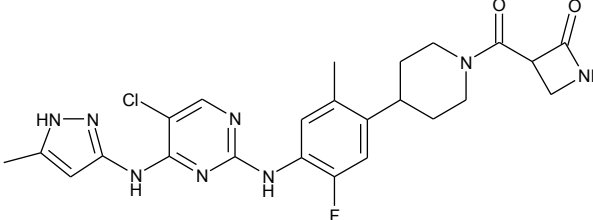
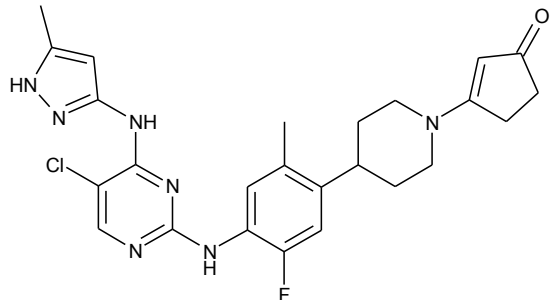
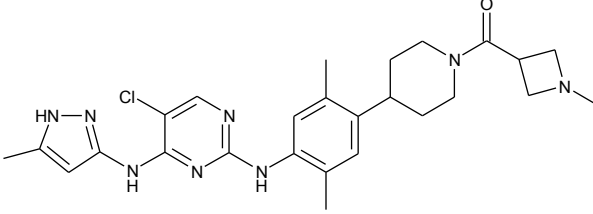
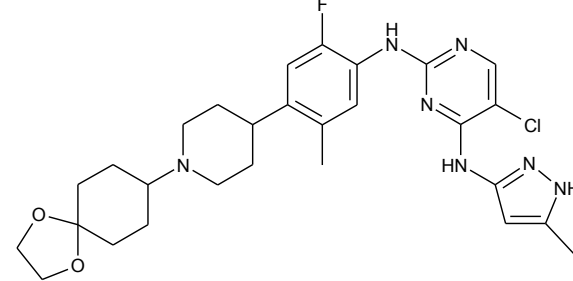
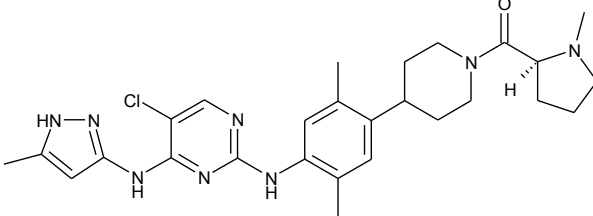
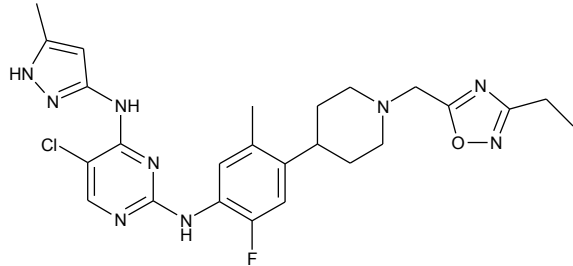
 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(1Н-пірол-1-іл)етанон</p>	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-етил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)ацетамід</p>
 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(піперидин-1-іл)етанон</p>	 <p>5-хлор-N2-{4-[1-(1,1-діоксо-1λ,6-тіетан-3-іл)-піперидин-4-іл]-2-фтор-5-метилфеніл}-N4-(5-етил-1Н-піразол-3-іл)-піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-2-морфоліноетанон</p>	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метанон</p>

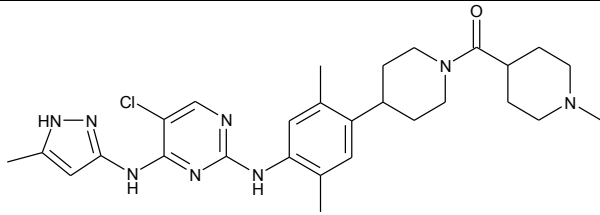
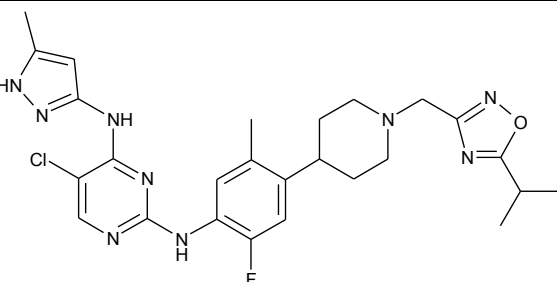
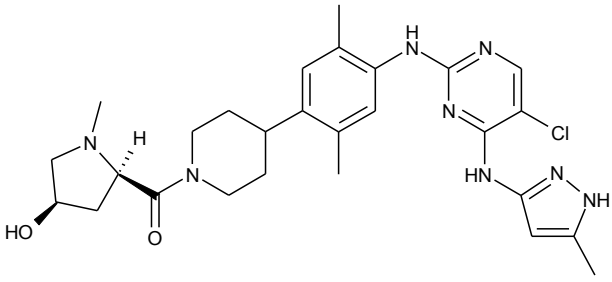
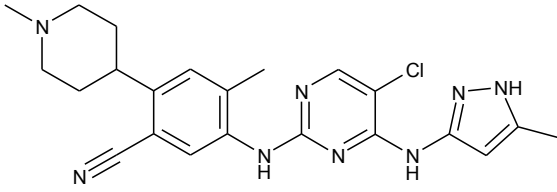
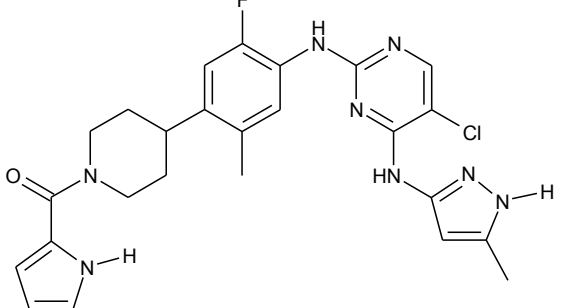
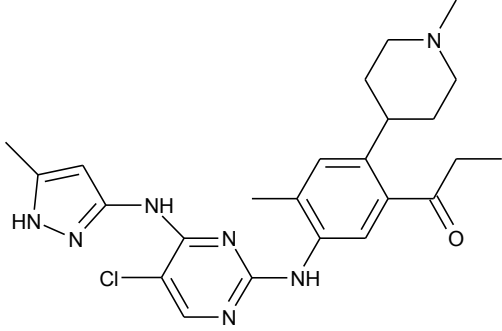
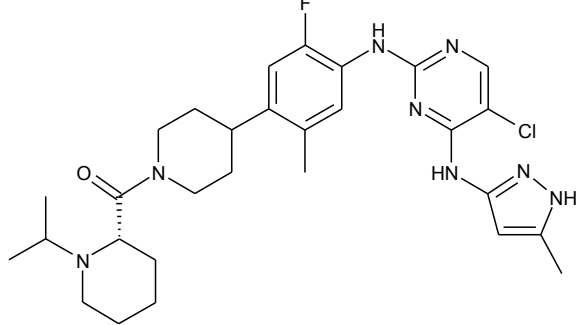
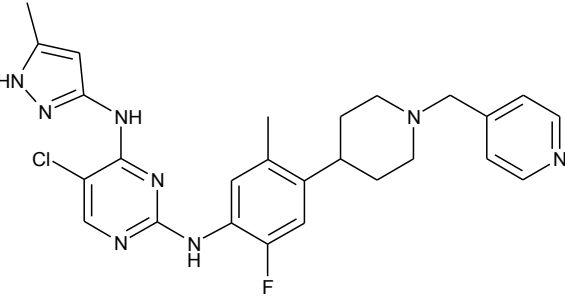
 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(2,6-диметилпіперидин-1-іл)етанон</p>	 <p>N2-(4-(1-((5-трет-бутил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метил)піперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)-5-хлор-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-іл)етанон</p>	 <p>N2-(4-(1-((5-трет-бутил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метил)піперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-5-хлор-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанон</p>	 <p>5-хлор-N4-(5-етил-1Н-піразол-3-іл)-N2-(4-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-2-метоксіетанон</p>	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-(2-(3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)піперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>

