

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110259** (13) **C2**
 (51) МПК (2015.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 35/00
A61K 31/519 (2006.01)

**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**

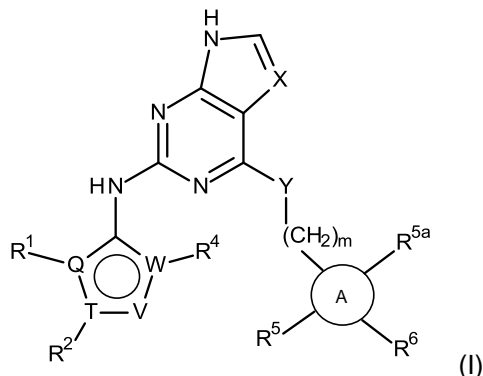
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2014 02828</p> <p>(22) Дата подання заявки: 10.09.2012</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.12.2015</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/538,103, 61/639,639</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 22.09.2011, 27.04.2012</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 26.05.2014, Бюл.№ 10</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.12.2015, Бюл.№ 23</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/IB2012/054702, 10.09.2012</p>	<p>(72) Винахідник(и): Ченг Хенгмяо (US), Джонсон Теодор Отто, мол. (US), Кат Джон Чарльз (US), Лью Кевін Кун-Чін (US/CN), Ланні Елізабет Енн (US), Нагата Асако (JP/US), Наір Саджів Крішнан (US), Планкін Саймон Пол (GB/US), Саттон Скотт Ченнінг (US)</p> <p>(73) Власник(и): ПФАЙЗЕР ИНК., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, United States of America (US)</p> <p>(74) Представник: Пахаренко Антоніна Павлівна, реєстр. №4</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2010/144705 A1; 10.06.2010 WO 2010/034740 A1; 01.04.2010 WO 2012/143320 A1; 26.10.2012</p>
--	---

(54) ПОХІДНІ ПІРОЛОПІРИМІДИНУ І ПУРИНУ

(57) Реферат:

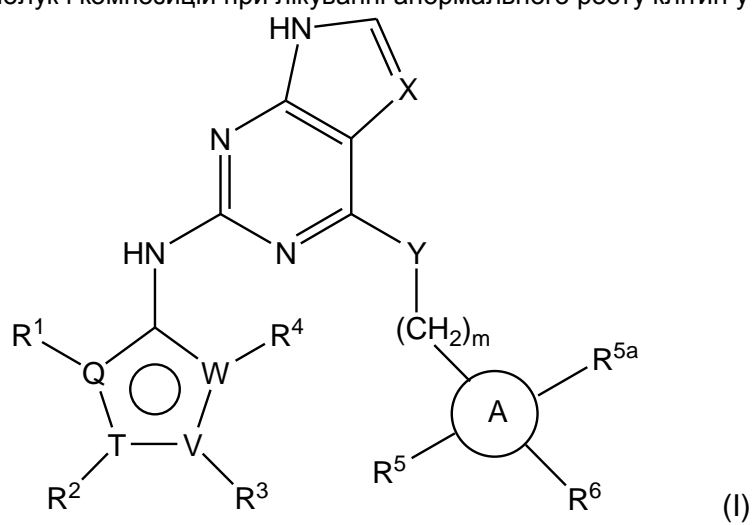
Представлений винахід стосується сполук формули (I)



або їх фармацевтично прийнятних солей, де Q, T, V, W, X, Y, Z, кільце A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R^{5a}, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ і m є такими, як визначено в даному документі. Ці нові похідні піролопіримідину і пурину корисні при лікуванні аномального росту клітин, такого як рак, у ссавців.

UA 110259 C2

Додаткові втілення стосуються фармацевтичних композицій, що містять сполуки, і способів з використанням сполук і композицій при лікуванні анормального росту клітин у ссавців.



Галузь винаходу

Представлений винахід стосується нових похідних піролопіримідину і пурину, що корисні при лікуванні аномального росту клітин, такого як рак, у ссавців. Представлений винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять сполуки, і способів використання сполук і композицій при лікуванні аномального росту клітин у ссавців.

Передумови створення винаходу

Рак легені є найбільш розповсюдженою причиною смерті від раку у світі, що діагностується у приблизно 1,2 мільйонів пацієнтів кожен рік. При аденокарциномі легені, що є найбільш поширеною формою раку легені, пацієнти із прихованими мутаціями в рецепторі епідермального фактора росту (EGFR) складають 10-30 % від загальної популяції. Це той сегмент пацієнтів для яких найбільш ефективними є інгібітори EGFR, такі як ерлотиніб або гефітиніб (Paez et al. Science 2004; Lynch et al. NEJM 2004; Pao et al, PNAS 2004). Більшістю загальних мутацій, що пов'язують з гарною відповіддю на ці інгібітори, є делеції в межах екзону 19 (наприклад, E740-A750) і точкові мутації в петлі активації (екзон 21, зокрема, L858R). Ідентифіковані додаткові соматичні мутації, але менші за розмірами, включають точкові мутації: G719S, G719C, G719A, L861 і малі вставки в Екзон 20 (Shigematsu et al JNCI 2005; Fukuoka et al. JCO 2003; Kris et al JAMA 2003 і Shepherd et al NEJM 2004).

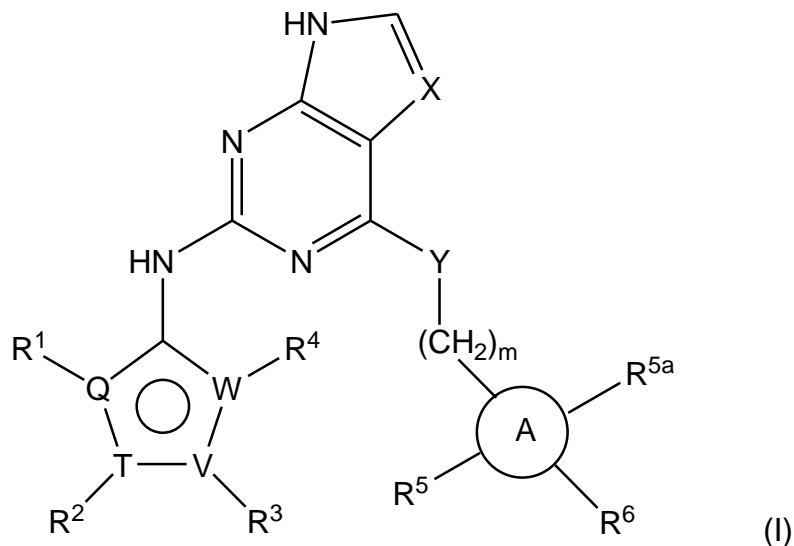
В той час як ці агенти можуть бути ефективними при лікуванні субпопуляції з мутованою EGFR, більша частина пацієнтів має резистентність. Первинний механізм резистентності, що спостерігається у приблизно 50 % пацієнтів, обумовлений другою мутацією (T790M), що має місце в привратнику треонінового залишку (Kosaka et al CCR 2006; Balak et al CCR 2006 і Engelman et al Science 2007).

Таким чином, існує потреба в сполук, що інгібують EGFR T790M.

Короткий опис суті винаходу

Кожне з втілень описаних нижче може об'єднуватись з будь-яким іншим втіленням описаним тут, якщо не протирічають втіленню з яким воно об'єднується. Крім того, кожне з втілень описаних тут вважається таким, що потрапляє в межі рамок фармацевтично прийнятних солей сполук описаних тут. Відповідно, фраза "або її фармацевтично прийнятна сіль" є передбаченою в описі щодо всіх сполук описаних тут.

Деякі втілення описані тут стосуються сполуки формули (I):



де

X є N або CR⁷;

Y відсутній, O, S або NR⁸;

Q, T, V і W є кожен, незалежно, C або N, за умови, що принаймні два з Q, T, V і W є N і принаймні один з Q, T, V і W є C, і за умови, що коли Q і T є N, принаймні один з R¹ і R² відсутній, і за додаткової умови, що коли T і V є N, принаймні один з R² і R³ відсутній;

R¹ і R⁴ кожен, незалежно, відсутній або є водень, ціано, дифторметил, C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₁-C₆ алкокси, -N(R⁹)(R¹⁰), C₃-C₅ циклоалкіл або 4-6 членний гетероциклоалкіл, де C₁-C₆ алкіл може бути необов'язково заміщений галогеном, гідрокси, C₁-C₆ алкокси або N(R¹¹)(R¹²);

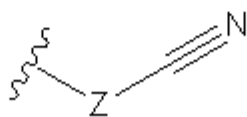
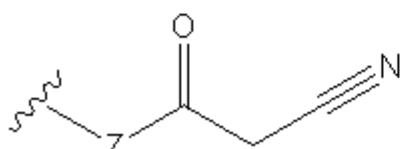
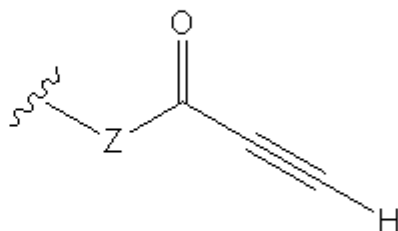
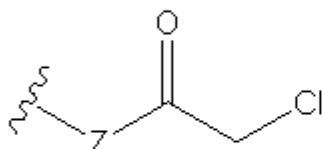
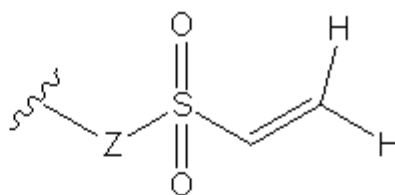
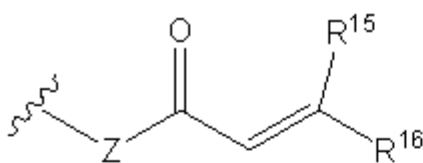
R^2 і R^3 кожен, незалежно, відсутній або є водень, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкініл, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_7 циклоалкіл або 3-7 членний гетероциклоалкіл, де C_1 - C_6 алкіл і C_1 - C_6 алкокси в R^2 і R^3 є кожен, незалежно, необов'язково, заміщений однією або більше R^{13} груп, і де додатково C_3 - C_7 циклоалкіл і 3-7 членний гетероциклоалкіл в R^2 і R^3 є кожен, незалежно, необов'язково, заміщений однією або більше R^{14} груп; або

R^1 і R^2 або R^2 і R^3 можуть разом утворювати C_5 - C_7 циклоалкільне кільце або 5-7 членне гетероциклоалкільне кільце, де C_5 - C_7 циклоалкільне кільце і 5-7 членне гетероциклоалкільне кільце є кожне, незалежно, необов'язково, заміщене однією або більше R^{13} груп;

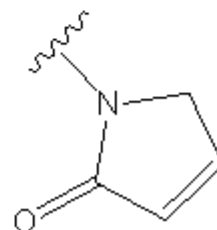
кільце А відсутнє або є C_3 - C_{10} циклоалкілом, 3-10 членним гетероциклоалкілом, C_5 - C_{10} арилом або 5-12 членним гетероарилом;

R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є галоген, ціано, гідрокси, дифторметил, трифторметил, C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_3 алкокси, C_3 - C_5 циклоалкіл або 4-6 членний гетероарил, де C_1 - C_3 алкіл, необов'язково, заміщений гідрокси, дифторметилом, трифторметилом, C_1 - C_3 алкокси або C_3 - C_5 циклоалкілом;

R^6 є



або



Z відсутній, коли точкою приєднання R^6 до кільця А є атом азоту, і Z є $-NR^{17}$ -, коли кільце А відсутнє або коли точкою приєднання R^6 до кільця А є атом вуглецю;

R^7 є водень, галоген, ціано, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл або 4-6 членний гетероарил, де C_1 - C_6 алкіл може бути необов'язково заміщений гідрокси або C_1 - C_3 алкокси, і де додатково 4-6 членний гетероарил може бути необов'язково заміщений C_1 - C_3 алкілом;

R^8 є водень або C_1 - C_3 алкіл;

R^9 і R^{10} є кожен, незалежно, водень або C_1 - C_6 алкіл; або R^9 і R^{10} разом з азотом до якого вони приєднані, можуть разом утворювати 4-7 членне кільце, коли R^9 і R^{10} є кожен C_1 - C_3 алкіл, де 4-7 членне кільце є необов'язково заміщеним однією або більше R^{14} груп;

R^{11} і R^{12} є кожен, незалежно, водень або C_1 - C_3 алкіл;

кожен R^{13} є незалежно галоген, ціано, гідрокси, C_1 - C_6 алкокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-CON(R^9)(R^{10})$ або 3-7 членний гетероциклоалкіл, де 3-7 членний гетероциклоалкіл в R^{13} є необов'язково заміщеним однією або більше R^{14} груп;

кожен R^{14} є незалежно галоген, C_1 - C_3 алкіл, гідрокси, C_1 - C_6 алкокси, $-NH_2$, $-NHCH_3$ або $N(CH_3)_2$;

R^{15} і R^{16} є кожен, незалежно, водень або C_1 - C_6 алкіл, де C_1 - C_6 алкіл одного з R^{15} і R^{16} необов'язково заміщений $-N(R^9)(R^{10})$;

R^{17} є водень або C_1-C_3 алкіл; і
 $m \in 0, 1$ або 2 , за умови, що коли кільце A відсутнє, $m \in 2$; або
її фармацевтично прийнятої солі.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі, де X
5 є CR^7 .

Більше втілень стосується сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі, де Y
є O .

Деякі втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі, де Y
10 є NR^8 .

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі,
де $X \in CR^7$ і $Y \in O$.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі, де R^7
є водень, галоген, ціано або 4-6 членний гетероарил.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі,
15 де R^7 є водень, галоген або ціано.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі, де R^7
є водень.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі, де R^7
20 є галоген, і де додатково галоген є фтором.

Більше втілень стосується сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі, де R^7
є галоген, і де додатково галоген є хлором.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі,
де R^7 є ціано.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі,
25 де R^7 є 4-6 членний гетероарил, що, необов'язково, заміщений C_1-C_3 алкілом.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі,
де $m \in 0$.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі,
де $m \in 1$.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі, де Q ,
30 T і $V \in N$.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі,
де Q , V і $W \in N$.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі,
35 де Q і $T \in N$.

Більше втілень стосується сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі, де T і
 $V \in N$.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі, де R^1
40 є водень або C_1-C_3 алкіл, де C_1-C_3 алкіл може бути необов'язково заміщений галогеном або
гідрокси.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі,
де R^1 є водень.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі, де R^1
45 є метил або етил.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі, де R^1
є метил.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі, де R^1
є C_1-C_3 алкокси.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі, де R^1
50 є $-CH_2F$ або $-C(CH_3)_2OH$.

Більше втілень стосується сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі, де R^2
відсутній.

Більше втілень стосується сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі, де R^2
55 є C_1-C_4 алкіл або C_3-C_4 циклоалкіл.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі,
де R^2 є метил.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі, де R^2
є етил.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятої солі,
60 де R^2 є C_1-C_6 алкіл, необов'язково, заміщений гідрокси, $-N(R^9)(R^{10})$ або 3-7 членним

гетероциклоалкілом, і де додатково 3-7 членний гетероциклоалкіл, необов'язково, заміщений C_1-C_3 алкілом.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^2 є C_1-C_3 алкіл, необов'язково, заміщений $-N(CH_3)_2$ або морфоліно, і де додатково морфоліно, необов'язково, заміщений метилом.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^2 є 3-7 членний гетероциклоалкіл, необов'язково, заміщений одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить галоген, C_1-C_3 алкіл і гідрокси.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^2 є тетрагідрофуран або тетрагідропіран.

Більше втілень стосується сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^2 є піролідін, необов'язково, заміщений одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить галоген, C_1-C_3 алкіл і гідрокси.

Більше втілень стосується сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^2 є піролідін, необов'язково, заміщений метилом.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^3 є водень, C_1-C_3 алкіл або C_3-C_7 циклоалкіл, і де додатково C_1-C_3 алкіл, необов'язково, заміщений гідрокси, C_1-C_6 алкокси або $-N(R^9)(R^{10})$.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^3 відсутній.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^3 є метил.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^4 є водень.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^4 є C_1-C_3 алкіл.

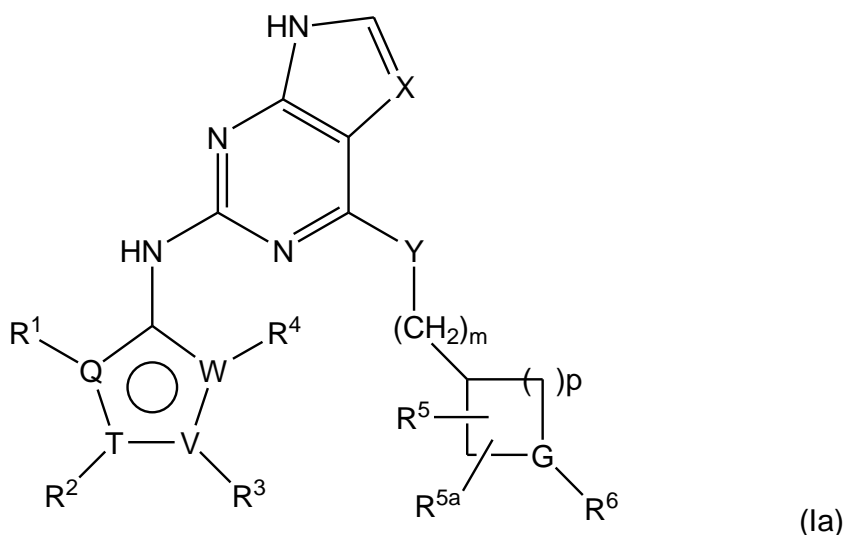
Додаткові втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^4 є метил.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є галоген, ціано, трифторметил, C_1-C_3 алкіл, C_1-C_3 алкокси або C_3-C_5 циклоалкіл, де C_1-C_3 алкіл, необов'язково, заміщений гідрокси, дифторметилом, трифторметилом або C_3-C_5 циклоалкілом.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^{13} є незалежно галоген, гідрокси, C_1-C_6 алкокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-CON(R^9)(R^{10})$ або 3-7 членний гетероциклоалкіл, де 3-7 членний гетероциклоалкіл в R^{13} є необов'язково заміщеним однією або більше R^{14} груп.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є галоген, ціано, трифторметил, C_1-C_3 алкіл, C_1-C_3 алкокси або C_3-C_5 циклоалкіл, де C_1-C_3 алкіл, необов'язково, заміщений гідрокси, дифторметилом, трифторметилом або C_3-C_5 циклоалкілом; і де R^{13} є незалежно галоген, гідрокси, C_1-C_6 алкокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-CON(R^9)(R^{10})$ або 3-7 членний гетероциклоалкіл, де 3-7 членний гетероциклоалкіл в R^{13} є необов'язково заміщеним однією або більше R^{14} груп.

Деякі втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (I), що має формулу (Ia):



де
 $G \in \text{CH}$ або N ; i
 $p \in 1$ або 2 .

Деякі втілення стосуються сполуки формули (Ia) або її фармацевтично прийнятної солі, де $G \in \text{CH}$.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (Ia) або її фармацевтично прийнятної солі, де $G \in \text{N}$.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (Ia) або її фармацевтично прийнятної солі, де $p \in 1$.

Більше втілень стосується сполуки формули (Ia) або її фармацевтично прийнятної солі, де $p \in 2$.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (Ia) або її фармацевтично прийнятної солі, де $G \in \text{CH}$ і $p \in 1$.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (Ia) або її фармацевтично прийнятної солі, де $G \in \text{N}$ і $p \in 2$.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (Ia) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є метил.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (Ia) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є галоген, трифторметил, C_1 - C_3 алкокси або 4-6 членний гетероарил.

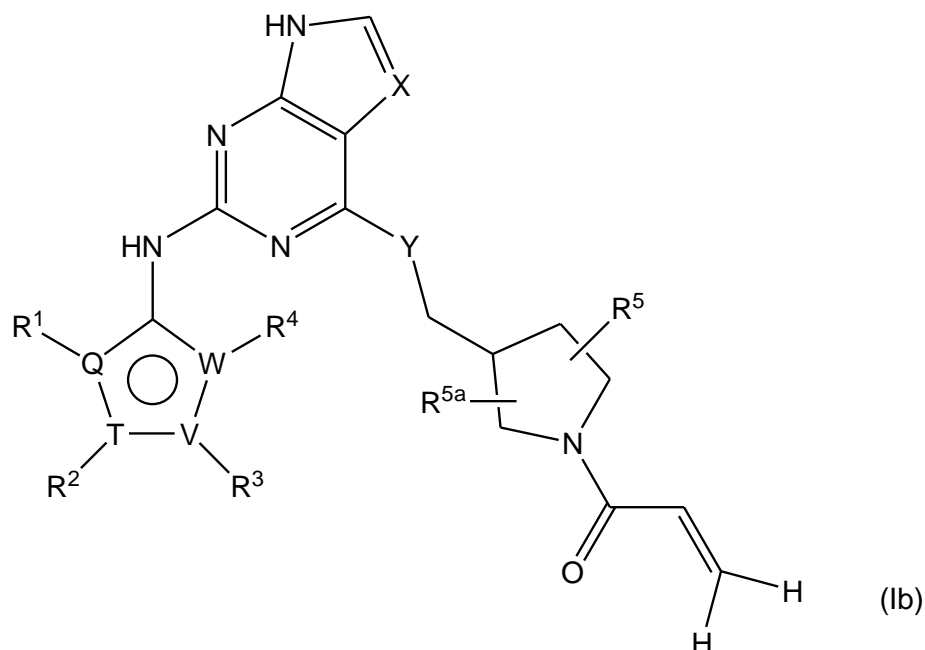
Більше втілень стосується сполуки формули (Ia) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є дифторметил, трифторметил, C_1 - C_3 алкіл або C_3 - C_5 циклоалкіл.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (Ia) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є гідрокси, дифторметил, трифторметил, C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_3 алкокси або C_3 - C_5 циклоалкіл.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (Ia) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є трифторметил, C_1 - C_3 алкіл, $-(\text{CH}_2)$ -трифторметил або циклопропіл.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (Ia) або її фармацевтично прийнятної солі, де $R^5 \in -\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ або $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$.

Деякі втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (I), де $m \in 1$, що має формулу (Ib):



Додаткові втілення стосуються сполуки формули (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі, де R⁵ і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є дифторметил, трифторметил, C₁-C₃ алкіл, -(CH₂)-трифторметил або циклопропіл.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі, де R⁵ і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є галоген, трифторметил, C₁-C₃ алкокси або 4-6 членний гетероарил.

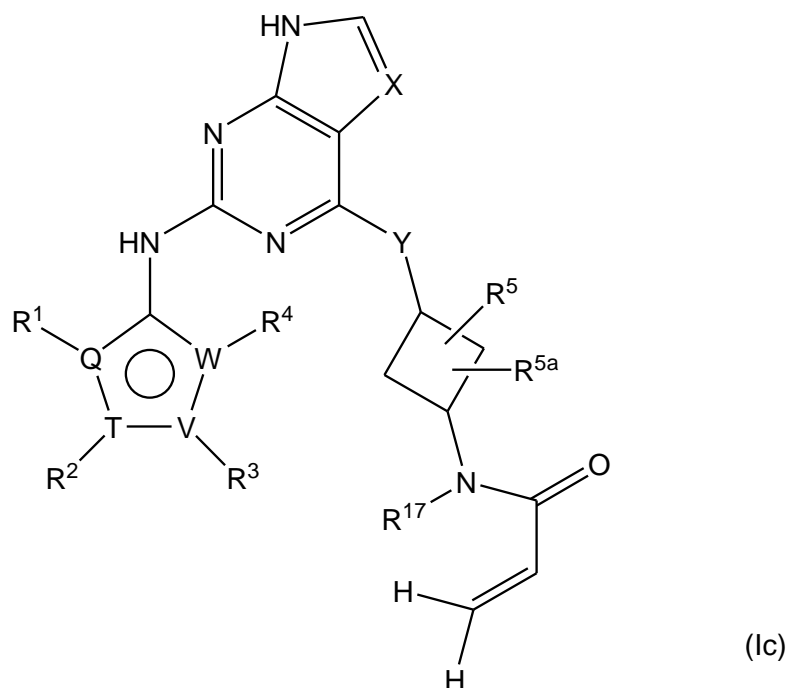
Деякі втілення стосуються сполуки формули (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі, де R⁵ і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є гідрокси, дифторметил, трифторметил, C₁-C₃ алкіл, C₁-C₃ алкокси, циклопропіл, -(CH₂)-OCH₃ або -(CH₂)-трифторметил.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі, де R⁵ є -CH₂OH, -CH(CH₃)OH або -C(CH₃)₂OH.

Більше втілень стосується сполуки формули (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі, де R⁵ і R^{5a} відсутні.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^{5a} відсутній.

Деякі втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (I), де m є 0, що має формулу (Ic):



де
 R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є трифторметил, C_1 - C_3 алкіл або C_3 - C_5 циклоалкіл.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 є метил.

Більше втілень стосується сполуки формули (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^{5a} є метил.

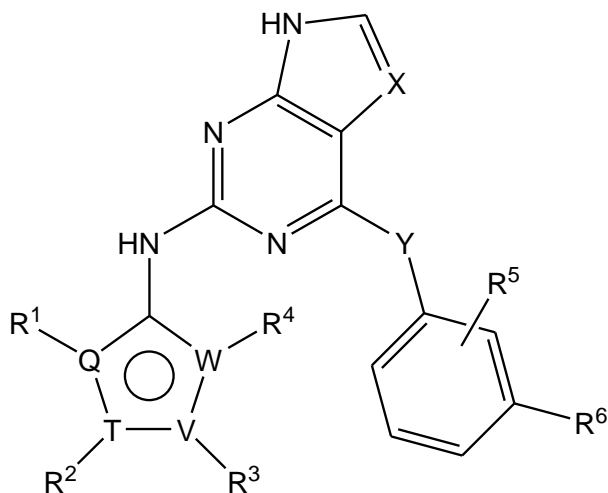
Більше втілень стосується сполуки формули (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} відсутні.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^{5a} відсутній.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^{17} є водень.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^{17} є метил.

Деякі втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (I), де $m \in 0$, що має формулу (Id):

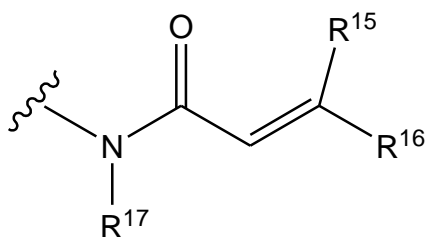


(Id)

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (Id) або її фармацевтично прийнятної солі, де R⁵ є фтор.

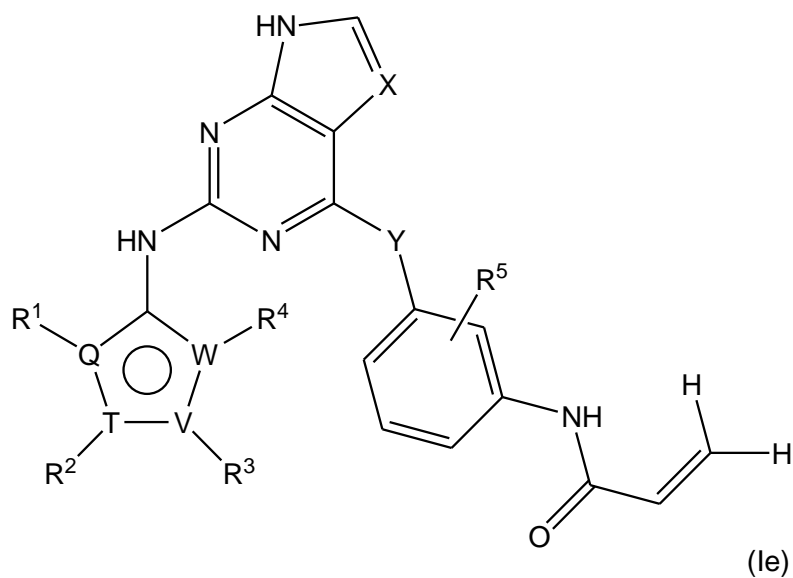
Додаткові втілення стосуються сполуки формули (Id) або її фармацевтично прийнятної солі, де R⁶ є

5



Деякі втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (I), де m є 0, що має формулу (Ie):

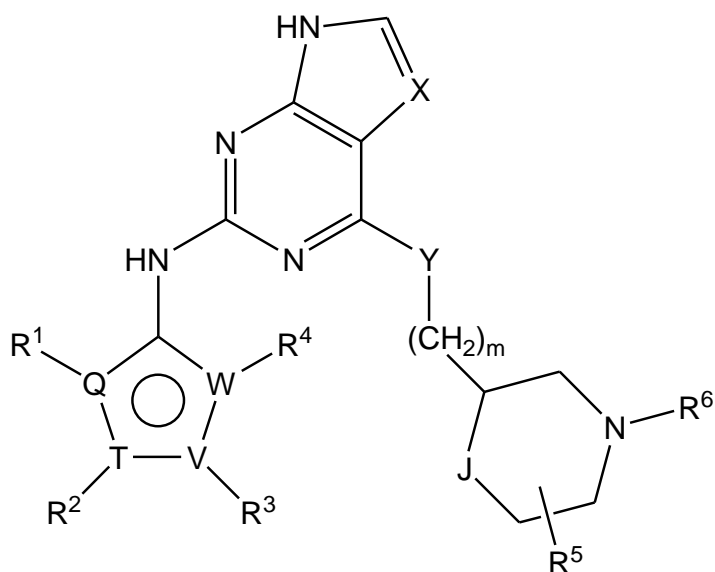
10



Деякі втілення стосуються сполуки формули (Ie) або її фармацевтично прийнятної солі, де R⁵ є фтор.

15

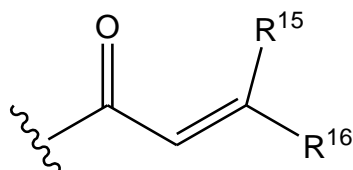
Деякі втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (I), що має формулу (If):



(If)

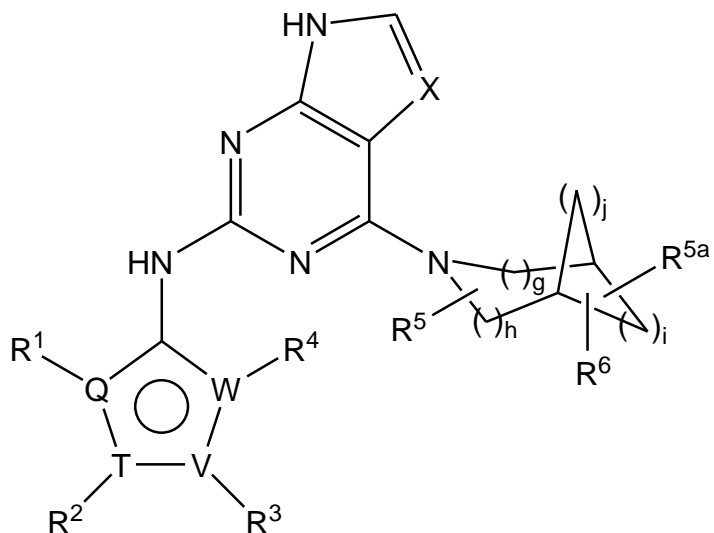
- 5 де
 $J \in \text{CH}_2, \text{NR}^{18}$ або O, за умови, що коли $J \in \text{NR}^{18}$ або O, $m \neq 0$; і
 R^{18} є водень або $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкіл.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (If) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^6 є



10

Деякі втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (I), де Y відсутній і $m \in 0$, що має формулу (Ig):



(Ig)

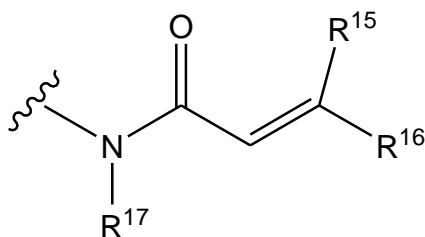
15

- де
 $g \in 0, 1$ або 2;
 $h \in 0, 1$ або 2;
 $i \in 1$ або 2; і
 $j \in 0, 1$ або 2.

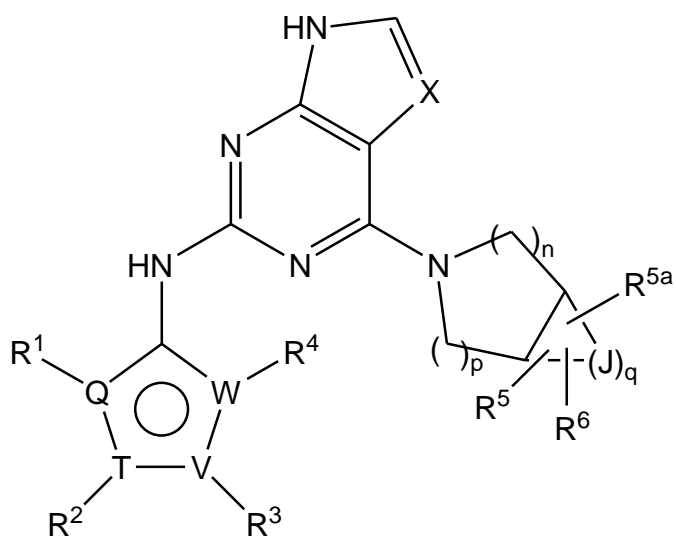
20

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (Ig) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є фтор, гідрокси, C_1 - C_3 алкіл або C_1 - C_3 алкокси, де C_1 - C_3 алкіл, необов'язково, заміщений гідрокси або C_1 - C_3 алкокси.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (Ig) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^6 є



Деякі втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (I), де Y відсутній і m є 0, що має формулу (Ih):

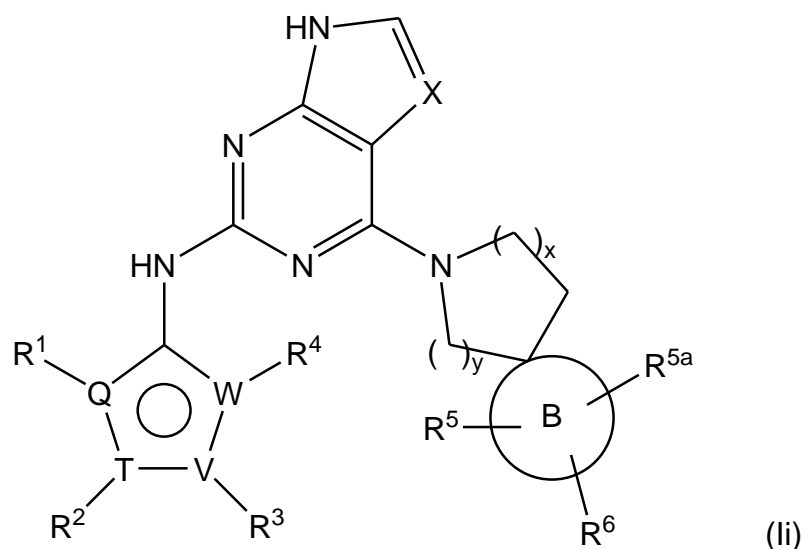


(Ih)

де
кожен J є незалежно CH або N, за умови, що принаймні один J є CH, і за додаткової умови, що не більше ніж один J є N;
 $n \in 0, 1$ або 2;
 $p \in 0, 1$ або 2; і
 $q \in 1, 2, 3$ або 4.

Більше втілень стосується сполуки формули (Ih) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є фтор, гідрокси, C_1 - C_3 алкіл або C_1 - C_3 алкокси, де C_1 - C_3 алкіл, необов'язково, заміщений гідрокси або C_1 - C_3 алкокси.

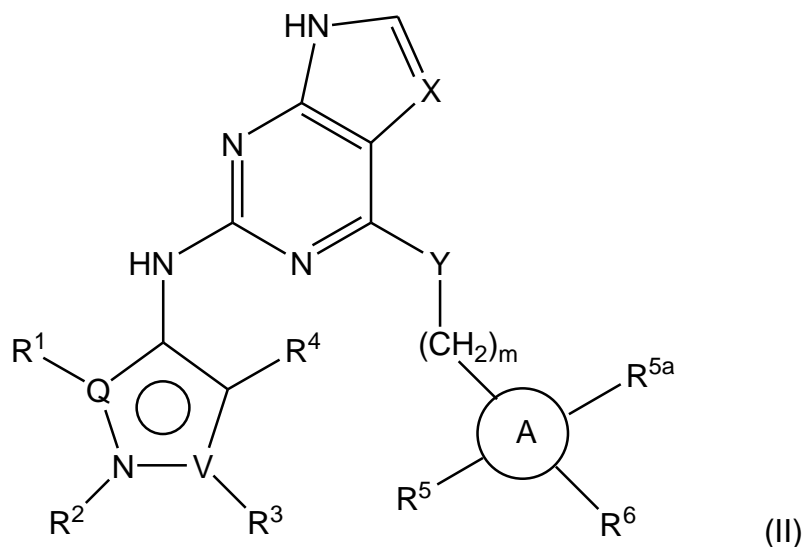
Додаткові втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (I), де Y відсутній і m є 0, що має формулу (Ii):



де
 кільце В є 3-6 членний моноциклічний циклоалкіл або 3-6 членний моноциклічний
 5 гетероциклоалкіл; і
 $x \in 0, 1, 2$ або 3; і
 $y \in 0$ або 1.

Додаткові втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з
 втілень сполук формули (I), де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є фтор, гідрокси, C_1 - C_3
 10 алкіл або C_1 - C_3 алкокси, де C_1 - C_3 алкіл, необов'язково, заміщений гідрокси або C_1 - C_3 алкокси.

Деякі втілення описані тут стосуються сполуки формули (II):



де
 $X \in N$ або CR^7 ;
 Y відсутній, O, S або NR^8 ;
 Q і V є кожен, незалежно, C або N, за умови, що принаймні один з Q і V є N, і за додаткової
 умови, що коли Q є N, принаймні один з R^1 і R^2 відсутній;

R^1 і R^4 кожен, незалежно, відсутній або є водень, ціано, диформетил, триформетил, C_1 - C_6
 20 алкіл, C_2 - C_6 алкєніл, C_2 - C_6 алкініл, C_1 - C_6 алкокси, $-N(R^9)(R^{10})$, C_3 - C_5 циклоалкіл або 4-6 членний
 гетероциклоалкіл, де C_1 - C_6 алкіл може бути необов'язково заміщений галогеном, гідрокси, C_1 - C_6
 алкокси або $N(R^{11})(R^{12})$;

R^2 і R^3 кожен, незалежно, відсутній або є водень, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкініл, C_1 - C_6 алкокси,
 25 C_3 - C_7 циклоалкіл або 3-7 членний гетероциклоалкіл, де C_1 - C_6 алкіл і C_1 - C_6 алкокси в R^2 і R^3 є
 кожен, незалежно, необов'язково, заміщений однією або більше R^{13} груп, і де додатково C_3 - C_7

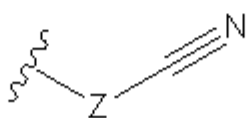
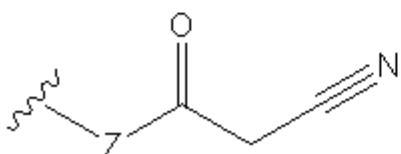
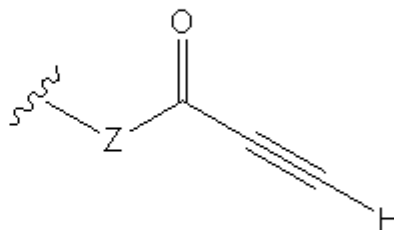
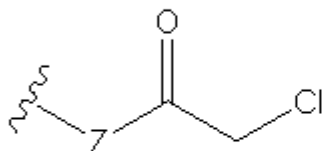
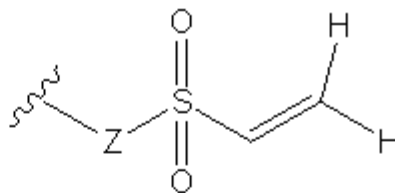
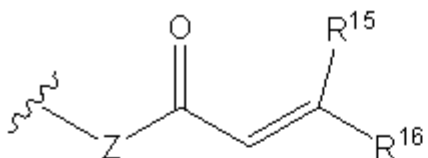
циклоалкіл і 3-7 членний гетероциклоалкіл в R^2 і R^3 є кожен, незалежно, необов'язково, заміщений однією або більше R^{14} груп; або

R^1 і R^2 або R^2 і R^3 можуть разом утворювати C_5 - C_7 циклоалкільне кільце або 5-7 членне гетероциклоалкільне кільце, де C_5 - C_7 циклоалкільне кільце і 5-7 членне гетероциклоалкільне кільце є кожне, незалежно, необов'язково, заміщене однією або більше R^{13} груп;

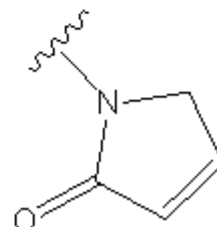
кільце А відсутнє або є C_3 - C_{10} циклоалкілом, 3-10 членним гетероциклоалкілом, C_5 - C_{10} арилом або 5-12 членним гетероарилом;

R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є галоген, ціано, гідрокси, дифторметил, трифторметил, C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_3 алкокси, C_3 - C_5 циклоалкіл або 4-6 членний гетероарил, де C_1 - C_3 алкіл, необов'язково, заміщений гідрокси, дифторметил, трифторметил, C_1 - C_3 алкокси або C_3 - C_5 циклоалкілом;

R^6 є



або



Z відсутній, коли точкою приєднання R^6 до кільця А є атом азоту, і Z є $-NR^{17}$ -, коли кільце А відсутнє або коли точкою приєднання R^6 до кільця А є атом вуглецю;

R^7 є водень, галоген, ціано, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл або 4-6 членний гетероарил, де C_1 - C_6 алкіл може бути необов'язково заміщений гідрокси або C_1 - C_3 алкокси, і де додатково 4-6 членний гетероарил може бути необов'язково заміщений C_1 - C_3 алкілом;

R^8 є водень або C_1 - C_3 алкіл;

R^9 і R^{10} є кожен, незалежно, водень або C_1 - C_6 алкіл; або R^9 і R^{10} разом з азотом до якого вони приєднані, можуть разом утворювати 4-7 членне кільце, коли R^9 і R^{10} є кожен C_1 - C_3 алкіл, де 4-7 членне кільце є необов'язково заміщеним однією або більше R^{14} груп;

R^{11} і R^{12} є кожен, незалежно, водень або C_1 - C_3 алкіл;

кожен R^{13} є незалежно галоген, ціано, гідрокси, C_1 - C_6 алкокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-CON(R^9)(R^{10})$ або 3-7 членний гетероциклоалкіл, де 3-7 членний гетероциклоалкіл в R^{13} є необов'язково заміщеним однією або більше R^{14} груп;

кожен R^{14} є незалежно галоген, C_1 - C_3 алкіл, гідрокси, C_1 - C_6 алкокси, $-NH_2$, $-NHCH_3$, або $N(CH_3)_2$;

R^{15} і R^{16} є кожен, незалежно, водень або C_1 - C_6 алкіл, де C_1 - C_6 алкіл одного з R^{15} і R^{16} необов'язково заміщений $-N(R^9)(R^{10})$;

R^{17} є водень або C_1 - C_3 алкіл; і

m є 0, 1 або 2, за умови, що коли кільце А відсутнє, m є 2; або

її фармацевтично прийнятною солі.