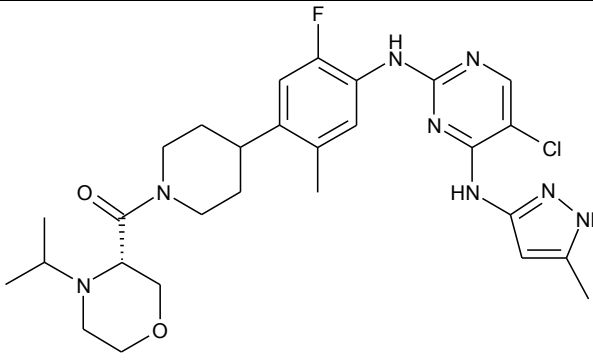
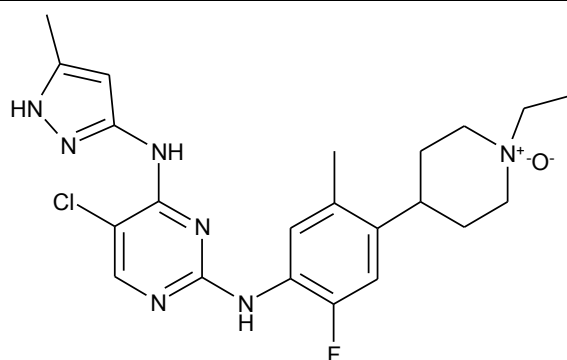
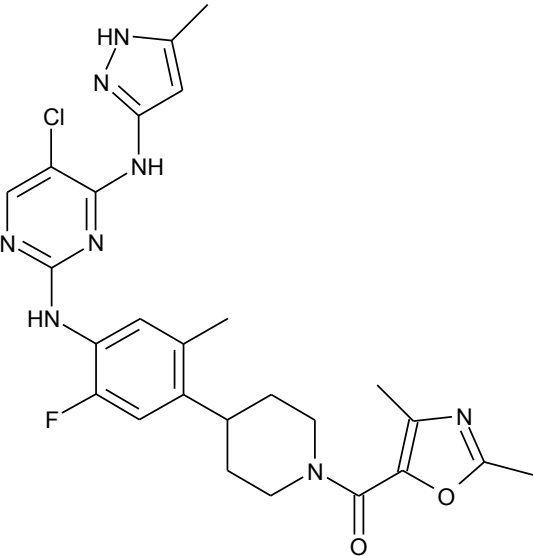
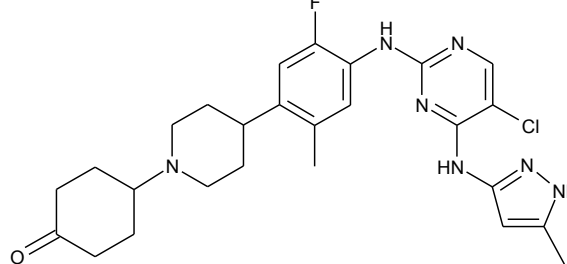
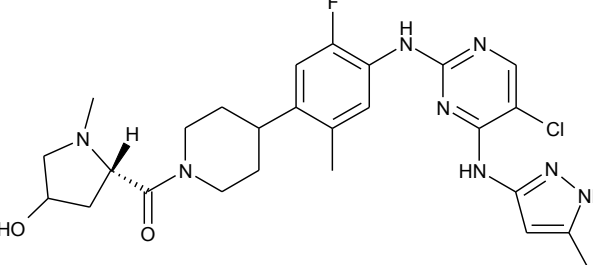
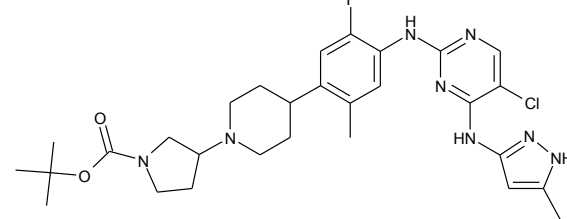
 <p>N-(2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)ацетамід</p>	 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)(3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метанон</p>
 <p>2-(диметиламіно)етил-4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-карбоксилат</p>	 <p>5-хлор-N4-(5-етил-1H-піразол-3-іл)-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)-N-(2-(диметиламіно)етил)-піперидин-1-карбоксамід</p>	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-циклобутилпіперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>