Більше втілень стосується сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де $X \in CR^7$.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де $Y \in O$.

5 Деякі втілення стосуються сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де $Y \in NR^8$.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де $X \in CR^7$ і $Y \in O$.

10 Деякі втілення стосуються сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^7 є водень, галоген, ціано або 4-6 членний гетероарил.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^7 є водень, галоген або ціано.

Більше втілень стосується сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^7 є водень.

15 Деякі втілення стосуються сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^7 є галоген, і де додатково галоген є фтором.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^7 є галоген, і де додатково галоген є хлором.

20 Додаткові втілення стосуються сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^7 є ціано.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^7 є 4-6 членний гетероарил, що, необов'язково, заміщений C_1 - C_3 алкілом.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де $m \in 0$.

25 Більше втілень стосується сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де $m \in 1$.

Більше втілень стосується сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де Q і $V \in N$.

30 Деякі втілення стосуються сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де $Q \in N$.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де $V \in N$.

35 Деякі втілення стосуються сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^1 є водень або C_1 - C_3 алкіл, де C_1 - C_3 алкіл може бути необов'язково заміщений галогеном або гідрокси.

Більше втілень стосується сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^1 є водень.

Більше втілень стосується сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^1 є метил або етил.

40 Більше втілень стосується сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^1 є метил.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^1 є C_1 - C_3 алкокси.

45 Додаткові втілення стосуються сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^1 є $-CH_2F$ або $-C(CH_3)_2OH$.

Більше втілень стосується сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^2 відсутній.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^2 є C_1 - C_4 алкіл або C_3 - C_4 циклоалкіл.

50 Більше втілень стосується сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^2 є метил.

Більше втілень стосується сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^2 є етил.

55 Додаткові втілення стосуються сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^2 є C_1 - C_6 алкіл, необов'язково, заміщений гідрокси, $-N(R^9)(R^{10})$ або 3-7 членний гетероциклоалкіл, і де додатково 3-7 членний гетероциклоалкіл, необов'язково, заміщений C_1 - C_3 алкілом.

60 Деякі втілення стосуються сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^2 є C_1 - C_3 алкіл, необов'язково, заміщений $-N(CH_3)_2$ або морфоліно, і де додатково морфоліно, необов'язково, заміщений метилом.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^2 є 3-7 членний гетероциклоалкіл, необов'язково, заміщений одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить галоген, C_1 - C_3 алкіл і гідрокси.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^2 є тетрагідрофуран або тетрагідропіран.

Більше втілень стосується сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^2 є піролідин необов'язково заміщений одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить галоген, C_1 - C_3 алкіл і гідрокси.

Більше втілень стосується сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^2 є піролідин, необов'язково, заміщений метилом.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^3 є водень, C_1 - C_3 алкіл або C_3 - C_7 циклоалкіл, і де додатково C_1 - C_3 алкіл, необов'язково, заміщений гідрокси, C_1 - C_6 алкокси або $-N(R^9)(R^{10})$.

Більше втілень стосується сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^3 відсутній.

Більше втілень стосується сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^3 є метил.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^4 є водень.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^4 є C_1 - C_3 алкіл.

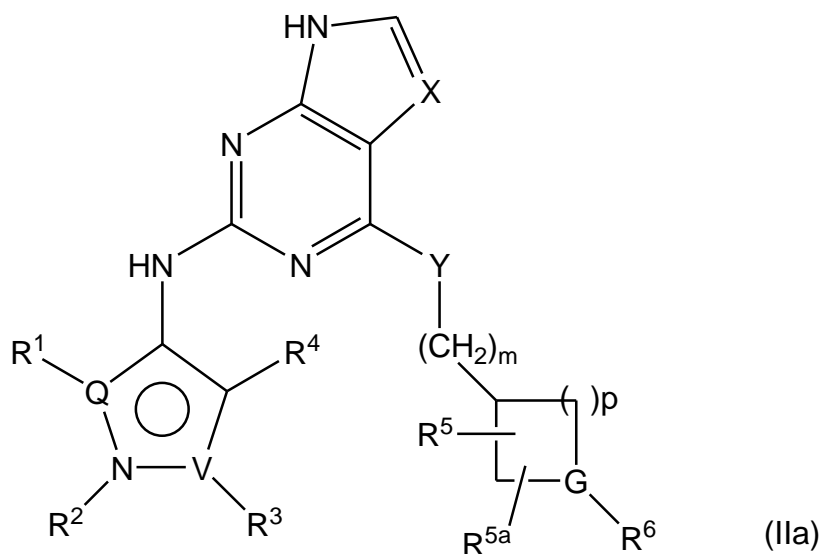
Більше втілень стосується сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^4 є метил.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є галоген, ціано, трифторметил, C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_3 алкокси або C_3 - C_5 циклоалкіл, де C_1 - C_3 алкіл, необов'язково, заміщений гідрокси, дифторметилом, трифторметилом або C_3 - C_5 циклоалкілом.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^{13} є незалежно галоген, гідрокси, C_1 - C_6 алкокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-CON(R^9)(R^{10})$ або 3-7 членний гетероциклоалкіл, де 3-7 членний гетероциклоалкіл в R^{13} є необов'язково заміщеним однією або більше R^{14} груп.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є галоген, ціано, трифторметил, C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_3 алкокси або C_3 - C_5 циклоалкіл, де C_1 - C_3 алкіл, необов'язково, заміщений гідрокси, дифторметилом, трифторметилом або C_3 - C_5 циклоалкілом; і де R^{13} є незалежно галоген, гідрокси, C_1 - C_6 алкокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-CON(R^9)(R^{10})$ або 3-7 членний гетероциклоалкіл, де 3-7 членний гетероциклоалкіл в R^{13} є необов'язково заміщеним однією або більше R^{14} груп.

Деякі втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (II), що має формулу (IIa):



де

G є CH або N; i

p є 1 або 2.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (IIa) або її фармацевтично прийнятної солі, де G є CH.

5 Деякі втілення стосуються сполуки формули (IIa) або її фармацевтично прийнятної солі, де G є N.

Більше втілень стосується сполуки формули (IIa) або її фармацевтично прийнятної солі, де p є 1.

10 Більше втілень стосується сполуки формули (IIa) або її фармацевтично прийнятної солі, де p є 2.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IIa) або її фармацевтично прийнятної солі, де G є CH і p є 1.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IIa) або її фармацевтично прийнятної солі, де G є N і p є 2.

15 Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IIa) або її фармацевтично прийнятної солі, де R⁵ і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є метил.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IIa) або її фармацевтично прийнятної солі, де R⁵ і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є галоген, трифторметил, C₁-C₃ алкокси або 4-6 членний гетероарил.

20 Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IIa) або її фармацевтично прийнятної солі, де R⁵ і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є дифторметил, трифторметил, C₁-C₃ алкіл або C₃-C₅ циклоалкіл.

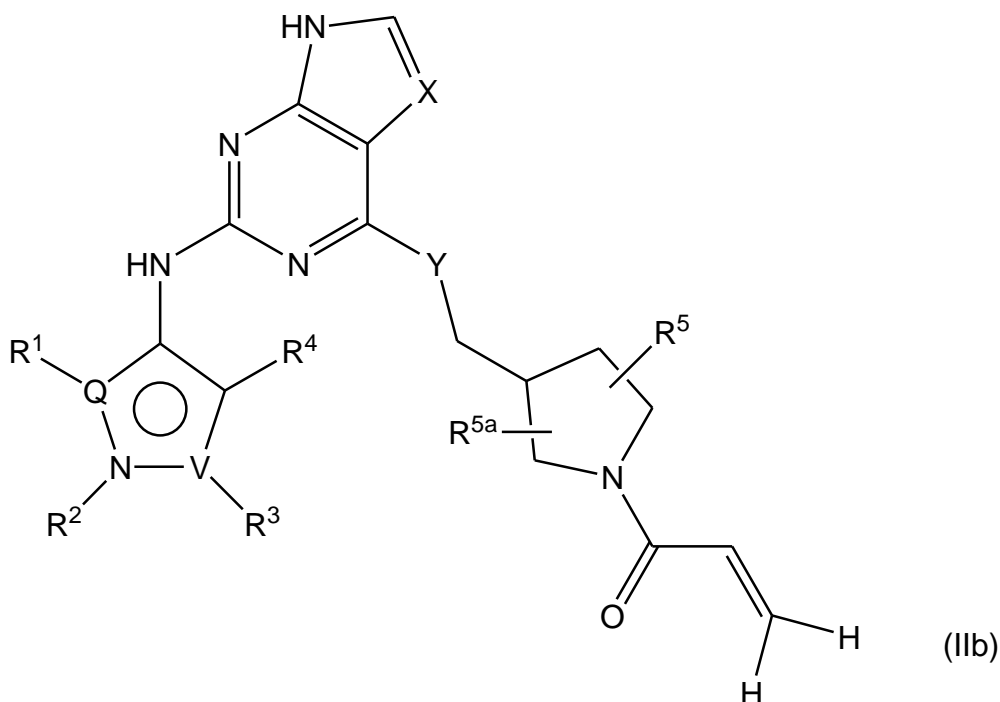
Більше втілень стосується сполуки формули (IIa) або її фармацевтично прийнятної солі, де R⁵ і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є гідрокси, дифторметил, трифторметил, C₁-C₃ алкіл, C₁-C₃ алкокси або C₃-C₅ циклоалкіл.

25 Деякі втілення стосуються сполуки формули (IIa) або її фармацевтично прийнятної солі, де R⁵ і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є трифторметил, C₁-C₃ алкіл, -(CH₂)-трифторметил або циклопропіл.

Більше втілень стосується сполуки формули (IIa) або її фармацевтично прийнятної солі, де R⁵ і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є трифторметил, C₁-C₃ алкіл, циклопропіл, -(CH₂)-трифторметил або -(CH₂)-OCH₃.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IIa) або її фармацевтично прийнятної солі, де R⁵ є -CH₂OH, -CH(CH₃)OH або -C(CH₃)₂OH.

35 Деякі втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (II), де m є 1, що має формулу (IIb):



Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IIb) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є дифторметил, трифторметил, C_1 - C_3 алкіл, $-(CH_2)$ -трифторметил або циклопропіл.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (IIb) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є гідрокси, дифторметил, трифторметил, C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_3 алкокси, циклопропіл, $-(CH_2)$ - OCH_3 або $-(CH_2)$ -трифторметил.

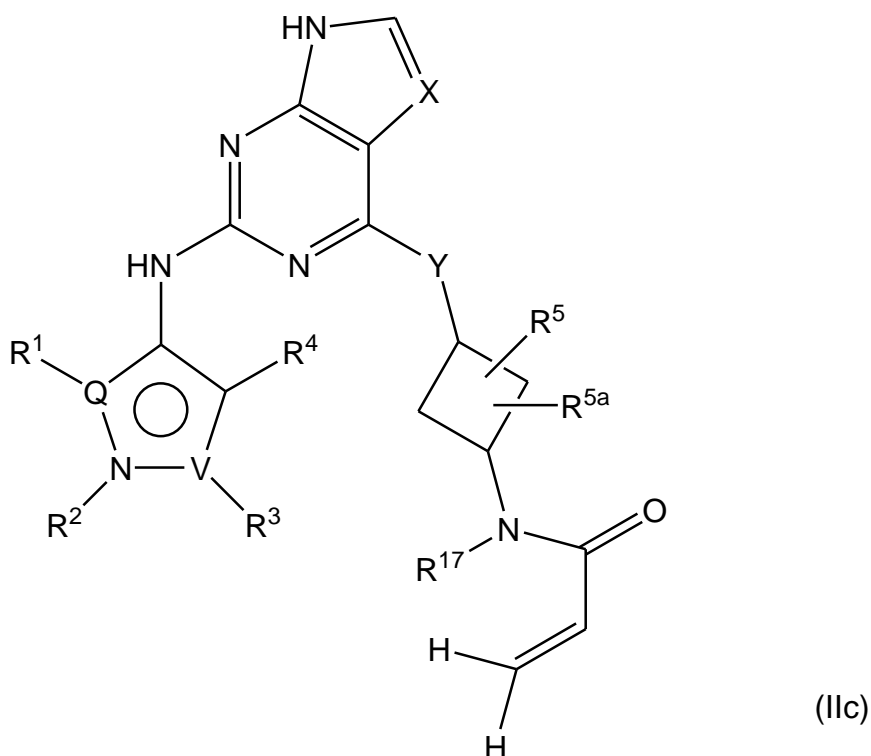
Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IIb) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є галоген, трифторметил, C_1 - C_3 алкокси або 4-6 членний гетероарил.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IIb) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 є $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$ або $-C(CH_3)_2OH$.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (IIb) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} відсутні.

Більше втілень стосується сполуки формули (IIb) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 відсутній.

Деякі втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (II), де m є 0, що має формулу (IIc):



де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є трифторметил, C_1 - C_3 алкіл або C_3 - C_5 циклоалкіл.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (IIc) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 є метил.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (IIc) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^{5a} є метил.

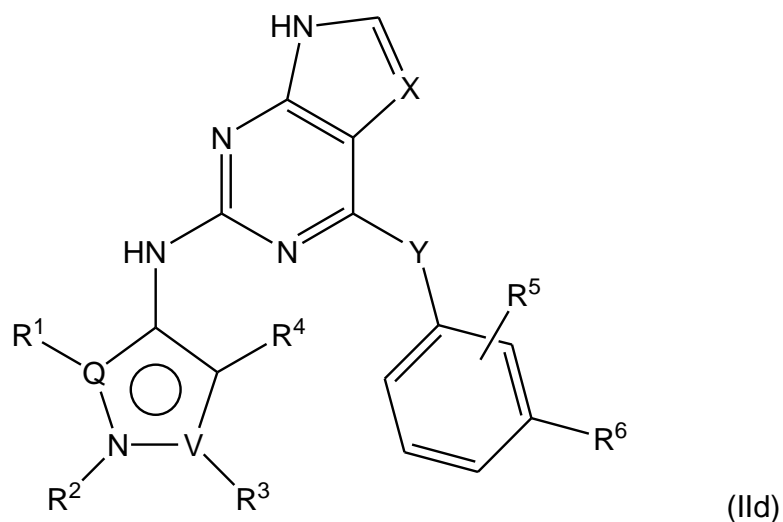
Деякі втілення стосуються сполуки формули (IIc) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} відсутні.

Більше втілень стосується сполуки формули (IIc) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 відсутній.

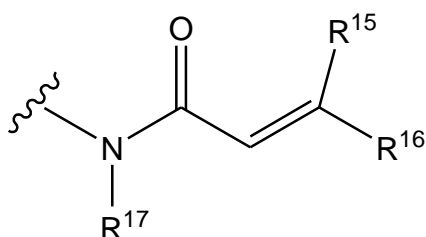
Більше втілень стосується сполуки формули (IIc) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^{17} є водень.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IIc) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^{17} є метил.

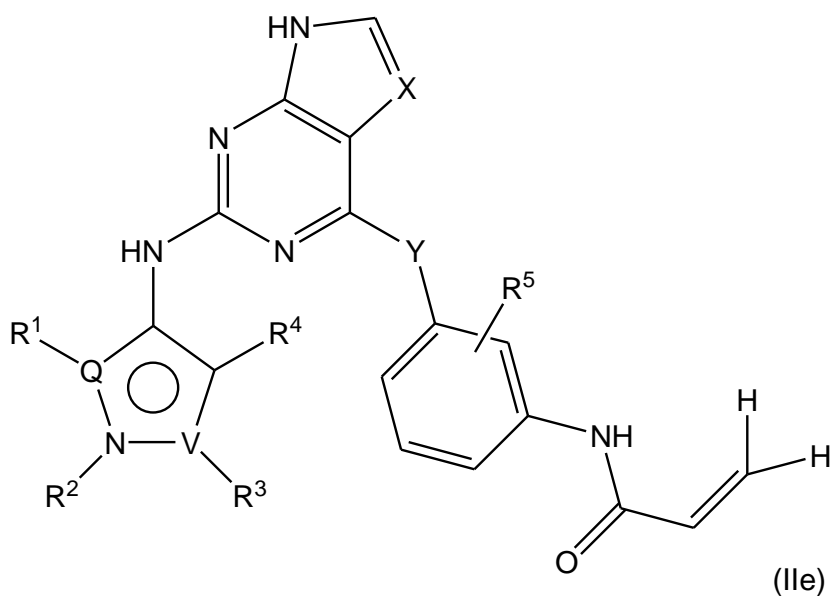
Деякі втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (II), де m є 0, що має формулу (IId):



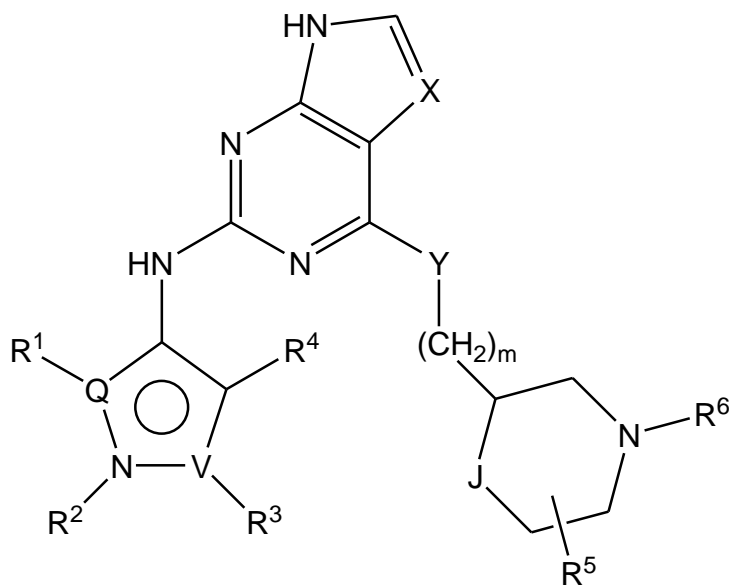
- Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IId) або її фармацевтично прийнятної солі, де R⁵ є фтор.
- 5 Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IId) або її фармацевтично прийнятної солі, де R⁶ є



- 10 Деякі втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (II), де m є 0, що має формулу (IIe):

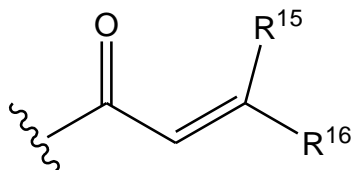


- 15 Деякі втілення стосуються сполуки формули (IIe) або її фармацевтично прийнятної солі, де R⁵ є фтор.
- Деякі втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (II), що має формулу (IIf):



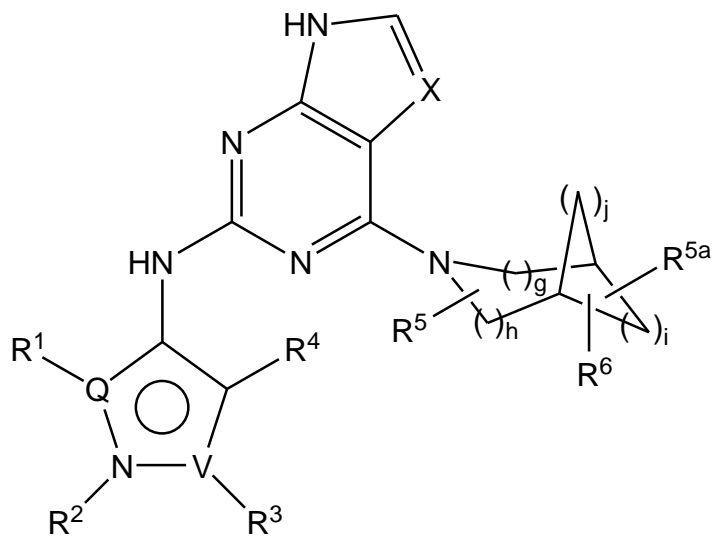
(If)

- де
 $J \in \text{CH}_2, \text{NR}^{18}$ або O, за умови, що коли $J \in \text{NR}^{18}$ або O, $m \neq 0$; і
 R^{18} є водень або $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкіл.
 Деякі втілення стосуються сполуки формули (If) або її фармацевтично прийнятної солі, де
 R^6 є



10

Деякі втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (II), де Y відсутній і $m \in 0$, що має формулу (Ilg):



(Ilg)

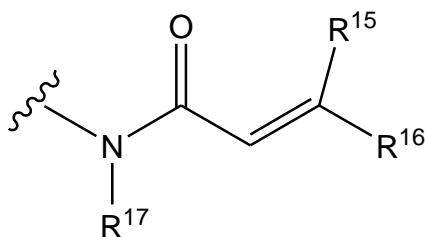
15

- де
 $g \in 0, 1$ або 2;
 $h \in 0, 1$ або 2;
 $i \in 1$ або 2; і
 $j \in 0, 1$ або 2.

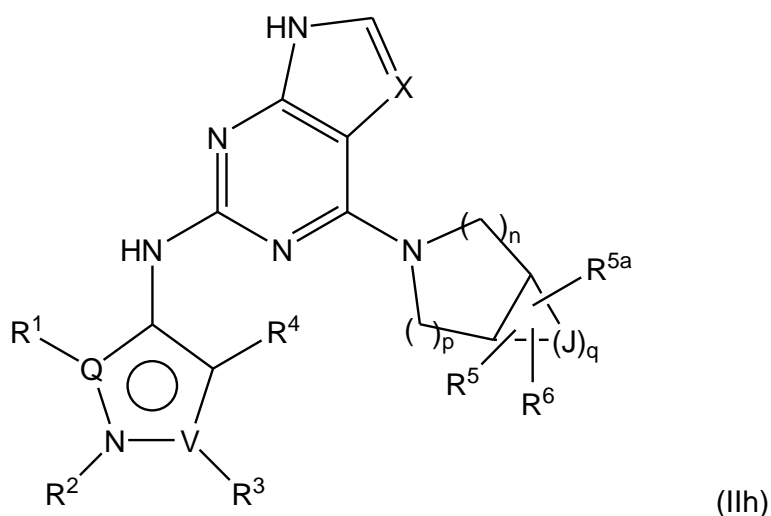
20

Деякі втілення стосуються сполуки формули (IIg) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є фтор, гідрокси, C_1 - C_3 алкіл або C_1 - C_3 алкокси, де C_1 - C_3 алкіл, необов'язково, заміщений гідрокси або C_1 - C_3 алкокси.

Більше втілень стосується сполуки формули (IIg) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^6 є



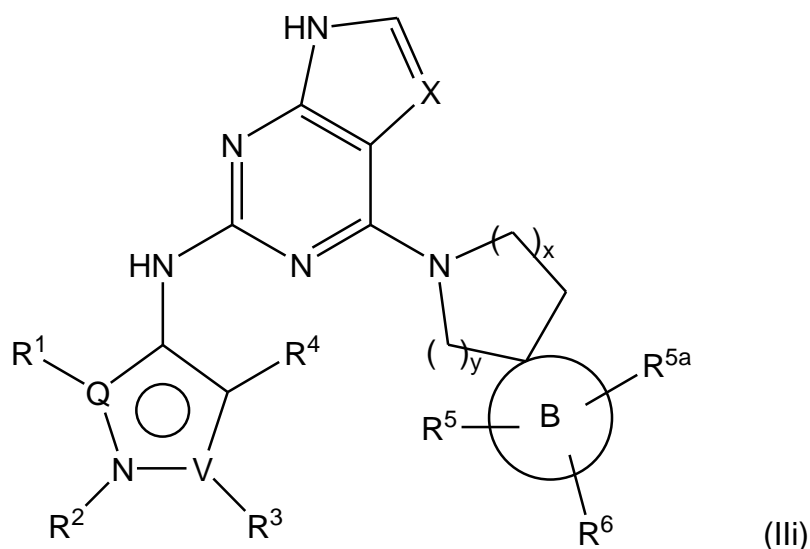
Деякі втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (II), де Y відсутній і m є 0, що має формулу (IIh):



де
кожен J є незалежно CH або N, за умови, що принаймні один J є CH, і за додаткової умови, що не більше ніж один J є N;
 $n \in 0, 1$ або 2;
 $p \in 0, 1$ або 2; і
 $q \in 1, 2, 3$ або 4.

Більше втілень стосується сполуки формули (IIh) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є фтор, гідрокси, C_1 - C_3 алкіл або C_1 - C_3 алкокси, де C_1 - C_3 алкіл, необов'язково, заміщений гідрокси або C_1 - C_3 алкокси.

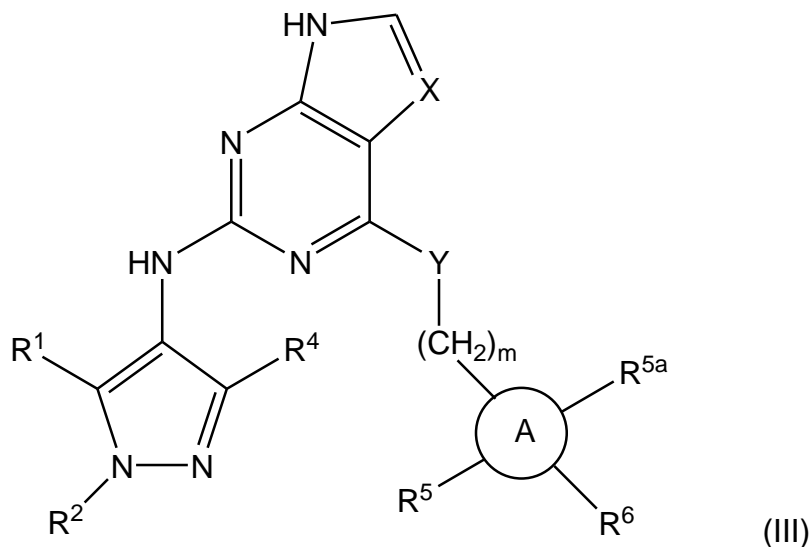
Деякі втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (II), де Y відсутній і m є 0, що має формулу (IIi):



де
 кільце В є 3-6 членний моноциклічний циклоалкіл або 3-6 членний моноциклічний
 5 гетероциклоалкіл; і
 х є 0, 1, 2 або 3; і
 у є 0 або 1.

Більше втілень стосується сполуки формули (IIi) або її фармацевтично прийнятної солі, де
 10 R⁵ і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є фтор, гідрокси, C₁-C₃ алкіл або C₁-C₃ алкокси, де C₁-
 C₃ алкіл, необов'язково, заміщений гідрокси або C₁-C₃ алкокси.

Деякі втілення описані тут стосуються сполуки формули (III):



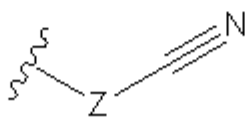
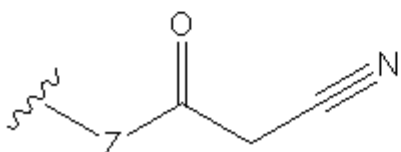
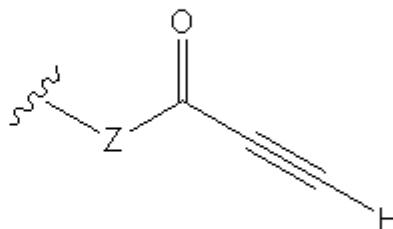
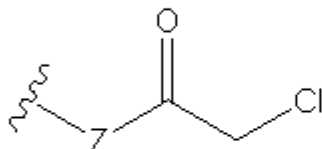
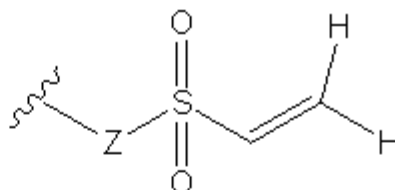
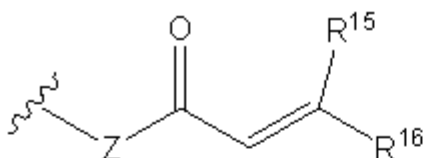
15 де
 X є N або CR⁷;
 Y відсутній, O, S або NR⁸;
 R¹ і R⁴ є кожен, незалежно, водень, ціано, дифторметил, трифторметил, C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆
 алкеніл, C₂-C₆ алкініл, C₁-C₆ алкокси, -N(R⁹)(R¹⁰), C₃-C₅ циклоалкіл або 4-6 членний
 20 гетероциклоалкіл, де C₁-C₆ алкіл може бути необов'язково заміщений галогеном, гідрокси, C₁-C₆
 алкокси або N(R¹¹)(R¹²);
 R² є C₁-C₆ алкіл, C₂-C₆ алкініл, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₇ циклоалкіл або 3-7 членний
 гетероциклоалкіл, де C₁-C₆ алкіл і C₁-C₆ алкокси в R² є необов'язково заміщений однією або
 25 більше R¹³ груп, і де додатково C₃-C₇ циклоалкіл і 3-7 членний гетероциклоалкіл в R² є
 необов'язково заміщений однією або більше R¹⁴ груп; або

R^1 і R^2 можуть разом утворювати C_5 - C_7 циклоалکیلне кільце або 5-7 членне гетероциклоалکیلне кільце, де C_5 - C_7 циклоалکیلне кільце і 5-7 членне гетероциклоалکیلне кільце є необов'язково заміщеними однією або більше R^{13} груп;

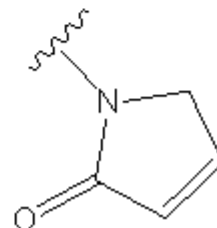
кільце А відсутнє або є C_3 - C_{10} циклоалкілом, 3-10 членним гетероциклоалкілом, C_5 - C_{10} арилом або 5-12 членним гетероарилом;

R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є галоген, ціано, гідрокси, дифторметил, трифторметил, C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_3 алкокси, C_3 - C_5 циклоалкіл або 4-6 членний гетероарил, де C_1 - C_3 алкіл, необов'язково, заміщений гідрокси, дифторметилом, трифторметилом, C_1 - C_3 алкокси або C_3 - C_5 циклоалкілом;

R^6 є



або



Z відсутній, коли точкою приєднання R^6 до кільця А є атом азоту, і Z є $-NR^{17}$ -, коли кільце А відсутнє або коли точкою приєднання R^6 до кільця А є атом вуглецю;

R^7 є водень, галоген, ціано, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл або 4-6 членний гетероарил, де C_1 - C_6 алкіл може бути необов'язково заміщений гідрокси або C_1 - C_3 алкокси, і де додатково 4-6 членний гетероарил може бути необов'язково заміщений C_1 - C_3 алкілом;

R^8 є водень або C_1 - C_3 алкіл;

R^9 і R^{10} є кожен, незалежно, водень або C_1 - C_6 алкіл; або R^9 і R^{10} разом з азотом до якого вони приєднані, можуть разом утворювати 4-7 членне кільце, коли R^9 і R^{10} є кожен C_1 - C_3 алкіл, де 4-7 членне кільце є необов'язково заміщеним однією або більше R^{14} груп;

R^{11} і R^{12} є кожен, незалежно, водень або C_1 - C_3 алкіл;

кожен R^{13} є незалежно галоген, ціано, гідрокси, C_1 - C_6 алкокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-CON(R^9)(R^{10})$ або 3-7 членний гетероциклоалкіл, де 3-7 членний гетероциклоалкіл в R^{13} є необов'язково заміщеним однією або більше R^{14} груп;

кожен R^{14} є незалежно галоген, C_1 - C_3 алкіл, гідрокси, C_1 - C_6 алкокси, $-NH_2$, $-NHCH_3$ або $N(CH_3)_2$;

R^{15} і R^{16} є кожен, незалежно, водень або C_1 - C_6 алкіл, де C_1 - C_6 алкіл одного з R^{15} і R^{16} необов'язково заміщений $-N(R^9)(R^{10})$;

R^{17} є водень або C_1 - C_6 алкіл; і

m є 0, 1 або 2, за умови, що коли кільце А відсутнє, m є 2; або

її фармацевтично прийнятної солі.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де X є CR^7 .

Деякі втілення стосуються сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де Y є O.

Більше втілень стосується сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де Y є NR⁸.

5 Додаткові втілення стосуються сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де X є CR⁷ і Y є O.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де R⁷ є водень, галоген, ціано або 4-6 членний гетероарил.

10 Додаткові втілення стосуються сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де R⁷ є водень, галоген або ціано.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де R⁷ є водень.

Більше втілень стосується сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де R⁷ є галоген, і де додатково галоген є фтором.

15 Деякі втілення стосуються сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де R⁷ є галоген, і де додатково галоген є хлором.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де R⁷ є ціано.

20 Додаткові втілення стосуються сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де R⁷ є 4-6 членний гетероарил, що, необов'язково, заміщений C₁-C₃ алкілом.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де m є 0.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де m є 1.

25 Додаткові втілення стосуються сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де R¹ є водень або C₁-C₃ алкіл, де C₁-C₃ алкіл може бути необов'язково заміщений галогеном або гідрокси.

Більше втілень стосується сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де R¹ є водень.

30 Більше втілень стосується сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де R¹ є метил або етил.

Більше втілень стосується сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де R¹ є метил.

35 Деякі втілення стосуються сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де R¹ є C₁-C₃ алкокси.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де R¹ є -CH₂F або -C(CH₃)₂OH.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де R² відсутній.

40 Деякі втілення стосуються сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де R² є C₁-C₄ алкіл або C₃-C₄ циклоалкіл.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де R² є метил.

45 Більше втілень стосується сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де R² є етил.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де R² є C₁-C₆ алкіл, необов'язково, заміщений гідрокси, -N(R⁹)(R¹⁰) або 3-7 членний гетероциклоалкіл, і де додатково 3-7 членний гетероциклоалкіл, необов'язково, заміщений C₁-C₃ алкілом.

50 Більше втілень стосується сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де R² є C₁-C₃ алкіл, необов'язково, заміщений -N(CH₃)₂ або морфоліно, і де додатково морфоліно, необов'язково, заміщений метилом.

Більше втілень стосується сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де R² є 3-7 членний гетероциклоалкіл, необов'язково, заміщений одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить галоген, C₁-C₃ алкіл і гідрокси.

55 Додаткові втілення стосуються сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де R² є тетрагідрофуран або тетрагідропіран.

60 Додаткові втілення стосуються сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де R² є піролідин необов'язково заміщений одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить галоген, C₁-C₃ алкіл і гідрокси.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^2 є піролідин, необов'язково, заміщений метилом.

Більше втілень стосується сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^4 є водень.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^4 є C_1 - C_3 алкіл.

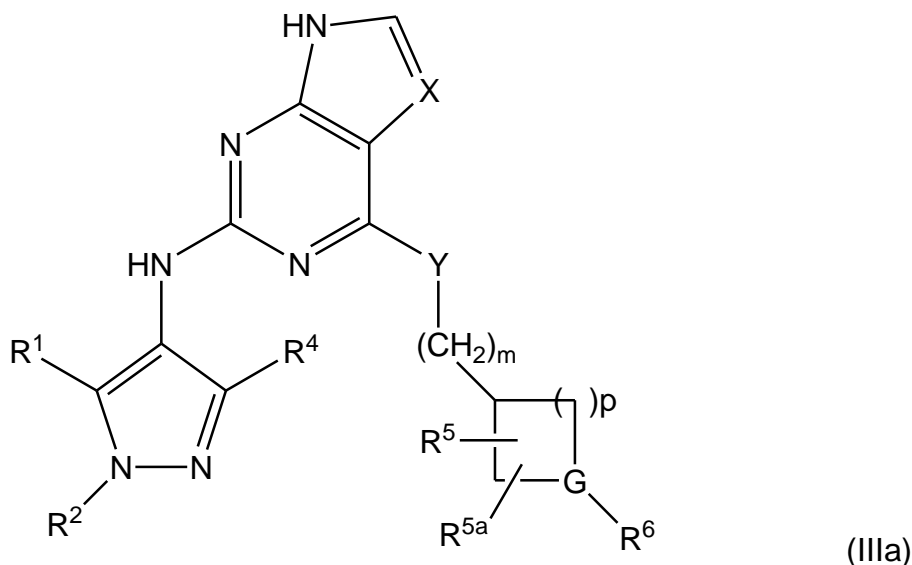
Деякі втілення стосуються сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^4 є метил.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є галоген, ціано, трифторметил, C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_3 алкокси або C_3 - C_5 циклоалкіл, де C_1 - C_3 алкіл, необов'язково, заміщений гідрокси, дифторметилом, трифторметилом або C_3 - C_5 циклоалкілом.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^{13} є незалежно галоген, гідрокси, C_1 - C_6 алкокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-CON(R^9)(R^{10})$ або 3-7 членний гетероциклоалкіл, де 3-7 членний гетероциклоалкіл в R^{13} є необов'язково заміщеним однією або більше R^{14} груп.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (III) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є галоген, ціано, трифторметил, C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_3 алкокси або C_3 - C_5 циклоалкіл, де C_1 - C_3 алкіл, необов'язково, заміщений гідрокси, дифторметилом, трифторметилом або C_3 - C_5 циклоалкілом; і, де R^{13} є незалежно галоген, гідрокси, C_1 - C_6 алкокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-CON(R^9)(R^{10})$ або 3-7 членний гетероциклоалкіл, де 3-7 членний гетероциклоалкіл в R^{13} є необов'язково заміщеним однією або більше R^{14} груп.

Деякі втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (III), що має формулу (IIIa):



де
G є CH або N; і

р є 1 або 2.

Більше втілень стосується сполуки формули (IIIa) або її фармацевтично прийнятної солі, де G є CH.

Більше втілень стосується сполуки формули (IIIa) або її фармацевтично прийнятної солі, де G є N.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (IIIa) або її фармацевтично прийнятної солі, де р є 1.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (IIIa) або її фармацевтично прийнятної солі, де р є 2.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IIIa) або її фармацевтично прийнятної солі, де G є CH і р є 1.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IIIa) або її фармацевтично прийнятної солі, де G є N і р є 2.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IIIa) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є метил.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IIIa) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є галоген, трифторметил, C_1 - C_3 алкокси або 4-6 членний гетероарил.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IIIa) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є дифторметил, трифторметил, C_1 - C_3 алкіл або C_3 - C_5 циклоалкіл.

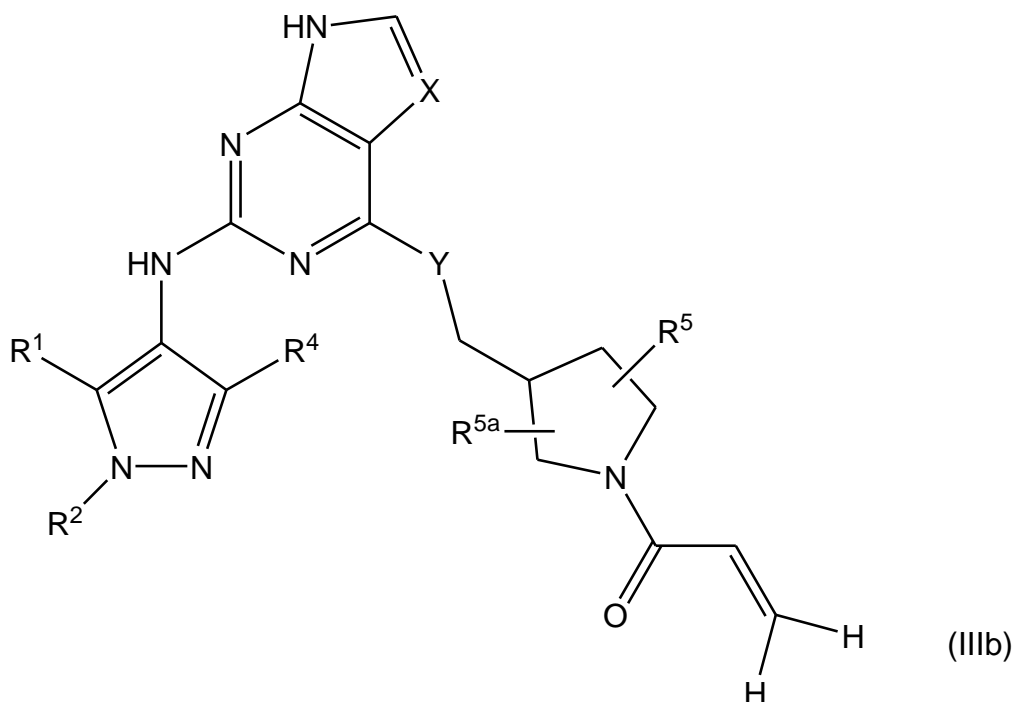
Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IIIa) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є гідрокси, дифторметил, трифторметил, C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_3 алкокси або C_3 - C_5 циклоалкіл.

Більше втілень стосується сполуки формули (IIIa) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є трифторметил, C_1 - C_3 алкіл, $-(CH_2)$ -трифторметил або циклопропіл.

Більше втілень стосується сполуки формули (IIIa) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є трифторметил, C_1 - C_3 алкіл, циклопропіл, $-(CH_2)$ -трифторметил або $-(CH_2)$ - OCH_3 .

Деякі втілення стосуються сполуки формули (IIIa) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 є $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$ або $-C(CH_3)_2OH$.

Деякі втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (III), де $m \in 1$, що має формулу (IIIb):



Більше втілень стосується сполуки формули (IIIb) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є дифторметил, трифторметил, C_1 - C_3 алкіл, $-(CH_2)$ -трифторметил або циклопропіл.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IIIb) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є галоген, трифторметил, C_1 - C_3 алкокси або 4-6 членний гетероарил.

Більше втілень стосується сполуки формули (IIIb) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є гідрокси, дифторметил, трифторметил, C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_3 алкокси, циклопропіл, $-(CH_2)$ - OCH_3 або $-(CH_2)$ -трифторметил.

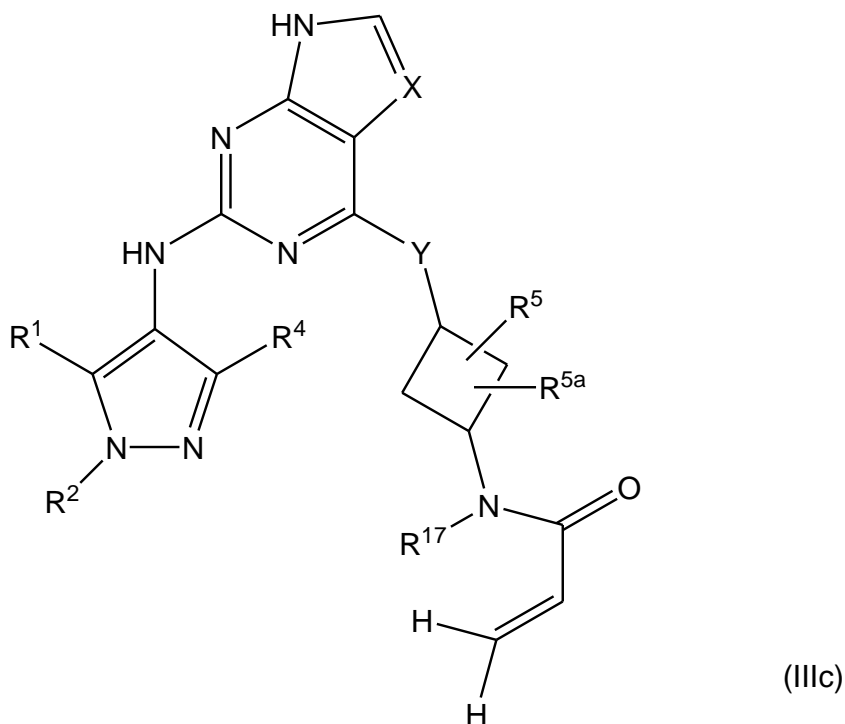
Деякі втілення стосуються сполуки формули (IIIb) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 є $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$ або $-C(CH_3)_2OH$.

Більше втілень стосується сполуки формули (IIIb) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} відсутні.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IIIb) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^{5a} відсутній.

Деякі втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (III), де $m \in 0$, що має формулу (IIIc):

5



де

R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є трифторметил, C_1 - C_3 алкіл або C_3 - C_5 циклоалкіл.

10 Деякі втілення стосуються сполуки формули (IIIc) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 є метил.

Більше втілень стосується сполуки формули (IIIc) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^{5a} є метил.

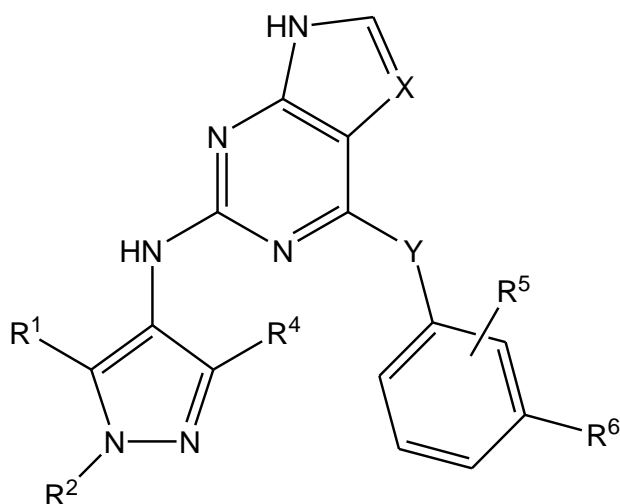
15 Більше втілень стосується сполуки формули (IIIc) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} відсутні.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IIIc) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^{5a} відсутній.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IIIc) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^{17} є водень.

20 Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IIIc) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^{17} є метил.

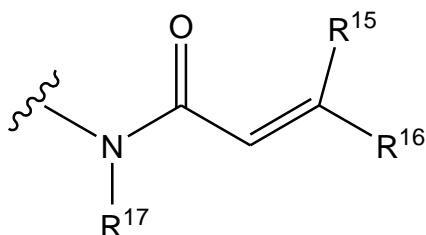
Деякі втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (III), де $m \in 0$, що має формулу (IIIId):



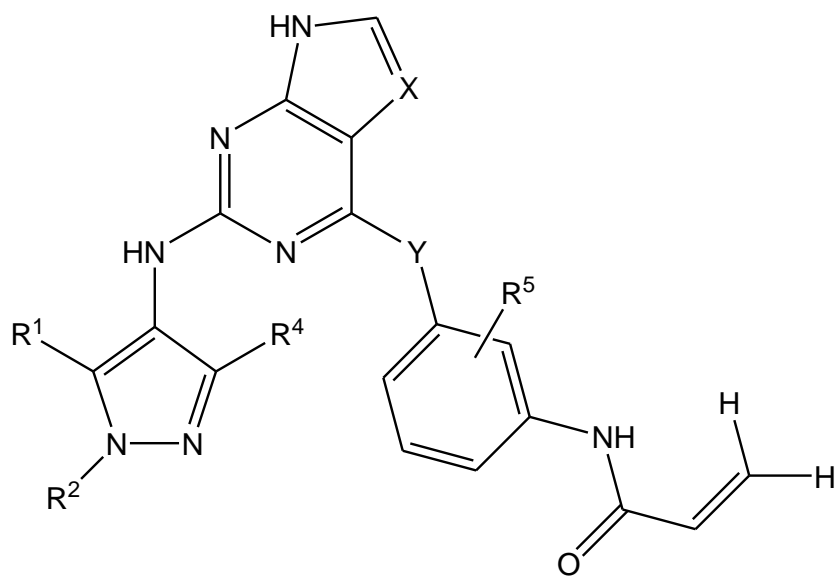
(IIIId)

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IIIId) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 є фтор.

5 Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IIIId) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^6 є



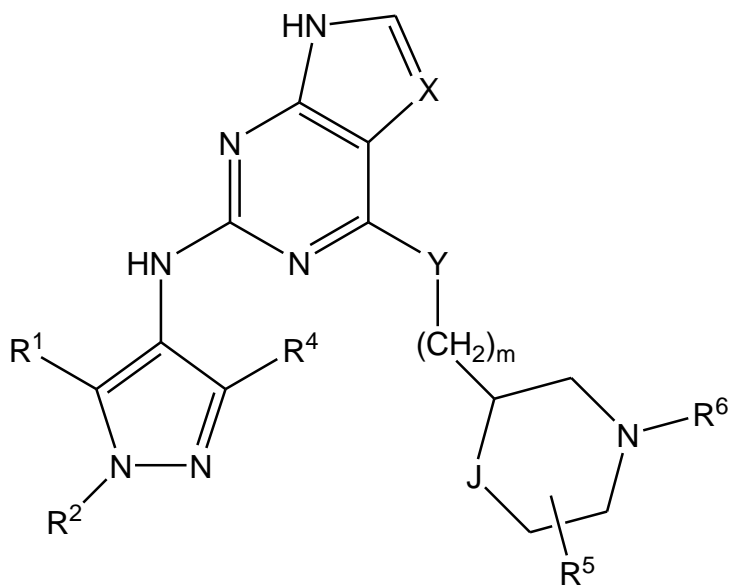
10 Деякі втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (III), де $m \in 0$, що має формулу (IIIe):



(IIIe)

15 Більше втілень стосується сполуки формули (IIIe) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 є фтор.

Деякі втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (III), що має формулу (IIIf):



(IIIf)

5

де

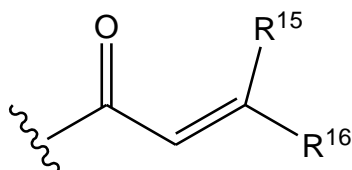
J є CH₂, NR¹⁸ або O, за умови, що коли J є NR¹⁸ або O, m не є 0; i

R¹⁸ є водень або C₁-C₃ алкіл.

Більше втілень стосується сполуки формули (IIIf) або її фармацевтично прийнятної солі, де

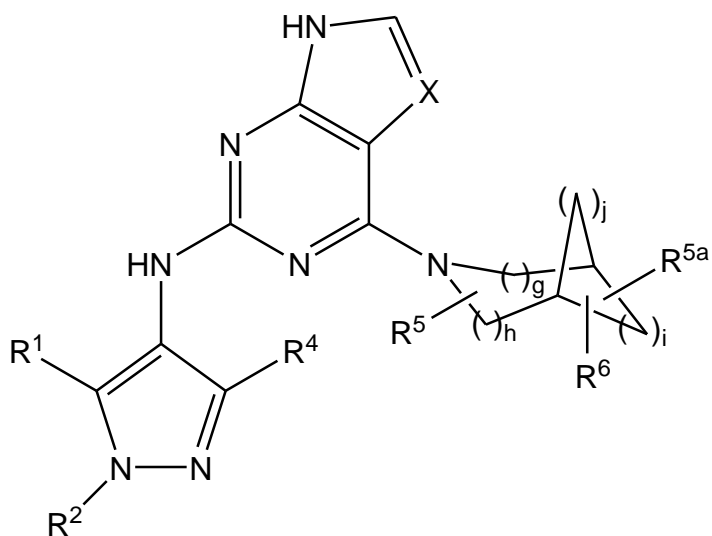
10

R⁶ є



Деякі втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (III), де Y відсутній і m є 0, що має формулу (IIIg):

15



(IIIg)

де

g є 0, 1 або 2;

20

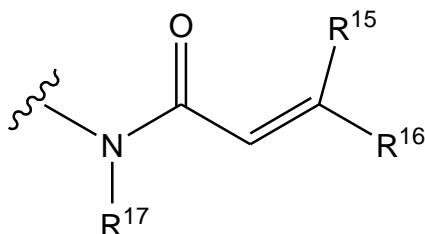
h є 0, 1 або 2;

i є 1 або 2; i

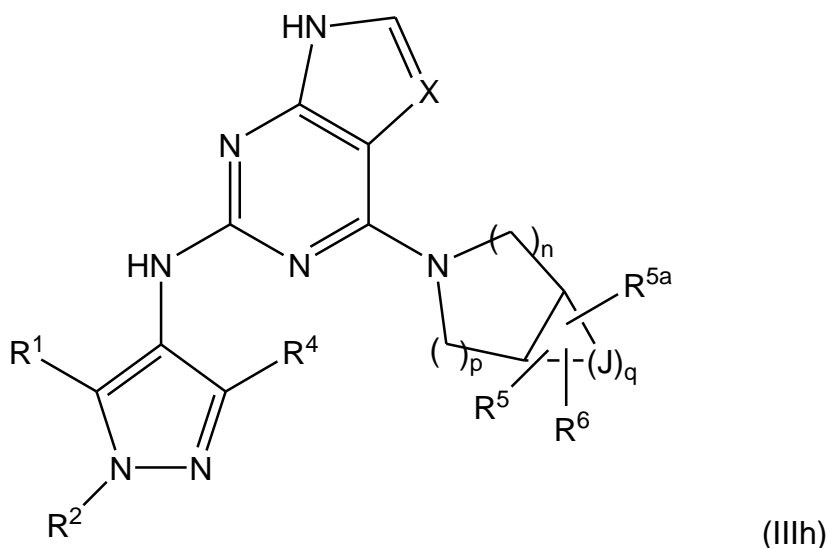
j є 0, 1 або 2.

Більше втілень стосується сполуки формули (IIIg) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є фтор, гідрокси, C_1 - C_3 алкіл або C_1 - C_3 алкокси, де C_1 - C_3 алкіл, необов'язково, заміщений гідрокси або C_1 - C_3 алкокси.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (IIIg) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^6 є



Додаткові втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (III), де Y відсутній і m є 0, що має формулу (IIIh):



де

кожен J є незалежно CH або N, за умови, що принаймні один J є CH, і за додаткової умови, що не більше ніж один J є N;

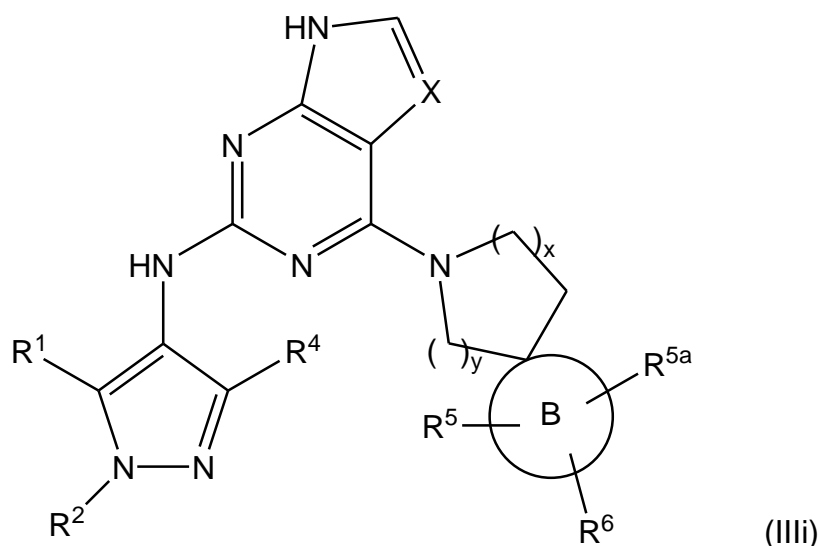
n є 0, 1 або 2;

p є 0, 1 або 2; i

q є 1, 2, 3 або 4.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (IIIh) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є фтор, гідрокси, C_1 - C_3 алкіл або C_1 - C_3 алкокси, де C_1 - C_3 алкіл, необов'язково, заміщений гідрокси або C_1 - C_3 алкокси.

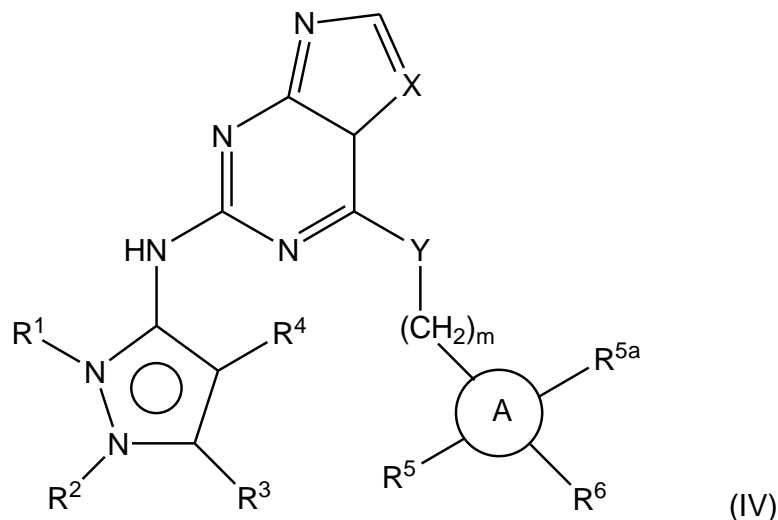
Додаткові втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (III), де Y відсутній і m є 0, що має формулу (IIIi):



де
 кільце В є 3-6 членний моноциклічний циклоалкіл або 3-6 членний моноциклічний
 5 гетероциклоалкіл; і
 х є 0, 1, 2 або 3; і
 у є 0 або 1.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (IIIi) або її фармацевтично прийнятної солі, де
 10 R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є фтор, гідрокси, C_1 - C_3 алкіл або C_1 - C_3 алкокси, де C_1 - C_3 алкіл, необов'язково, заміщений гідрокси або C_1 - C_3 алкокси.

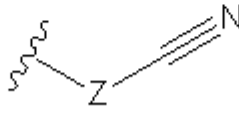
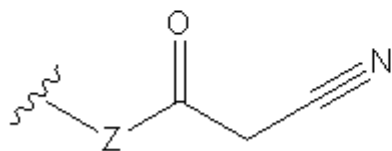
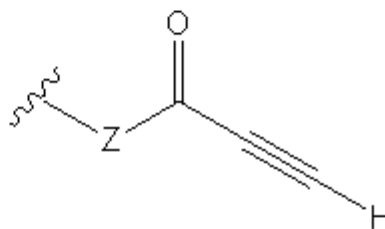
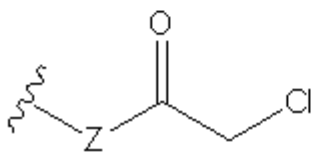
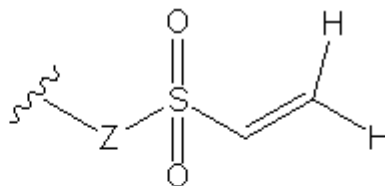
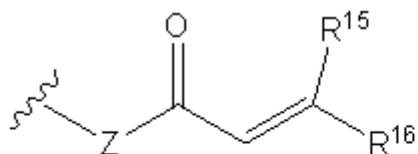
Деякі втілення описані тут стосуються сполуки формули (IV):



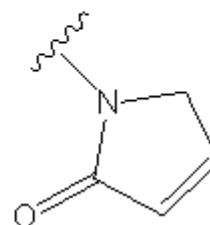
15 де:
 X є N або CR^7 ;
 Y відсутній, O, S або NR^8 ;
 R^1 відсутній, водень або C_1 - C_3 алкіл;
 R^2 відсутній, водень, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкініл, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_7 циклоалкіл або 3-7
 20 членний гетероциклоалкіл, де C_1 - C_6 алкіл і C_1 - C_6 алкокси в R^2 є необов'язково заміщеними
 однією або більше R^{13} груп, і де додатково C_3 - C_7 циклоалкіл і 3-7 членний гетероциклоалкіл в R^2
 є необов'язково заміщеними однією або більше R^{14} груп;
 за умови, що принаймні один з R^1 або R^2 відсутній;
 R^3 відсутній, водень, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 алкокси або C_3 - C_7 циклоалкіл, де C_1 - C_6 алкіл і C_1 - C_6
 25 алкокси в R^3 є необов'язково заміщеними однією або більше R^{13} груп;
 R^4 є водень, ціано або C_1 - C_3 алкіл;
 кільце А відсутнє або є C_3 - C_{10} циклоалкілом, 3-10 членним гетероциклоалкілом, C_5 - C_{10}
 арилом або 5-12 членним гетероарилом;

R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є галоген, ціано, гідрокси, дифторметил, трифторметил, C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_3 алкокси, C_3 - C_5 циклоалкіл або 4-6 членний гетероарил, де C_1 - C_3 алкіл, необов'язково, заміщений гідрокси, дифторметил, трифторметил, C_1 - C_3 алкокси або C_3 - C_5 циклоалкілом;

5 R^6 є



або



Z відсутній, коли точкою приєднання R^6 до кільця A є атом азоту, і Z є $-NR^{17}$, коли кільце A відсутнє або коли точкою приєднання R^6 до кільця A є атом вуглецю;

R^7 є водень, галоген, ціано, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл або 4-6 членний гетероарил, де C_1 - C_6 алкіл може бути необов'язково заміщений гідрокси або C_1 - C_3 алкокси, і де додатково 4-6 членний гетероарил може бути необов'язково заміщений C_1 - C_3 алкілом;

R^8 є водень або C_1 - C_3 алкіл;

R^9 і R^{10} є кожен, незалежно, водень або C_1 - C_6 алкіл; або R^9 і R^{10} разом з азотом до якого вони приєднані, можуть разом утворювати 4-7 членне кільце, коли R^9 і R^{10} є кожен C_1 - C_3 алкіл, де 4-7 членне кільце є необов'язково заміщеним однією або більше R^{14} груп;

R^{11} і R^{12} є кожен, незалежно, водень або C_1 - C_3 алкіл;

кожен R^{13} є незалежно галоген, ціано, гідрокси, C_1 - C_6 алкокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-CON(R^9)(R^{10})$ або 3-7 членний гетероциклоалкіл, де 3-7 членний гетероциклоалкіл в R^{13} є необов'язково заміщеним однією або більше R^{14} груп;

кожен R^{14} є незалежно галоген, C_1 - C_3 алкіл, гідрокси, C_1 - C_6 алкокси, $-NH_2$, $-NHCH_3$, або $N(CH_3)_2$;

R^{15} і R^{16} є кожен, незалежно, водень або C_1 - C_6 алкіл, де C_1 - C_6 алкіл одного з R^{15} і R^{16} необов'язково заміщений $-N(R^9)(R^{10})$;

R^{17} є водень або C_1 - C_3 алкіл; і

m є 0, 1 або 2, за умови, що коли кільце A відсутнє, m є 2; або

її фармацевтично прийнятної солі.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (IV) або її фармацевтично прийнятної солі, де X є CR^7 .

Більше втілень стосується сполуки формули (IV) або її фармацевтично прийнятної солі, де Y є O .

Більше втілень стосується сполуки формули (IV) або її фармацевтично прийнятної солі, де Y є NR^8 .

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IV) або її фармацевтично прийнятної солі, де X є CR^7 і Y є O .

Деякі втілення стосуються сполуки формули (IV) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^7 є водень, галоген, ціано або 4-6 членний гетероарил.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IV) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^7 є водень, галоген або ціано.

5 Більше втілень стосується сполуки формули (IV) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^7 є водень.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IV) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^7 є галоген, і де додатково галоген є фтором.

10 Деякі втілення стосуються сполуки формули (IV) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^7 є галоген, і де додатково галоген є хлором.

Більше втілень стосується сполуки формули (IV) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^7 є ціано.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IV) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^7 є 4-6 членний гетероарил, що, необов'язково, заміщений C_1 - C_3 алкілом.

15 Деякі втілення стосуються сполуки формули (IV) або її фармацевтично прийнятної солі, де $m \in 0$.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IV) або її фармацевтично прийнятної солі, де $m \in 1$.

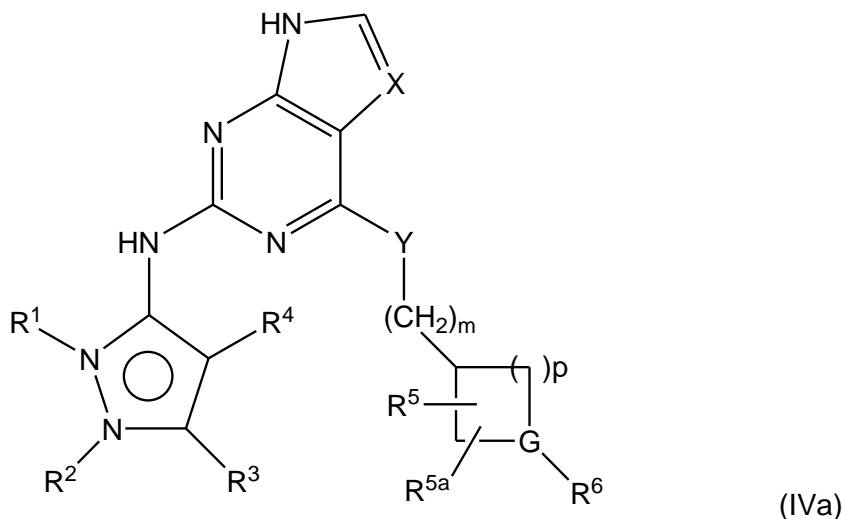
20 Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IV) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є галоген, ціано, трифторметил, C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_3 алкокси або C_3 - C_5 циклоалкіл, де C_1 - C_3 алкіл, необов'язково, заміщений гідрокси, дифторметилом, трифторметилом або C_3 - C_5 циклоалкілом.

25 Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IV) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^{13} є незалежно галоген, гідрокси, C_1 - C_6 алкокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-CON(R^9)(R^{10})$ або 3-7 членний гетероциклоалкіл, де 3-7 членний гетероциклоалкіл в R^{13} є необов'язково заміщеним однією або більше R^{14} груп.

30 Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IV) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є галоген, ціано, трифторметил, C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_3 алкокси або C_3 - C_5 циклоалкіл, де C_1 - C_3 алкіл, необов'язково, заміщений гідрокси, дифторметилом, трифторметилом або C_3 - C_5 циклоалкілом; і, де R^{13} є незалежно галоген, гідрокси, C_1 - C_6 алкокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-CON(R^9)(R^{10})$ або 3-7 членний гетероциклоалкіл, де 3-7 членний гетероциклоалкіл в R^{13} є необов'язково заміщеним однією або більше R^{14} груп.

Деякі втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (IV), що має формулу (IVa):

35



де

G є CH або N; i

40

p є 1 або 2.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (IVa) або її фармацевтично прийнятної солі, де G є CH.

Більше втілень стосується сполуки формули (IVa) або її фармацевтично прийнятної солі, де G є N.

Більше втілень стосується сполуки формули (IVa) або її фармацевтично прийнятної солі, де $p \in 1$.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IVa) або її фармацевтично прийнятної солі, де $p \in 2$.

5 Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IVa) або її фармацевтично прийнятної солі, де $G \in \text{CH}$ і $p \in 1$.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IVa), де $G \in \text{N}$ і $p \in 2$.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (IVa), де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є метил.

10 Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IVa) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є галоген, трифторметил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкокси або 4-6 членний гетероарил.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (IVa), де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є дифторметил, трифторметил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкіл або $\text{C}_3\text{-C}_5$ циклоалкіл.

15 Деякі втілення стосуються сполуки формули (IVa), де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є гідрокси, дифторметил, трифторметил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкіл, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкокси або $\text{C}_3\text{-C}_5$ циклоалкіл.

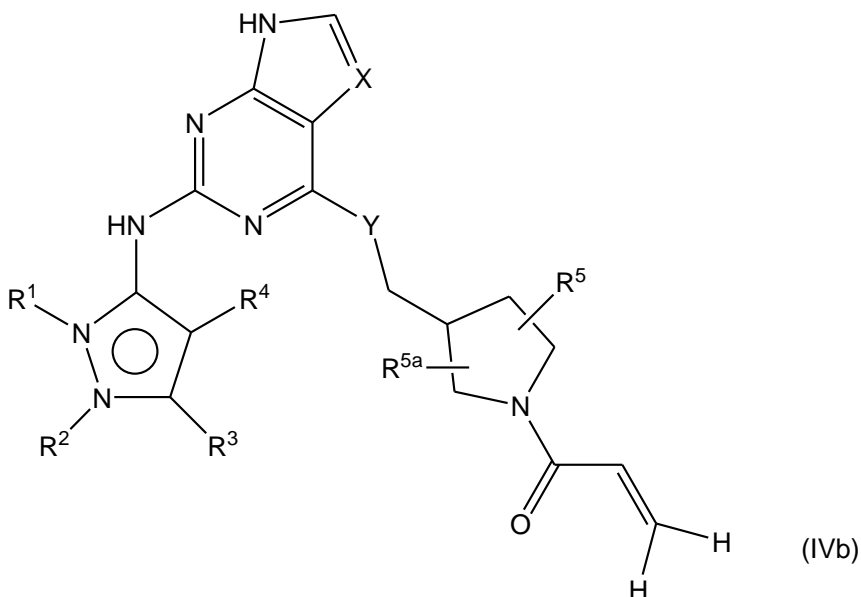
Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IVa), де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є трифторметил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкіл, $-(\text{CH}_2)\text{-трифторметил}$ або циклопропіл.

20 Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IVa), де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є трифторметил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкіл, циклопропіл, $-(\text{CH}_2)\text{-трифторметил}$ або $-(\text{CH}_2)\text{-OCH}_3$.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IVa), де R^5 є $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ або $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$.

Деякі втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (IV), де $m \in 1$, що має формулу (IVb):

25



30 Більше втілень стосується сполуки формули (IVb) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкіл, дифторметил, трифторметил, $-(\text{CH}_2)\text{-трифторметил}$ або циклопропіл.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IVa) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є галоген, трифторметил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкокси або 4-6 членний гетероарил.

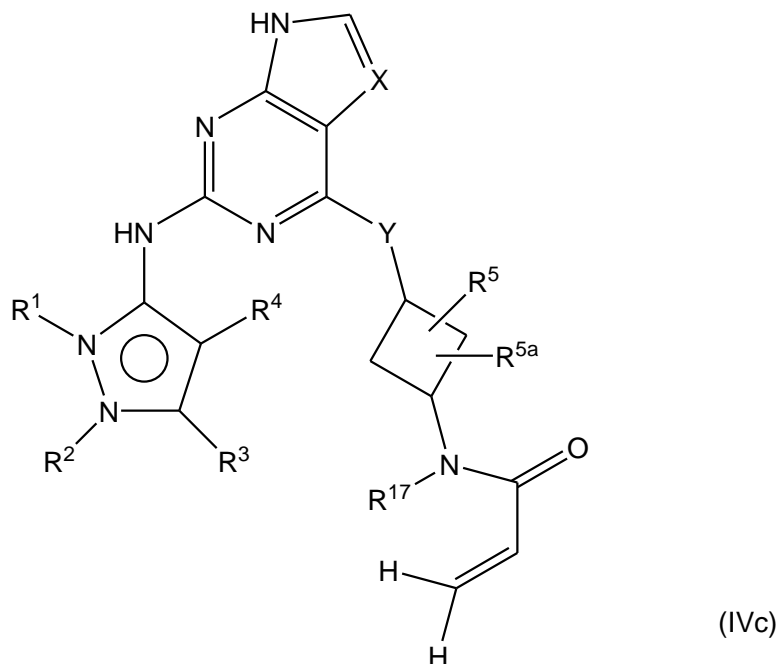
35 Деякі втілення стосуються сполуки формули (IVb) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є гідрокси, дифторметил, трифторметил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкіл, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкокси, циклопропіл, $-(\text{CH}_2)\text{-OCH}_3$ або $-(\text{CH}_2)\text{-трифторметил}$.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IVb) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 є $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ або $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$.

40 Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IVb) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} відсутні.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IVb) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^{5a} відсутній.

Деякі втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (IV), де $m \in 0$, що має формулу (IVc):



5

де

R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є трифторметил, C_1 - C_3 алкіл або C_3 - C_5 циклоалкіл.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (IVc) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 є метил.

10 Більше втілень стосується сполуки формули (IVc) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^{5a} є метил.

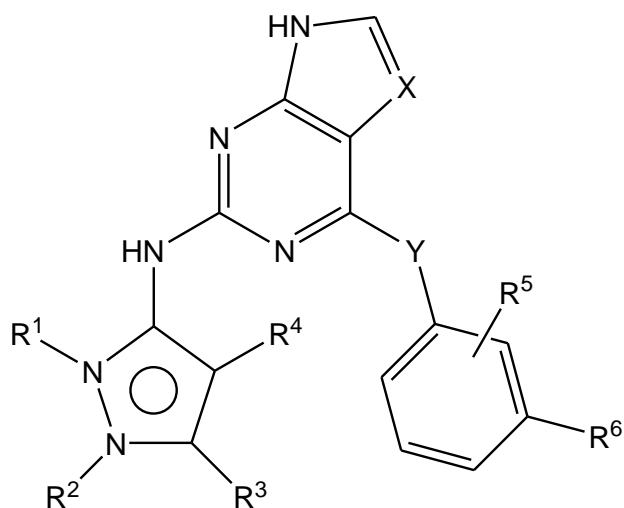
Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IVc) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} відсутні.

15 Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IVc) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^{5a} відсутній.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (IVc) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^{17} є водень.

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IVc) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^{17} є метил.

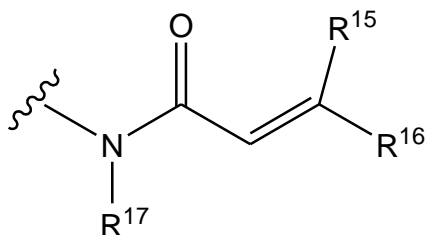
20 Деякі втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (IV), де $m \in 0$, що має формулу (IVd):



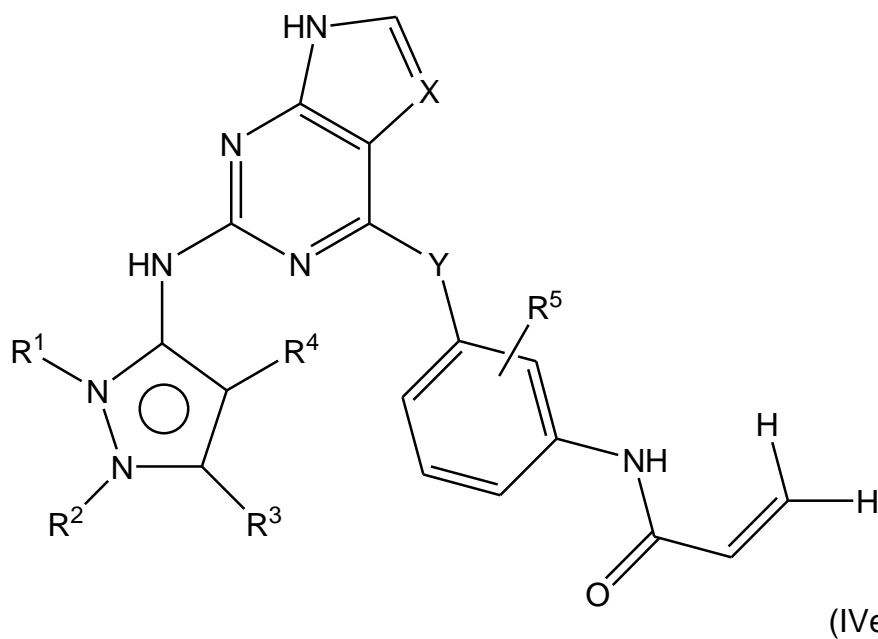
(IVd)

Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IVd) або її фармацевтично прийнятної солі, де R⁵ є фтор.

5. Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IVd) або її фармацевтично прийнятної солі, де R⁶ є



10. Деякі втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (IV), де m є 0, що має формулу (IVe):

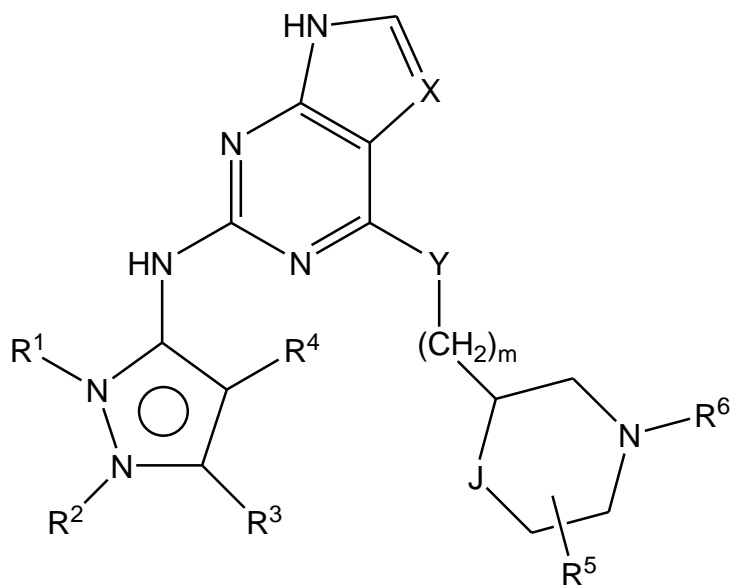


(IVe)

Деякі втілення стосуються сполуки формули (IVe) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 є фтор.

Деякі втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (IV), що має формулу (IVf):

5



(IVf)

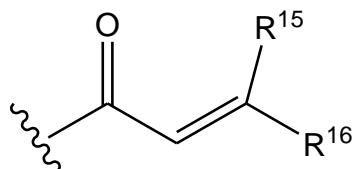
де

$J \in CH_2, NR^{18}$ або O, за умови, що коли $J \in NR^{18}$ або O, $m \neq 0$; і

R^{18} є водень або C_1 - C_3 алкіл.

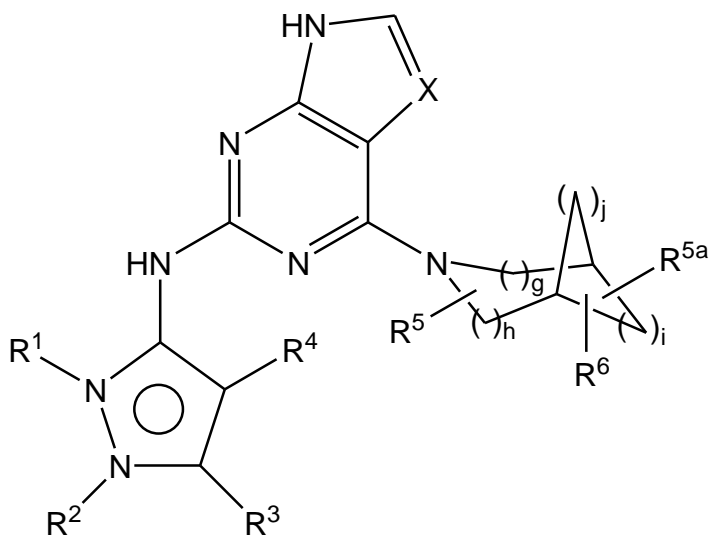
Додаткові втілення стосуються сполуки формули (IVf) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^6 є

10



15

Додаткові втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (IV), де Y відсутній і $m \in 0$, що має формулу (IVg):



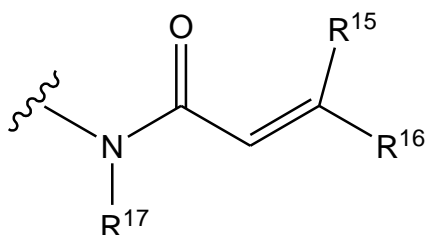
(IVg)

20

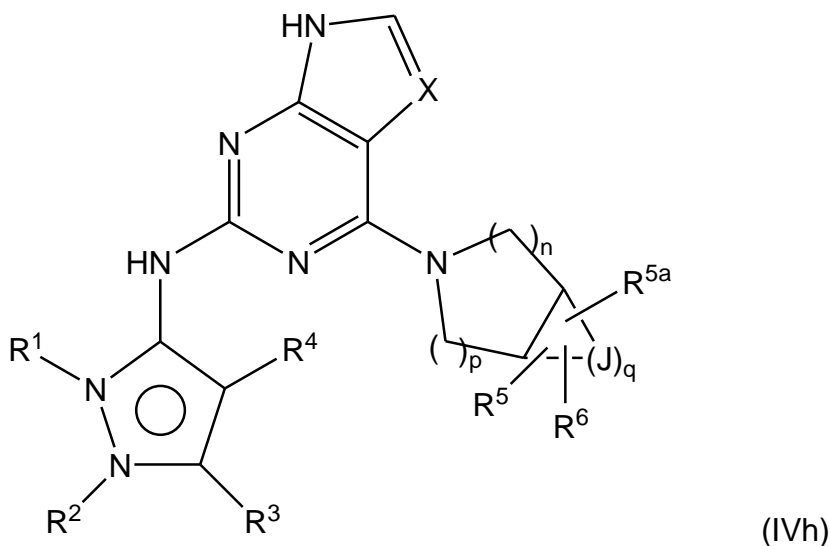
де
 $g \in 0, 1$ або 2;
 $h \in 0, 1$ або 2;
 $i \in 1$ або 2; i
 $j \in 0, 1$ або 2.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (IVg) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є фтор, гідрокси, C_1 - C_3 алкіл або C_1 - C_3 алкокси, де C_1 - C_3 алкіл, необов'язково, заміщений гідрокси або C_1 - C_3 алкокси.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (IVg) або її фармацевтично прийнятної солі, де, де R^6 є



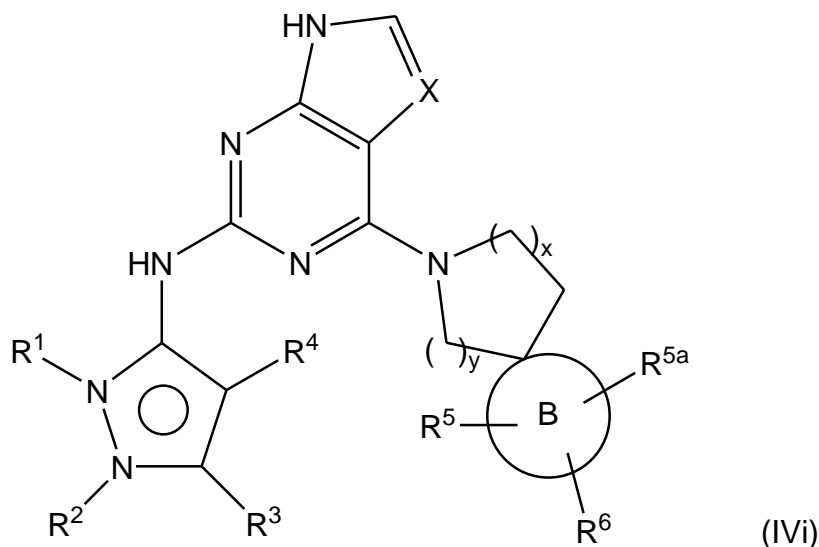
Додаткові втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (IV), де Y відсутній і $m \in 0$, що має формулу (IVh):



де
кожен J є незалежно CH або N, за умови, що принаймні один J є CH, і за додаткової умови, що не більше ніж один J є N;
 $n \in 0, 1$ або 2;
 $p \in 0, 1$ або 2; i
 $q \in 1, 2, 3$ або 4.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (IVh) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є фтор, гідрокси, C_1 - C_3 алкіл або C_1 - C_3 алкокси, де C_1 - C_3 алкіл, необов'язково, заміщений гідрокси або C_1 - C_3 алкокси.

Додаткові втілення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі будь-якого з втілень сполук формули (IV), де Y відсутній і $m \in 0$, що має формулу (IVi):



де
 кільце В є 3-6 членний моноциклічний циклоалкіл або 3-6 членний моноциклічний
 гетероциклоалкіл; і
 х є 0, 1, 2 або 3; і
 у є 0 або 1.

Деякі втілення стосуються сполуки формули (IVi) або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є фтор, гідрокси, C_1 - C_3 алкіл або C_1 - C_3 алкокси, де C_1 - C_3 алкіл, необов'язково, заміщений гідрокси або C_1 - C_3 алкокси.