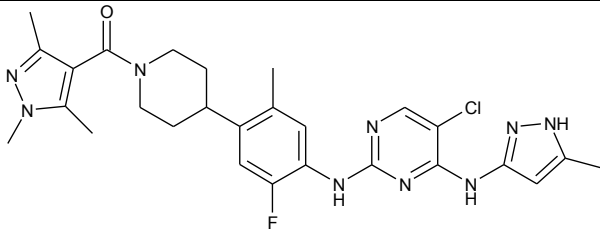
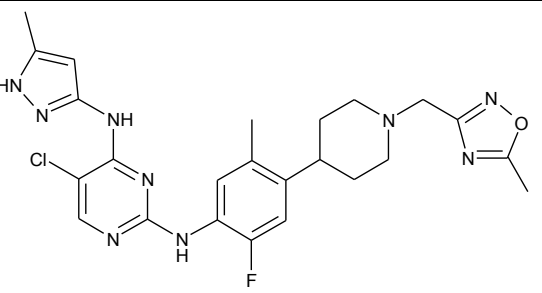
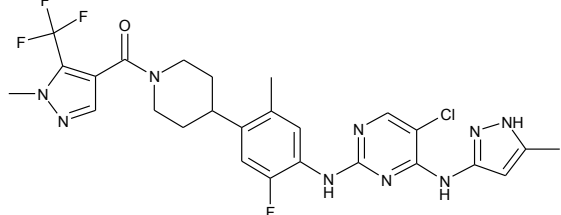
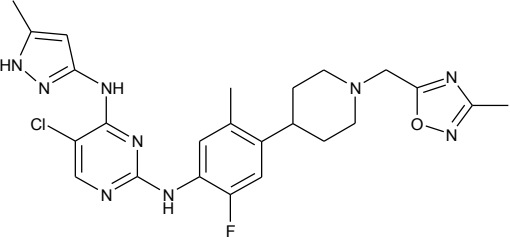
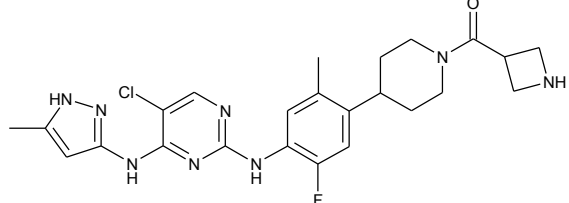
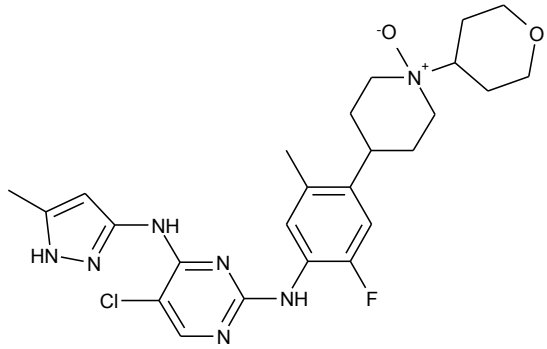
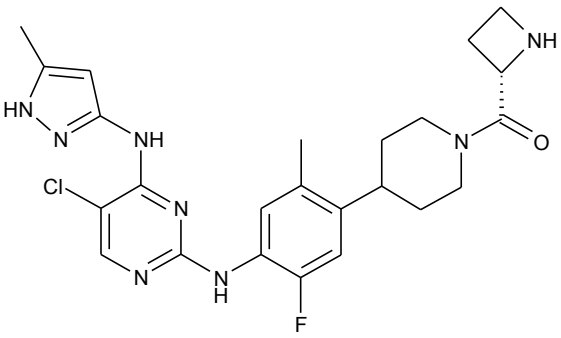
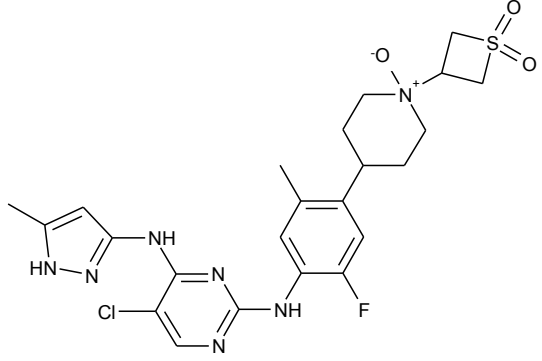
 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)етанон</p>	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(2-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(морфоліно)метанон</p>	 <p>2-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)-2-метилпіперидин-1-іл)ацетамід</p>
 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(4-метилпіперазин-1-іл)метанон</p>	 <p>5-хлор-N2-(4-(1,2-диметилпіперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>1-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-карбоніл)імідазолідин-2-он</p>	 <p>N2-(4-(1,4'-біпіперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-5-хлор-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>