В деяких втіленнях, сполуку вибирають з наступних:

N-[3-({5-фтор-2-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл]проп-2-енамід;

N-(3-{{2-({1-[2-(диметиламіно)етил]-1H-піразол-4-іл)аміно}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси}феніл)проп-2-енамід;

1-((3S, 4S)-3-метил-4-[(2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]піролідин-1-іл}проп-2-ен-1-он;

1-((3R, 4R)-3-метил-4-[(2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил)піролідин-1-іл}проп-2-ен-1-он;

N-[цис-3-(5-ціано-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)циклобутил]проп-2-енамід;

N-[транс-3-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно)циклобутил)проп-2-енамід;

N-{3-[(2-[(1-(1-метилпіролідін-3-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно]-9H-пурин-6-іл)окси]феніл}проп-2-енамід:

N-[3-((2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-5-(піридин-3-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл]проп-2-енамід;

1-((3R, 4R)-3-[[5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]окси)метил]-4-метоксипіролідин-1-іл)проп-2-ен-1-он;

1-((3R, 4R)-3-[[5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]окси)метил)-4-[(1S)-1-гідроксietил]піролідин-1-іл}проп-2-ен-1-он:

N-[(3R)-1-(5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)піперидин-3-іл]проп-2-енамід;

N-[транс-3-({2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-5-(піридин-2-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)циклобутил]проп-2-енамід;

N-метил-N-[транс-3-((2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-5-(піридин-3-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)циклобутил)проп-2-енамід;

N-[транс-3-((5-ціано-2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)циклобутил]проп-2-енамід;

1-{(транс-3-етил-4-[(2-{(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)окси)метил}піролідин-1-іл}проп-2-ен-1-он;

1-{3-[(2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)окси)метил]азетидин-1-іл}проп-2-ен-1-он;

- 1-((2R)-2-((2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]морфолін-4-іл]проп-2-ен-1-он;
 1-((2S)-2-((2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]морфолін-4-іл]проп-2-ен-1-он;
 5 1-((3S, 4S)-3-((2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]-4-(трифторметил)піролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он;
 4-((3R)-1-акрилоїлпіролідин-3-іл)окси)-2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-5-карбонітрил;
 N-[3-((5-хлор-2-((1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл]проп-2-енамід;
 10 N-[3-((2-((1-етил-1H-піразол-3-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл]проп-2-енамід;
 1-((3R, 4R)-3-((2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]-4-(трифторметил)піролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он;
 15 N-[3-((2-((1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл]проп-2-енамід;
 N-[3-((2-((1-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл]проп-2-енамід;
 N-[3-((2-((1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл]проп-2-енамід;
 20 N-(3-((2-((1H-піразол-3-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)проп-2-енамід;
 N-[3-((2-((1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл]проп-2-енамід;
 1-4-((2-((1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл]проп-2-ен-1-он;
 25 N-[3-((2-((1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл]проп-2-енамід;
 N-[3-((2-((1-(пропан-2-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл]проп-2-енамід;
 30 N-[3-((2-((1-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл]проп-2-енамід;
 N-[3-((2-((1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл]проп-2-енамід;
 N-[3-((2-((1-(1-метилпіролідин-3-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл]проп-2-енамід;
 35 N-[3-((2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл]проп-2-енамід;
 N-[3-((5-ціано-2-((1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл]проп-2-енамід;
 40 4-((1-акрилоїл-2,3-дигідро-1H-індол-4-іл)окси)-2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-5-карбонітрил;
 1-4-((2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл]проп-2-ен-1-он;
 N-[3-((2-((1-(тетрагідрофуран-3-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл]проп-2-енамід;
 45 N-[3-((2-((2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл]проп-2-енамід;
 4-([транс-1-акрилоїл-4-циклопропілпіролідин-3-іл]метокси)-2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-5-карбонітрил;
 50 4-([транс-1-акрилоїл-4-(2,2,2-трифторетил)піролідин-3-іл]метокси)-2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-5-карбонітрил;
 N-[3-((2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]феніл]проп-2-енамід;
 4-([1-(етенілсульфоніл)-2,3-дигідро-1H-індол-4-іл]окси)-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін;
 55 N-[3-((2-([3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл]проп-2-енамід;
 N-[3-((2-([3-циклопропіл-1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл]проп-2-енамід;

- N-[3-((2-((3-етил-1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл]проп-2-енамід;
N-[3-((2-((1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл]проп-2-енамід;
5 N-[3-фтор-5-((2-((1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл]проп-2-енамід;
N-[3-((2-((1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-6-іл)окси)феніл]проп-2-енамід;
10 N-(3-((2-((1-[2-(диметиламіно)етил]-1H-піразол-3-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл]проп-2-енамід;
N-[3-((2-((1-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-6-іл)окси)феніл]проп-2-енамід;
N-(3-((2-((1-[2-(диметиламіно)етил]-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-6-іл)окси)феніл]проп-2-енамід;
15 N-[3-((2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-6-іл)окси)феніл]проп-2-енамід;
N-[(цис)3-((2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-6-іл)окси)циклобутил]проп-2-енамід;
N-[(транс)3-((2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-6-іл)окси)циклобутил]проп-2-енамід;
20 N-[3-((5-ціано-2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл]проп-2-енамід;
N-(3-((2-((1-[2-(диметиламіно)-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл]проп-2-енамід;
N-[2-фтор-3-((2-((1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл]проп-2-енамід;
25 N-[3-((5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл]проп-2-енамід;
N-[3-((5-ціано-2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)циклобутил]-N-метилпроп-2-енамід;
N-[транс-3-((5-хлор-2-((1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)циклобутил]-N-метилпроп-2-енамід;
30 N-[транс-3-((5-хлор-2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)циклобутил]проп-2-енамід;
1-((3R)-3-((5-хлор-2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]піролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он;
35 1-((3R)-3-((5-хлор-2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)піролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он;
1-((1R, 5S, 6s)-6-((5-хлор-2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-ил]проп-2-ен-1-он;
1-((3R, 4R)-3-((5-хлор-2-((2-етил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]-4-метоксипіролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он;
40 1-((3R, 4R)-3-((2-((3-етил-1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-5-фтор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]-4-метоксипіролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он;
N-[цис-3-((5-хлор-2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-метилциклобутил]проп-2-енамід;
45 1-((3R, 4R)-3-((5-хлор-2-((3-метокси-1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]-4-метоксипіролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он;
1-((3aR, 6aS)-5-((5-хлор-2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]проп-2-ен-1-он;
1-((3R, 4R)-3-((5-хлор-2-((1-((3R)-тетрагідрофуран-3-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]-4-метоксипіролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он;
50 1-((3R, 4R)-3-((5-хлор-2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]-4-гідроксипіролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он;
1-((3R, 4R)-3-((5-хлор-2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]-4-(метоксиметил)піролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он;
55 N-(транс-3-((5-хлор-2-((1-[3-(диметиламіно)-2-гідроксипропіл]-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)циклобутил)-N-метилпроп-2-енамід;
1-(2-((5-хлор-2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-6-окса-2,9-діазаспіро[4,5]дец-9-ил]проп-2-ен-1-он;
60 N-[(1S, 3R)-3-((5-хлор-2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)циклопентил]проп-2-енамід;

- 4-[(3R)-1-акрилоїлпіролідін-3-іл]аміно]-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-5-карбонітрил;
 1-[3-({5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно]азетидин-1-іл]проп-2-ен-1-он;
 5 N-[транс-3-({5-хлор-2-[(3-ціано-1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)оксициклобутил]-N-метилпроп-2-енамід;
 N-[транс-3-({2-[(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)аміно]-5-(піридин-2-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)оксициклобутил]-N-метилпроп-2-енамід;
 1-[(3S, 4R)-3-({5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно]-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-1-іл]проп-2-ен-1-он;
 10 1-[(транс)-3-({5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно)-4-фторпіролідін-1-іл]проп-2-ен-1-он;
 1-[(3aS, 6aS)-5-{5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-3а-гідроксигексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]проп-2-ен-1-он;
 15 1-[(3R, 4S)-3-({5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно)-4-(диформетил)піролідін-1-іл]проп-2-ен-1-он;
 N-метил-N-[транс-3-({5-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)оксициклобутил]проп-2-енамід;
 1-[(3R, 4S)-3-({5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно)-4-(триформетил)піролідін-1-іл]проп-2-ен-1-он;
 20 1-[5-{5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-3а-метоксигексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]проп-2-ен-1-он;
 N-метил-N-[транс-3-({2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-5-(піридин-2-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)оксициклобутил]проп-2-енамід;
 25 1-[(3R, 4R)-3-({5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]-4-фторпіролідін-1-іл]проп-2-ен-1-он;
 1-[(3S, 4S)-3-({5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]-4-фторпіролідін-1-іл]проп-2-ен-1-он;
 N-(транс-3-{5-хлор-2-(1H-піразол-4-іл)аміно}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)оксициклобутил)-N-метилпроп-2-енамід;
 30 {4-[(4-[(3R, 4R)-1-акрилоїл-4-метоксипіролідін-3-іл]метокси)-5-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно]-1H-піразол-1-іл]ацетонітрил;
 N-[(3R)-1-{5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}піперидин-3-іл]-N-метилпроп-2-енамід;
 35 N-метил-N-[транс-3-({5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)оксициклобутил]проп-2-енамід;
 1-[(3R)-3-({5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно)піролідін-1-іл]проп-2-ен-1-он;
 1-[(3S)-3-({5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно)піролідін-1-іл]проп-2-ен-1-он;
 40 N-[транс-3-({5-хлор-2-[(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно]циклобутил]-N-метилпроп-2-енамід;
 1-[(3aR, 6aS)-5-{5-хлор-2-[(3-метокси-1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл]проп-2-ен-1-он;
 45 1-[(3R, 4R)-3-({5-хлор-2-[(1-(2-гідроксипропіл)-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]метил]-4-метоксипіролідін-1-іл]проп-2-ен-1-он;
 1-[(3R, 4R)-3-({5-хлор-2-[(1-(2-гідроксиетил)-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]метил]-4-метоксипіролідін-1-іл]проп-2-ен-1-он;
 1-[(3R, 4R)-3-({5-хлор-2-[(1-[(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]метил]-4-метоксипіролідін-1-іл]проп-2-ен-1-он;
 50 1-[(3R, 4R)-3-({5-хлор-2-[(1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]метил]-4-метоксипіролідін-1-іл]проп-2-ен-1-он;
 N-(3-{2-[(3-{2-(диметиламіно)етокси}-1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси}-2-фторфеніл)проп-2-енамід;
 55 1-[3-({5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]азетидин-1-іл]проп-2-ен-1-он;
 N-(2-фтор-3-{2-[(1-[(3S)-1-метилпіролідін-3-іл]-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси}феніл)проп-2-енамід;
 N-(3-фтор-5-{2-[(1-[(3R)-1-метилпіролідін-3-іл]-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси}феніл)проп-2-енамід;
 60

N-[транс-3-((5-хлор-2-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)циклобутил]-N-метилпроп-2-енамід;

N-[цис-3-((2-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-5-(піридин-3-іл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)циклобутил]проп-2-енамід;

5 1-((3R, 4R)-3-((5-хлор-2-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]-4-(трифторметил)піролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он;

1-((3R, 4R)-3-((5-хлор-2-((1-метил-1Н-піразол-3-іл)аміно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]-4-метоксипіролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он;

10 1-(2-((5-хлор-2-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-6-окса-2,9-діазаспіро[4,5]дец-9-ил)проп-2-ен-1-он;

N-[транс-3-((5-хлор-2-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-1-метилциклобутил]проп-2-енамід;

N-[цис-3-((5-хлор-2-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-1-метилциклобутил]проп-2-енамід;

15 {4-((4-((3R, 4R)-1-акрилоїл-4-метоксипіролідин-3-іл)метокси)-5-хлор-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно)-3-метил-1Н-піразол-1-іл]ацетонітрил;

N-{транс-3-((5-хлор-2-((1-ціанометил)-1Н-піразол-4-іл)аміно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)циклобутил]-N-метилпроп-2-енамід; і

20 1-((3R, 4R)-3-метокси-4-((2-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-5-(піридин-2-іл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил)піролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он,

або її фармацевтично прийнятної солі.

В додаткових втіленнях, сполуку вибирають з наступних:

1-((3R, 4R)-3-((5-хлор-2-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]-4-метоксипіролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он;

25 N-[3-((5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл]проп-2-енамід;

N-[транс-3-((2-((1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-5-(піридин-2-іл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)циклобутил]-N-метилпроп-2-енамід;

30 1-((3S, 4R)-3-((5-хлор-2-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно)-4-(1Н-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он;

1-((3R, 4S)-3-((5-хлор-2-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно)-4-(трифторметил)піролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он;

N-метил-N-[транс-3-((2-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-5-(піридин-2-іл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)циклобутил]проп-2-енамід;

35 1-((3R, 4R)-3-((5-хлор-2-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]-4-фторпіролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он; і

1-((3R, 4R)-3-метокси-4-((2-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-5-(піридин-2-іл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил)піролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он,

або її фармацевтично прийнятної солі.

40 Деякі втілення стосуються фармацевтичної композиції, що містить сполуку за будь-яким з втілень сполук формули (I), формули (II), формули (III) або формули (IV) або її фармацевтично прийнятну сіль, і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

Більше втілень стосуються способу лікування анормального росту клітин у ссавця, що містить введення ссавцю сполуки за будь-яким з втілень сполук формули (I), формули (II), формули (III) або формули (IV) або її фармацевтично прийнятної солі, в кількості ефективній для лікування анормального росту клітин.

Додаткові втілення стосуються способу лікування анормального росту клітин у ссавця, що містить введення ссавцю сполуки за будь-яким з втілень сполук формули (I), формули (II), формули (III) або формули (IV) або її фармацевтично прийнятної солі, в кількості ефективній для лікування анормального росту клітин.

50 Додаткове втілення стосуються способу лікування анормального росту клітин, де анормальним ростом клітин є рак.

Додаткове втілення стосуються способу лікування раку, де рак вибирають з групи, що містить рак базальних клітин, медуллобластому, рак печінки, рабдоміосаркому, рак легені, рак кістки, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови або шиї, шкірну або інтраокулярну меланому, рак матки, рак яєчка, ректальний рак, рак анальної області, рак шлунку, рак товстої кишки, рак молочної залози, рак матки, карциному фаллопієвих труб, карциному ендометрію, карциному шийки, карциному вагіни, карциному вульви, хворобу Ходжкіна, рак стравоходу, рак тонкої кишки, рак ендокринної системи, рак щитовидної залози, рак паразитовидної залози, рак надниркової залози, саркому м'якої тканини, рак уретри, рак пенісу, рак простати, хронічну або

гостру лейкемію, лімфоцитарну лімфому, рак сечового міхура, рак нирки або уретри, карциному ренальних клітин, карциному ниркової лоханки, неоплазму центральної нервової системи, первинну лімфому центральної нервової системи, пухлини вісі хребта, гліому стоволу мозку і пітуїтарну аденому або комбінацію одного або більше згаданих вище видів раку.

5 Додаткові втілення стосуються способу лікування раку легені, де рак легені є немілоклітинним раком легені.

Детальний опис винаходу

Тут можуть бути використані наступні скорочення: Ac (ацетил); XIAT (хімічна іонізація при атмосферному тиску); Boc (трет-бутоксикарбоніл); Boc₂O (ди-трет-бутилдикарбонат); BrettPhos Palladacycle (хлор[2-(дициклогексилфосфіно)-3,6-диметокси-2',4',6'-тріізопропіл-1,1'-біфеніл][2-(2-аміноетил)феніл]паладій (II)); DCC (1,3-дициклогексилкарбодіімід); DCM (дихлорметан); Deoxo-Fluor[®] (трифторид біс(2-метоксиетил)аміносірки); DIAD (діізопропілізодикарбоксилат); DIEA (діізопропілетиламін); DIPEA (N, N-діізопропілетиламін); DMAP (4-диметиламінопіридин); DMEM (середовище Ігла модифіковане Дульбекко); ДМФА (диметилформамід); ДМСО (диметилсульфоксид); DPPA (дифенілфосфоразидат); ек (еквівалент); Et (етил); EtOH (етанол); EtOAc (етилацетат); Et₂O (діетиловий етер); FBS (сироватка ембріону теляти); HATU (2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуранію гексафторфосфат); HMDS (біс(триметилсиліл)амін, що також відомий як гексаметилдисилазан або гексаметилдисилоксан); HOAc (оцтова кислота); ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія); iPr (ізопропіл); iPrMgCl (хлорид ізопропілмагнію); iPrOH (ізопропіловий спирт); KHMDS (біс(триметилсиліл)амід калію); LАH (алюмогідрид літію); РХМС (рідинна хроматографія-маспектрометрія); LiHMDS (біс(триметилсиліл)амід літію); Me (метил); MeOH (метанол); MeCN (ацетонітрил); N (нормальність); N/A (не доступний); NaHMDS (біс(триметилсиліл)амід натрію); N/D (не визначали); NIS (N-йодсукцинімід); NMM (N-метилморфолін); ЯМР (ядерний магнітний резонанс); Pd₂(dba)₃ (тріс(добензиліденацетон)дипаладій (0)); PG (захисна група); Ph (феніл); PhI(OAc)₂ (діацетат йодбензолу); фунтів/дюйм² (фунтів на квадратний дюйм); Rf (фактор утримування); RPMI (Roswell Park Memorial Institute); кт (кімнатна температура); нас. (насичений); SCX (сильний катіонообмінник); SEM (2-(триметилсиліл)етоксиметил); SEM-Cl (2-(триметилсиліл)етоксиметилхлорид); CPX (надкритична рідинна хроматографія); TBAF (фторид тетрабутиламонію); TBDPS (трет-бутилдифенілсиліл); TBS (трет-бутилдиметилсиліл); t-BuXPhos Palladacycle (хлор[2-(ди-трет-бутилфосфіно)-2',4',6'-тріізопропіл-1,1'-біфеніл][2-(2-аміноетил)феніл]паладій (II)); TFA (трифторацетат); ТГФ (тетрагідрофуран); ТШХ (тонкошарова хроматографія); толуол (метилбензол); тозил (п-толуолсульфоніл); i Xantphos (4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен).

Термін "галоген", як тут використовується, стосується атома фтору, хлору, бромю або йоду або фтору, хлору, бромю або йоду. Додатково, термін "галоген" стосується F, Cl, Br або I. Терміни фтор і F, наприклад, розуміються тут як еквівалентні.

Термін "алкіл", як тут використовується, стосується насичених моновалентних вуглеводневих радикалів, що містять, в деяких втіленнях, від одного до шести, або від одного до трьох атомів вуглецю, що мають нерозгалужену або розгалужену будову. Термін "C₁-C₆ алкіл" стосується алкільного радикалу, що має від одного до шести атомів вуглецю, і має нерозгалужену або розгалужену будову. Термін "C₁-C₆ алкіл" включає в межі свого визначення терміни "C₁-C₃ алкіл" і "C₁-C₄ алкіл". Прикладами алкільних груп є, але не обмежується, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, 2-пентил, 3-пентил, ізопентил, неопентил, (R)-2-метилбутіл, (S)-2-метилбутіл, 3-метилбутіл, 2,3-диметилпропіл, 2,3-диметилбутіл, гексил і т.і.

Термін "алкеніл", як тут використовується, стосується насичених моновалентних вуглеводневих радикалів, що містять, в деяких втіленнях, від двох до шести атомів вуглецю і мають принаймні один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Алкенільні радикали включають і нерозгалужені, і розгалужені замісники. Термін "C₂-C₆ алкеніл", стосується алкенільного радикалу, що містить від двох до шести атомів вуглецю, і має нерозгалужену або розгалужену будову. Подвійний зв'язок може знаходитись або ні в точці приєднання до іншої групи. Алкенільними групами є, але не обмежується, етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 2-метил-2-пропеніл, бутеніл, пентеніл, 3-гексеніл і т.і.

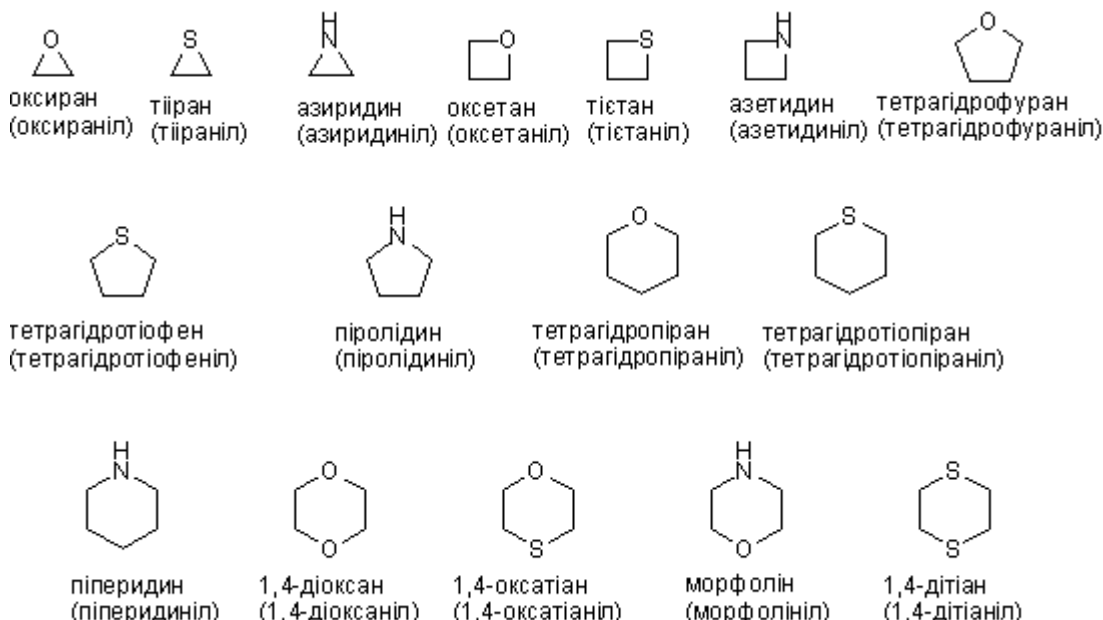
Термін "алкініл", як тут використовується, стосується насиченої моновалентних вуглеводневих радикалів, що містять, в деяких втіленнях, від двох до шести атомів вуглецю і мають принаймні один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Алкінільні радикали включають і нерозгалужені, і розгалужені замісники. Термін "C₂-C₆ алкініл", стосується алкінільного радикалу, що містить від двох до шести атомів вуглецю, і має нерозгалужену або розгалужену

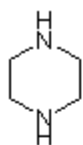
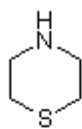
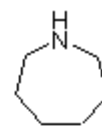
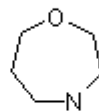
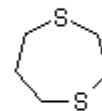
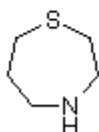
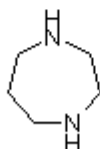
будову. Потрійний зв'язок може знаходитись або ні в точці приєднання до іншої групи. Алкінільними групами є, але не обмежується, етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 2-метил-2-пропініл, бутиніл, пентиніл, 3-гексиніл і т.і.

Термін "алкокси", як тут використовується, стосується алкільного радикалу, приєданого до атома кисню. Точка приєднання алкокси радикалу до молекули відбувається через атом кисню. Алкокси радикал може бути зображений як алкіл-О-. Термін "C₁-C₆ алкокси", стосується алкокси радикалу, що має від одного до шести атомів вуглецю, що мають нерозгалужену або розгалужену будову. Алкокси групами є, але не обмежується, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, гексилокси і т.і.

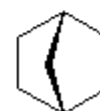
Термін "циклоалкіл", як тут використовується, стосується моно, конденсованих або місткованих біциклічних або трициклічних карбоциклічних кілець, що містять, в деяких втіленнях, від трьох до десяти атомів вуглецю. Як тут використовується, циклоалкільні кільця можуть необов'язково містити один або два подвійні зв'язки. Термін "циклоалкіл" також включає спіроциклоалкільні групи, включаючи поліциклічні системи, зв'язані через один атом. Терміни "C₃-C₁₀ циклоалкіл", "C₃-C₇ циклоалкіл", "C₃-C₄ циклоалкіл", "C₃-C₅ циклоалкіл", і "C₅-C₇ циклоалкіл" містять від трьох до десяти, від трьох до семи, від трьох до чотирьох, від трьох до п'яти і від п'яти до семи атомів вуглецю, відповідно. Циклоалкільними групами є, але не обмежується, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, циклогексеніл, біцикло[2.2.1]гептаніл, біцикло[3.2.1]октаніл, біцикло[5.2.0]нонаніл, адамантил і т.і.

Термін "гетероциклоалкіл", як тут використовується, стосується неароматичної, моноциклічної, конденсованої або місткованої біциклічної або трициклічної або спіроциклічної групи, що містить, в деяких втіленнях, загалом від трьох до десяти кільцевих атомів, де від одного до чотирьох кільцевих атомів є гетероатомами, що незалежно вибирають з азоту, кисню і сірки, і де атом сірки може бути необов'язково окисленим одним або двома атомами кисню, кільцеві атоми, що залишились, є вуглецями, за умов, що така кільцева система не містить два сусідні атоми кисню або два сусідні атоми сірки. Гетероциклоалкільне кільце може також бути заміщеним оксо (=O) групою по будь-якому доступному атому вуглецю. Кільця також можуть мати один або більше подвійних зв'язків. Крім того, такі групи можуть бути приєдані, до частин сполук втілень описаних тут, через або атом вуглецю або гетероатома, якщо це можливо. Терміни "3-10 членний гетероциклоалкіл", "3-7 членний гетероциклоалкіл" і "4-6 членний гетероциклоалкіл" містять від трьох до десяти, від трьох до семи і від трьох до шести атомів вуглецю, відповідно. Прикладами насичених гетероциклоалкільних груп є, але не обмежується:



піперазин
(піперазиніл)1,4-азатіан
(1,4-азатіаніл)оксепан
(оксепаніл)тієпан
(тієпаніл)азепан
(азепаніл)1,4-діоксепан
(1,4-діоксепаніл)1,4-оксатієпан
(1,4-оксатієпаніл)1,4-оксаазепан
(1,4-оксаазепаніл)1,4-дітієпан
(1,4-дітієпаніл)1,4-тієазепан
(1,4-тієазепаніл)1,4-діазепан
(1,4-діазепаніл)

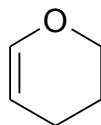
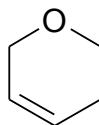
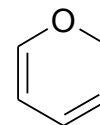
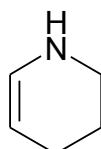
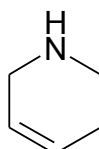
біцикло[3.2.1]октан



біцикло[2.2.1]гептан

Прикладами придатних частково ненасичених гетероциклоалкільних груп є, але не обмежується:

5

3,4-дигідро-2Н-піран
(3,4-дигідро-2Н-піраніл)5,6-дигідро-2Н-піран
(5,6-дигідро-2Н-піраніл)2Н-піран
(2Н-піраніл)1,2,3,4-тетрагідропіридин
(1,2,3,4-тетрагідропіридиніл)1,2,5,6-тетрагідропіридин
(1,2,5,6-тетрагідропіридиніл)

Термін "арил", як тут використовується, стосується групи, що походить від ароматичного вуглеводню, що містить в деяких втіленнях, від п'яти до десяти атомів вуглецю. Термін "C₅-C₁₀ арил" містить від п'яти до десяти атомів вуглецю. Прикладами таких груп є, але не обмежується, феніл і нафтил. Термін "арил" також включає конденсовані поліциклічні ароматичні системи, в яких ароматичне кільце є конденсованим з одним або більше кільць. Прикладами є, але не обмежується, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрацил і 2-антрацил. Також включеними в межі рамок терміну "арил", як тут використовується, є група, в якій ароматичне кільце є конденсованим з одним або більше неароматичних кільць, таким як інданіл, фенантридиніл або тетрагідронафтил, де радикал або точка приєднання знаходиться на ароматичному кільці.

Термін "гетероарил", як тут використовується, стосується ароматичної моноциклічної або біциклічної гетероциклічної групи, що має загалом від 5 до 12 атомів в кільці, і що містить від 2 до 9 атомів вуглецю і від одного до чотирьох гетероатомів, що незалежно вибирають з азоту, кисню і сірки, за умови, що кільце згаданої групи не містить два сусідні атоми кисню або два

сусідні атоми сірки. Терміни "5-12 членний гетероарил" і "4-6 членний гетероарил" містить від п'яти до дванадцяти і від чотирьох до шести кільцевих атомів, відповідно. Гетероарильні групи є бензо-конденсованими циклічними системами. Прикладами гетероарильних груп є, але не обмежується, піроліл, фурил, тієніл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, триазоліл, оксадіазоліл, фуразаніл, тіадіазоліл, тіазоліл, тетразоліл, піридиніл, піразиніл, піримідил, піридазиніл, триазиніл, індоліл, ізоіндоліл, індолізініл, бензофураніл, бензотіофеніл, індазоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, фуро[3,2-b]піридиніл, бензотіазоліл, бензофуразаніл, пуриніл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл, цинолініл, фталазиніл, піrido[3,4-d]піримідил, птеридиніл і т.і.

Також включеними в межах рамок терміну "5-12 членний гетероарил", як тут використовується, є бензо-конденсовані ненасичені азотвмісні гетероцикли, що стосуються гетероциклічної групи, в якій гетероароматичне кільце є конденсованим з одним або більше ароматичних кілець. Прикладами є, але не обмежується, індолініл, ізоіндолініл, тетрагідроізохінолініл і т.і.

Термін "лікування", як тут використовується, якщо не вказано інше, означає обернення, полегшення, інгібування розвитку або попередження розладу або стану, до якого такий термін застосовується, або одного або більше симптомів такого розладу або стану. Термін "лікування", як тут використовується, якщо не вказано інше, також стосується акту лікування, як тільки не визначено вище.

Як тут використовується, "ефективна" кількість стосується кількості речовини, агента, сполуки або композиції, що є достатньою в кількісному вираженні для зменшення складності симптомів захворювання, збільшення частоти і тривалості періодів вільних від симптому захворювання, або профілактики погіршення або недієздатності внаслідок захворювання – або як однієї дози, або використовуючи декілька доз, окремо або в комбінації із іншими агентами або речовинами. Середній фахівець в цій галузі здатен визначити такі кількості, виходячи з таких факторів як розмір суб'єкта, складність симптомів суб'єкта і композиція або вибраний шлях введення. Суб'єктом може бути людина або ссавець (наприклад, кінь, щур, миша, мавпа або інший молодший примат).

Втілення описані тут включають ізотопмічені сполуки, що є ідентичними сполукам згаданим в формулі (I), формулі (II), формулі (III) або формулі (IV), але в яких один або більше атомів замінені атомом, що має атомну масу або атомне число, якого відрізняється від атомної маси або атомного числа, які зустрічаються в природі. Приклади ізотопів, що можуть бути включені в сполуки втілень описаних тут є ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору і хлору, такі як, але не обмежується, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F і ^{36}Cl , відповідно. Сполуки описані тут і фармацевтично прийнятні солі згаданих сполук, що містять згадані вище ізотопи і/або інші ізотопи інших атомів, знаходяться в межах рамок представлених втілень. Деякі ізотопмічені сполуки втілень описаних тут, наприклад, ті в які включені радіоактивні, такі як ^3H і ^{14}C , є корисними в дослідженнях лікарського засобу і/або розподілення субстрату в тканині. Мічені тритієм, наприклад, ^3H і вуглець-14, наприклад, ^{14}C , ізотопи є найбільш прийнятними завдяки легкості їх одержання і виявлення. Крім того, заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій, наприклад, ^2H , дає деякі терапевтичні переваги, що забезпечує більшу метаболічну стабільність, наприклад, збільшений період напіврозпаду in vivo або зменшення дозування і, тому, у деяких випадках є кращим. Ізотопмічені сполуки втілень описаних тут одержують використовуючи процедури, показані на нижчеподаних Схемах і/або Прикладах і Приготуваннях, шляхом заміни легкодоступним ізотопміченим реагентом неміченого реагенту.

Деякі втілення стосуються фармацевтично прийнятних солей сполук описаних тут. Фармацевтично прийнятні солі сполук описані тут включають їх кислотноадитивні і основноадитивні солі.

Деякі втілення також стосуються фармацевтично прийнятних кислотноадитивних солей сполук описаних тут. Придатні кислотноадитивні солі одержують з кислот, що утворюють нетоксичні солі. Необмежуваними прикладами придатних кислотноадитивних солей, тобто, солей, що містять фармакологічно прийнятні аніони є, але не обмежується, ацетат, кислий цитрат, адіпат, аспартат, бензоат, безилат, бікарбонат/карбонат, бісульфат/сульфат, бітарtrat, борат, камсилат, цитрат, цикламат, едисилат, есилат, етансульфонат, форміат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, гібензат, гідрохлорид/хлорид, гідробромід/бромід, гідройодид/йодид, ізетіонат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метансульфонат, метилсульфат, нафтилат, 2-напсилат, нікотинат, нітрат, оротат, оксалат, пальмітат, памоат, фосфат/гідрофосфат/дигідрофосфат, піроглутамат, сахарат, стеарат, сукцинат, таннат, тарtrat, п-толуолсульфонат, тозилат, трифторацетат і ксинофоат.

Додаткові втілення стосуються основноадитивних солей сполук описаних тут. Придатні основноадитивні солі одержують з основ, що утворюють нетоксичні солі. Необмежуваними прикладами придатних основноадитивних солей є солі алюмінію, аргініну, бензатину, кальцію, холіну, діетиламіну, діоламіну, гліцину, лізину, магнію, меглуміну, оламіну, калію, натрію, трометаміну і цинку.

Сполуки описані тут, що є основними за природою, здатні утворювати широкий перелік солей з різними неорганічними і органічними кислотами. Кислотами, що можуть бути використані для одержання фармацевтично прийнятних кислотноадитивних солей таких основних сполук описаних тут, є кислоти, що утворюють нетоксичні кислотноадитивні солі, наприклад, солі, що містять фармакологічно прийнятні аніони, такі як гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, нітрат, сульфат, бісульфат, фосфат, гідрофосфат, ізонікотинат, ацетат, лактат, саліцилат, цитрат, гідроксид, тарtrat, пантотенат, бітарtrat, аскорбат, сукцинат, малеат, гентисинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, форміат, бензоат, глутамат, метансульфонат, етансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат і памоат [тобто, 1,1'-метилєн-біс(2-гідрокси-3-нафтоат)]. Сполуки описані тут, що містять основний замісник, такий як аміно група, можуть утворювати фармацевтично прийнятні солі з різними амінокислотами, на додаток до кислот згаданих вище.

Хімічними основами, що можуть бути використані як реагенти для одержання фармацевтично прийнятних основних солей цих сполук описаних тут, що є кислотами за природою, є основи, що утворюють нетоксичні основні солі з такими сполуками. Такими нетоксичними основними солями є, але не обмежується, солі одержані з таких фармакологічно прийнятних катіонів, таких як катіони лужних металів (наприклад, калій і натрій) і катіони лужноземельних металів (наприклад, кальцій і магній), амоній або водорозчинні солі аміноприєднання, такі як N-метилглюкамін (меглумін), і нижчий алканоламоній і інші основні солі фармацевтично прийнятних органічних амінів.

Сполуками втілень описаних тут є всі стереоізомери (наприклад, цис і транс ізомери) і всі оптичні ізомери сполук описаних тут (наприклад, R і S енантіомери), також як і рацемати, діастереомери і інші суміші таких ізомерів. В той час як всі стереоізомери охоплюються межами рамок нашої формули винаходу, фахівець в цій галузі повинен розуміти, що певні стереоізомери можуть бути переважними.

В деяких втіленнях, сполуки описані тут можуть існувати в декількох таутомерних формах, включаючи енольну і іміно форму, і кето і енаміно форму і геометричні ізомери і їх суміші. Всі такі таутомерні форми включені в межі рамок представлених втілень. Таутомери існують як суміші таутомерів в розчині. У твердій формі, зазвичай домінує один з таутомерів. Навіть через опис одного таутомеру, представлені втілення включають всі таутомери представлених сполук.

Представлені втілення також включають атропоізомери сполук описаних тут. Термін атропоізомери стосується сполук, що можна розділити на ізомери з обмеженим обертанням.

Також можуть бути одержані гемісолі кислот і основ, наприклад, гемісульфатні і гемікальцієві солі.

Для ознайомлення з придатними солями, дивіться Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Способи одержання фармацевтично прийнятних солей сполук описаних тут відомі фахівцю в цій галузі.

Термін "сольват" використовується тут для опису молекулярного комплексу, що містить сполуку описану тут і одну або більше фармацевтично прийнятних молекул розчинника, наприклад, етанол.

Сполуки описані тут можуть також існувати в несольватованій і сольватованій формах. Відповідно, деякі втілення стосуються гідратів і сольватів сполук описаних тут.

Сполуки описані тут, що містять один або більше асиметричних атомів вуглецю, можуть існувати як два або більше стереоізомерів. Коли сполука описана тут містить алкенільну або алкеніленову групу, можливе існування геометричних цис/транс (або Z/E) ізомерів. Коли структурні ізомери є рівноцінними через низький енергетичний бар'єр, може мати місце таутомерний ізомеризм ("таутомеризм"). Це може мати форму протонного таутомеризму в сполуках описаних тут, що містять, наприклад, іміно, кето, або оксимну групу, або так званий валентний таутомеризм в сполуках, що містять ароматичний замісник. Окрема сполука може проявляти більше ніж один тип ізомеризму.

Включеними в межі рамок представлених втілень є всі стереоізомери, геометричні ізомери і таутомерні форми сполук описаних тут, включаючи сполуки, що мають більше ніж один тип ізомеризму і суміші одного або більше їх типів. Також включеними є кислотноадитивні або основні солі, де протион є оптично неактивним, наприклад, d-лактат або l-лізін, або рацемат, наприклад, dl-тарtrat або dl-аргінін.

Цис/транс ізомери можуть бути розділені за допомогою спеціальних методик добре відомих фахівцю в цій галузі, наприклад, хроматографія і фракційна кристалізація.

Звичайними методиками для одержання/виділення окремих енантіомерів є хіральний синтез з придатного оптично чистого попередника або розділення рацемату (або рацемату солі або похідного), використовуючи, наприклад, хіральну високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ).

Альтернативно, рацемат (або рацемічний попередник) може реагувати з придатною оптично-активною сполукою, наприклад, спиртом, або, у випадку, коли сполука описана тут містить кислотний або основний замісник, основою або кислотою, такою як 1-фенілетиламін або винна кислота. Одержану діастереомерну суміш можна розділити хроматографічно і/або фракційною кристалізацією і один або обидва діастереомери перетворити на відповідний чистий енантіомер(и), використовуючи засоби добре відомі фахівцю.

"Аномальний ріст клітин", як тут використовується, якщо не вказано інше, стосується росту клітини, що не залежить від нормальних регуляторних механізмів (наприклад, втрата контактного інгібування). Це включає аномальний ріст: (1) клітин пухлини (пухлин), що проліферують внаслідок експресії мутованої тирозинкінази або надмірної експресії рецептора тирозинкінази; (2) доброякісних і злоякісних клітин інших проліферативних захворювань, в яких має місце активація аберантної тирозинкінази; (3) будь-яких пухлин, що проліферують рецепторами тирозинкінази; (4) будь-яких пухлин, що проліферують завдяки активації аберантної серін/треонінкінази; і (5) доброякісних і злоякісних клітин інших проліферативних захворювань, в яких має місце активація аберантної серін/треонінкінази.

Наступне втілення стосується способів лікування аномального росту клітин у ссавця. Додаткове втілення стосується способу лікування аномального росту клітин у ссавця, що містить введення ссавцю сполуки описаної тут в кількості ефективній для лікування аномального росту клітин.

В інших втіленнях, аномальним ростом клітин є рак.

В деяких втіленнях, рак вибирають з групи, що містить рак легені, рак кістки, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови або шиї, шкірну або інтраокулярну меланому, рак матки, рак яєчка, ректальний рак, рак анальної області, рак шлунку, рак товстої кишки, рак молочної залози, рак матки, карциному фаллопієвих труб, карциному ендометрію, карциному шийки, карциному вагіни, карциному вульви, хворобу Ходжкіна, рак стравоходу, рак тонкої кишки, рак ендокринної системи, рак щитовидної залози, рак парашитовидної залози, рак надниркової залози, саркому м'якої тканини, рак уретри, рак пенісу, рак простати, хронічну або гостру лейкемію, лімфоцитарну лімфому, рак сечового міхура, рак нирки або уретри, карциному ренальних клітин, карциному ниркової лоханки, неоплазму центральної нервової системи (ЦНС), первинну лімфому ЦНС, пухлини вісі хребта, гліому стовлу мозку, пітуїтарну аденому або комбінацію одного або більше згаданих вище видів раку.

Додаткове втілення стосується способів лікування солідних пухлин у ссавця. Деякі втілення стосуються лікування солідної пухлини у ссавця, що містить введення ссавцю сполуки описаної тут у кількості ефективній при лікуванні згаданої солідної пухлини.

В інших втіленнях, солідною пухлиною є рак молочної залози, легені, товстої кишки, мозку, простати, шлунку, підшлункової залози, яєчка, шкіри (меланома), ендокринної системи, матки, яєчка або сечового міхура.

Наступне втілення стосується способів лікування аномального росту клітин у ссавця, що містить введення згаданому ссавцю сполуки описаної тут, в кількості ефективній для лікування аномального росту клітин, у комбінації з протипухлинним агентом, що вибирають з групи, яка містить міотичні інгібітори, алкілувальні агенти, антиметаболіти, інтеркалюючі антибіотики, інгібітори фактора росту, опромінення, інгібітори клітинного циклу, ферменти, інгібітори топоізомерази, модифікатори біологічної відповіді, антитіла, цитотоксичні агенти, антигормони і антиандрогени.

Більше втілень стосуються фармацевтичних композицій для лікування аномального росту клітин у ссавця, що містять сполуку описану тут в кількості ефективній для лікування аномального росту клітин і фармацевтично прийнятний носій.

Додаткові втілення стосуються способу лікування аномального росту клітин у ссавця, включаючи людину, що містить введення ссавцю сполуки описаної тут або її фармацевтично прийнятної солі, сольову, гідрату або пролікарської форми, в кількості ефективній для лікування аномального росту клітин. В одному з втілень цього способу, аномальним ростом клітин є рак, що включає, але не обмежується, рак легені, рак кістки, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови або шиї, шкірну або інтраокулярну меланому, рак матки, рак яєчка, ректальний рак, рак анальної області, рак шлунку, рак товстої кишки, рак молочної залози, рак

матки, карциному фаллопієвих труб, карциному ендометрію, карциному шийки, карциному вагіни, карциному вульви, хворобу Ходжкіна, рак стравоходу, рак тонкої кишки, рак ендокринної системи, рак щитовидної залози, рак паращитовидної залози, рак надниркової залози, саркому м'якої тканини, рак уретри, рак пенісу, рак простати, хронічну або гостру лейкемію, лімфоцитарну лімфому, рак сечового міхура, рак нирки або уретри, карциному ренальних клітин, карциному ниркової лоханки, неоплазму центральної нервової системи (ЦНС), первинну лімфому ЦНС, пухлини вісі хребта, гліому стволу мозку, пітуїтарну аденому або комбінацію одного або більше згаданих вище видів раку. В одному з втілень, спосіб містить введення ссавцю сполуки описаної тут у кількості ефективній при лікуванні згаданої солідної пухлини. В одному з переважних втілень, солідною пухлиною є рак молочної залози, легені, товстої кишки, мозку, простати, шлунку, підшлункової залози, яєчка, шкіри (меланома), ендокринної системи, матки, яєчка або сечового міхура.

В іншому втіленні згаданого способу, згаданим аномальним ростом клітин є доброякісне проліферативне захворювання, включаючи, але не обмежується, псоріаз, доброякісну гіпертрофію простати або рестиноз.

Деякі втілення стосуються способу лікування аномального росту клітин у ссавця, що містить введення згаданому ссавцю сполуки описаної тут або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, гідрату або пролікарської форми, в кількості ефективній для лікування аномального росту клітин, у комбінації з протипухлинним агентом, що вибирають з групи, яка містить міотичні інгібітори, алкілувальні агенти, антиметаболіти, інтеркалюючі антибіотики, інгібітори фактора росту, опромінення, інгібітори клітинного циклу, ферменти, інгібітори топоізомерази, модифікатори біологічної відповіді, антитіла, цитотоксичні агенти, антигормони і антиандроєни.

Додаткові втілення стосуються фармацевтичної композиції для лікування аномального росту клітин у ссавця, включаючи людину, що містить сполуку описану тут або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, гідрат або пролікарську форму, в кількості ефективній для лікування аномального росту клітин, і фармацевтично прийнятний носій. В одному з втілень згаданої композиції, згаданим аномальним ростом клітин є рак, що включає, але не обмежується, рак легені, рак кістки, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови або шиї, шкірну або інтраокулярну меланому, рак матки, рак яєчка, ректальний рак, рак анальної області, рак шлунку, рак товстої кишки, рак молочної залози, рак матки, карциному фаллопієвих труб, карциному ендометрію, карциному шийки, карциному вагіни, карциному вульви, хворобу Ходжкіна, рак стравоходу, рак тонкої кишки, рак ендокринної системи, рак щитовидної залози, рак паращитовидної залози, рак надниркової залози, саркому м'якої тканини, рак уретри, рак пенісу, рак простати, хронічну або гостру лейкемію, лімфоцитарну лімфому, рак сечового міхура, рак нирки або уретри, карциному ренальних клітин, карциному ниркової лоханки, неоплазму центральної нервової системи (ЦНС), первинну лімфому ЦНС, пухлини вісі хребта, гліому стволу мозку, пітуїтарну аденому або комбінацію одного або більше згаданих вище видів раку. В іншому втіленні згаданої фармацевтичної композиції, згаданим аномальним ростом клітин є доброякісне проліферативне захворювання, включаючи, але не обмежується, псоріаз, доброякісну гіпертрофію простати або рестиноз.

Додаткове втілення стосуються способу лікування аномального росту клітин у ссавця, що містить введення згаданому ссавцю сполуки описаної тут або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату, в кількості ефективній для лікування аномального росту клітин, у комбінації з протипухлинним агентом, що вибирають з групи, яка містить міотичні інгібітори, алкілувальні агенти, антиметаболіти, інтеркалюючі антибіотики, інгібітори фактора росту, опромінення, інгібітори клітинного циклу, ферменти, інгібітори топоізомерази, модифікатори біологічної відповіді, антитіла, цитотоксичні агенти, антигормони і антиандроєни. Деякі втілення розглядають фармацевтичну композицію для лікування аномального росту клітин, де композиція містить сполуку описану тут або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або гідрат, в кількості ефективній для лікування аномального росту клітин, і інший протипухлинний агент, що вибирають з групи, яка містить міотичні інгібітори, алкілувальні агенти, антиметаболіти, інтеркалюючі антибіотики, інгібітори фактора росту, опромінення, інгібітори клітинного циклу, ферменти, інгібітори топоізомерази, модифікатори біологічної відповіді, антитіла, цитотоксичні агенти, антигормони і антиандроєни.

Ще більше втілень стосується способу лікування розладу пов'язаного з ангіогенезом у ссавця, включаючи людину, що містить введення згаданому ссавцю сполуки описаної тут, як визначено вище, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, гідрату або пролікарської форми, в кількості що є ефективною при лікуванні згаданого розладу, у комбінації з одним або більше протипухлинних агентів приведених вище. Такі розлади включають ракові пухлини, такі

як меланома; окулярні розлади, такі як віко залежна макулярна дегенерація, синдром імовірного гістоплазмозу очей і ретинальна неоваскуляризація внаслідок проліферативної діабетичної ретинопатії; ревматоїдний артрит; розлад із втратою кісткової маси, такий як остеопороз, хвороба Пагета, злоякісна гуморальна гіперкальцемія, гіперкальцемія внаслідок метастазів у кістки і остеопороз викликаний лікуванням глюкокортикоїдами; коронарний рестеноз; і деякі мікробні інфекції, включаючи ті, що пов'язані з мікробними патогенами, які вибирають з аденовірусу, хантавірусів, *Borrelia burgdorferi*, *Yersinia spp.*, *Bordetella pertussis* і групи A *Streptococcus*.

Деякі втілення стосуються способу (і фармацевтичної композиції для) лікування аномального росту клітин у ссавця, що містять сполуку описану тут або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або гідрат, у комбінації з однією або більше речовин, що вибирають з анти-ангіогенезних агентів, інгібіторів передачі сигналу (наприклад, інгібувальні засоби за допомогою яких регуляторні молекули, що керують фундаментальними процесами росту клітин, диференціації і виживання, зв'язуються в межах клітини), і антипроліферативні агенти, у кількостях, що разом ефективні при лікуванні згаданого аномального росту клітин.

Анти-ангіогенні агенти, такі як інгібітори MMP-2 (матричної металопротеїнази 2), інгібітори MMP-9 (матричної металопротеїнази 9) і інгібітори COX-II (циклооксигенази II), можуть бути використані у поєднанні із сполукою описаною тут в способах і фармацевтичних композиціях описаних тут. Прикладами корисних COX-II інгібіторів є ЦелебрексTM (целекосиб), Бекстра (валдекосиб), паракоксиб, Віокс (рофекоксиб) і Аркоксія (еторікоксиб). Приклади корисних інгібіторів матричних металопротеїназ описані в WO 96/33172 (опублікована 24 жовтня 1996), WO 96/27583 (опублікована 7 березня 1996), Європейській патентній заявці № 97304971,1 (подана 8 липня 1997), Європейській патентній заявці № 99308617,2 (подана 29 жовтня 1999), WO 98/07697 (опублікована 26 лютого 1998), WO 98/03516 (опублікована 29 січня 1998), WO 98/34918 (опублікована 13 серпня 1998), WO 98/34915 (опублікована 13 серпня 1998), WO 98/33768 (опублікована 6 серпня 1998), WO 98/30566 (опублікована 16 липня 1998), Європейській патентній публікації 606,046 (опублікована 13 липня 1994), Європейській патентній публікації 931,788 (опублікована 28 липня 1999), WO 90/05719 (опублікована 31 травня 1990), WO 99/52910 (опублікована 21 жовтня 1999), WO 99/52889 (опублікована 21 жовтня 1999), WO 99/29667 (опублікована 17 червня 1999), Міжнародній заявці РСТ № РСТ/IB98/01113 (подана 21 липня 1998), Європейській патентній заявці № 99302232,1 (подана 25 березня 1999), Британській патентній заявці № 9912961,1 (подана 3 червня 1999), попередній заявці Сполучених Штатів № 60/148,464 (подана 12 серпня 1999), патенті Сполучених Штатів 5,863,949 (виданий 26 січня 1999), патенті Сполучених Штатів 5,861,510 (виданий 19 січня 1999) і Європейській патентній публікації 780,386 (опублікована 25 червня 1997), всі з яких включені сюди через посилання у всій їх повноті. Переважними інгібіторами MMP-2 і MMP-9 є ті, що мають незначну або не мають інгібувальної здатності щодо MMP-1. Більш переважно, ті, що селективно інгібують MMP-2 і/або MMP-9 порівняно з іншими матричними металопротеїназами (тобто, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, і MMP-13).

Деякими специфічними прикладами MMP інгібіторів, корисних у комбінації із сполуками описаними тут, є AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830 і наступні сполуки:

3-[[4-(4-фтор-фенокси)-бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїл-циклопентил)-аміно]-пропіонова кислота;

3-екзо-3-[4-(4-фтор-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-8-окса-біцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти гідроксиамід;

(2R, 3R) 1-[4-(2-хлор-4-фтор-бензилокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метил-піперидин-2-карбонової кислоти гідроксиамід;

4-[4-(4-фтор-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-тетрагідро-піран-4-карбонової кислоти гідроксиамід;

3-[[4-(4-фтор-фенокси)-бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїл-циклобутил)-аміно]-пропіонова кислота;

4-[4-(4-хлор-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-тетрагідро-піран-4-карбонової кислоти гідроксиамід;

3-[4-(4-хлор-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-тетрагідро-піран-3-карбонової кислоти гідроксиамід;

(2R, 3R) 1-[4-(4-фтор-2-метил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метил-піперидин-2-карбонової кислоти гідроксиамід;

3-[[4-(4-фтор-фенокси)-бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїл-1-метил-етил)-аміно]-пропіонова кислота;

3-[[4-(4-фтор-фенокси)-бензолсульфоніл]-(4-гідроксикарбамоїл-тетрагідро-піран-4-іл)-аміно]-пропіонова кислота;

3-екзо-3-[4-(4-хлор-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-8-окса-біцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти гідроксиамід;

5 3-ендо-3-[4-(4-фтор-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-8-окса-біцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти гідроксиамід; і

3-[4-(4-фтор-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-тетрагідро-фуран-3-карбонової кислоти гідроксиамід;

і фармацевтично прийнятні солі і сольвати згаданих сполук.

10 VEGF інгібітори, наприклад, сутент і аксітиніб, також можуть бути поєднані із сполукою описаною тут. VEGF інгібітори описані, наприклад, в WO 99/24440 (опублікована 20 травня 1999), Міжнародній заявці PCT PCT/IB99/00797 (подана 3 травня 1999), в WO 95/21613 (опублікована 17 серпня 1995), WO 99/61422 (опублікована 2 грудня 1999), патенті Сполучених Штатів 5,834,504 (виданий 10 листопада 1998), WO 98/50356 (опублікована 12 листопада 1998),
15 патенті Сполучених Штатів 5,883,113 (виданий 16 березня 1999), патенті Сполучених Штатів 5,886,020 (виданий 23 березня 1999), патенті Сполучених Штатів 5,792,783 (виданий 11 серпня 1998), патенті US № 6,653,308 (виданий 25 листопада 2003), WO 99/10349 (опублікована 4 березня 1999), WO 97/32856 (опублікована 12, вересня 1997), WO 97/22596 (опублікована 26 червня 1997), WO 98/54093 (опублікована 3 грудня 1998), WO 98/02438 (опублікована 22 січня 1998), WO 99/16755 (опублікована 8 квітня 1999) і WO 98/02437 (опублікована 22 січня 1998), всі з яких включені сюди через посилання у всій їх повноті. Іншими прикладами деяких специфічних VEGF інгібіторів є IM862 (Cytran Inc., Kirkland, Washington, USA); Авастін, анти-VEGF моноклональне антитіло, Genentech, Inc., South San Francisco, California; і ангіозим, синтетичний рибозим, Ribozyme (Boulder, Colorado) і Chiron (Emeryville, California).

25 Інгібітори ErbB2 рецептора, такі як GW-282974 (Glaxo Wellcome plc) і моноклональні антитіла AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc., The Woodlands, Texas, USA) і 2B-1 (Chiron), можуть бути введенні в комбінації із сполукою описаною тут. Такими erbB2 інгібіторами є Херцептин, 2C4 і пертузумаб. Такими erbB2 інгібіторами є сполуки описані в WO 98/02434 (опублікована 22 січня 1998), WO 99/35146 (опублікована 15 липня 1999), WO 99/35132 (опублікована 15 липня 1999),
30 WO 98/02437 (опублікована 22 січня 1998), WO 97/13760 (опублікована 17 березня 1997), WO 95/19970 (опублікована 27 липня 1995), патенті Сполучених Штатів 5,587,458 (виданий 24 грудня 1996) і патенті Сполучених Штатів 5,877,305 (виданий 2 березня 1999), кожен з яких включений сюди через посилання у всій його повноті. Інгібітори ErbB2 рецептора корисні у втіленнях описаних тут також описані в попередній заявці Сполучених Штатів № 60/117,341, що подана 27 січня 1999, і в попередній заявці Сполучених Штатів № 60/117,346, що подана 27 січня 1999, обидві з яких включені сюди через посилання у всій їх повноті. Іншими інгібіторами erbB2 рецептора є TAK-165 (Takeda) і GW-572016 (Glaxo-Wellcome).

Різні інші сполуки, такі як похідні стирулу, також проявляють інгібувальні властивості щодо тирозинкінази, і були ідентифіковані деякі інгібітори тирозинкінази як інгібітори erbB2 рецептора.
40 Раніше було опубліковано п'ять Європейських патентних публікацій, а саме: EP 0 566 226 A1 (опублікована 20 Жовтня 1993), EP 0 602 851 A1 (опублікована 22 червня 1994), EP 0 635 507 A1 (опублікована 25 січня 1995), EP 0 635 498 A1 (опублікована 25 січня 1995) і EP 0 520 722 A1 (опублікована 30 грудня, 1992), що стосуються певних біциклічних похідних, зокрема, похідних хіназоліну, що проявляють проти-ракові властивості, що є наслідком їх здатності інгібувати тирозинкіназу. Також, Міжнародна патентна заявка WO 92/20642 (опублікована 26 листопада 1992), стосується деяких біс-моно і біциклічних арильних і гетероарильних сполук як інгібіторів тирозинкінази, що корисні при інгібуванні аномальної проліферації клітин. Міжнародні патентні заявки WO96/16960 (опублікована 6 червня 1996), WO 96/09294 (опублікована 6 березня 1996),
45 WO 97/30034 (опублікована 21 серпня 1997), WO 98/02434 (опублікована 22 січня 1998), WO 98/02437 (опублікована 22 січня 1998), і WO 98/02438 (опублікована 22 січня 1998), також стосуються заміщених біциклічних гетероароматичних похідних як інгібіторів тирозинкінази, що корисні для тієї ж самої цілі. Іншими патентними заявками, що стосуються протиракових сполук є Міжнародна патентна заявка WO00/44728 (опублікована 3 серпня 2000), EP 1029853A1 (опублікована 23 серпня 2000) і WO01/98277 (опублікована 12 грудня 2001), всі з яких включені
50 сюди через посилання у всій їх повноті.

Інгібітори рецептора епідермального фактора росту (EGFR) можуть бути введенні в комбінації із сполукою даного винаходу. Такими EGFR інгібіторами є гефінітиніб, ерлотиніб, ікотиніб, афатиніб і дакомітиніб. Моноклональні антитіла, що є інгібіторами EGFR, такі як сетуксимаб, також можуть бути об'єднані із сполукою представленого винаходу.

c-Met інгібітори можуть бути введенні в комбінації із сполукою даного винаходу. Такими c-Met інгібіторами є кризотиніб і ARQ-197. Моноклональні антитіла, що є інгібіторами c-Met, такі як METMab, також можуть бути об'єднані із сполукою представленого винаходу.

Іншими антипроліферативними агентами, що можуть бути використані із сполуками описаними тут є інгібітори ферменти фарнезилтрансферази і інгібітори рецептора тирозинкінази PDGFr, включаючи сполуки описані і заявлені в наступних заявках на патенти Сполучених Штатів: 09/221946 (подана 28 грудня 1998); 09/454058 (подана 2 грудня 1999); 09/501163 (подана 9 лютого 2000); 09/539930 (подана 31 березня 2000); 09/202796 (подана 22 травня 1997); 09/384339 (подана 26 серпня 1999); і 09/383755 (подана 26 серпня 1999); і сполуки описані і заявлені в наступних попередніх заявках на патенти Сполучених Штатів: 60/168207 (подана 30 листопада 1999); 60/170119 (подана 10 грудня 1999); 60/177718 (подана 21 січня 2000); 60/168217 (подана 30 листопада 1999) і 60/200834 (подана 1 травня 2000). Кожна із згаданих вище патентних заявок і попередніх патентних заявок включені сюди як посилання у всій їх повноті.

Сполука описана тут може бути використана з іншими агентами корисними при лікуванні анормального росту клітин або раку, включаючи, але не обмежується, агенти здатні підсилювати протипухлинні імунні відповіді, такі як CTLA4 (цитотоксичний лімфоцитний антиген 4) антитіла, і інші агенти здатні блокувати CTLA4; і антипроліферативні агенти, такі як інші інгібітори фарнезилтрансферази, наприклад, інгібітори фарнезилтрансферази, описані в посиланнях приведених в розділі "Передумови створення винаходу", вище. Специфічними CTLA4 антитілами, що можуть бути використані в представлених втіленнях є ті, що описані в попередній заявці Сполучених Штатів 60/113,647 (подана 23 грудня 1998), що включена сюди як посилання у всій її повноті.

Сполука описана тут може бути використана індивідуально або може включати одну або більше інших протипухлинних речовин, наприклад, тих що вибирають з, наприклад, мітотичних інгібіторів, наприклад, вінбластину; алкілювальних агентів, наприклад, цис-платину, оксалиплатину, карбоплатину і циклофосфаміду; антиметаболітів, наприклад, 5-фторурацилу, капецитабіну, цитозинарабінози і гідроксисечовини, або, наприклад, одного з переважних антиметаболітів описаних в Європейській патентній заявці № 239362, такого як N-(5-[N-(3,4-дигідро-2-метил-4-оксохіназолін-6-ілметил)-N-метиламін]-2-теноїл)-L-глутамінова кислота; інгібіторів фактора росту; інгібіторів клітинного циклу; інтеркалюючих антибіотиків, наприклад, адриаміцину і блеомицину; ферментів, наприклад, інтерферону; і антигормонів, наприклад, антиестрогенів, таких як Нолвадекс (тамоксифен) або, наприклад, антиандрогенів таких як Касодекс (4'-ціано-3-(4-фторфенілсульфоніл)-2-гідрокси-2-метил-3'-(трифторметил)пропіонанілід).

Сполуки описані тут можуть бути використані індивідуально або в комбінації з одним або більше інших протиракових агентів або підтримуючих агентів. Наприклад, сполуки описані тут можуть бути використані з цитотоксичними агентами, наприклад, одним або більше агенті, що вибирають з групи, яка містить камптотецин, іринотекан HCl (Камптосар), едотекарин, SU-11248, епірубіцин (Елленце), доцетаксель (Таксотере), паклітаксель, ритуксимаб (Ритуксан), бевасизумаб (Авастин), іматеніб мезилат (Глівак), Ербітукс, гефітініб (Іресса) і їх комбінації. Деякі застосування також стосуються застосування сполук описаних тут разом з гормональною терапією, наприклад, ексеместан (Аромазин), Лупрон, анастрозол (Арімідекс), тамоксифену цитрат (Нолвадекс), Трелстар і їх комбінації. Крім того, деякі втілення забезпечують використання сполуки описаної тут окремо або в комбінації з одним або більше підтримуючих продуктів, наприклад, продуктів, що вибирають з групи, яка містить Філграстим (Неупоген), ондансетрон (Зофран), Фрагмін, Прокрит, Алокси, Еменд або їх комбінації. Таке комбіноване лікування може забезпечуватись шляхом одночасного, послідовного або окремого введення окремих компонентів лікування.

Сполуки описані тут можуть бути використані з протипухлинними агентами, алкілювальними агентами, антиметаболітами, антибіотиками, рослинними протипухлинними агентами, похідними камптотецину, інгібіторами тирозинкінази, антитілами, інтерферонами і/або модифікаторами біологічної відповіді. В цьому відношенні, далі приводиться не обмежуючий перелік прикладів вторинних агентів, що можуть бути використані з сполуками описаними тут.

Алкілювальними агентами є, але не обмежується, іприту N-оксид, циклофосфамід, іфосфамід, мелфалан, бусульфен, мітобронітол, карбоквон, тіотепа, ранімустин, німустин, темозоломід, AMD-473, альтретамін, AP-5280, апазиквон, бросталіцин, бендамустин, кармустин, естрамустин, фотемустин, глуфосфамід, іфосфамід, KW-2170, мафосфамід і мітолактол; платино-координуваними алкілювальними сполуками є, але не обмежується, цисплатин, карбоплатин, ептаплатин, лобаплатин, недаплатин, оксалиплатин або сатрплатин.

Антитілами є, але не обмежується, метотрексат, 6-меркаптопурин рибозид, меркаптопурин, 5-фторурацил (5-FU) окремо або в комбінації з леуковорином, тегафуром, UFT, доксифлуридином, кармофуром, цитарабіном, цитарабін осфосфатом, еноцитабіном, S-1, гемцитабіном, флударабіном, 5-азацитидином, капецитабіном, кладрибіном, клофарабіном, децитабіном, ефлорнітином, етинілцитидином, цитозин арабінозою, гідроксисечовиною, TS-1, мелфаланом, неларабіном, нолатрекседом, осфосфатом, динатрій преметрекседом, пентостатином, пелітрксоллом, ралітрекседом, триапіном, триметрексатом, відарабіном, вінкристином, вінорелбіном; або, наприклад, одним з переважних антиметаболітів описаних в Європейській патентній заявці № 239362, таким як N-(5-[N-(3,4-дигідро-2-метил-4-оксохіназолін-6-ілметил)-N-метиламіно]-2-теноїл)-L-глутамінова кислота.

Антибіотиками є, але не обмежується: акларубіцин, актиноміцин D, амрубіцин, аннаміцин, блеоміцин, даунорубіцин, доксорубіцин, елсамітруцин, епірубіцин, галарубіцин, ідарубіцин, мітоміцин C, неморубіцин, неокарзиностатин, пепломіцин, пірарубіцин, ребекаміцин, стіламамер, стрептозоцин, валрубіцин або зиностатин.

Гормональними агентами є, наприклад, ексеместан (Аромазин), Лупрон, анастрозол (Аримидекс), доксеркальциферол, фадрозол, форместан, антиестрогени, такі як тамоксифену цитрат (Нолвадекс) і фулвестрант, Трелстар, тореміфен, ралоксифен, ласофоксифен, летрозол (Фемара) або антиандрогени, такі як бікалутамід, флутамід, міфепристон, нілутамід, Касодекс® (4'-ціано-3-(4-фторфенілсульфоніл)-2-гідрокси-2-метил-3'-(трифторметил)пропіоналід) і їх комбінації.

Рослинними протипухлинними речовинами є, наприклад, речовини, що вибирають з міотичних інгібіторів, наприклад, вінбластину, доцетакселю (Таксотер) і паклітакселю.

Цитотоксичними інгібіторами топоізомерази є один або більше агентів, що вибирають з групи, яка містить акларубіцин, амонафід, белотекан, камтотецин, 10-гідроксикамтотецин, 9-амінокамтотецин, дифлометекан, іринотекан HCl (Камптосар), едотекарин, епірубіцин (Елленце), етопозид, ексатекан, гіматекан, луртотекан, мітоксантрон, пірарубіцин, піксантрон, рубітекан, собузоксан, SN-38, тафлупозид і топотекан і їх комбінації.

Імунологічними агентами є інтерферони і ряд інших агентів, що підсилюють імунну відповідь. Інтерферонами є інтерферон альфа, інтерферон альфа-2а, інтерферон, альфа-2b, інтерферон бета, інтерферон гама-1а або інтерферон гама-п1. Іншими агентами є PF3512676, філграстим, лентінан, сізофілан, ТераЦис, убенімекс, WF-10, альдеслейкін, алетузумаб, BAM-002, дакарбазин, даклізумаб, денілеукін, гемтузумаб озргаміцин, ібритумомаб, іміквімод, ленограстим, лентінан, вакцина меланоми (Корикса), молграмостим, OncoVAX-CL, сарграмостим, тазонермін, теклеукін, тималазин, тозитумомаб, вірілізин, Z-100, епратузумаб, мітомомаб, ореговомаб, пемтумомаб, Провенге.

Модифікатори біологічної відповіді є агентами, що модифікують захисні механізми живих організмів або біологічні відповіді, такі як виживання, ріст або диференціацію клітин тканин, спрямовуючи їх на протипухлинну активність. Такими агентами є крестин, лентінан, сізофіран, піцибаніл або убенімекс.

Іншими протираковими агентами є алітретиноїн, ампліген, атрасентан бексаротен, бортезоміб, босентан, кальцитриол, ексисулінд, фінастерид, фотемустин, ібандронова кислота, мілтефозин, мітоксантрон, І-аспарагіназа, прокарбазин, дакарбазин, гідроксикарбамід, пегаспаргаза, пентостатин, тазаротне, TLK-286, велкад, тарцева або третиноїн.

Іншими анти-ангіогенними сполуками є ацитретин, фенретинід, талідомід, золедренова кислота, ангіостатин, аплідін, циленгид, комбретастатин А-4, ендостатин, галофугінон, ребімастат, ремоваб, ревлімід, скваламін, україн і вітаксин.

Платино-координуваними сполуками є, але не обмежується, цисплатин, карбоплатин, неапплатин або оксалиплатин.

Похідними камптотецину є, але не обмежується, камптотецин, 10-гідроксикамптотецин, 9-амінокамптотецин, іринотекан, SN-38, едотекарин і топотекан.

Інгібіторами тирозинкінази є, наприклад, іресса і SU5416.

Антитілами є, наприклад, Херцептин, Ербітукс, Авастин і Ритуксимаб.

Інтерферонами є, наприклад, інтерферон альфа, інтерферон альфа-2а, інтерферон, альфа-2b, інтерферон бета, інтерферон гама-1а і інтерферон гама-п1.

Модифікаторами біологічної відповіді є агенти, що модифікують захисні механізми живих організмів або біологічні відповіді, такі як виживання, ріст або диференціацію клітин тканин, спрямовуючи їх на протипухлинну активність. Такими агентами є, наприклад, крестин, лентінан, сізофіран, піцибаніл і убенімекс.

Іншими протипухлинними агентами є, наприклад, мітоксантрон, І-аспарагіназа, прокарбазин, дакарбазин, гідроксикарбамід, пентостатин і третіноїн. Додатково, PI3K інгібітори і RAS-націлене лікування раку може бути поєднано із сполуками описаними тут.

Деякі втілення також стосуються фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули I, формули II, формули III або формули IV або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, як тут визначено вище, у поєднанні з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

Додаткове втілення стосуються фармацевтичної композиції, що містить суміш сполуки формули I, формули II, формули III або формули IV або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, як тут визначено вище, у поєднанні з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

Для згаданих вище терапевтичних застосувань доза, що вводиться, буде звичайно змінюватись в залежності від використовуваної сполуки, способу введення, бажаного лікування і розладу. Добова доза сполуки формули I, формули II, формули III або формули IV або її фармацевтично прийнятної солі може змінюватись в інтервалі від 1 мг до 1 грама, переважно від 1 мг до 250 мг, більш переважно від 10 мг до 100 мг.

Представлені втілення також охоплюють композиції тривалого вивільнення.

Введення сполук описаних тут (тут далі "активна сполука(и)") можна здійснювати будь-яким способом, що прийнятний для виділення сполук у місці дії. Цими способами є оральні шляхи, інтрадуоденальні шляхи, парентеральна ін'єкція (включаючи внутрішньовенну, підшкірну, внутрішньом'язову, внутрішньосудинну або вливання), місцеве і ректальне введення.

Активна сполука може бути використана індивідуально або може включати одну або більше інших протипухлинних речовин, наприклад, тих що вибирають з, наприклад, мітотичних інгібіторів, наприклад, вінбластину; алкілувальних агентів, наприклад, цис-платину, карбоплатину і циклофосфаміду; антиметаболітів, наприклад, 5-фторурацилу, цитозинарабінози і гідроксисечовини, або, наприклад, одного з переважних антиметаболітів описаних в Європейській патентній заявці № 239362, такого як N-(5-[N-(3,4-дигідро-2-метил-4-оксохіназолін-6-ілметил)-N-метиламіно]-2-теноїл)-L-глутамінова кислота; інгібіторів фактора росту; інгібіторів клітинного циклу; інтеркалюючих антибіотиків, наприклад, адриаміцину і блеоміцину; ферментів, наприклад, інтерферону; і антигормонів, наприклад, антиестрогенів, таких як Нолвадекс® (тамоксифен) або, наприклад, антиандрогенів, таких як Касодекс® (4'-ціано-3-(4-фторфенілсульфоніл)-2-гідрокси-2-метил-3'-(трифторметил)пропіоналід). Таке комбіноване лікування може здійснюватись шляхом одночасного, послідовного або окремого введення окремих компонентів лікування.

Фармацевтична композиція може, наприклад, бути у формі придатній для орального введення, такий як таблетка, капсула, пігулка, порошок, рецептури тривалого вивільнення, розчин, суспензія, для парентеральної ін'єкції, такої як стерильний розчин, суспензія або емульсія, для місцевого введення, такого як мазь або крем, або для ректального введення, такого як супозиторій. Фармацевтична композиція може бути в одиничних дозованих формах придатних одиничного введення точних доз. Фармацевтична композиція може включати звичайний фармацевтичний носій або ексципієнт і сполуку описану тут як активний інгредієнт. Крім того, вона може включати інші медичні або фармацевтичні агенти, носії, ад'юванти і т.і.

Прикладами форм парентерального введення є розчини або суспензії активних сполук в стерильних водних розчинах, наприклад, водних розчинах пропіленгліколю або декстрази. При бажанні, такі дозовані форми можуть бути придатно забуферені.

Придатними фармацевтичними носіями є інертні розріджувачі або наповнювачі, вода і різні органічні розчинники. Фармацевтичні композиції можуть, при бажанні, містити додаткові інгредієнти, такі як ароматизатори, зв'язувальні агенти, ексципієнти і т.і. Таким чином, для орального введення, таблетки містять різні ексципієнти, такі як лимонна кислота, що може бути використана разом з різними дезінтегрантами, такими як крохмаль, альгінова кислота і деякі складні силікати, і з зв'язувальними агентами, такими як цукроза, желатин і акація. Крім того, для цілей таблетування часто корисні змащувальні агенти, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат магнію і тальк. Тверді композиції подібного типу також можуть бути використані в м'яких і твердих желатинових капсулах. Крім того, переважними матеріалами є лактоза або молочний цукор і високомолекулярні поліетиленгліколі. Коли для орального введення бажаними є водні суспензії або еліксири активної сполуки, вона може бути поєднана з різними підсолоджувачами або ароматизаторами, барвниками або фарбниками і, якщо бажано, емульгаторами або суспендувальними агентами, разом з розріджувачами, такими як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин або їх комбінації.

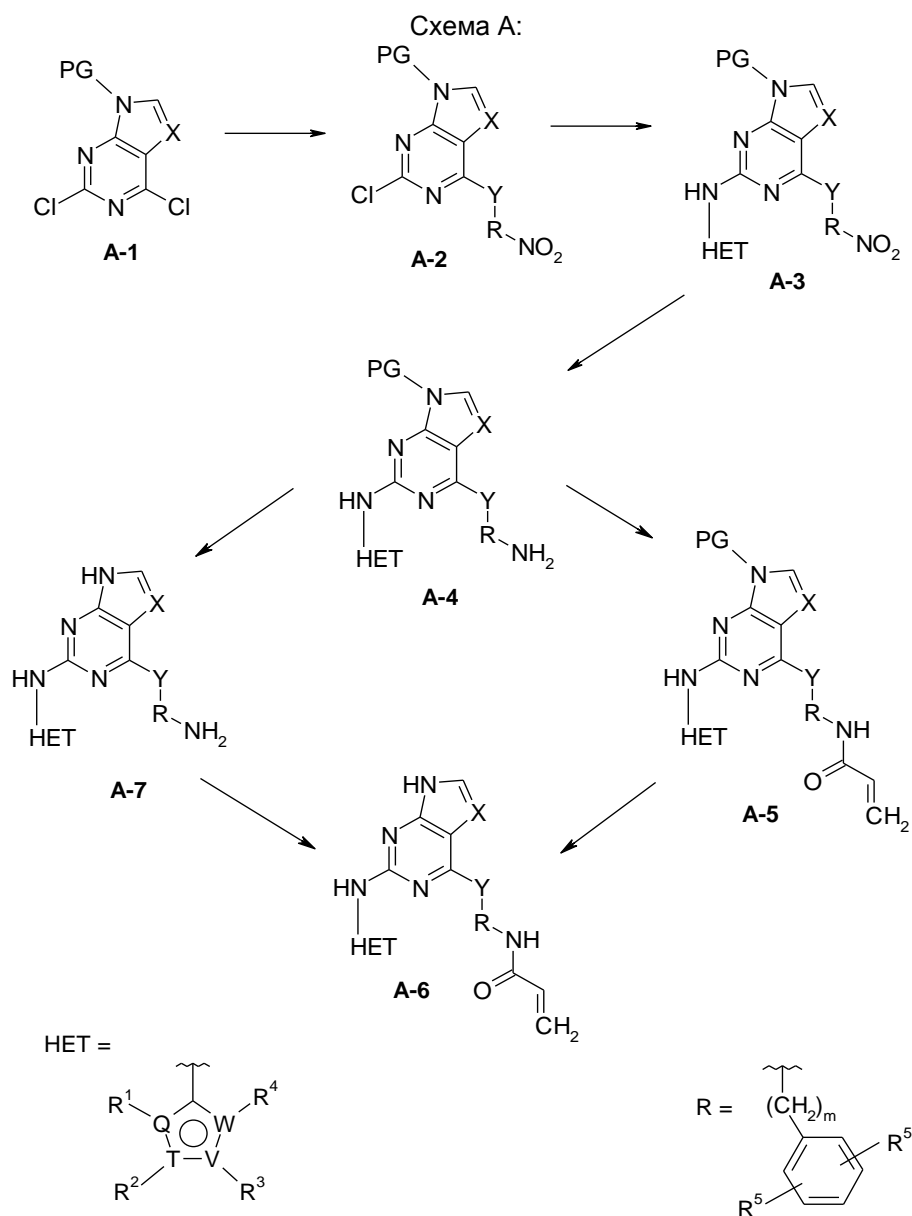
Приклади і приготування приведені нижче тільки для ілюстрації і розкриття сполук описаних тут і способів одержання таких сполук. Рамки втілень описаних тут не обмежуються будь-яким чином наступними прикладами і приготуваннями. В наступних прикладах, молекули з одним хіральним центром, якщо не вказано інше, існують як рацемічна суміш. Ці молекули з двома або

5 більше хіральними центрами, якщо не вказано інше, існують як рацемічна суміш діастереомерів. Окремі енантімери/діастереомери можна одержати за способами відомими фахівцю в цій галузі.

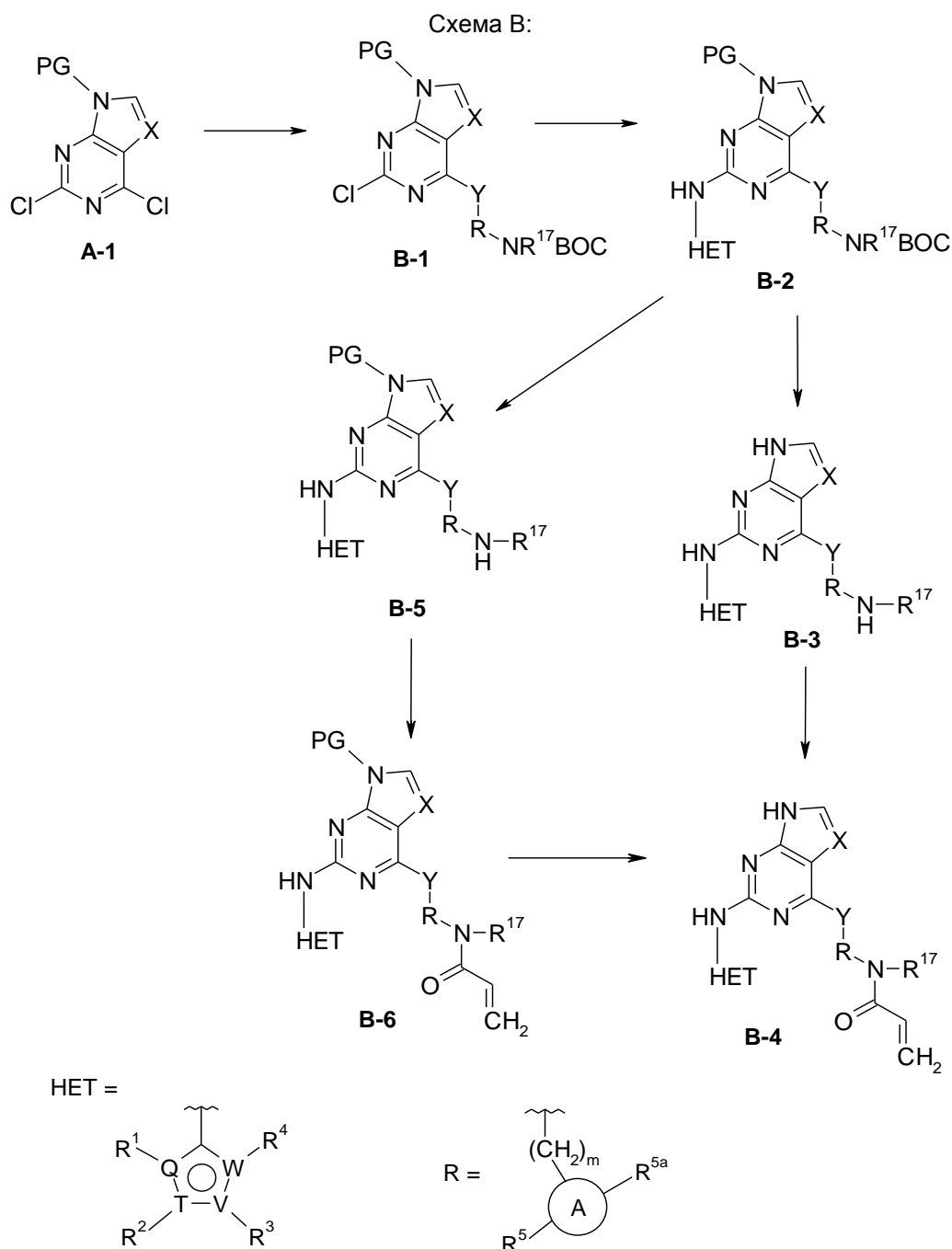
В показаних прикладах, іноді виділяли солі внаслідок використання добавок до рухомої фази під час хроматографічного очищення на основі ВЕРХ. В цих випадках, виділяли солі, такі як форміат, трифтороацетат і ацетат, і їх досліджували без додаткової обробки. Повинно бути зрозуміло, що середній спеціаліст в цій галузі здатен одержати вільну основу, використовуючи стандартні методики (такі як іонобмінні колонки або проведення простої основної екстракції, використовуючи водний розчин середньої основи).

Загалом, сполуки описані тут можна одержати за способами відомими в хімічній галузі, зокрема, в світлі приведеного тут опису. Деякі способи одержання сполук описаних тут приводяться як додаткові ознаки втілень і ілюструються реакційними схемами, що приведені нижче, і експериментальним розділом.

Якщо не вказано інше, перемінні на Схемах А-І мають такі ж самі значення як визначено вище.



Як показано на Схемі А, ядро А-1, що є придатно захищеним за стандартними умовами відомим в цій галузі, такими як використання SEM захисної групи, піддавали селективній заміні хлору алкоксидом, феноксидом або аміном (використовуючи похідні спирту, фенолу або аміну в присутності придатної основи {NaH, NaHMDS, KHMDS, K₂CO₃ або DIPEA, відповідно}) в придатному розчиннику (такому як iPrOH, MeCN, ТГФ або ДМФА), одержуючи А-2. А-2 потім обробляють аміно-гетероциклом за умов амінування Бучвальда відомих з літератури, одержуючи А-3. Нітродновлення за стандартних умов відомих в цій галузі дає анілін А-4, що ацилюють акрилоїлхлоридом або піддають утворенню аміду, використовуючи придатний амідконденсуючий агент (такий як HATU) і прийнятну карбонову кислоту, одержуючи А-5. Наступне зняття захисту за стандартних умов відомих в цій галузі дає А-6. Альтернативно, аніліни А-4 піддають повному зняттю захисту до А-7 і потім ацилюють як описано раніше, одержуючи А-6.