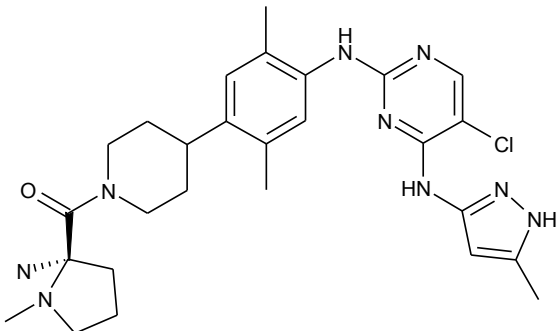
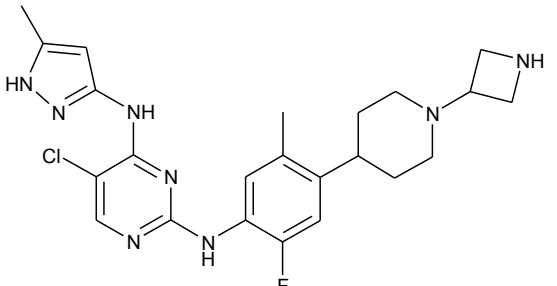
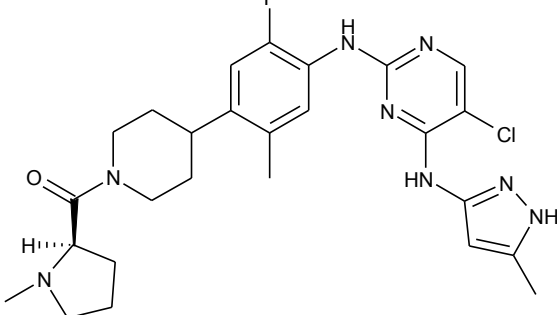
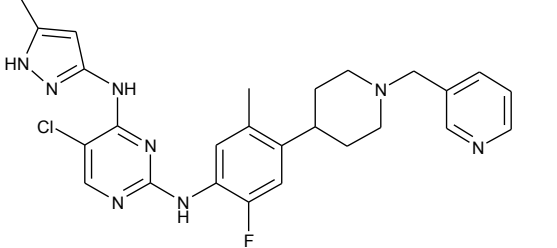
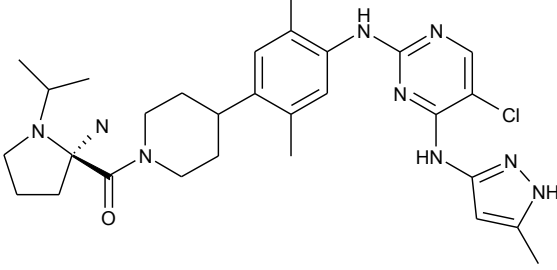
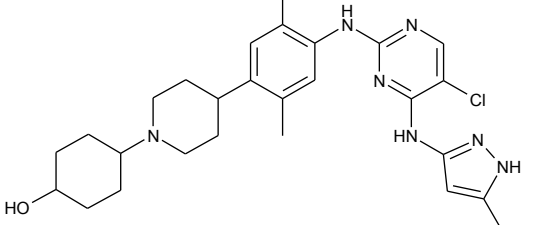
 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)-2-метоксіетанон</p>	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(6-метилпіридазин-3-іл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(піперидин-4-іл)метанон</p>	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1'-(метилсульфоніл)-1,4'-біпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>(S)-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(піролідин-2-іл)метанон</p>	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-((транс)-2-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1-метилазетидин-3-іл)метанон</p>	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-((цис)-2-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>

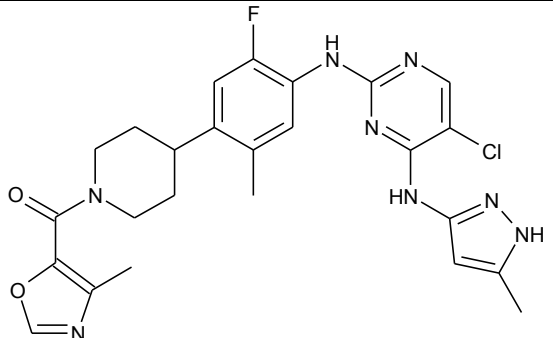
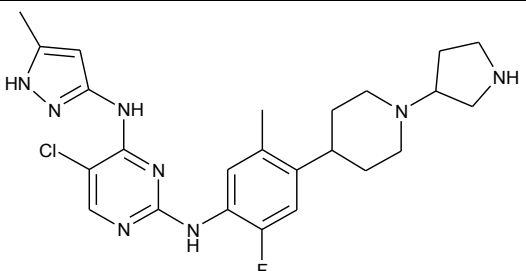
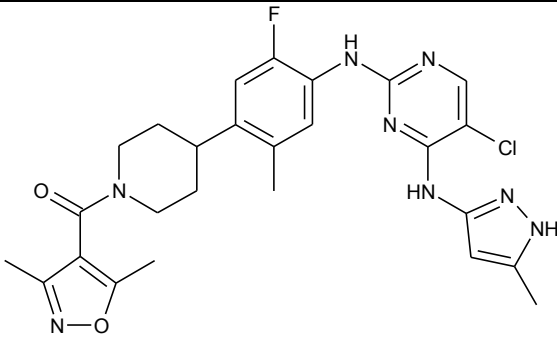
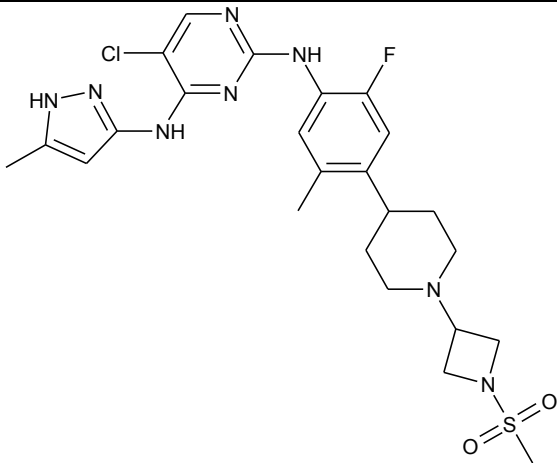
 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1-метилпіперидин-4-іл)метанон</p>	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-карбоніл)азетидин-2-он</p>	 <p>3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)циклопент-2-енон</p>
 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)(1-метилазетидин-3-іл)метанон</p>	 <p>N2-(4-(1-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-іл)піперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-5-хлор-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>(S)-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)(1-метилпіролідин-2-іл)метанон</p>	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-((3-етил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)піперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>