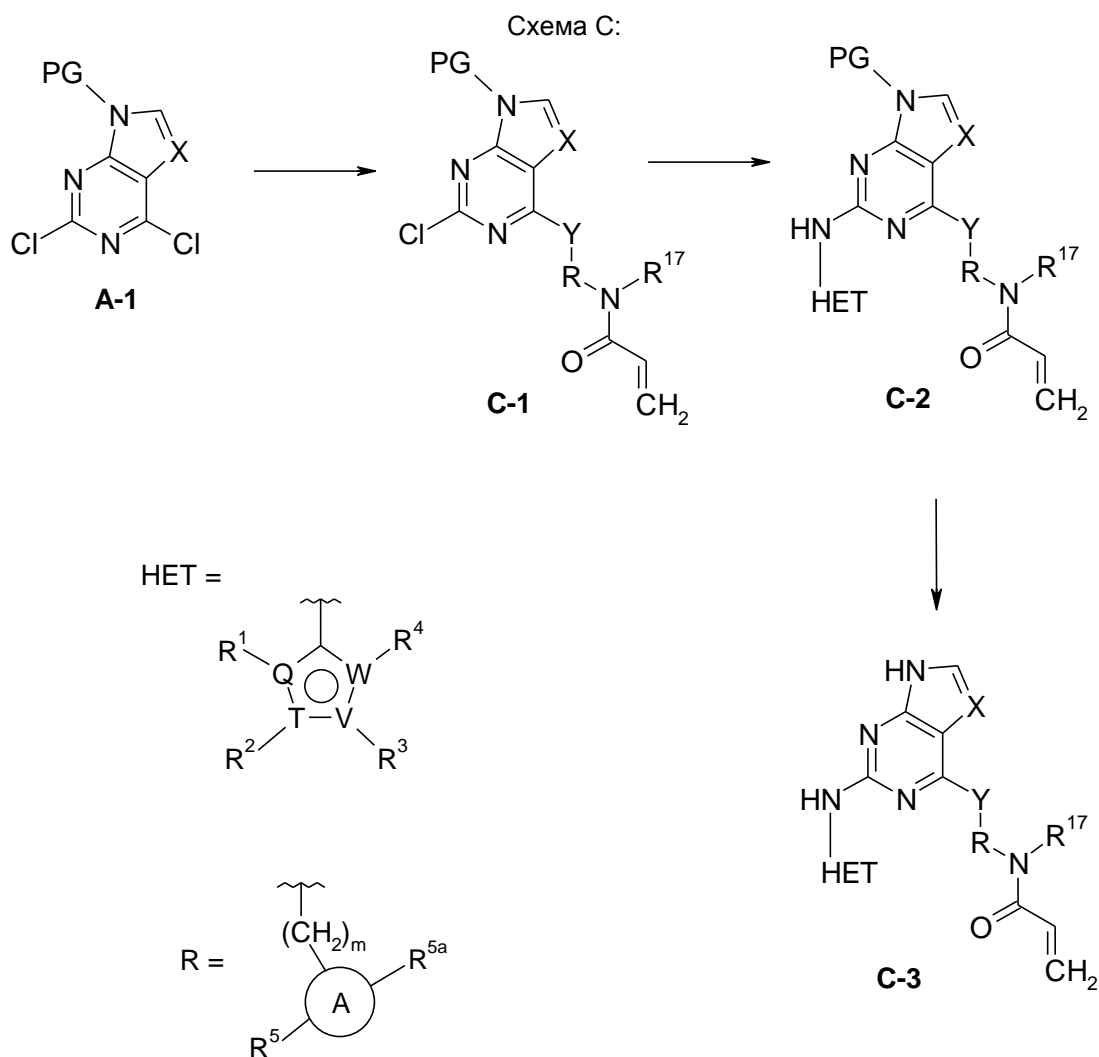


Як показано на Схемі В, придатно захищене ядро А-1 обробляють алкоксидом, феноксидом або аміном (використовуючи похідні спирту, фенолу або аміну в присутності придатної основи

{NaH, NaHMDS, KDMC, K₂CO₃ або DIPEA, відповідно}) в придатному розчиннику (такому як iPrOH, MeCN, ТГФ або ДМФА), одержуючи захищене проміжне В-1. Наступне амінування Бучвальда аміно-гетероциклом за умов відомих з літератури дає В-2, що піддають повному зняттю захисту за стандартних умов відомих в цій галузі, одержуючи В-3. Ацилювання дає В-4.

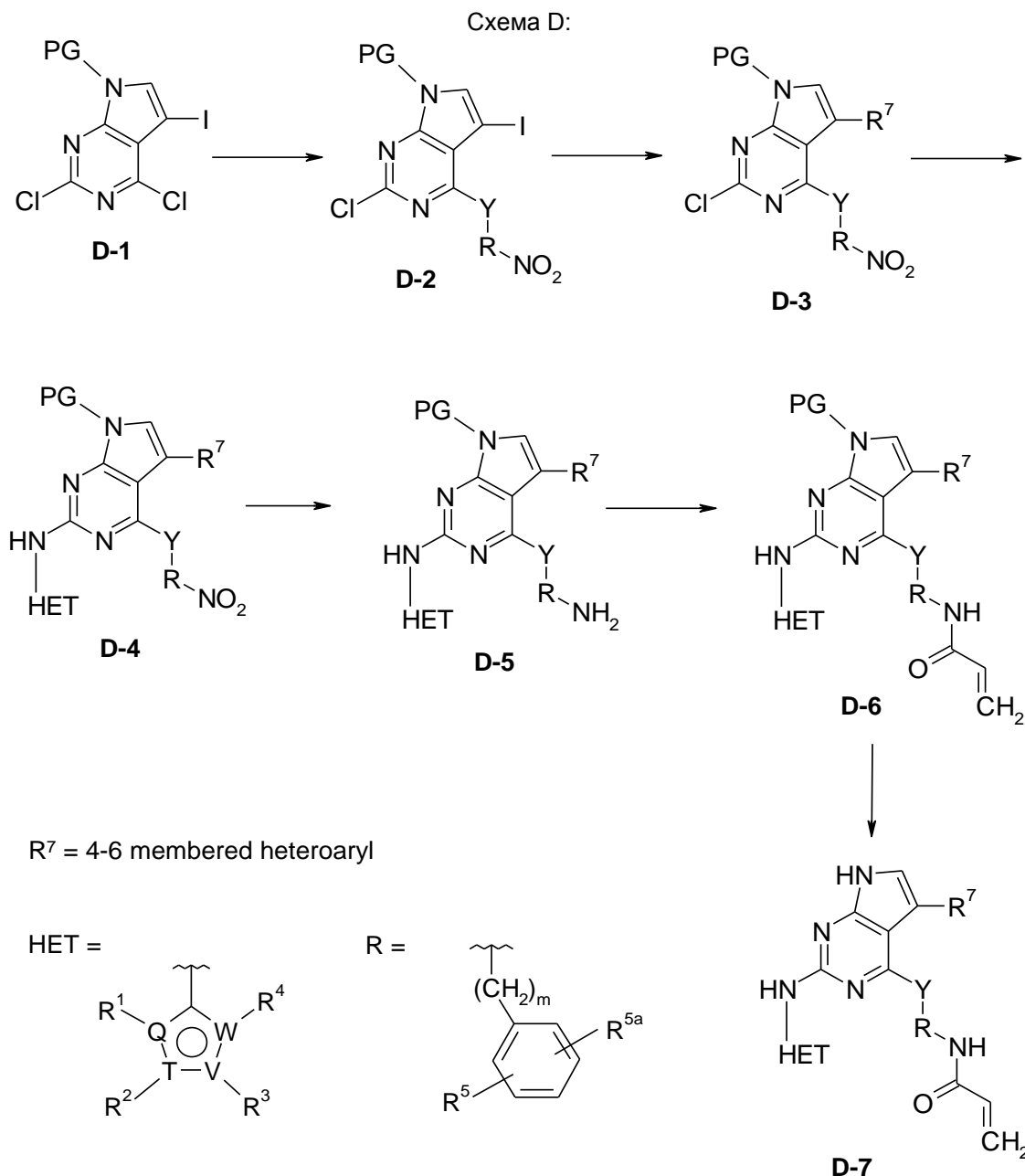
Альтернативно, селективне зняття захисту з В-2 забезпечує придатно захищену проміжну сполуку В-5, що ацилювали до В-6. Наступне видалення захисної групи дає В-4.

Схема В ілюструє загальну методику одержання акриламідів похідних від первинного аміну. Фахівцю в цій галузі повинно бути зрозуміло, що ця методика може бути використана для одержання аналогів, що походять від вторинного аміну, де атом азоту в кільці А слугує точкою приєднання акриламіду.



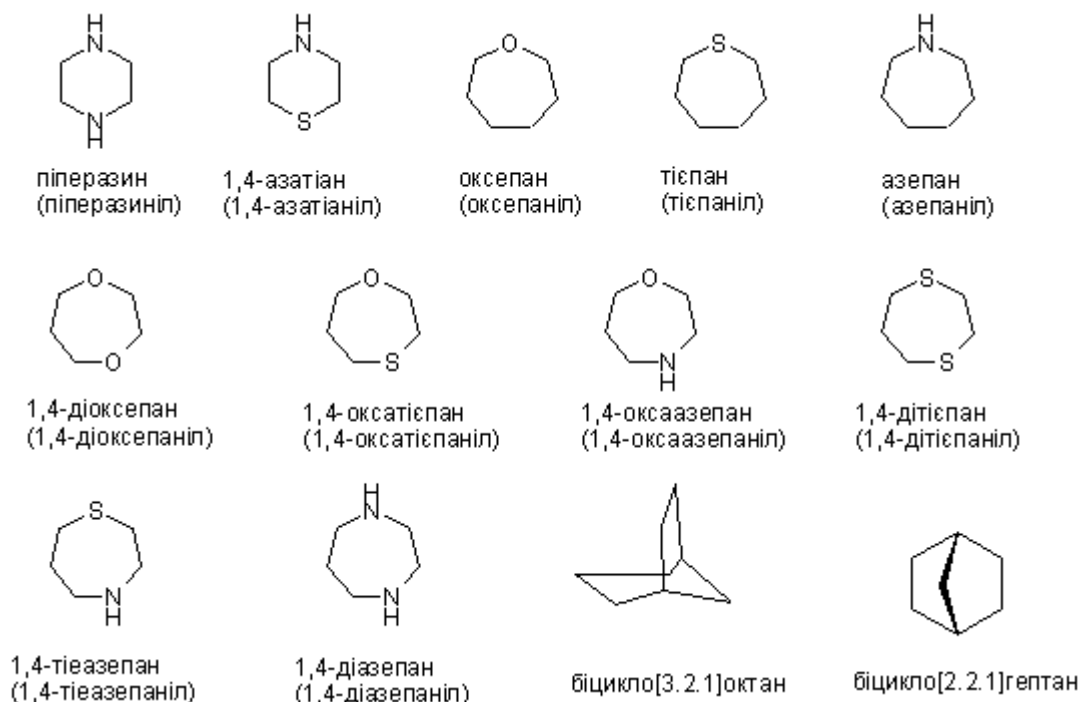
Як показано на Схемі С, придато захищене ядро А-1 обробляють функціоналізованим алкоксидом або феноксидом (використовуючи похідні спирту або фенолу в присутності придатної основи {NaH або K₂CO₃, відповідно}) в придатному розчиннику (такому як ДМФА), одержуючи проміжну С-1. Амінування Бучвальда придатним аміно-гетероциклом дає С-2, з наступним зняттям захисту за стандартних умов відомих в цій галузі забезпечує одержання С-3.

Схема С ілюструє загальну методику одержання акриламідів похідних від первинного аміну. Фахівцю в цій галузі повинно бути зрозуміло, що ця методика може бути використана для одержання аналогів, що походять від вторинного аміну, де атом азоту в кільці А слугує точкою приєднання акриламіду.

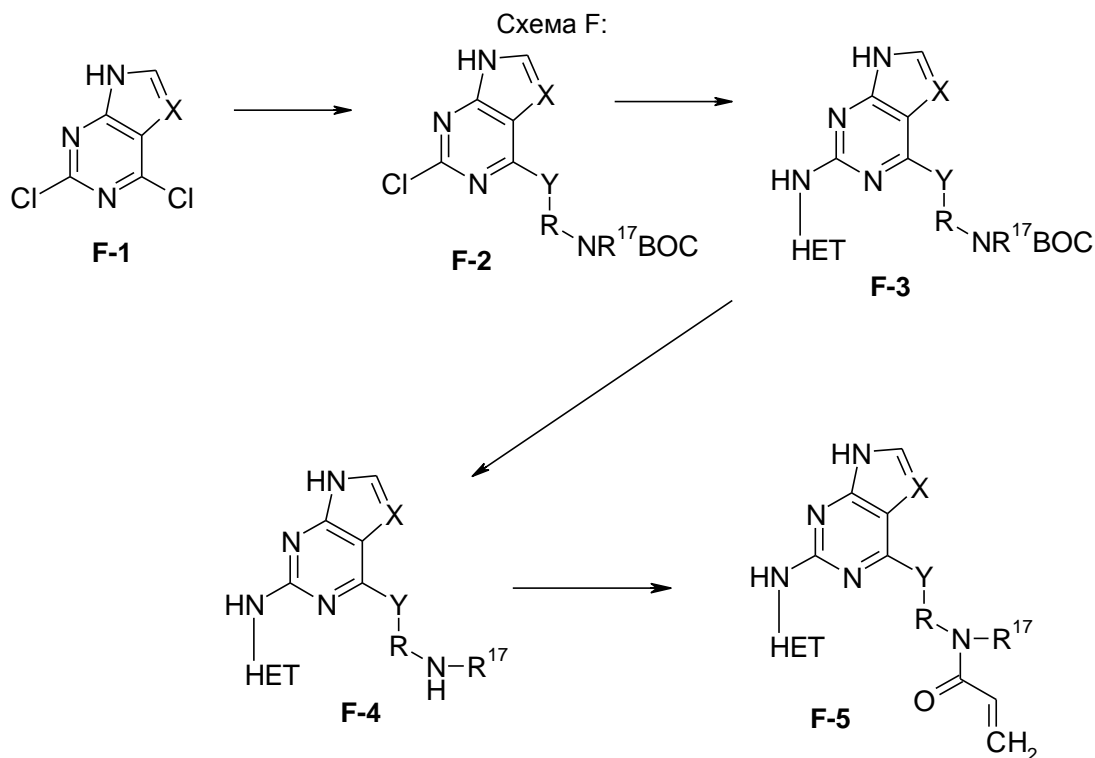


- Як показано на Схемі D, придато захищене ядро D-1 піддають селективній заміні хлору алкоксидом, феноксидом або аміном (використовуючи похідні спирту, фенолу або аміну в присутності придатної основи {NaH, NaHMDS, KHMDS, K₂CO₃ або DIPEA, відповідно}) в придатному розчиннику (такому як iPrOH, MeCN, ТГФ або ДМФА), одержуючи D-2. Реакція гетероароматичного конденсації (така як реакція Сузукі з потрібним гетероциклічним боронатом або бороною кислотою) за стандартних умов відомих в цій галузі дає конденсований продукт D-3, що потім обробляють аміно-гетероциклом за умов амінування Бучвальда відомих з літератури, одержуючи D-4. Нітровідновлення за стандартних умов відомих в цій галузі дає анілін D-5, що ацилюють акрилоїлхлоридом, одержуючи D-6. Наступне зняття захисту за стандартних умов відомих в цій галузі дає D-7.

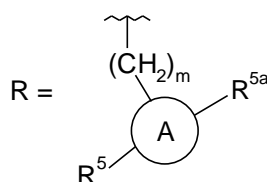
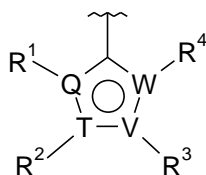
Схема Е:



- Електрофіли представленого винаходу можна синтезувати як описано на Схемі Е. Амід Е-2
- 5 одержують ацилюванням, таким як ацилювання ацилхлоридами в присутності придатної основи (такої як основа Хюніга або триетиламін). Альтернативно, амід Е-2 одержують за допомогою амідної конденсації використовуючи придатну карбонову кислоту за стандартних умов відомих в цій галузі, таких як HATU або DCC, в присутності придатної основи, такої як триетиламін.
- 10 Сульфонамід Е-3 синтезують реакцією аміну або анілін Е-1 з хлоретансульфонілхлоридом в присутності придатної основи, одержуючи ненасичений безпосередньо сульфонамід Е-3 (дивіться, наприклад, Org Lett., 10 (14), 2951-2954, 2008). Реакція аміну або аніліну Е-1 з ціанобромідом в присутності основи дає ціанамід Е-4 (дивіться, наприклад, J. Med. Chem., 32 (8), 1754, 1989). Конденсація аміну або аніліну Е-1 з ціанооцтовою кислотою, використовуючи стандартні умови амідної конденсації (наприклад, HATU в присутності основи Хюніга) дає
- 15 ціаноацетамід Е-5 (дивіться, наприклад, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 16(5), 1126-1129, 2006). Галоамід Е-6 можна синтезувати реакцією аміну або аніліну Е-1 з хлорацетилхлоридом або фторацетилхлоридом (дивіться, наприклад, Journal of Medicinal Chemistry, 47(22), 5451-5466; 2004). Альтернативно, конденсацію аміну або аніліну Е-1 з придатною карбоною кислотою дає галоамід Е-6 (дивись Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 19(22), 6424-6428, 2009). Одержання алкіну Е-7 супроводжується амідною конденсацією аміну або аніліну Е-1 з похідним пропаргілової кислоти за стандартних умов відомих в цій галузі (дивіться, наприклад, Tett. Letts, 48(36), 6397-6400, 2007). Лактам Е-9 синтезують шляхом
- 20 замикання циклу (дивіться, наприклад, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20(6), 1924-1927, 2010) або альтернативно, шляхом конденсації з 2,5-дигідро-2,5-диметоксифураном (дивіться, наприклад, Journal of the Brazilian Chemical Society, 18(4), 855-859, 2007).
- 25

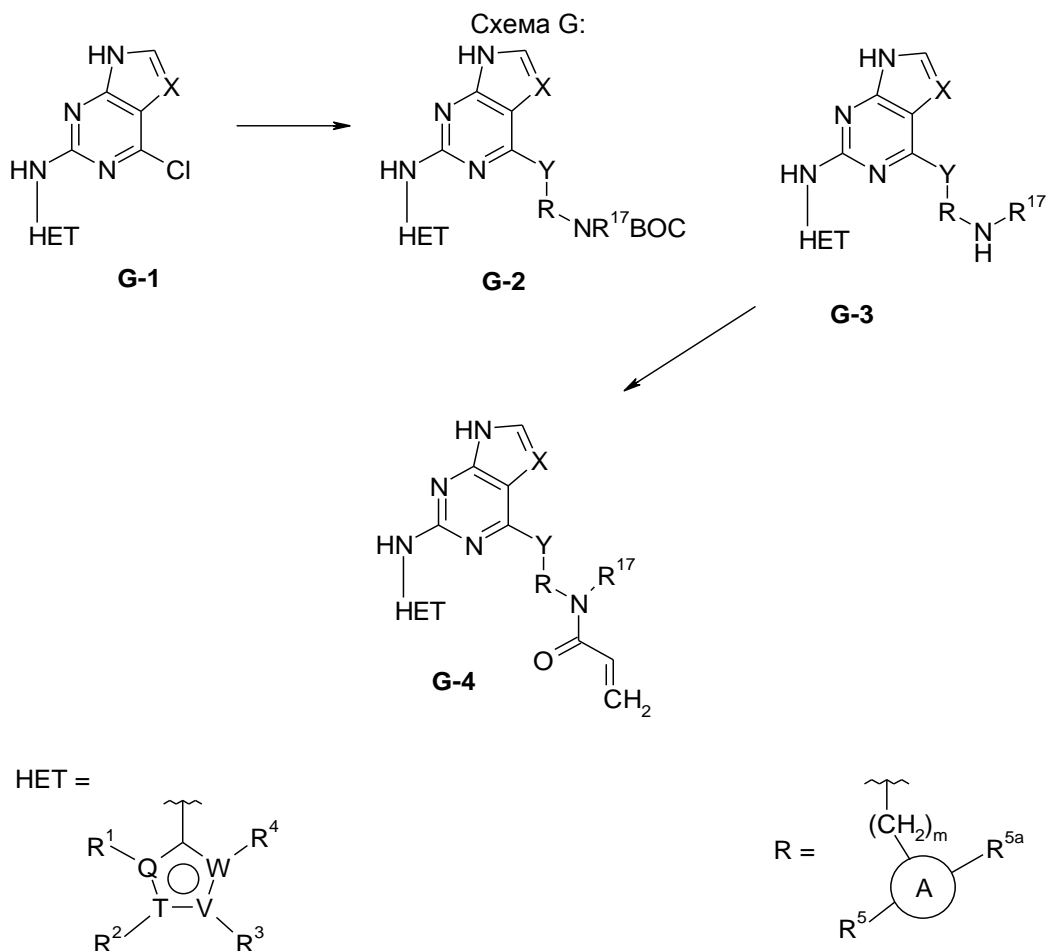


HET =



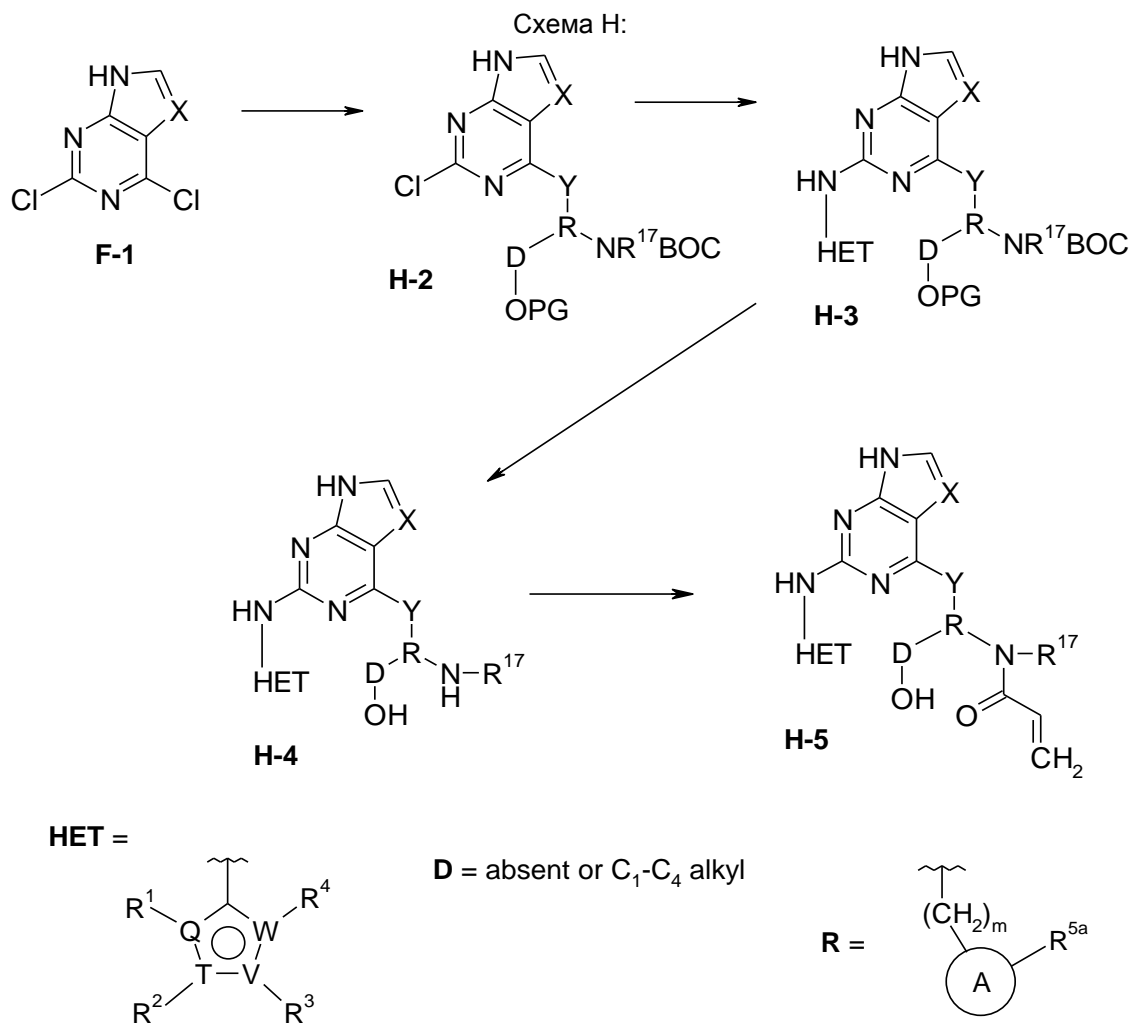
Як показано на Схемі F, ядро F-1 обробляють алкоксидом, феноксидом або аміном (використовуючи похідні спирту, фенолу або аміну в присутності придатної основи {трет-пентоксид калію, NaH, NaHMDS, KHMDS, карбонат калію або DIPEA }) в придатному розчиннику (такому як 1,4-діоксан, iPrOH, ТГФ або ДМФА), одержуючи захищену проміжну сполуку F-2. Наступне амінування Бучвальда з аміно-гетероциклом, використовуючи попередньо одержаний Palladacycle (дивись Biscoe, M.R., et al., J. Am. Chem. Soc., 130:6686 (2008)), дає конденсовану проміжну сполуку F-3, що піддають зняттю захисту за стандартних умов відомих в цій галузі, одержуючи F-4. Ацилювання дає F-5.

Схема F ілюструє загальну методику одержання акриламідів похідних від первинного аміну. Фахівцю в цій галузі повинно бути зрозуміло, що ця методика може бути використана для одержання аналогів, що походять від вторинного аміну, де атом азоту в кільці А слугує точкою приєднання акриламіду.

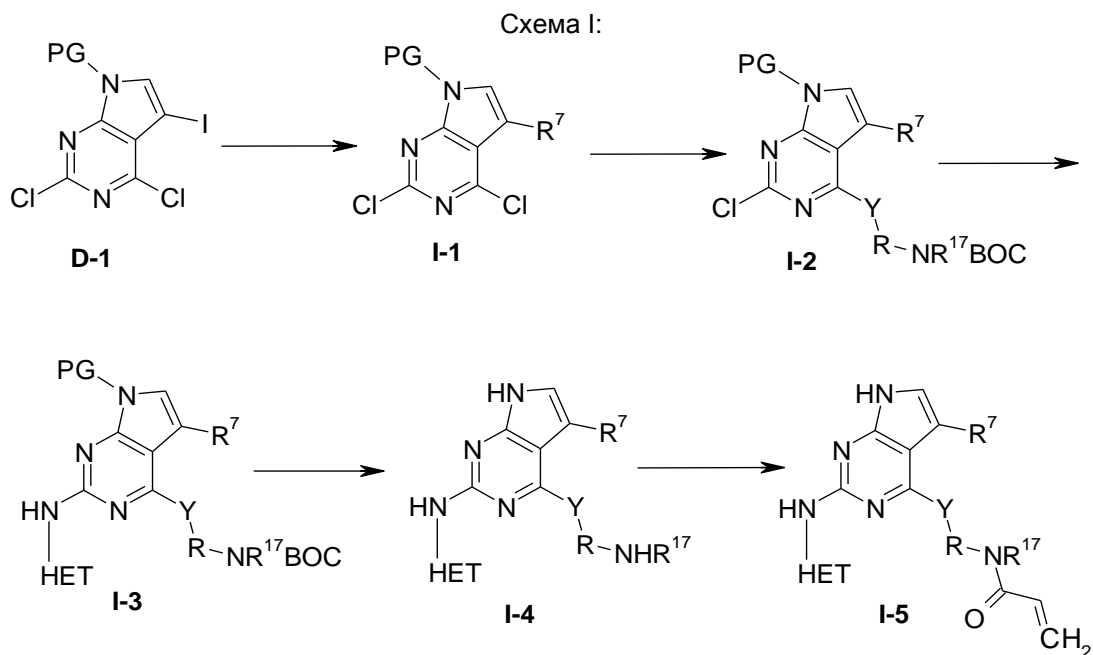


Як показано на Схемі G, ядро G-1 обробляють алкоксидом, феноксидом або аміном (використовуючи похідні спирту, фенолу або аміну в присутності придатної основи {трет-пентоксид калію, NaH, NaHMDS, KHMDS, карбонат калію або DIPEA }) в придатному розчиннику (такому як ДМСО, 1,4-діоксан, iPrOH, ТГФ або ДМФА), одержуючи захищену проміжну сполуку G-2. Наступне зняття захисту за стандартних умов відомих в цій галузі дає амін G-3. Ацилювання дає G-4.

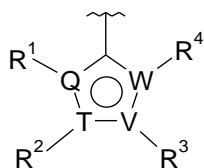
Схема G ілюструє загальну методику одержання акриламідів похідних від первинного аміну. Фахівцю в цій галузі повинно бути зрозуміло, що ця методика може бути використана для одержання аналогів, що походять від вторинного аміну, де атом азоту в кільці A слугує точкою приєднання акриламіду.



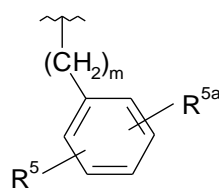
- Як показано на Схемі Н, ядро F-1 обробляють біс-захищеним (тобто, бічна гідроксигрупа захищена придатною захисною групою, такою як TBS або TBDPS) алкоксидом, феноксидом або аміном (використовуючи похідні спирту, фенолу або аміну в присутності придатної основи {трет-пентоксид калію, NaH, NaHMDS, KHMDS, карбонат калію або DIPEA }) в придатному розчиннику (такому як 1,4-діоксан, iPrOH, ТГФ або ДМФА), одержуючи захищену проміжну сполуку H-2. Наступне амінування Бучвальда аміно-гетероциклом, використовуючи попередньо одержаний Palladacycle (дивись Biscoe, M.R., et al., J. Am. Chem. Soc., 130:6686 (2008)), дає конденсовану проміжну сполуку H-3, що піддають зняттю захисту повністю або послідовно за стандартних умов відомих в цій галузі, одержуючи H-4. Ацилювання дає H-5.



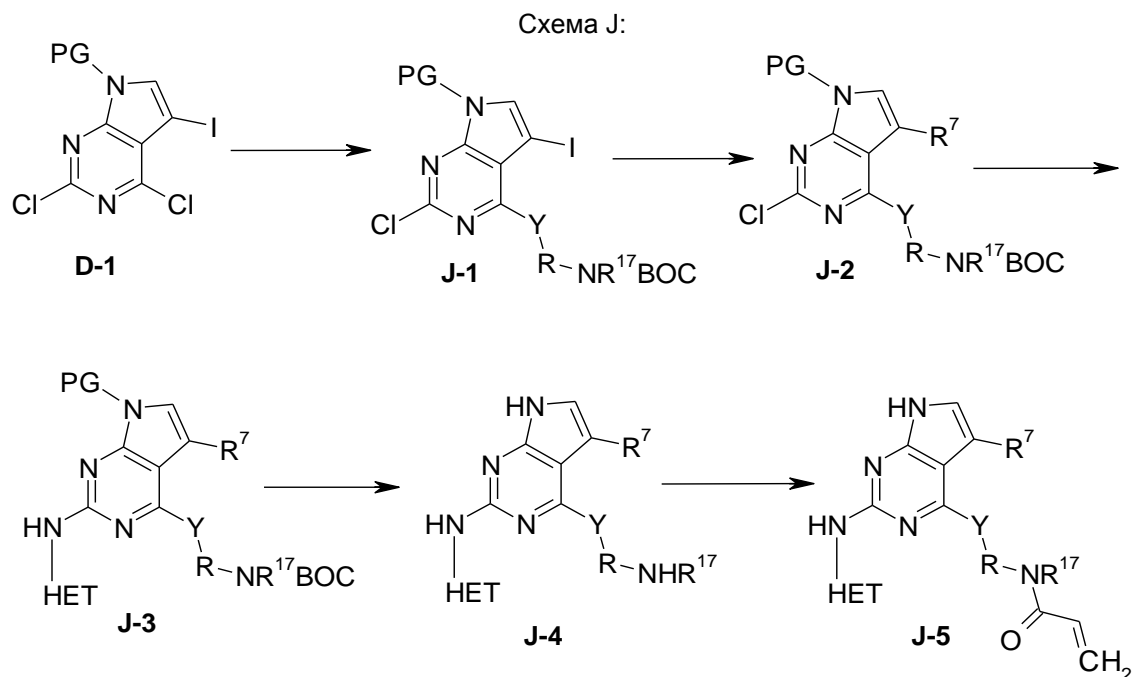
HET =



R =

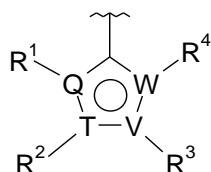


- 5 Як показано на Схемі I, придато захищене ядро D-1 піддають арилконденсації Сузукі або Негіші з прийнятною бороною кислотою (або естером) або цинкатом за умов відомих в цій галузі, відповідно, одержуючи I-1. I-1 обробляють алкоксидом, феноксидом або аміном (використовуючи похідні спирту, фенолу або аміну, відповідно, в присутності придатної основи {трет-пентоксид калію, NaN, NaHMDS, KHMDS, карбонат калію або DIPEA }) в придатному розчиннику (такому як 1,4-діоксан, iPrOH, ТГФ або ДМФА), одержуючи захищену проміжну сполуку I-2. Наступне амінування Бучвальда аміно-гетероциклом за стандартних умов відомих в цій галузі дає конденсовану проміжну сполуку I-3, що піддають зняттю захисту повністю або послідовно за стандартних умов відомих в цій галузі, одержуючи I-4. Ацилювання дає I-5.

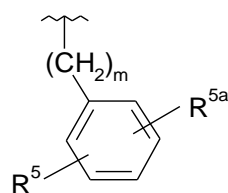


R^7 = 4-6 membered heteroaryl

HET



R =

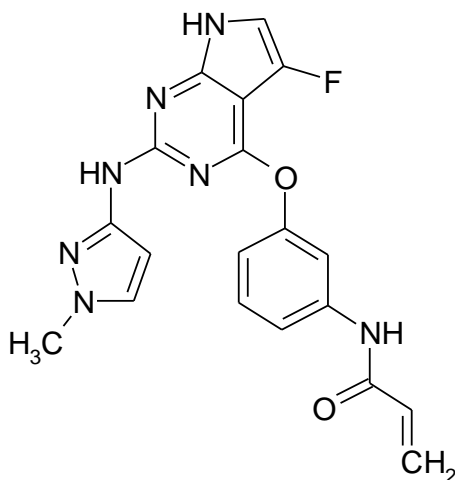


- Як показано на Схемі J, придато захищене ядро D-1 обробляють алкоксидом, феноксидом або аміном (використовуючи похідні спирту, фенолу або аміну, відповідно, в присутності придатної основи {трет-пентоксид калію, NaH, NaHMDS, KHMDS, карбонат калію або DIPEA }) в придатному розчиннику (такому як 1,4-діоксан, iPrOH, ТГФ або ДМФА), одержуючи захищену проміжну сполуку J-1. Наступна арилконденсація Сузукі або Негіші з прийнятною бороновою кислотою (або естером) або цинкатом, відповідно, за умов відомих в цій галузі, дає J-2. Амінування Бучвальда аміно-гетероциклом за стандартних умов відомих в цій галузі дає конденсовану проміжну сполуку J-3, що піддають повному зняттю захисту за стандартних умов відомих в цій галузі, одержуючи J-4. Ацилювання дає J-5.

Приклади

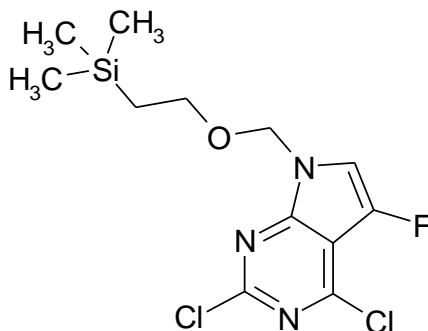
Приклад 1 (Схема А): Одержання N-[3-((5-фтор-2-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл]проп-2-енаміду

5



Стадія 1: Одержання 2,4-дихлор-5-фтор-7-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-7H-піроло[2,3-d]піримідину

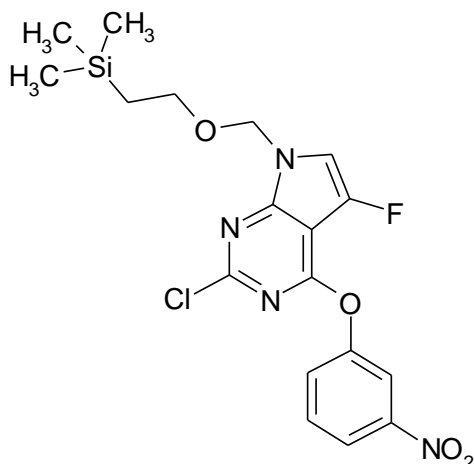
10



2,4-Дихлор-5-фтор-7H-піроло[2,3-d]піримідин (дивись Seela, et al., *Helvetica Chimica Acta*, 91(6):1083-1105 (2008)) (654 мг, 3,2 ммоль) розчиняли в ДМФА (6,5 мл). Після охолодження до 0 °С, додавали NaH (254 мг, 6,35 ммоль, 60 % в мінеральній олії). Після завершення додавання, суміш нагрівали до кт і залишали перемішуватись 30 хв. До суміші краплями додавали розчин (2-(хлорметокси)етил)триметилсилану (529 мг, 3,2 ммоль) в ДМФА (2 мл) і перемішування продовжували 3 г. Реакцію гасили, виливаючи суміш на лід-вода (75 мл). Одержаний водний шар потім екстрагували Et₂O (три × 50 мл). Об'єднані органічні розчини промивали водою (два рази), розсолем (два рази) і сушили над MgSO₄. Після концентрування, коричневу тверду речовину очищали флеш хроматографією, що елюювали градієнтом 1 % – 10 % EtOAc в гептанах, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,45 г, 42 % вихід) як білу низькоплавку тверду речовину. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. -0,03 (с, 9 H), 0,87-0,97 (м, 2 H), 3,48-3,58 (м, 2 H), 5,57 (с, 2 H), 7,14 (д, J=2,78 Гц, 1 H). XIAT (MH⁺). m/z (XIAT⁺) для C₁₂H₁₆Cl₂FN₃OSi 336,2 (M+H)⁺.

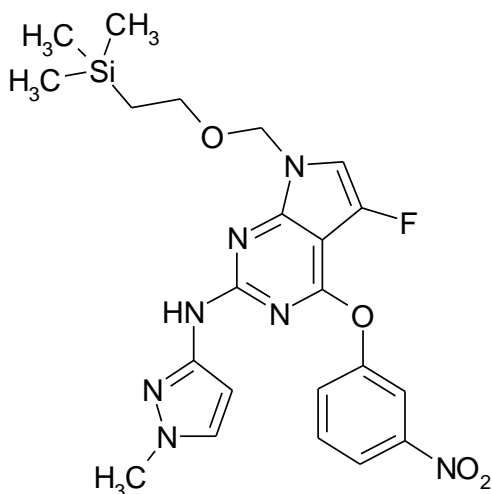
25

Стадія 2: Одержання 2-хлор-5-фтор-4-(3-нітрофенокси)-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідину



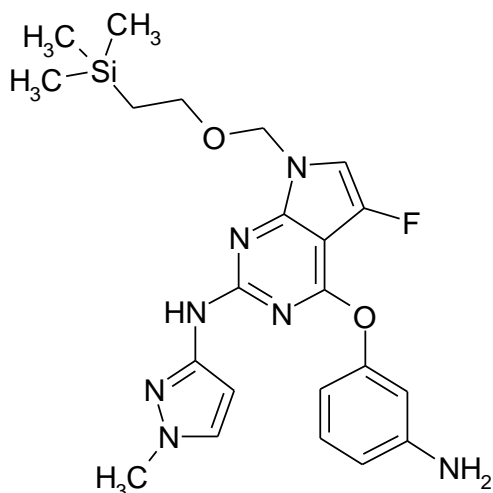
До колби, що містить 2,4-дихлор-5-фтор-7-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-7Н-піроло[2,3-
 5 d]піримідин (389,5 мг, 1,2 ммоль) додавали м-нітрофенол (161 мг, 1,2 ммоль), ДМФА (5 мл) і
 K_2CO_3 (320 мг, 2,3 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом 1 г. Реакцію
 розводили EtOAc (120 мл) і водою (30 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали водою
 (20 мл) і розсолем (20 мл), сушили над Na_2SO_4 і упарювали, одержуючи олію. Олію очищали
 флеш хроматографією, що елюювали 100 % гептанами. Розчинник видаляли, одержуючи
 10 вказану в заголовку сполуку (505 мг, 99 % вихід) як білу тверду речовину. 1H ЯМР (400 МГц,
 ДМСО- d_6) δ м.ч. 8,34 (т, $J=2,27$ Гц, 1 H) 8,22-8,28 (м, 1 H) 7,90-7,96 (м, 1 H) 7,86 (д, $J=8,31$ Гц, 1
 H) 7,78-7,84 (м, 1 H) 5,59 (с, 2 H) 3,54-3,66 (м, 2 H) 0,84-0,99 (м, 2 H) 0,00 (с, 9 H). m/z (XIA+)
 для $C_{18}H_{20}ClFNO_4Si$ 439,1 (M+H) $^+$.

Стадія 3: Одержання 5-фтор-N-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)-4-(3-нітрофенокси)-7-((2-
 (триметилсиліл)етокси)метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-аміну

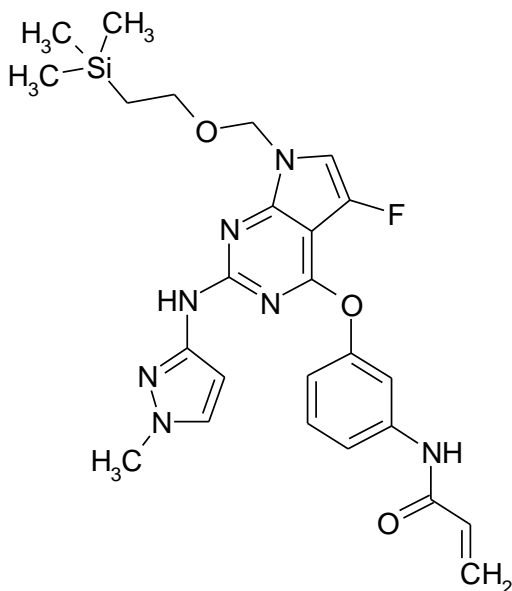


До розчину 2-хлор-5-фтор-4-(3-нітрофенокси)-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-
 20 піроло[2,3-d]піримідину (483 мг, 1,1 ммоль) в 1,4-діоксані (12 мл) додавали 1-метил-1Н-піразол-
 3-амін (128 мг, 1,32 ммоль), Cs_2CO_3 (717 мг, 2,2 ммоль), Xantphos (66 мг, 0,11 ммоль) і $Pd_2(dba)_3$
 (101 мг, 0,11 ммоль). Реакційну колбу промивали азотом, закривали, перемішували і нагрівали
 при 140 °С в мікрохвильовому реакторі протягом 45 хв. Після видалення реакційного
 розчинника, залишок розділяли у EtOAc (120 мл) і воді (20 мл). Органічний шар
 відокремлювали, промивали водою (20 мл) і розсолем (10 мл), сушили над Na_2SO_4 і упарювали.
 25 Очищали флеш хроматографією з градієнтом 0 % – 50 % EtOAc в гептанах, одержуючи вказану
 в заголовку сполуку (523 мг, 95 % вихід) як густу олію. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 9,62
 (с, 1 H) 8,28-8,32 (м, 1 H) 8,26 (д, $J=8,06$ Гц, 1 H) 7,90-7,95 (м, 1 H) 7,81-7,88 (м, 1 H) 7,45 (ш. с., 1
 H) 7,32 (д, $J=2,27$ Гц, 1 H) 5,52 (с, 2 H) 3,74 (с, 3 H) 3,55-3,66 (м, 2 H) 0,94 (т, $J=8,18$ Гц, 2 H) 0,00
 (с, 9 H). m/z (XIA+)
 30 для $C_{22}H_{26}FN_7O_4Si$ 500,1 (M+H) $^+$.

Стадія 4: Одержання 4-(3-амінофенокси)-5-фтор-N-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)-7-((2-
 (триметилсиліл)етокси)метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-аміну



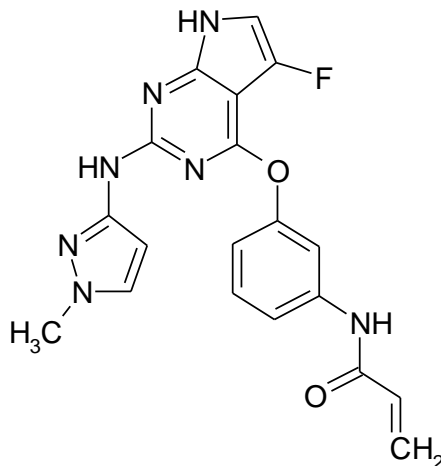
- У реакційну колбу завантажували 5-фтор-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-4-(3-нітрофенокси)-7-
 5 ((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (520 мг, 1,04 ммоль),
 цинковий пил (340 мг, 5,2 ммоль), хлорид амонію (279 мг, 5,2 ммоль), воду (4 мл) і EtOAc (20
 мл). Реакційну суміш закривали і перемішували при кт протягом 20 г. Реакцію розводили EtOAc
 (100 мл) і насиченим водним NaHCO₃ (15 мл). Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням
 10 над Na₂SO₄ і упарювали, одержуючи вказану в заголовку сполуку (394 мг, 81 % вихід) як піну. ¹H
 ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 9,52 (с, 1 H) 7,45 (с, 1 H) 7,26 (д, J=2,27 Гц, 1 H) 7,14 (т, J=7,93
 Гц, 1 H) 6,49-6,59 (м, 2 H) 6,46 (дд, J=7,93, 1,38 Гц, 1 H) 6,30-6,43 (м, 1 H) 5,50 (с, 2 H) 5,32 (с, 2
 H) 3,75 (с, 3 H) 3,56-3,67 (м, 2 H) 0,89-0,98 (м, 2 H) 0,00 (с, 9 H). m/z (XIA+T) для C₂₂H₂₈FN₇O₂Si
 470,1 (M+H)⁺.
 15 Стадія 5: Одержання N-{3-[(5-фтор-2-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно]-7-[[2-
 (триметилсиліл)етокси]метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]феніл}проп-2-енаміду



- 20 До розчину 4-(3-амінофенокси)-5-фтор-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-7-((2-
 (триметилсиліл)етокси)метил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-аміну (197 мг, 0,42 ммоль) в DCM (20
 мл) додавали акрилоїлхлорид (34 мкл, 0,42 ммоль) і реакцію перемішували при кт протягом 45
 хв. Додавали ще акрилоїлхлорид (34 мкл, 0,42 ммоль) і через 2 г додавали ще акрилоїлхлорид
 (34 мкл, 0,42 ммоль). Через 30 хв, реакція завершували і розділяли між DCM (30 мл) і
 25 насиченим водним NaHCO₃ (10 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над Na₂SO₄ і
 упарювали до суха. Очищали флеш хроматографією, що елюювали градієнтом 0 % – 80 %
 EtOAc в гептані, одержуючи вказану в заголовку сполуку (123 мг, 56 % вихід) як тверду

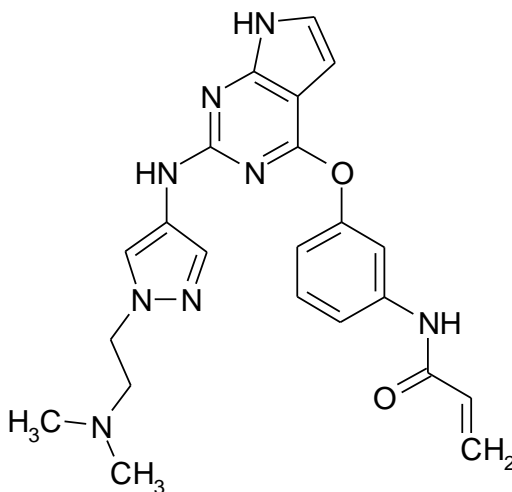
речовину. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.ч. 7,64 (с, 1 H) 7,57 (д, $J=8,81$ Гц, 1 H) 7,41 (т, $J=8,18$ Гц, 1 H) 7,27 (д, $J=1,76$ Гц, 1 H) 7,01 (дд, $J=8,18, 2,14$ Гц, 1 H) 6,89 (д, $J=2,27$ Гц, 1 H) 6,30-6,48 (м, 3 H) 5,76 (дд, $J=9,44, 2,14$ Гц, 1 H) 5,48 (с, 2 H) 3,71 (с, 3 H) 3,58 (т, $J=8,06$ Гц, 2 H) 0,90 (т, $J=8,06$ Гц, 2 H) -0,08 (с, 9 H). m/z (XIA+T) для $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{FN}_7\text{O}_3\text{Si}$ 524,2 (M+H) $^+$.

5 Стадія 6: Одержання N-[3-((5-фтор-2-((1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл]проп-2-енаміду

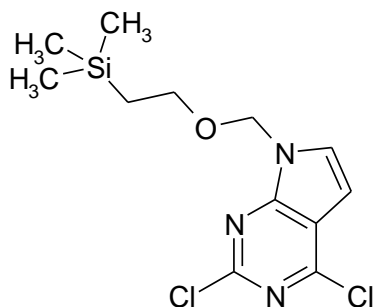


10 До розчину N-{3-[(5-фтор-2-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно]-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]феніл}проп-2-енамід (120 мг, 0,23 ммоль) в DCM (10 мл) додавали TFA (0,7 мл, 6,7 ммоль). Реакційний розчин перемішували при кт протягом 4 г. Реакцію упарювали до суха і додавали EtOH (5 мл), воду (1 мл) і K_2CO_3 (158 мг, 1,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 2 г і концентрували до суха, суспендували в EtOAc і фільтрували. Фільтрат концентрували до суха і потім суспендували в EtOAc (20 мл) і нагрівали до 70 °C при перемішуванні протягом 30 хв. Суміш потім охолоджували до кт з перемішуванням протягом ночі. Під час цього утворювалась світло-жовта тверда речовина, яку збирали фільтруванням, промивали EtOAc (5 мл) і сушили, одержуючи вказану в заголовку сполуку (50,2 мг, 56 % вихід) як блідо-жовту тверду речовину. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 11,25 (ш. с., 1H) 10,27 (с, 1H) 9,25 (с, 1H) 7,64 (с, 1H) 7,53-7,60 (м, 1H) 7,41 (т, $J=8,06$ Гц, 1H) 7,28 (д, $J=1,26$ Гц, 1H) 7,02 (дд, $J=7,93, 1,89$ Гц, 1H) 6,99 (с, 1H) 6,38-6,48 (м, 1H) 6,05 (ш. с., 1H) 5,77 (дд, $J=10,07, 1,51$ Гц, 1H) 3,65 (с, 4H). m/z (XIA+T) для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_7\text{O}_2$ 394,1 (M+H) $^+$.

25 Приклад 2 (Схема В): Одержання N-(3-[[2-((1-[2-(диметиламіно)етил]-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]феніл)проп-2-енамід

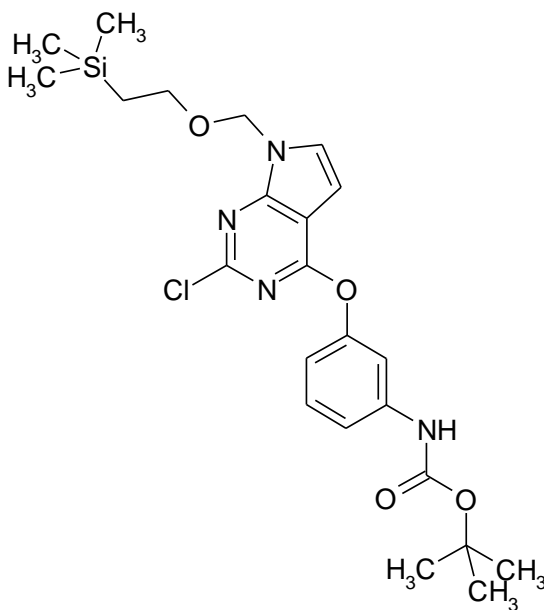


30 Стадія 1: Одержання 2,4-дихлор-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідину



В 1000 мл колбі, LiHMDS (140 мл, 140 ммоль) розводили в сухому ТГФ (100 мл) і охолоджували до -78°C . 2,4-дихлор-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин (25,0 г, 133 ммоль) суспендували в ТГФ (200 мл), використовуючи обережне нагрівання і сонікацію. Цю суспензію краплями додавали до основного розчину протягом 30 хв. Ще 50 мл ТГФ використовували для розчинення залишку і цю суспензію також додавали краплями. Після завершення додавання, суміш залишали перемішуватись при -78°C протягом 30 хв. До суміші краплями додавали SEM-Cl (25 мл, 140 ммоль) і перемішування продовжували при -78°C протягом 30 хв. Потім, льодяній бані дозволяли повільно нагрітись до кт протягом ночі. Реакцію гасили, додаючи холодну воду (150 мл). Додавали EtOAc (200 мл) і шари розділяли. Одержаний водний шар потім екстрагували EtOAc (два \times 200 мл). Об'єднані органічні розчини промивали розсолон (два рази) і сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували. Оранжеву олію очищали за допомогою гравітаційної "пробкової" хроматографії, що елюювали елюентом 80 % гептани / 20 % DCM, одержуючи вказану в заголовку сполуку (33,4 г, 79 % вихід) як оранжеву олію, що тверділа при стоянні. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*D*) δ м.ч. -0,03 (с, 9 H), 0,85-0,99 (м, 2 H), 3,50-3,59 (м, 2 H), 5,61 (с, 2 H), 6,67 (д, $J=3,53$ Гц, 5 H), 7,38 (д, $J=3,78$ Гц, 1 H). m/z (XIAТ+) для $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OSi}$ 318,00 / 320,05 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ для ізоотопів Cl.

Стадія 2: Одержання трет-бутил {3-[(2-хлор-7-[(2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)окси]феніл}карбамату

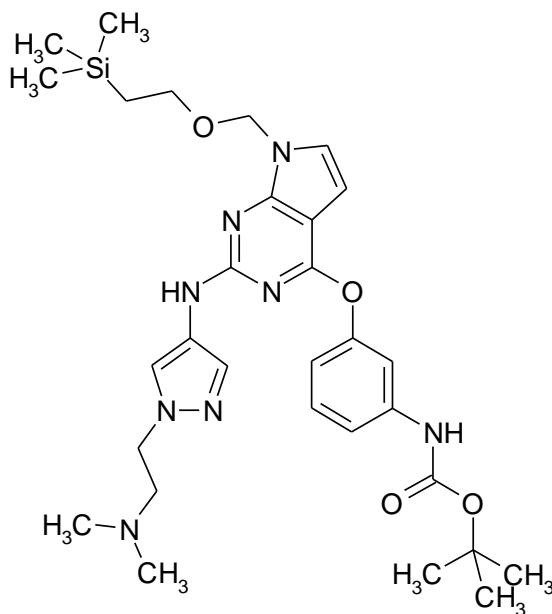


До розчину 2,4-дихлор-7-[(2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідину (1470 мг, 4,62 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) додавали трет-бутил (3-гідроксифеніл)карбамат (966 мг, 4,62 ммоль) і K_2CO_3 (1280 мг, 9,24 ммоль) і суміш нагрівали при 80°C з перемішуванням протягом ночі. Реакцію потім охолоджували до кт, додавали EtOAc (20 мл), промивали водою (50 мл), водний шар екстрагували EtOAc (три \times 20 мл), сушили MgSO_4 , фільтрували і упарювали до світлої олії. При стоянні, світла олія тверділа, даючи вказану в заголовку сполуку (2052 мг, 90 % вихід) як жовто-коричневу тверду речовину. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.ч. 9,38-9,83 (м, 1 H) 7,73 (д, $J=3,78$ Гц, 1 H) 7,41-7,46 (м, 2 H) 7,51 (с, 1 H) 6,97 (дт, $J=5,98, 2,68$ Гц, 1 H) 6,58

(д, J=3,78 Гц, 1 H) 5,64 (с, 2 H) 3,54-3,67 (м, 2 H) 1,54 (с, 9 H) 0,91-0,96 (м, 2 H) 0,00 (с, 9 H). РХМС (ЕСІ, поз): m/z (ЕСІ+) для C₂₃H₃₁ClN₄O₄Si 491,20 (M+H)⁺.

Стадія 3: Одержання трет-бутил(3-{{1-[2-(диметиламіно)етил]-1H-піразол-4-іл}аміно}-7-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}феніл)карбамату

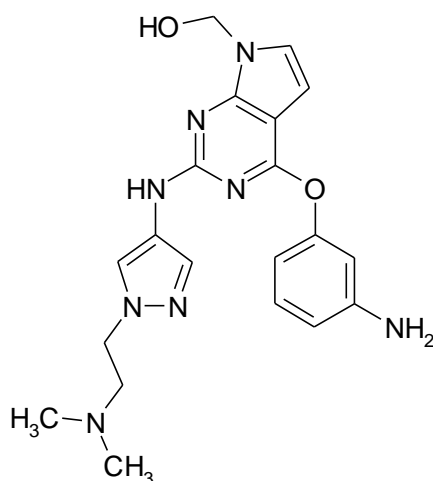
5



До розчину трет-бутил {3-[(2-хлор-7-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}феніл}карбамату (300 мг, 0,61 ммоль) в 1,4-діоксані (4 мл) в пробірці для мікрохвильовки додавали 1-[2-(диметиламіно)етил]-1H-піразол-4-амін (94,1 мг, 0,61 ммоль) після чого Cs₂CO₃ (298 мг, 0,915 ммоль), Pd₂(dba)₃ (8,2 мг, 0,009 ммоль) і Xantphos (5,4 мг, 0,009 ммоль) і суміш нагрівали в мікрохвильовці при 140 °C протягом 45 хв. Реакцію охолоджували до кт і додавали розсіл (20 мл) і суміш екстрагували EtOAc (три × 10 мл). Об'єднані екстракти сушили над MgSO₄, фільтрували і упарювали, одержуючи вказану в заголовку сполуку як темну олію, що переносили на наступну стадію без очищення. m/z (ЕСІ+) для C₃₀H₄₄N₈O₄Si 609,25 (M+H)⁺.

15

Стадія 4: Одержання [4-(3-амінофенокси)-2-{{1-[2-(диметиламіно)етил]-1H-піразол-4-іл}аміно}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]метанолу

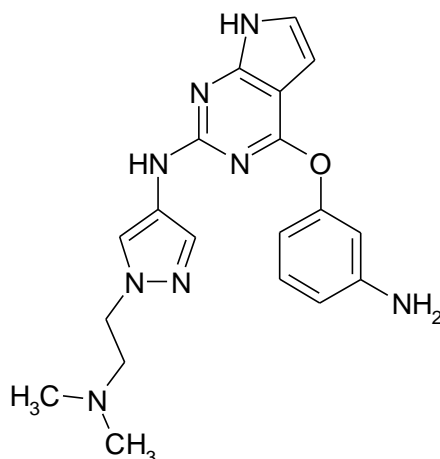


20

До розчину трет-бутил (3-{{1-[2-(диметиламіно)етил]-1H-піразол-4-іл}аміно}-7-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}феніл)карбамату в DCM (5 мл) додавали TFA (3 мл) і перемішували при кт протягом 4 г. Її концентрували, одержуючи вказану в заголовку сполуку як темну олію, що переносили на наступну стадію без очищення. m/z (ЕСІ+) для C₂₀H₂₄N₈O₂ 409,1 (M+H)⁺.

25

Стадія 5: Одержання 4-(3-амінофенокси)-N-{1-[2-(диметиламіно)етил]-1H-піразол-4-іл}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-аміну

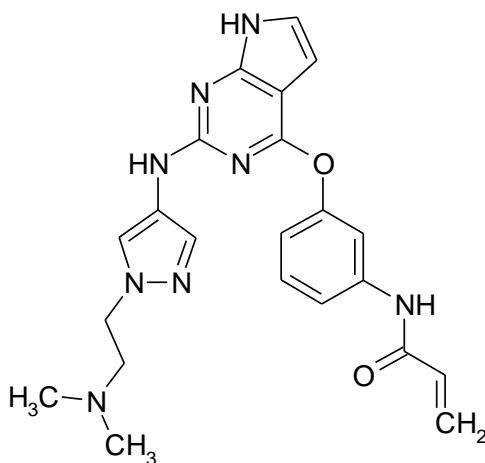


5

До розчину [4-(3-амінофенокси)-2-({1-[2-(диметиламіно)етил]-1H-піразол-4-іл}аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]метанола в MeOH (10 мл) і воді (2 мл) додавали K_2CO_3 до pH реакційної суміші приблизно 12. Реакційну суміш потім перемішували при кт протягом 2 г. Додавали воду і екстрагували EtOAc (три × 20 мл), сушили $MgSO_4$, фільтрували і упарювали до темної олії, одержуючи вказану в заголовку сполуку як темну олію, що переносили на наступну стадію без очищення. m/z (ESI+) для $C_{19}H_{22}N_8O$ 379,15 (M+H)⁺.

10

Стадія 6: Одержання N-(3-({1-[2-(диметиламіно)етил]-1H-піразол-4-іл}аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси}феніл)проп-2-енаміду



15

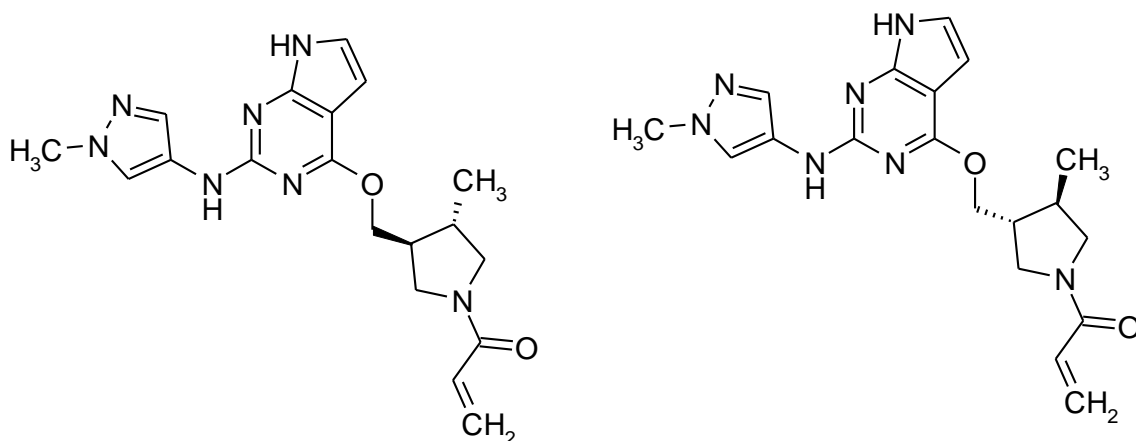
До розчину 4-(3-амінофенокси)-N-{1-[2-(диметиламіно)етил]-1H-піразол-4-іл}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-аміну в ТГФ (5 мл), що охолоджували до 10 °С, додавали проп-2-еноїлхлорид (47,8 мг, 0,528 ммоль) і перемішували при 10 °С протягом 3 г. Леткі речовини видаляли у вакуумі і залишок очищали ВЕРХ (Phenomenex Gemini C18, 21,2 × 100 мм, 5 мкм колонка, використовуючи вода/ацетонітрил з 10 mM ацетату амонію, із швидкістю потоку 40 мл/хв і градієнтом 55 % – 67 % ацетонітрилу на 6 хв) і потім ліофілізували, одержуючи вказану в заголовку сполуку (28,5 мг, 11 % вихід) як жовто-коричневу тверду речовину. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-D6) δ м.ч. 11,06-11,23 (м, 1 H) 9,96-10,08 (м, 1 H) 8,56-8,64 (м, 1 H) 7,56-7,66 (м, 2 H) 7,39-7,47 (м, 2 H) 7,30-7,36 (м, 1 H) 6,94-7,02 (м, 2 H) 6,37-6,47 (м, 1 H) 6,18-6,30 (м, 2 H) 5,68-5,80 (м, 1 H) 3,89-4,04 (м, 2 H) 2,57-2,64 (м, 2 H) 2,18 (с, 6 H). m/z (ESI+) для $C_{22}H_{24}N_8O_2$ 433,2 (M+H)⁺.

20

25

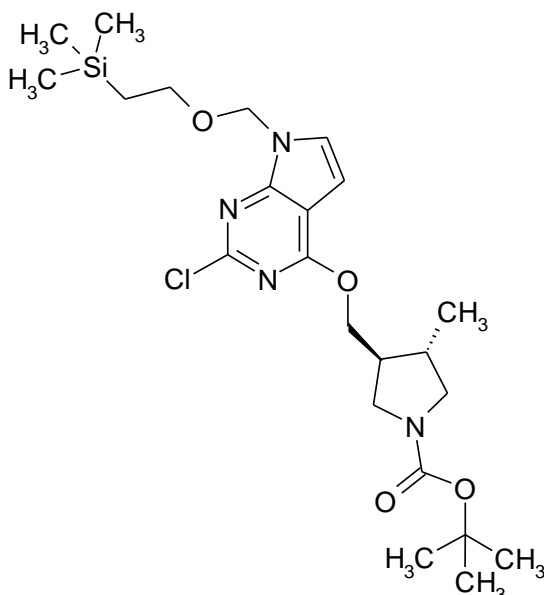
Приклади 3 і 4 (Схема В): Одержання 1-((3S, 4S)-3-метил-4-[(2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]метил)піролідин-1-іл)проп-2-ен-1-ону і 1-((3R, 4R)-3-метил-4-[(2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]метил)піролідин-1-іл)проп-2-ен-1-ону

30



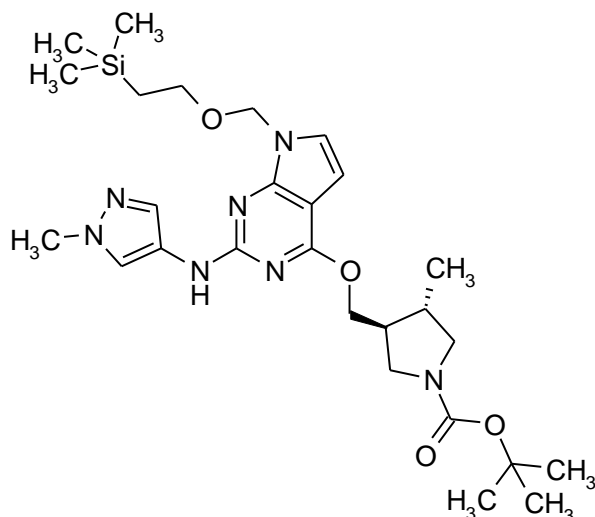
Стадія 1: Одержання трет-бутил транс-3-{{(2-хлор-7-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)окси}метил}-4-метилпіролідин-1-карбоксилату

5



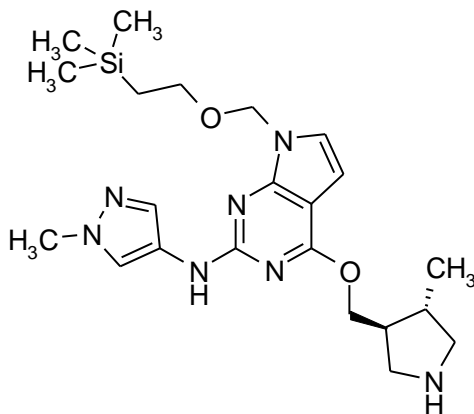
До перемішаного розчину трет-бутил транс-3-(гідроксиметил)-4-метилпіролідин-1-карбоксилату (0,58 г, 2,7 ммоль) в ДМФА (15 мл) додавали NaH (60 % в олії, 162 мг, 4,05 ммоль) при 0 °С. Після перемішування при кт протягом 30 хв, до суміші додавали 2,4-дихлор-7-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин (0,85 г, 2,7 ммоль). Одержану суміш перемішували при кт протягом 1 г. ТШХ (петролейний ефір / EtOAc=5:1) показала завершення реакції. Реакційну суміш гасили водою (10 мл) і екстрагували EtOAc (два × 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолон (чотири × 20 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,34 г, 100 % вихід) як коричневу олію.

Стадія 2: Одержання трет-бутил транс-3-метил-4-{{[(2-{{(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно}-7-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)окси}метил]піролідин-1-карбоксилату



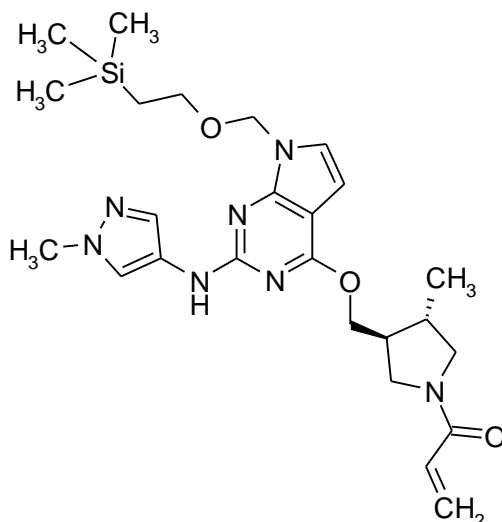
До суміші трет-бутил транс-3-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7H-піроло[2,3-
 5 d]піримідин-4-іл)окси]метил]-4-метилпіролідин-1-карбоксилату (1,34 г, 2,7 ммоль), 1-метил-1H-
 піразол-4-аміну (0,397 г, 4,05 ммоль), Cs₂CO₃ (2,7 г, 8,4 ммоль) і Xantphos (138 мг, 0,27 ммоль) в
 1,4-діоксані (30 мл) додавали Pd₂(dba)₃ (247 мг, 0,27 ммоль). Реакцію опромінювали при 140 °C
 в трьох пробірках для мікрохвильовки протягом 1 г. ТШХ (петролейний ефір / EtOAc=5:1)
 показала завершення реакції. Суміш концентрували і розводили водою (20 мл), потім
 екстрагували EtOAc (два × 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (чотири × 20
 10 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали флеш хроматографією Biotage
 (петролейний ефір / EtOAc=1:1, R_f: 0,3), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,9 г, 59 %
 вихід) як коричневу олію. m/z (XIAТ+) для C₂₇H₄₃N₇O₄Si 558,3 (M+H)⁺.

Стадія 3: Одержання N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-4-[[транс-4-метилпіролідин-3-іл]метокси]-7-
 15 [[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-аміну



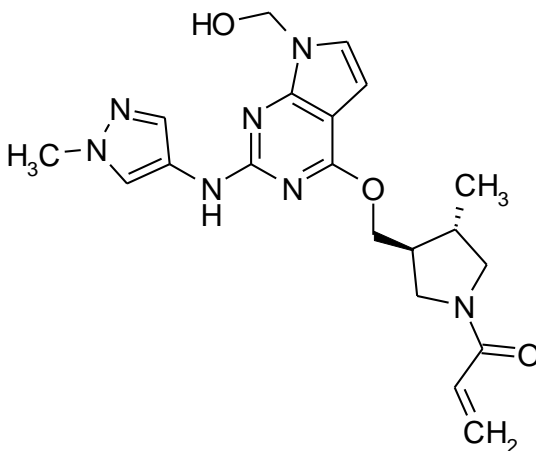
До розчину трет-бутил транс-3-метил-4-[[2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7-[[2-
 20 (триметилсиліл)етокси]метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]метил]піролідин-1-
 карбоксилату (0,9 г, 1,61 ммоль) в DCM (20 мл) краплями при кт додавали TFA (1,0 мл). Суміш
 перемішували при кт протягом 12 г. ТШХ (петролейний ефір / EtOAc=1:1) показала, що реакція
 не завершилась. Тому до суміші краплями при кт додавали TFA (1,0 мл). Суміш перемішували
 при кт протягом 2 г. ТШХ (петролейний ефір / EtOAc=1:1) показала завершення реакції. Суміш
 концентрували, одержуючи TFA сіль вказаної в заголовку сполуки (0,9 г, 100 % вихід) як
 25 коричневий сироп. m/z (XIAТ+) для C₂₂H₃₅N₇O₂Si 458,1 (M+H)⁺.

Стадія 4: Одержання 1-[транс-3-метил-4-[[2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7-[[2-
 (триметилсиліл)етокси]метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]метил]піролідин-1-іл]проп-2-
 ен-1-ону



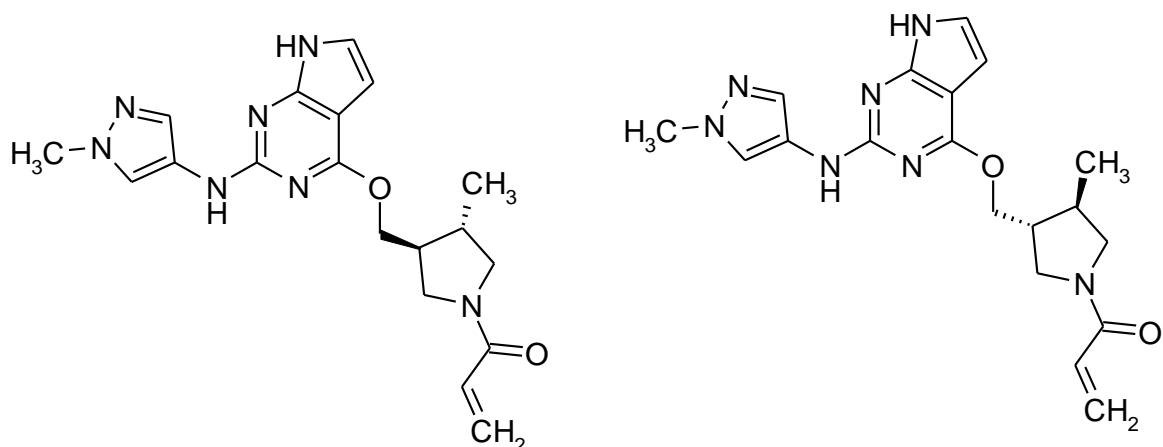
До розчину TFA солі N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-4-[[транс-4-метилпіролідин-3-іл]метокси]-7-
 5 {{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-аміну (0,9 г, 1,61 ммоль) в сухому
 DCM (20 мл) додавали DIPEA (1,25 г, 9,7 ммоль) і акрилоїлхлорид (144,9 мг, 1,61 ммоль) при кт.
 Після додавання, реакційну суміш перемішували при кт протягом 1 г. ТШХ (CH₂Cl₂ / MeOH=10:1)
 показала завершення реакції. Реакційну суміш розводили DCM (10 мл), промивали водою (10
 мл), розсолем (10 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували, одержуючи вказану в заголовку
 сполуку (0,82 г, 100 % вихід) як коричневу тверду речовину.

10 Стадія 5: Одержання 1-{транс-3-[[{7-(гідроксиметил)-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-
 піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси]метил]-4-метилпіролідин-1-іл}проп-2-ен-1-ону



15 До суміші 1-[транс-3-метил-4-[[{2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7-[[2-
 (триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси]метил]піролідин-1-іл]проп-2-
 ен-1-ону (0,82 г, 1,61 ммоль) в сухому DCM (20 мл) краплями при 0 °C додавали BF₃·Et₂O (2 мл).
 Після додавання, реакційну суміш перемішували при кт протягом 1,5 г. ТШХ (петролейний ефір /
 EtOAc=1:1) показала завершення реакції. Реакційну суміш промивали насиченим NaHCO₃ (10
 20 мл), розсолем (10 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували, одержуючи неочищену вказану в
 заголовку сполуку (0,66 г, 100 % вихід) як жовту тверду речовину. m/z (XIAT+) для C₂₀H₂₅N₇O₃
 433,9 (M+H)⁺.

25 Стадія 6: Одержання 1-{(3S, 4S)-3-метил-4-[[{2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-
 піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси]метил]піролідин-1-іл}проп-2-ен-1-ону і 1-{(3R, 4R)-3-метил-4-[[{2-
 [(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси]метил]піролідин-1-іл}проп-
 2-ен-1-ону

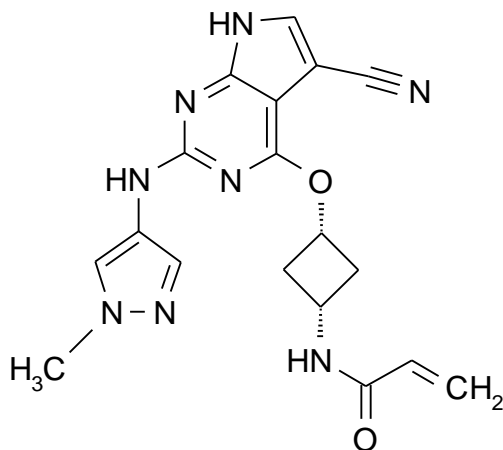


Суміш 1-{транс-3-[(7-(гідроксиметил)-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]-4-метилпіролідин-1-іл}проп-2-ен-1-ону (0,66 г, 1,61 ммоль) і KOH (1 г, 16,1 ммоль) в ТГФ (10 мл) і воді (1 мл) перемішували при кт протягом ночі. РХМС показала, що реакція майже завершилась. Суміш концентрували і додавали DCM (20 мл). Суміш промивали водою (20 мл), розсолон (20 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали хіральною препаративною ВЕРХ, одержуючи прозору суміш ізомерів як солей з мурашиною кислотою (200 мг, 32,6 % вихід) як жовту тверду речовину. Вторинна хіральна препаративна ВЕРХ для розділення ізомеру давала окремі транс ізомери:

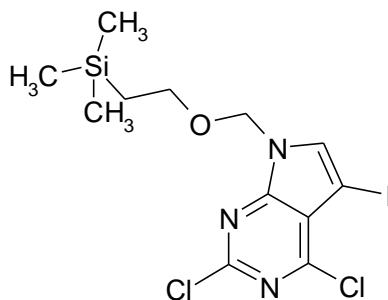
Ізомер 1: 1-{(3S, 4S)-3-метил-4-[(2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]піролідин-1-іл}проп-2-ен-1-он: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆): δ м.ч. 11,32 (шс, 1H), 8,91 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 6,93-6,92 (с, 1H), 6,61-6,55 (м, 1H), 6,28-6,11 (м, 2H), 5,69-5,65 (м, 1H), 4,56-4,44 (м, 2H), 3,91-3,77 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,28-3,18 (м, 2H), 2,40-2,10 (м, 2H), 1,12-1,11 (д, 3H). m/z (XIAТ+) для C₁₉H₂₃N₇O₂ 404,0 (M+Na)⁺.

Ізомер 2: 1-{(3R, 4R)-3-метил-4-[(2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]піролідин-1-іл}проп-2-ен-1-он: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆): δ м.ч. 11,32 (шс, 1H), 8,91 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 6,93-6,92 (с, 1H), 6,61-6,55 (м, 1H), 6,28-6,11 (м, 2H), 5,69-5,65 (м, 1H), 4,56-4,44 (м, 2H), 3,91-3,77 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,28-3,18 (м, 2H), 2,40-2,10 (м, 2H), 1,12-1,11 (д, 3H). m/z (XIAТ+) для C₁₉H₂₃N₇O₂ 404,0 (M+Na)⁺.

Приклад 5 (Схема В): Одержання N-[цис-3-((5-ціано-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)циклобутил]проп-2-енаміду

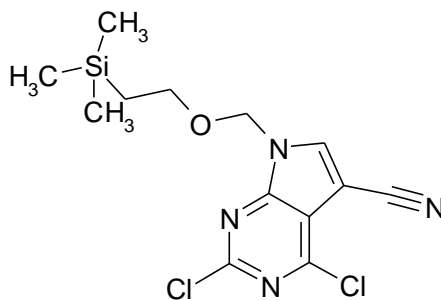


Стадія 1: Одержання 2,4-дихлор-5-йод-7-[(2-(триметилсиліл)етокси)метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідину



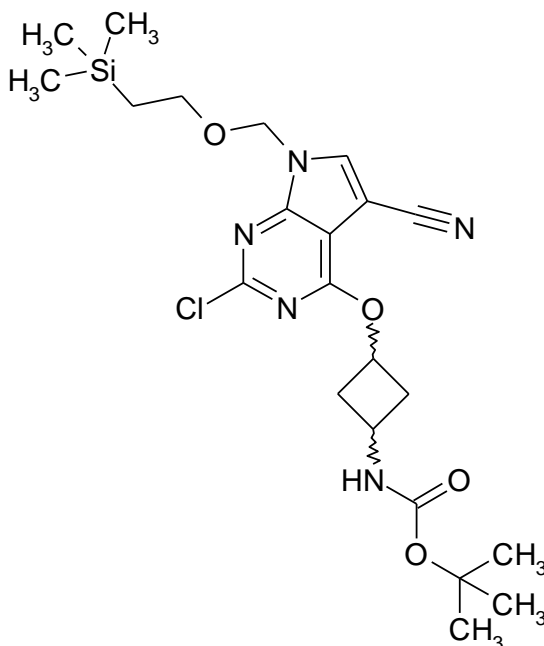
До реакційної пляшечки додавали 2,4-дихлор-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин (2,55 г, 8,0 ммоль), NIS (2,2 г, 9,6 ммоль, 1,2 моль ек) і ДМФА (14 мл), як одержано в Прикладі 2, стадія 1. Одержаний розчин перемішували і нагрівали при 80 °С (блок-температура) протягом 6 г. Леткі речовини видаляли, одержуючи залишок. Залишок розділяли між насиченим водним NaHCO₃ (30 мл) і EtOAc (200 мл) і органічний шар відокремлювали, промивали водою (20 мл) і розсолем (20 мл), сушили над Na₂SO₄ і упарювали, одержуючи темний залишок (3,9 г). Додавали воду (30 мл) і одержану суспензію перемішували при кт протягом 16 г. Світло-рожеву тверду речовину збирали фільтруванням, промивали водою (30 мл) і сушили, одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,33 г, 94 % вихід) як світло-рожеву тверду речовину. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.ч. 8,22 (с, 1 Н) 5,62 (с, 2 Н) 3,56-3,64 (м, 2 Н) 0,86-0,96 (м, 2 Н) 0,00 (с, 9 Н). *m/z* (XIA+T) для C₁₂H₁₆Cl₂IN₃OSi 443,9 (M+H)⁺.

Стадія 2: Одержання 2,4-дихлор-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-5-карбонітрилу



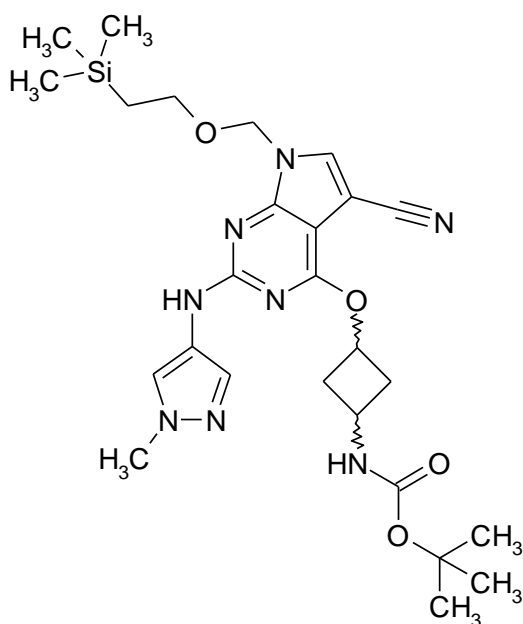
До розчину LiCl (сухий, 5,3 г, 126 ммоль) в ТГФ (150 мл) додавали iPrMgCl (63 мл 2 М в ТГФ, 126 ммоль). Після перемішування 15 хв, суміш охолоджували до -78 °С і краплями додавали 2,4-дихлор-5-йод-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин (31 г, 4,5 ммоль) як розчин в ТГФ (50 мл). Після перемішування 20 хв, краплями додавали розчин тозилціаніду (19,8 г, 100 ммоль) в ТГФ (50 мл). Суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хв. Реакцію гасили HOAc (20 мл) і після перемішування при -78 °С протягом 15 хв, додавали воду (200 мл) і EtOAc (200 мл). Органічний шар відокремлювали і водний шар ще екстрагували EtOAc (два × 150 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали розсолем, сушили над MgSO₄ і концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений продукт. Після вистоювання концентрату в EtOAc протягом ночі, утворювались кристали, що збирали, одержуючи 3,8 грам, чистота 90 % за ¹H ЯМР. Фільтрат очищали флеш хроматографією, одержуючи вказану в заголовку сполуку (12 г). загальний вихід був 15,8 грам (66 % вихід) як білу тверду речовину. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) 0,00 (с, 9 Н), 0,91-1,01 (м, 2 Н), 3,53-3,66 (м, 2 Н), 5,65 (с, 2 Н), 7,94 (с, 1 Н).

Стадія 3: Одержання трет-бутил {3-[(2-хлор-5-ціано-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)окси]циклобутил}карбамату



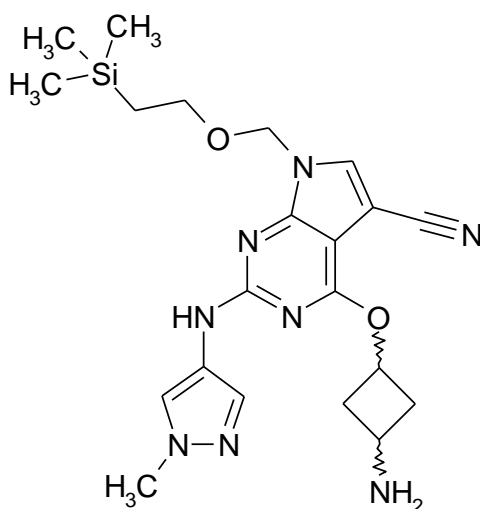
До розчину 2,4-дихлор-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-5-
 5 карбонітрилу (481 мг, 1,4 ммоль) в ТГФ (12 мл) додавали 1:1 цис:транс суміш трет-бутил (3-
 гідроксициклобутил)карбамату (дивись Radchenko et al., Journal of Organic Chemistry,
 75(17):5941-5952 (2010)) (288 мг, 1,54 ммоль) і KHMDS (419 мг, 2,1 ммоль). Реакційний розчин
 перемішували при кт протягом 1 г. Реакцію гасили розсолем (5 мл), потім розділяли між EtOAc
 (120 мл) і водою (30 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали розсолем (20 мл),
 сушили над Na₂SO₄ і упарювали, одержуючи світло-жовту гуму. Гуму очищали використовуючи
 10 флеш хроматографію, що елюювали градієнтом 0 % – 40 % EtOAc в гептанах. Фракції продукту
 об'єднували і упарювали, одержуючи вказану в заголовку сполуку (508 мг, 73 % вихід) як тверду
 речовину. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.ч. 8,64 (с, 1 H) 7,27-7,52 (м, 1 H) 5,63 (с, 2 H) 5,04-
 5,60 (м, 1 H) 3,73-4,32 (м, 1 H) 3,53-3,69 (м, 2 H) 2,88 (м, J=9,35, 6,91, 6,91, 3,02 Гц, 1 H) 2,50-2,56
 (м, 2 H) 2,13-2,28 (м, 1 H) 1,46 (д, J=4,78 Гц, 9 H) 0,92 (т, J=8,06 Гц, 2 H) 0,00 (д, J=1,51 Гц, 9 H).
 15 m/z (XIAТ+) для C₂₂H₃₂ClN₅O₄Si 440,0 (M-¹Bu+H)⁺.