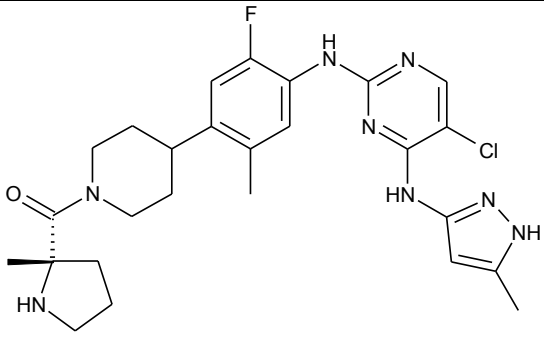
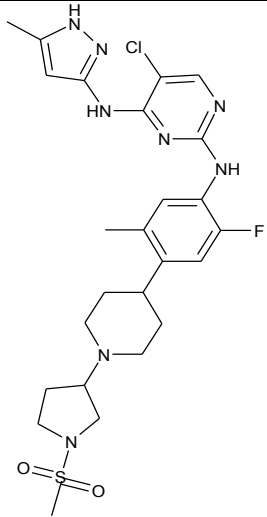
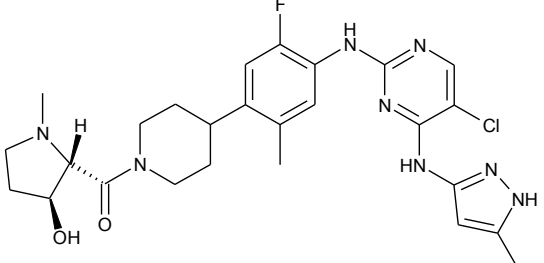
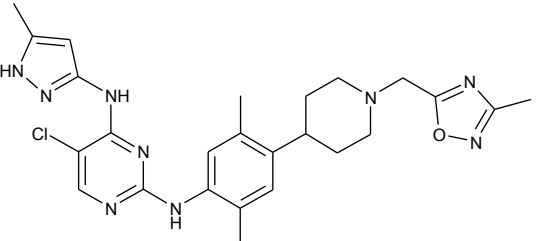
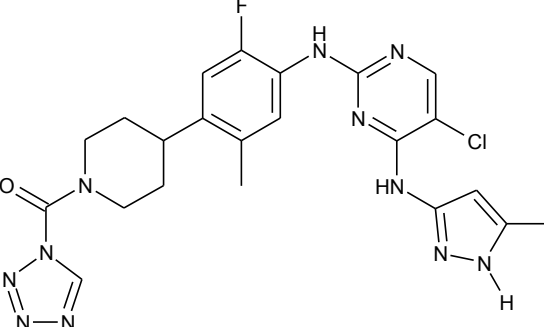
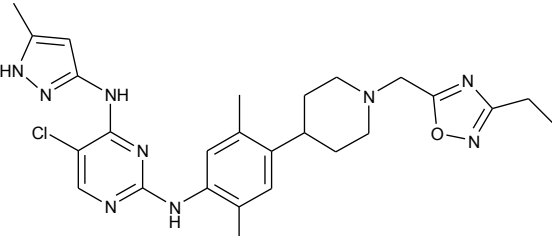
 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)(1-метилпіперидин-4-іл)метанон</p>	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-4-(1-((5-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метил)піперидин-4-іл)-5-метилфеніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)((2R,4R)-4-гідрокси-1-метилпіролідин-2-іл)метанон</p>	 <p>5-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-4-метил-2-(1-метилпіперидин-4-іл)бензонітрил</p>
 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1Н-пірол-2-іл)метанон</p>	 <p>метил-5-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-4-метил-2-(1-метилпіперидин-4-іл)бензоат</p>
 <p>(S)-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1-ізопропілпіперидин-2-іл)метанон</p>	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(піридин-4-ілметил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>

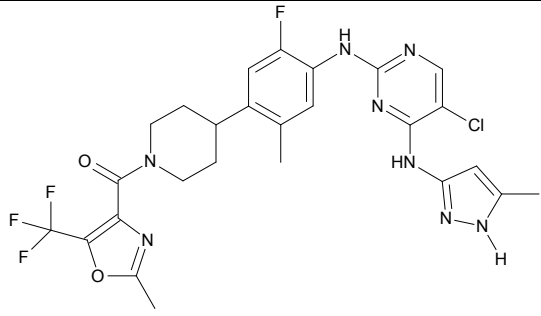
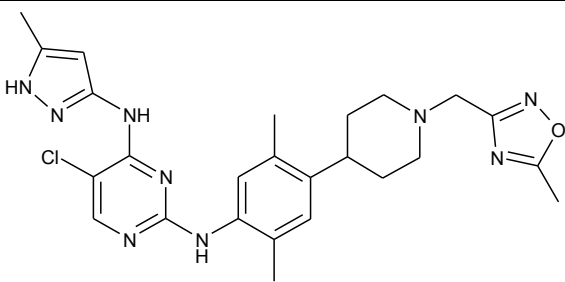
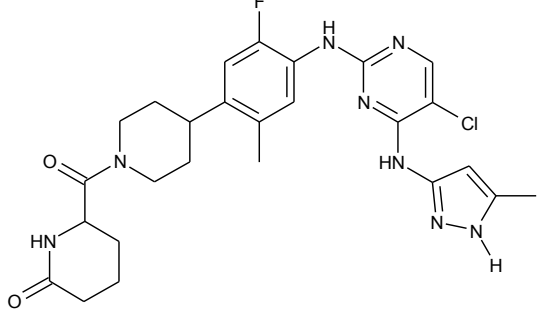
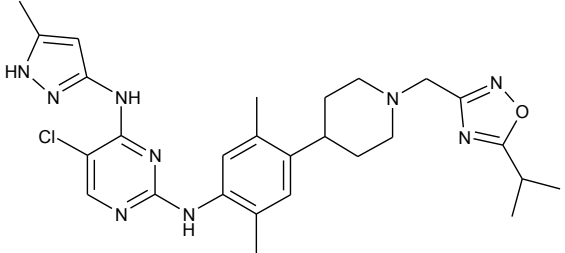
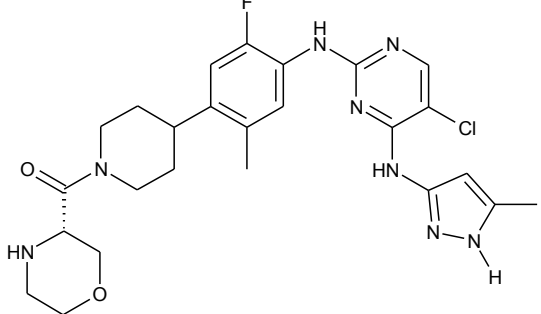
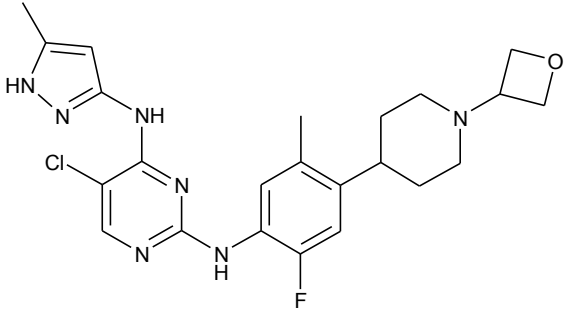
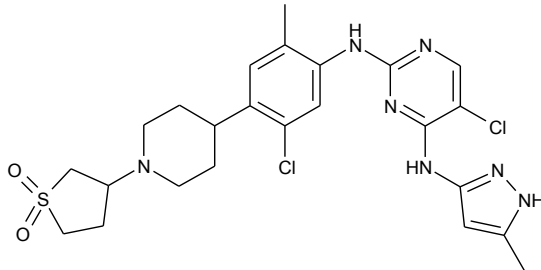
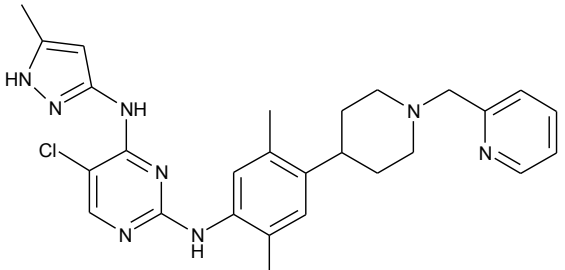
 <p>(S)-4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл(4-ізопропілморфолін-3-іл)метанон</p>	 <p>4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)-1-етилпіперидин 1-оксид</p>
 <p>4-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(2,4-диметиллоксазол-5-іл)метанон</p>	 <p>4-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)циклогексанон</p>
 <p>4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)((2S)-4-гідрокси-1-метилпіролідін-2-іл)метанон</p>	 <p>трет-бутил-3-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)-піперидин-1-іл)піролідін-1-карбоксилат</p>

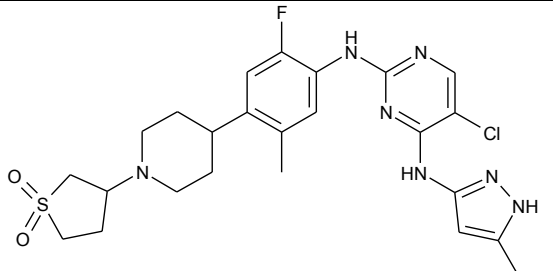
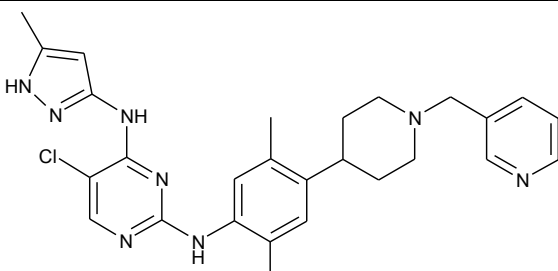
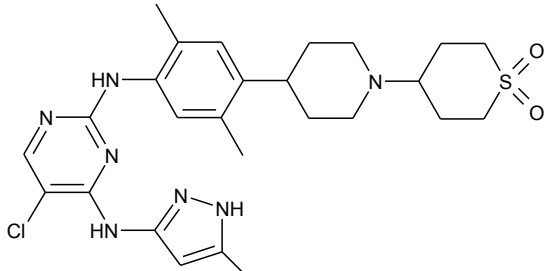
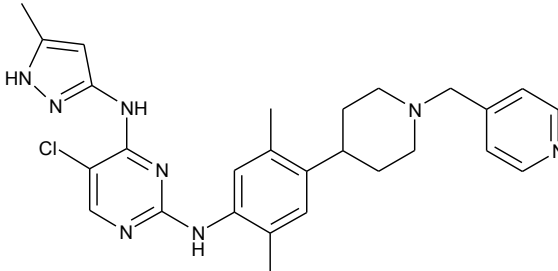
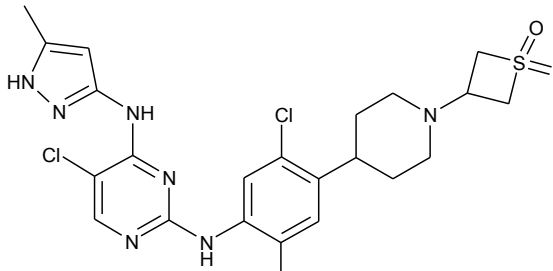
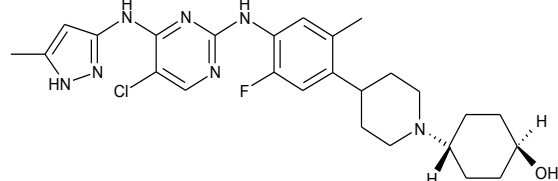
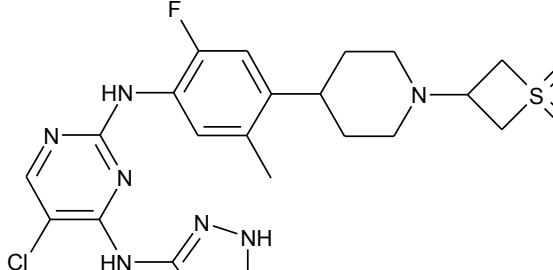
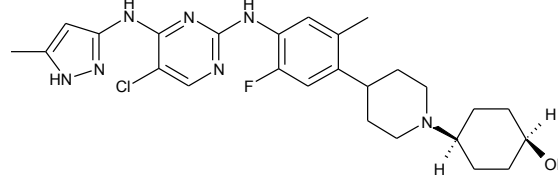
 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)метанон</p>	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-((5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метил)-піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1-метил-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл)метанон</p>	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-((3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)-піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>азетидин-3-іл(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)метанон</p>	 <p>4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперидин 1-оксид</p>
 <p>(S)-азетидин-2-іл(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)метанон</p>	 <p>5-хлор-N2-{4-[1-(1,1-діоксо-1λ,6-тіетан-3-іл)-1-оксидпіперидин-4-іл]-2-фтор-5-метилфеніл}-N4-(5-етил-1Н-піразол-3-іл)-піримідин-2,4-діамін</p>

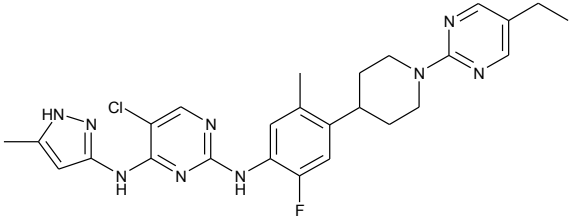
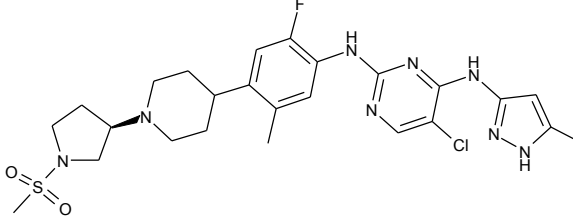
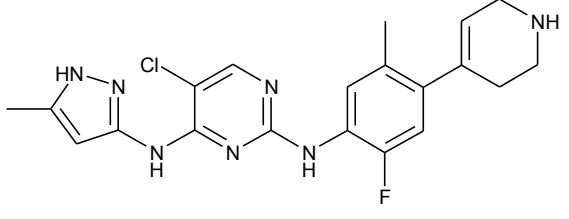
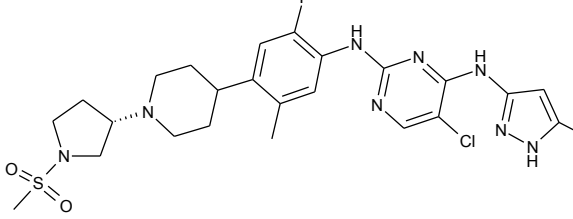
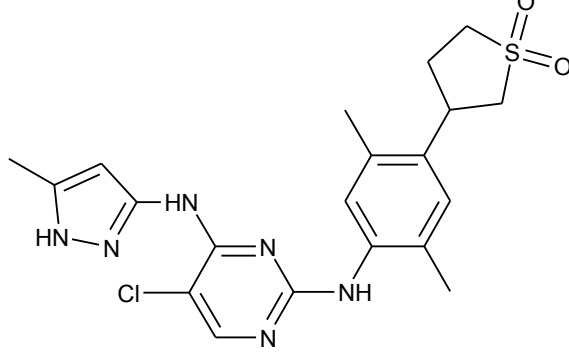
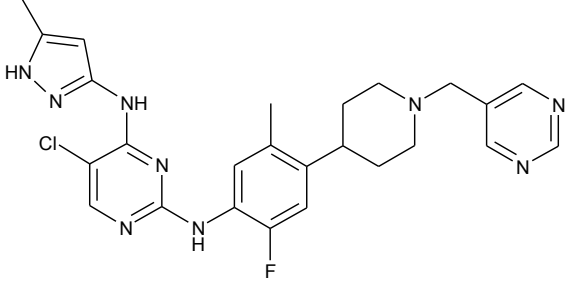
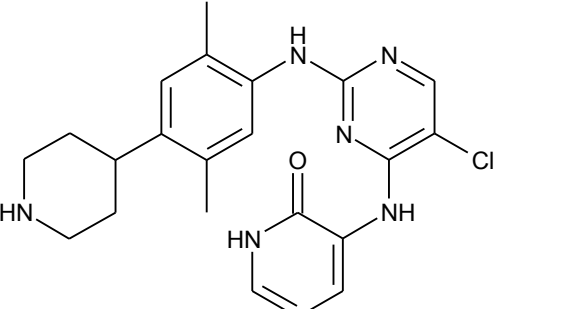
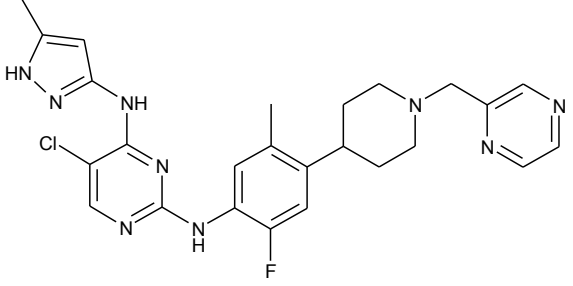
 <p>(R)-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-2,5-диметилфеніл)піперидин-1-іл)(1-метилпіролідин-2-іл)метанон</p>	 <p>N2-(4-(1-(азетидин-3-іл)4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-5-хлор-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>(R)-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1-метилпіролідин-2-іл)метанон</p>	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(піридин-3-ілметил)піперидин-N4-іл)феніл)-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>(R)-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1-ізопропілпіролідин-2-іл)метанон</p>	 <p>4-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)циклогексанол</p>

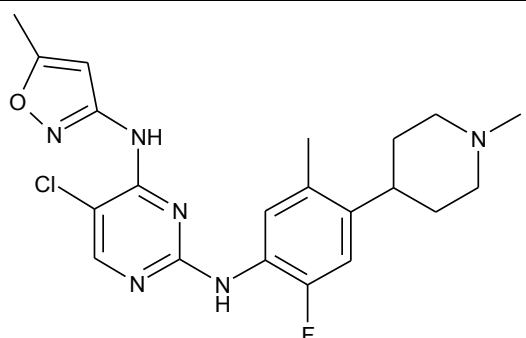
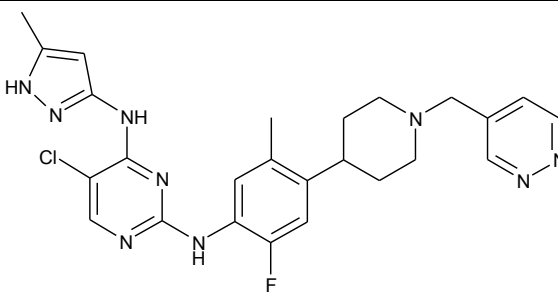
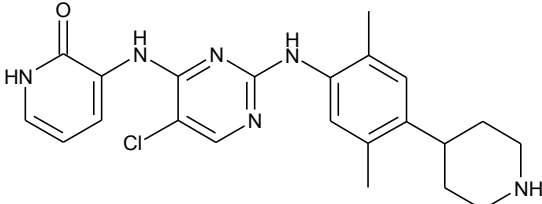
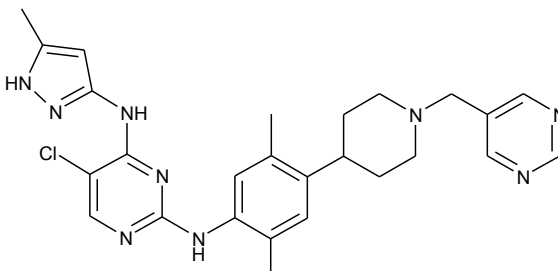
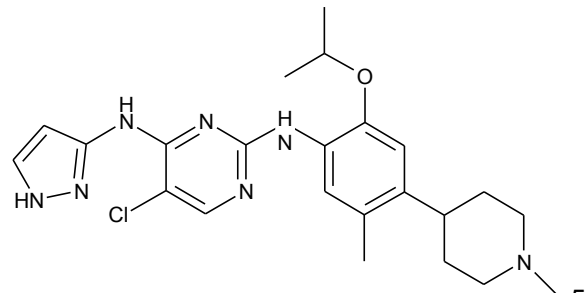
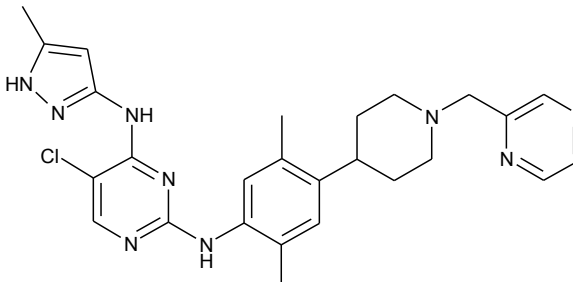
 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(4-метилоксазол-5-іл)метанон</p>	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(піролідин-3-іл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(3,5-диметилізоксазол-4-іл)метанон</p>	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(1-(метилсульфоніл)азетидин-3-іл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>

 <p>(S)-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(2-метилпіролідин-2-іл)метанон</p>	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(1-(метилсульфоніл)піролідин-3-іл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)((2S,3R)-3-гідрокси-1-метилпіролідин-2-іл)метанон</p>	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-((3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(1Н-тетразол-1-іл)метанон</p>	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-((3-етил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил)піперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>

 <p>(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(2-метил-5-(трифторметил)оксазол-4-іл)метанон</p>	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-((5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>6-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-карбоніл)-піперидин-2-он</p>	 <p>5-хлор-N2-(4-(1-((5-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метил)піперидин-4-іл)-2,5-диметилфеніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>(S)-4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-2-іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)(морфолін-3-іл)метанон</p>	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(оксетан-3-іл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>5-хлор-N2-(2-метил-5-хлор-4-(1-(тетрагідро-1,1-діоксидо-3-тієніл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>

 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(тетрагідро-1,1-діоксидо-3-тієніл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-(піридин-3-ілметил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-(тетрагідро-1,1-діоксидо-2H-тіопіран-4-іл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-(піридин-4-ілметил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>5-хлор-N2-(2-хлор-5-метил-4-(1-(1,1-діоксидо-3-тіетаніл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>транс-4-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)циклогексанол</p>
 <p>5-хлор-N2-(2-хлор-5-метил-4-(1-(1,1-діоксидо-3-тіетаніл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>цис-4-(4-(4-(5-хлор-4-(5-метил-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-2іламіно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)циклогексанол</p>

 <p>5-хлор-N2-(4-(1-(5-етилпіримідин-2іл)піперидин-4-іл)-2-фтор-5метилфеніл)-N4-(5метил-1Н-піразол-3іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>(R)-5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(1-(метилсульфоніл)піролідин-3-іл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>(S)-5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(1-(метилсульфоніл)піролідин-3-іл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>5-хлор-N2-[4-(1,1-діоксотетрагідро-1λ⁶-тіофен-3-іл)-2,5-диметилфеніл]-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)-піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(піримідин-5-ілметил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>3-(5-хлор-2-(2,5-диметил-4-(піперидин-4-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)піридин-2(1Н)-он</p>	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(піразин-2-ілметил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>

 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метилізоксазол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-піридазин-4-ілметил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>3-(5-хлор-2-(2,5-диметил-4-(піперидин-4-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)піридин-2(1H)-он</p>	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил)-4-(1-(піримідин-5-ілметил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>
 <p>хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	 <p>5-хлор-N2-(2,5-диметил-4-(1-(піразин-2-ілметил)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>

11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, де зазначена сполука вибрана з-поміж:

5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(1,1-діоксидо-3-тіетаніл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін;

- 5 5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін або
5-хлор-N2-(4-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін; або
їх фармацевтично прийнятні солі.

- 10 12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11 для застосування, необов'язково у комбінації з другим терапевтичним агентом, який необов'язково являє собою хіміотерапевтичний агент, у лікуванні IGF-1R-опосередкованого стану у свавця, що страждає від нього, де зазначений стан являє собою аутоімунну хворобу, реакцію "трансплантат проти хазяїна", інфекційну хворобу або клітинно-проліферативний розлад.

- 15 13. Сполука за п. 12, де стан являє собою клітинно-проліферативний розлад, який являє собою мієломну хворобу, нейробластоми, синовіальну, гепатоцелюлярну, саркому Юінга або солідну пухлину, вибрану з таких як: остеосаркома, меланома та пухлина молочної залози, нирки, передміхурової залози, колоректальної області, щитовидної залози, яєчника, підшлункової залози, легені, матки або шлунково-кишкового тракту.

14. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-11 та фізіологічно прийнятний носій.
15. Фармацевтична композиція за п. 14, необов'язково у комбінації з другим терапевтичним агентом, який необов'язково являє собою хіміотерапевтичний агент, для застосування у
5 лікуванні IGF-1R-опосередкованого стану у ссавця, що страждає від нього, де зазначений стан являє собою аутоімунну хворобу, реакцію "трансплантат проти хазяїна", інфекційну хворобу або клітинно-проліферативний розлад.
16. Фармацевтична композиція за п. 15, де стан являє собою клітинно-проліферативний розлад, який являє собою мієломну хворобу, нейробластому, синовіальну, гепатоцелюлярну, саркому
10 Юінга або солідну пухлину, вибрану з таких як: остеосаркома, меланома та пухлина молочної залози, нирки, передміхурової залози, колоректальної області, щитовидної залози, яєчника, підшлункової залози, легені, матки або шлунково-кишкового тракту.
17. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-11 або її фармацевтичної композиції для виробництва лікарського засобу для лікування стану, опосередкованого IGF-1R або кіназою
15 анапластичної лімфоми, та необов'язково у комбінації з другим терапевтичним агентом, де зазначений стан являє собою аутоімунну хворобу, реакцію "трансплантат проти хазяїна", інфекційну хворобу або клітинно-проліферативний розлад.
18. Застосування фармацевтичної композиції за п. 14 для виробництва лікарського засобу для лікування стану, опосередкованого IGF-1R або кіназою анапластичної лімфоми, та
20 необов'язково у комбінації з другим терапевтичним агентом, де зазначений стан являє собою аутоімунну хворобу, реакцію "трансплантат проти хазяїна", інфекційну хворобу або клітинно-проліферативний розлад.

Комп'ютерна верстка Л.Литвиненко

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

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