Стадія 4: Одержання трет-бутил {3-[(5-ціано-2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)окси]циклобутил}карбамату



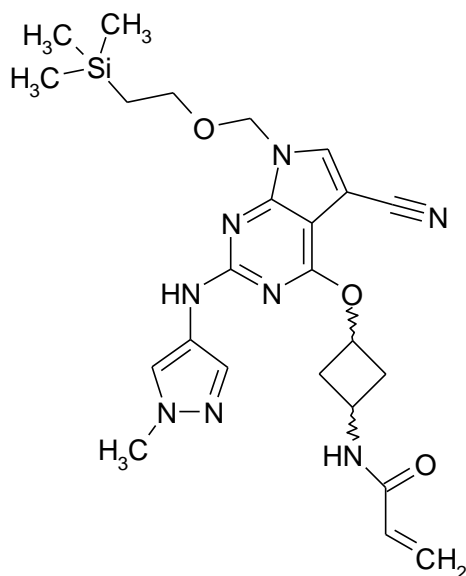
До пляшечки для мікрохвильовки додавали трет-бутил {3-[(2-хлор-5-ціано-7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]циклобутил}карбамат (508 мг, 1,0 ммоль), 1-метил-1H-піразол-4-амін (110 мг, 1,1 ммоль), 1,4-діоксан (10 мл), Cs₂CO₃ (670 мг, 2,1 ммоль, 2 моль ек), Xantphos (62 мг, 0,1 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (94 мг, 0,1 ммоль). Реакційну пляшечку промивали азотом, закривали, перемішували і нагрівали до 140 °С в мікрохвильовому реакторі Biotage 1 г і 45 хв. Реакцію розводили EtOAc (120 мл) і водою (20 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали водою (20 мл), розсолон (10 мл) і сушили над Na₂SO₄. Після концентрування екстракт до суха, продукт очищали флеш хроматографією, що елюювали градієнтом 0 % – 60 % EtOAc в гептанах, одержуючи вказану в заголовку сполуку (480 мг, 84 % вихід) як світло-жовту тверду речовину. 1:1 суміш цис:транс: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 9,42 (с, 1 H) 8,11 (с, 1 H) 7,96 (ш. с., 1 H) 7,49-7,60 (м, 1 H) 7,20-7,46 (м, 1 H) 5,53 (ш. с., 2 H) 4,11-5,13 (м, 1 H) 3,82 (с, 3 H) 3,56 (т, J=7,55 Гц, 2 H) 2,83 (д, J=6,80 Гц, 1 H) 2,39-2,48 (м, 2 H) 2,02-2,16 (м, 1 H) 1,39 (д, J=5,54 Гц, 9 H) 0,84 (т, J=8,06 Гц, 2 H) -0,12 (ш. с., 9 H). m/z (XIAТ+) для C₂₆H₃₈N₈O₄Si 555,1 (M+H)⁺.

Стадія 5: Одержання 4-[(3-аміноциклобутил)окси]-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-5-карбонітрилу



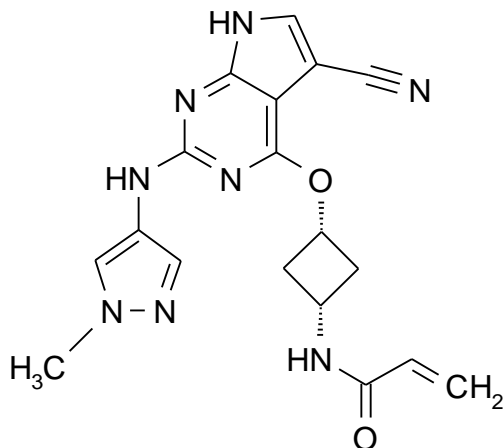
До розчину трет-бутил {3-[(5-ціано-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]циклобутил}карбамату (цис:транс (1:1), 470 мг, 0,85 ммоль) в DCM (20 мл) додавали HCl (0,85 мл 4 М в 1,4-діоксані, 3,4 ммоль). Через 20 г, леткі речовини видаляли і реакційну суміш розділяли між DCM (50 мл) і насиченим водним NaHCO₃ (20 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над Na₂SO₄ і упарювали, одержуючи вказану в заголовку сполуку (380 мг, 99 % вихід) як 1:1 ізомерну суміш цис:транс. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 9,41 (д, J=12,59 Гц, 1 H) 8,10 (с, 1 H) 7,96 (ш. с., 1 H) 7,55 (с, 1 H) 5,53 (ш. с., 2 H) 3,82 (с, 3 H) 3,61-3,73 (м, 1 H) 3,52-3,60 (м, 4 H) 3,04 (ш. с., 1 H) 2,71-2,85 (м, 1 H) 2,15-2,40 (м, 2 H) 1,76-1,92 (м, 1 H) 0,76-0,91 (м, 1 H) -0,12 (ш. с., 9 H). m/z (XIAТ+) для C₂₁H₃₀N₈O₂Si 455,1 (M+H)⁺.

Стадія 6: Одержання N-{3-[(5-ціано-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]циклобутил}проп-2-енаміду



До розчину 4-[(3-аміноциклобутил)окси]-2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-5-карбонітрилу (цис:транс 1:1) (380 мг, 0,84 ммоль) в DCM (10 мл) додавали акрилоїлхлорид (68 мкл, 0,84 ммоль) і DIPEA (146 мкл, 0,84 ммоль). Реакційний розчин перемішували при кт протягом 10 хв. Реакційну суміш розділяли між DCM (50 мл) і насиченим водним NaHCO₃ (20 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над Na₂SO₄ і упарювали. Продукт очищали флеш хроматографією, що елюювали градієнтом 0 % – 100 % EtOAc в гептанах, одержуючи вказану в заголовку сполуку (317 мг, 75 % вихід) як 1:1 ізомерну суміш цис:транс. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 9,43 (с, 1 H) 8,42-8,63 (м, 1 H) 8,11 (с, 1 H) 7,96 (ш. с., 1 H) 7,43-7,62 (м, 1 H) 6,00-6,31 (м, 2 H) 5,61 (ddd, J=9,69, 7,05, 2,64 Гц, 3 H) 4,07-5,26 (м, 2 H) 3,81 (д, J=5,79 Гц, 3 H) 3,56 (т, J=7,93 Гц, 2 H) 2,84-2,99 (м, 1 H) 2,51-2,58 (м, 2 H) 2,08-2,20 (м, 1 H) 0,84 (т, J=8,06 Гц, 2 H) -0,12 (ш. с., 9 H). m/z (XIAT+) для C₂₄H₃₂N₈O₃Si 509,1 (M+H)⁺.

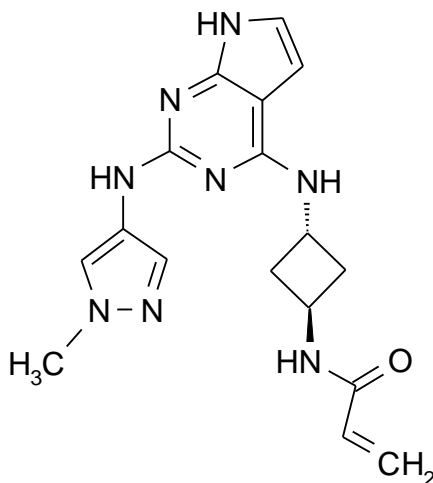
Стадія 7: Одержання N-[цис-3-({5-ціано-2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)окси]циклобутил]проп-2-енаміду



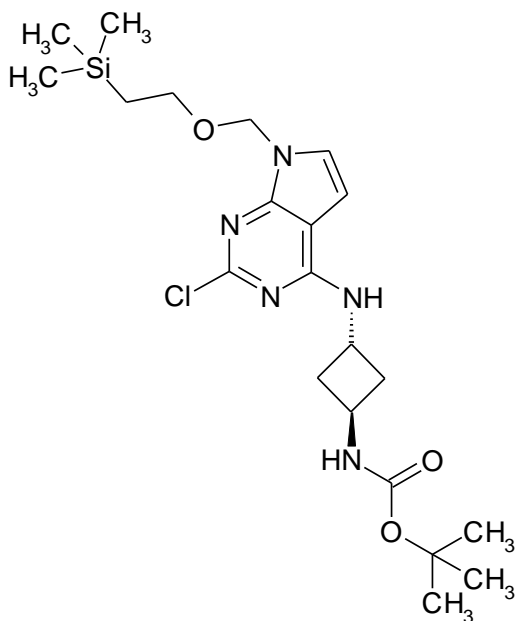
До розчину 1:1 ізомерної суміші цис:транс N-[3-({5-ціано-2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)окси]циклобутил]проп-2-енаміду в DCM (10 мл) додавали TFA (1,9 мл). Розчин перемішували при кт протягом 5 г і розчинники видаляли. Додавали EtOH (20 мл), воду (5 мл) і K₂CO₃ (424 мг) і реакційну суміш перемішували при кт протягом 30 хв. Леткі речовини видаляли, одержуючи блідо-жовту тверду речовину. Додавали воду (20 мл) і тверду речовину, що випала в осад, збирали фільтруванням, промивали водою (5 мл) і сушили, одержуючи (185,6 мг, 80 % вихід) N-[3-({5-ціано-2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)окси]циклобутил]проп-2-енамід як блідо-жовту тверду речовину (цис:транс суміш 1:1). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,66-9,47 (м, 1

Н) 8,58 (ш. с., 1 Н) 7,84-8,08 (м, 1 Н) 7,74 (д, J=6,29 Гц, 1 Н) 7,48 (д, J=11,58 Гц, 1 Н) 5,99-6,34 (м, 2 Н) 5,40-5,71 (м, 2 Н) 4,06-5,20 (м, 2 Н) 3,71-3,90 (м, 3 Н) 2,90 (ш. с., 1 Н) 2,12 (ш. с., 1 Н). m/z (XIAТ+) для C₁₈H₁₈N₈O₂ 379,1 (M+H)⁺. цис/транс суміш (148 мг, 0,39 ммоль) піддавали наступному очищенню, використовуючи надкритичну рідинну хроматографію для розділення ізомерів: 64 мг піку 1 і 60 мг піку 2 виділяли з цього розділення. ¹Н ЯМР аналіз обох піків показав, що пік 1 відповідає цис ізомеру: ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 12,29 (ш. с., 1 Н) 9,16 (с, 1 Н) 8,50 (д, J=7,81 Гц, 1 Н) 7,90 (с, 1 Н) 7,86 (с, 1 Н) 7,54 (с, 1 Н) 6,01-6,27 (м, 2 Н) 5,53-5,70 (м, 1 Н) 5,13 (квін, J=6,92 Гц, 1 Н) 4,13 (секс, J=7,76 Гц, 1 Н) 3,82 (с, 3 Н) 2,82-2,99 (м, 2 Н) 2,04-2,21 (м, 2 Н). m/z (XIAТ+) для C₁₈H₁₈N₈O₂ 379,1 (M+H)⁺.

Приклад 6 (Схема В): Одержання N-[транс-3-({2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно)циклобутил]проп-2-енаміду

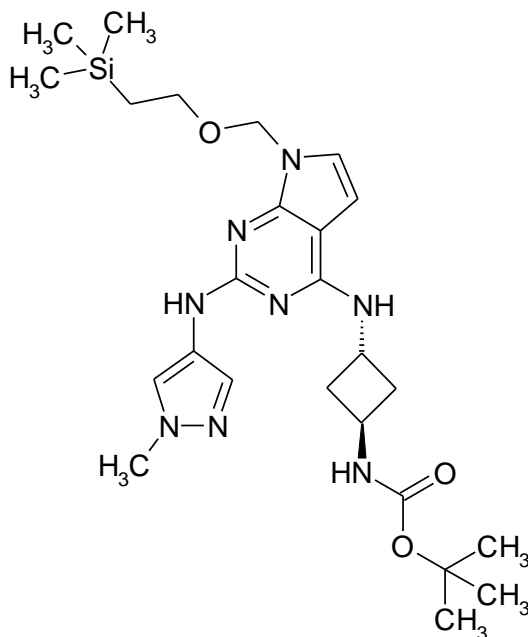


Стадія 1: Одержання трет-бутил ((транс)-3-((2-хлор-7-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно)циклобутил)карбамату



До суміші 2,4-дихлор-7-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин (342 мг, 1,07 ммоль), як одержано в Прикладі 2, стадія 1, і трет-бутил ((транс)-3-аміноциклобутил)карбамату (200 мг, 1,07 ммоль) в iPrOH (4 мл) додавали DIPEA (0,5 мл). В реакційну колбу вносили мішалку, колбу закривали і нагрівали в реакційному блоці при 70 °С протягом 2 г. Розчинник видаляли і продукт очищали флеш хроматографією, що елювали градієнтом 12 % – 100 % EtOAc в гептанах, одержуючи вказану в заголовку сполуку (260 мг, 52 % вихід) як рожеву тверду речовину.

Стадія 2: Одержання трет-бутил ((транс)-3-((2-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-7-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно)циклобутил)карбамату



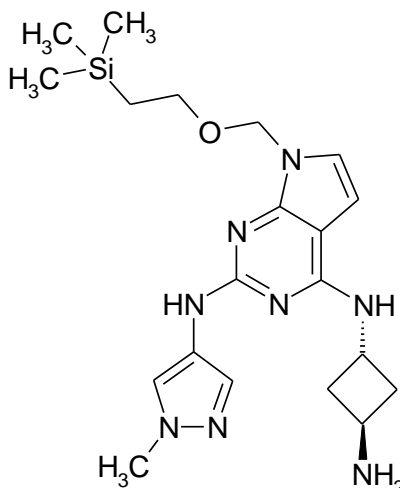
5

У пробірку для мікрохвильовки з мішалкою завантажували трет-бутил ((транс)-3-((2-хлор-7-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно)циклобутил)карбамат (260 мг, 0,55 ммоль), 1,4-діоксан (3 мл), Cs₂CO₃ (452 мг, 1,4 ммоль), Pd₂(dba)₃ (16 мг, 0,03 ммоль), Xantphos (34 мг, 0,056 ммоль) і 1-метил-1Н-піразол-4-амін (60 мг, 0,58 ммоль). Пробірку промивали азотом і нагрівали при 140 °С в мікрохвильовому реакторі Biotage 40 хв. Продукт очищали флеш хроматографією, що елюювали градієнтом 30 % – 100 % EtOAc в гептанах, одержуючи вказану в заголовку сполуку (115 мг, 39 % вихід) як оранжеву піну.

10

Стадія 3: Одержання N⁴-((транс)-3-аміноциклобутил)-N²-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-7-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2,4-діаміну

15

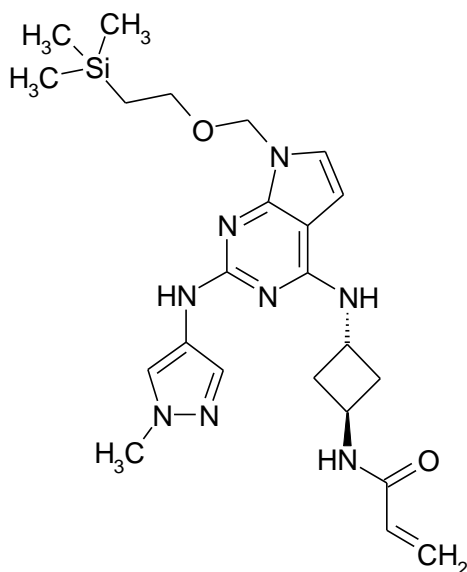


До трет-бутил ((транс)-3-((2-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-7-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно)циклобутил)карбамату (115 мг, 0,218 ммоль) в DCM (5 мл) додавали 4 N HCl в 1,4-діоксані (0,3 мл, 1,2 ммоль). Реакцію залишали перемішуватись при кт протягом 3,5 г і потім гасили насиченим водним NaHCO₃ (2 мл). Додавали DCM (10 мл) і DCM екстракт сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували, одержуючи вказану в заголовку сполуку (87 мг, 93 % вихід) як жовто-коричневу піну.

20

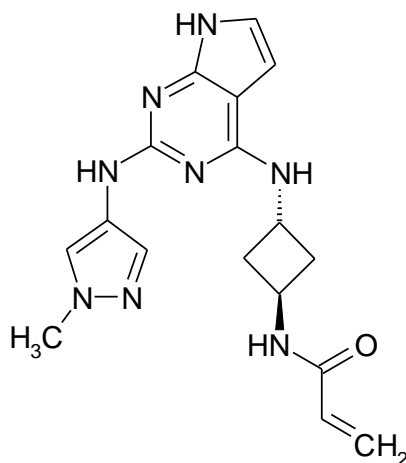
Стадія 4: Одержання N-{транс-3-[(2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7-[(2-(триметилсиліл)етокси)метил]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно]циклобутил}проп-2-енаміду

25



5 N⁴-((транс)-3-аміноциклобутил)-N²-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-7-((2-
(триметилсиліл)етокси)метил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2,4-діамін (87 мг, 0,2 ммоль) розчиняли
в DCM (5 мл). Додавали DIPEA (53 мкл, 0,3 ммоль) і реакцію охолоджували до 0 °С. Додавали
акрилоїлхлорид (16 мкл, 0,2 ммоль) через 10 мкл шприц і реакцію залишали перемішуватись
при 0 °С протягом 1 г. Реакцію концентрували і очищали флеш хроматографією, що елюювали
10 градієнтом 1 % – 20 % EtOH в DCM. Фракції, що містять продукт, об'єднували і сушили,
одержуючи вказану в заголовку сполуку як жовто-коричневу тверду речовину (підтверджували
продукт РХМС). Цю жовто-коричневу тверду речовину безпосередньо переносили на кінцеву
стадію.

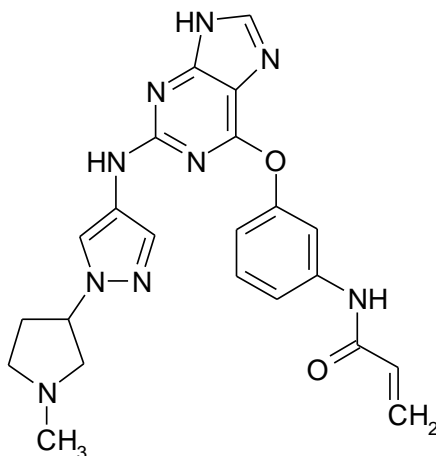
Стадія 5: Одержання N-[транс-3-((2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-
d]піримідин-4-іл)аміно)циклобутил]проп-2-енаміду



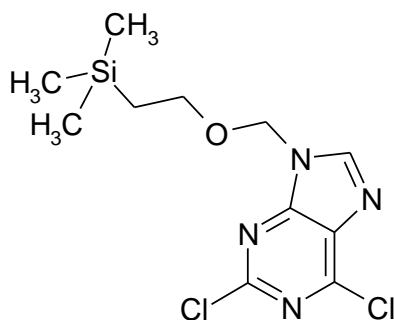
20 N-{транс-3-[(2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7H-
піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно]циклобутил]проп-2-енамід (18 ммоль) розчиняли в DCM (5 мл)
і додавали TFA (0,5 мл). Після перемішування 3 г, розчинники видаляли і хроматографували,
елюючи градієнтом 2 % – 20 % EtOH в DCM, одержуючи N-[транс-3-((7-(гідроксиметил)-2-[(1-
метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно)циклобутил]проп-2-енамід. До
цього проміжного N-гідроксиметилу, додавали EtOH (5 мл) і K₂CO₃ (100 мг), розчинений у воді
(2,5 мл). Реакцію залишали перемішуватись 6 г і розчинники видаляли. Додавали воду (3 мл) і
25 продукт екстрагували в 2-метил-ТГФ (чотири × 3 мл). Після висушування органічного екстракту
над MgSO₄, фільтрування і концентрування, обережно осаджували білий осад з
DCM/MeOH/гептан (1:1:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (16 мг, 26 % вихід). ¹H ЯМР
(400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 10,8 (ш. с., 1 H), 8,52 (д, J=6,80 Гц, 1 H), 8,32 (с, 1 H), 7,86 (с, 1 H),

7,45 (с, 1 H), 6,87 (с, 1 H), 6,72 (ш. с., 1 H), 6,64 (с, 1 H), 6,18-6,29 (м, 1 H), 6,12 (д, J=1,76 Гц, 1 H), 5,60 (дд, J=10,07, 2,01 Гц, 1 H), 4,68 (д, J=6,29 Гц, 1 H), 4,40 (д, J=6,55 Гц, 1 H), 2,37 (ш. с., 3 H), 2,18 (с, 2 H). m/z (ХІАТ+) для C₁₇H₂₀N₈O 353,1 (M+H)⁺.

Приклад 7 (Схема С): Одержання N-{3-[(2-{[1-(1-метилпіролідин-3-іл)-1H-піразол-4-іл]аміно}-9H-пурин-6-іл)окси]феніл}проп-2-енаміду

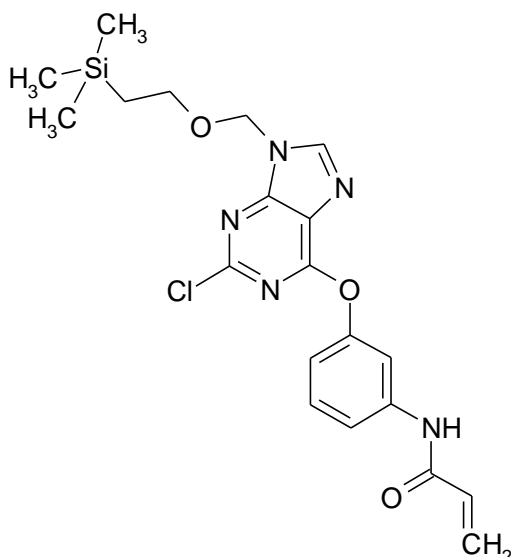


Стадія 1: Одержання 2,6-дихлор-9-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-9H-пурину



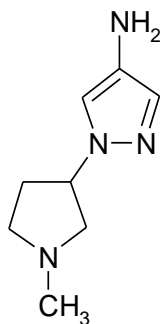
Розчин 2,6-дихлорпурину (4,0 г, 21 ммоль) в ДМФА (100 мл) охолоджували до 0 °С. Додавали NaN (1,69 г, 42,3 ммоль, 60 % дисперсія в мінеральній олії) і суміш перемішували при кт протягом 30 хв. Реакцію знову охолоджували до 0 °С і додавали SEM-Cl (5,29 г, 31,7 ммоль). Реакцію перемішували при кт протягом 1 г і РХМС показала повне використання вихідного матеріалу. Повільно додавали воду і суміш екстрагували EtOAc (три рази). Об'єднані органічні розчини промивали водою (три рази) і розсол, сушили над Mg₂SO₄ і фільтрували. Фільтрат концентрували і неочищений матеріал очищали флеш хроматографією на колонці Biotage 40M; елюювали 0 % – 20 % EtOAc/гептан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,82 г, 57 % вихід) як блідо-жовту олію. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 8,26 (с, 1 H) 5,64 (с, 2 H) 3,61-3,67 (м, 2 H) 0,92-1,00 (м, 2 H) -0,01 (с, 9 H).

Стадія 2: Одержання N-{3-[(2-хлор-9-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-9H-пурин-6-іл)окси]феніл}проп-2-енаміду



До розчину 2,6-дихлор-9-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-9Н-пурину (1,78 г, 5,58 ммоль) і N-(3-гідроксифеніл)проп-2-енаміду (1,00 г, 6,13 ммоль) в ДМФА (28 мл) додавали K_2CO_3 (2,34 г, 16,7 ммоль). Реакцію нагрівали при 60 °С протягом 30 хв і РХМС показала використання вихідного матеріалу. Суміш охолоджували до кт і розділяли між водою і EtOAc. Шари розділяли і водний шар двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні розчини промивали водою (три рази) і розсоллом, сушили над Mg_2SO_4 і фільтрували. Фільтрат концентрували і неочищений матеріал очищали флеш хроматографією на колонці Biotage 40M; продукт елюювали 0 % – 40 % EtOAc/гептан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,10 г, 85 % вихід) як білу тверду речовину. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.ч. 10,35 (с, 1 H) 8,69 (с, 1 H) 7,74 (т, $J=2,02$ Гц, 1 H) 7,50-7,56 (м, 1 H) 7,41-7,48 (м, 1 H) 7,05 (ddd, $J=7,96, 2,27, 0,88$ Гц, 1 H) 6,39-6,50 (м, 1 H) 6,22-6,32 (м, 1 H) 5,75-5,81 (м, 1 H) 5,62 (с, 2 H) 3,57-3,66 (м, 2 H) 0,84-0,91 (м, 2 H) -0,05 (с, 9 H). m/z (XIAT+) для $C_{20}H_{24}ClN_5O_3Si$ 446,00 (M+H) $^+$.

Стадія 3: Одержання 1-(1-метилпіролідин-3-іл)-1Н-піразол-4-аміну

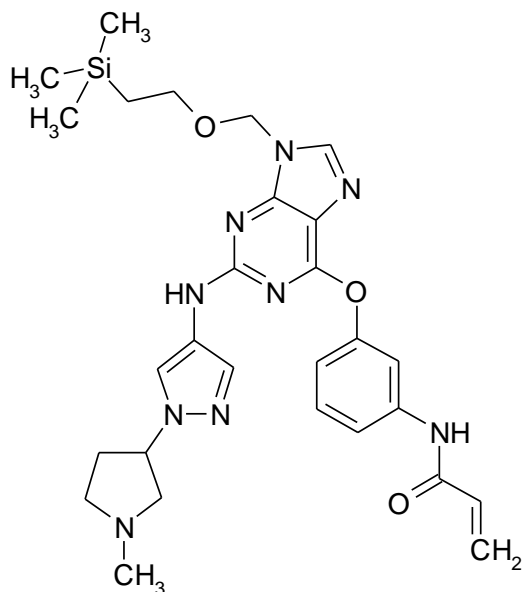


Реакційну колбу, що містить суспензію ЛАН (499 мг, 13,2 ммоль) в ТГФ (22 мл) вакуумували і наповнювали азотом три рази. Краплями додавали розчин трет-бутил 3-(4-аміно-1Н-піразол-1-іл)піролідин-1-карбоксилату (830 мг, 3,3 ммоль) в ТГФ (11 мл) через воронку і реакційну суміш перемішували при кт під азотом протягом ночі. Реакцію гасили послідовно водою (1 мл), 1N NaOH (1 мл) і водою (3 мл), одержуючи суспензію. Осад відфільтровували і промивали етилацетатом. Об'єднані фільтрати розводили малою кількістю води і переносили в розділювальну воронку. Шари розділяли і водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні шари об'єднували і концентрували, одержуючи неочищений матеріал (137 мг). Для виділення продукту з водного шару, водні екстракти ліофілізували, одержуючи твердий залишок. Його суспендували в EtOAc і фільтрували. Фільтрат упарювали, одержуючи додатковий неочищений матеріал (287 мг). Об'єднаний неочищений матеріал очищали флеш хроматографією на Biotage (25S колонка, , що елюювали 7 N NH_3 /MeOH в DCM (1 % – 4 %)), одержуючи вказану в заголовку сполуку (279 мг, 51 % вихід). m/z (XIAT+) для $C_8H_{14}N_4$ 167,2 (M+H) $^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.ч. 1,89-2,00 (м, 1 H) 2,20-2,31 (м, 1 H) 2,26 (с, 3 H) 2,42 (тд, $J=8,40, 6,19$ Гц, 1 H)

2,60 (дд, J=9,60, 4,80 Гц, 1 H) 2,64-2,77 (м, 2 H) 3,79 (ш. с., 2 H) 4,67 (м, J=9,44, 7,23, 4,67, 4,67 Гц, 1 H) 6,87 (с, 1 H) 7,07 (с, 1 H).

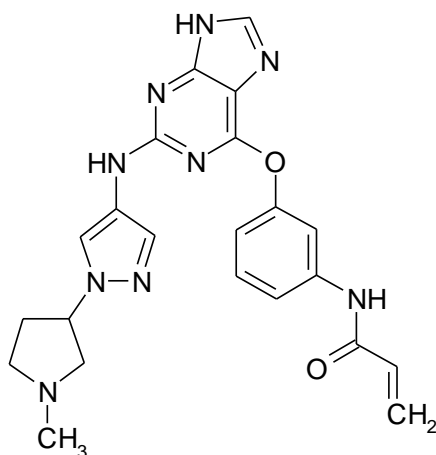
Стадія 4: Одержання N-{3-[(2-{[1-(1-метилпіролідин-3-іл)-1H-піразол-4-іл]аміно}-9-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-9H-пурин-6-іл)окси]феніл}проп-2-енаміду

5



До суміші N-{3-[(2-хлор-9-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-9H-пурин-6-іл)окси]феніл}проп-2-енаміду (210 мг, 0,471 ммоль) і 1-(1-метилпіролідин-3-іл)-1H-піразол-4-аміні (93,9 мг, 0,565 ммоль) в 1,4-діоксані (7,85 мл) додавали Pd₂(dba)₃ (43,0 мг, 10 моль%), Xantphos (27,2 мг, 10 моль%) і карбонат цезію (460 мг, 1,41 ммоль). Реакційну пляшку закривали, потім вакуумували і наповнювали азотом три рази. Суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню при 140 °C протягом 1 г при нормальній абсорбції. Після охолодження до кт реакцію розводили EtOAc і фільтрували через скляний фільтр. Фільтрат концентрували і сушили, одержуючи вказану в заголовку сполуку, яку далі використовували без додаткового очищення, маючи кількісний вихід. m/z (XIAT+) для C₂₈H₃₇N₉O₃Si 576,20 (M+H)⁺.

Стадія 5: Одержання N-{3-[(2-{[1-(1-метилпіролідин-3-іл)-1H-піразол-4-іл]аміно}-9H-пурин-6-іл)окси]феніл}проп-2-енаміду



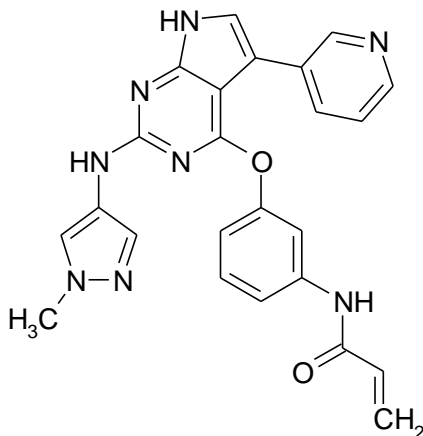
20

До суміші N-{3-[(2-{[1-(1-метилпіролідин-3-іл)-1H-піразол-4-іл]аміно}-9-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-9H-пурин-6-іл)окси]феніл}проп-2-енаміду (271 мг, 0,471 ммоль) в DCM (5,89 мл) додавали TFA (1,81 мл, 23,6 ммоль). Одержаний розчин перемішували при кт протягом ночі, потім концентрували і сушили у вакуумі. Одержаний залишок переносили у воду і нейтралізували NaHCO₃, одержуючи слабо клейку суспензію. Тверду речовину відфільтровували, промивали водою, сушили і збирали, одержуючи неочищений продукт, що очищали CPX, одержуючи вказану в заголовку сполуку (21 мг, 10 % вихід) як ліофілізовану

25

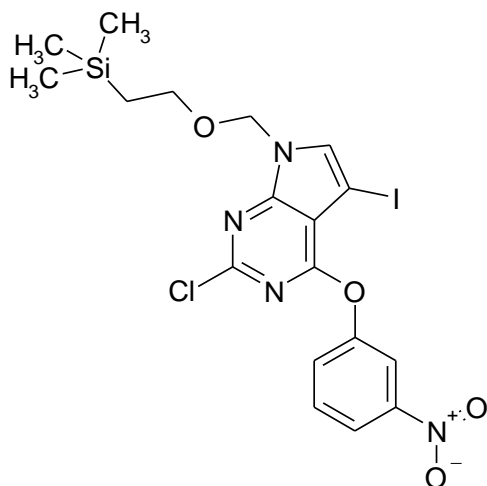
тверду речовину. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 12,80 (ш. с., 1 H) 10,37 (ш. с., 1 H) 9,20 (ш. с., 1 H) 8,01-8,11 (м, 1 H) 7,61-7,78 (м, 1 H) 7,48 (ш. с., 1 H) 7,37 (д, $J=6,32$ Гц, 1 H) 7,03 (д, $J=7,33$ Гц, 2 H) 6,36-6,59 (м, 1 H) 6,20-6,34 (м, 1 H) 5,77 (дд, $J=10,23, 1,89$ Гц, 1 H) 4,57 (ш. с., 1 H) 3,99-4,27 (м, 1 H) 3,65-3,94 (м, 3 H) 3,00 (ш. с., 2 H) 2,79 (м, $J=15,66$ Гц, 1 H) 2,00 (ш. с., 1 H) 1,23 (с, 1 H). m/z (ХІАТ+) для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_9\text{O}_2$ 446,05 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Приклад 8 (Схема D): Одержання N-[3-({2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-5-(піридин-3-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)феніл]проп-2-енаміду



10

Стадія 1: Одержання 2-хлор-5-йод-4-(3-нітрофенокси)-7-{{2 (триметилсиліл)етокси}метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідину

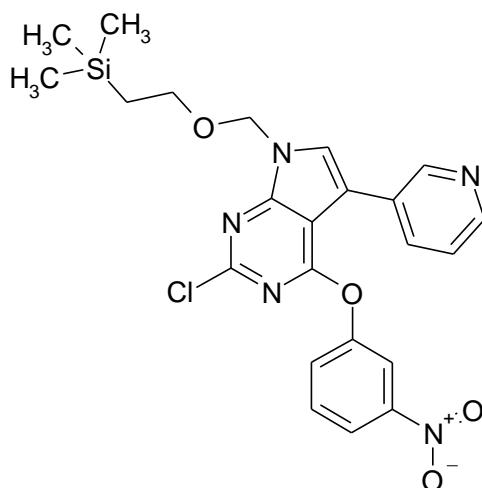


15

До реакційної пляшечки додавали 2,4-дихлор-5-йод-7-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин (3,50 г, 7,9 ммоль), як одержано в Прикладі 5, стадія 1, 3-нітрофенол (1,1 г, 7,9 ммоль), ДМФА (26 мл) і K_2CO_3 (2,18 г, 16 ммоль, 2 моль ек). Реакційну суміш перемішували і нагрівали до 60 °С (блок-температура) 1 г. Леткі речовини видаляли і додавали воду (30 мл). Додавали етилацетат (120 мл) і органічний шар відокремлювали, промивали водою (20 мл), розсолем (20 мл), сушили над Na_2SO_4 і упарювали, одержуючи неочищений продукт (ТШХ: R_f 0,6 (основний) і 0,4 (неосновний) в 20 % етилацетат-80 % гептан). Продукт очищали на діоксиді кремнію, одержуючи світло-жовту олію, яка тверділа у світло-жовту тверду речовину (3,65 г, 85 % вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 8,28-8,31 (м, 1 H) 8,26 (д, $J=8,06$ Гц, 1 H) 8,02 (с, 1 H) 7,90-7,94 (м, 1 H) 7,83-7,89 (м, 1 H) 5,60 (с, 2 H) 3,53-3,67 (м, 2 H) 0,84-0,99 (м, 2 H) 0,00 (с, 9 H). m/z (ХІАТ+) для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClIN}_4\text{O}_4\text{Si}$ 547,0($\text{M}+\text{H}$)⁺.

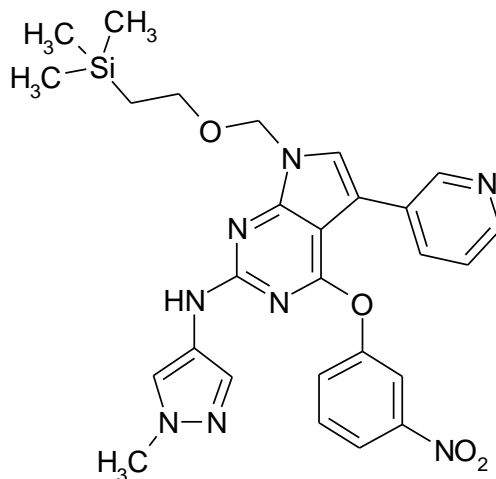
25

Стадія 2: Одержання 2-хлор-4-(3-нітрофенокси)-5-(піридин-3-іл)-7-{{2 (триметилсиліл)етокси}метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідину



До пляшечки додавали 2-хлор-5-йод-4-(3-нітрофенокси)-7-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин (333,7 мг, 0,61 ммоль), піридин-3-ілборонову кислоту (79 мг, 0,64 ммоль, 1,05 моль ек), 1,4-діоксан (4 мл), воду (1 мл), Na_2CO_3 (78 мг, 0,73 ммоль, 1,2 моль ек) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (21 мг, 0,05 моль ек). Реакційну пляшечку закривали, перемішували при кт протягом 1 г і потім нагрівали при 60 °С (блок-температура) протягом 2 днів (примітка: протікання реакції контролювали РХМС після декількох годин і додавали ще піридин-3-ілборонову кислоту, якщо необхідно). Реакцію розводили етилацетатом (100 мл) і водою (20 мл) і органічний шар відокремлювали, промивали водою (20 мл) і розсолем (20 мл), сушили над Na_2SO_4 і упарювали, одержуючи неочищений продукт (ТШХ: R_f 0,3 в 50 % етилацетат-50 % гептан). Неочищений продукт очищали на силікагелі, одержуючи вказану в заголовку сполуку як світло-жовту тверду речовину (266 мг, 88 % вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 9,01 (д, $J=2,01$ Гц, 1 Н) 8,54 (дд, $J=4,78, 1,51$ Гц, 1 Н) 8,38 (т, $J=2,14$ Гц, 1 Н) 8,23 (дд, $J=8,06, 2,01$ Гц, 2 Н) 8,15 (с, 1 Н) 7,86-7,93 (м, 1 Н) 7,77-7,85 (м, 1 Н) 7,50 (дд, $J=7,93, 4,66$ Гц, 1 Н) 5,68 (с, 2 Н) 3,58-3,74 (м, 2 Н) 0,83-1,02 (м, 2 Н) 0,00 (с, 9 Н). m/z (ХІАТ+) для $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{Si}$ 498,0 ($M+H$) $^+$.

Стадія 3: Одержання N-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-(3-нітрофенокси)-5-(піридин-3-іл)-7-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-аміну



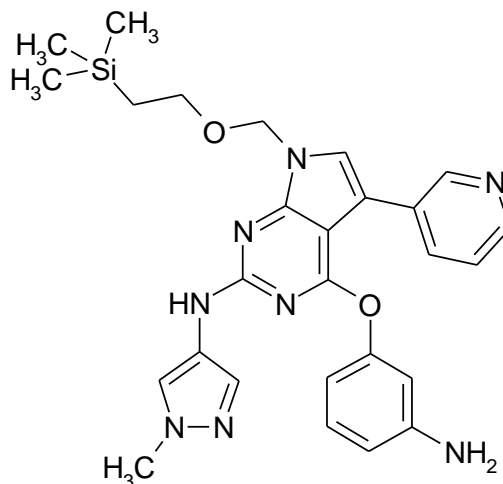
20

До пляшечки для мікрохвильовки додавали 2-хлор-4-(3-нітрофенокси)-5-(піридин-3-іл)-7-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин (130 мг, 0,26 ммоль), 1-метил-1Н-піразол-4-амін (28 мг, 0,29 ммоль, 1,1 моль ек), 1,4-діоксан (5 мл), Cs_2CO_3 (са. 170 мг), Xantphos (16 мг) і $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24 мг). Реакційну колбу промивали азотом, закривали, перемішували і нагрівали до 140 °С використовуючи мікрохвильову з високим рівнем абсорбції протягом 45 хв. Реакцію розводили EtOAc (120 мл) і водою (20 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали водою (20 мл) і розсолем (10 мл), сушили над Na_2SO_4 і упарювали, одержуючи неочищений продукт (ТШХ: R_f 0,2 в 100 % етилацетат). Неочищений продукт очищали на діоксиді кремнію, одержуючи вказану в заголовку сполуку як зелену гуму (290 мг, 100 % вихід).

30

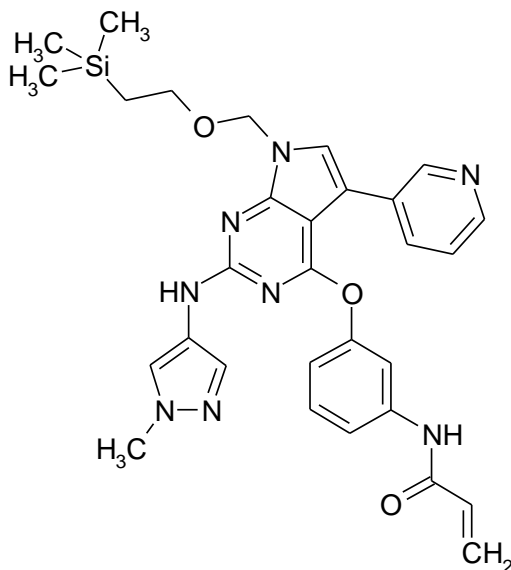
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.ч. 8,99 (с, 1 H) 8,48 (д, $J=3,78$ Гц, 1 H) 8,18-8,32 (м, 3 H) 7,71-7,81 (м, 2 H) 7,48-7,55 (м, 2 H) 5,70 (с, 2 H) 3,77-3,87 (м, 2 H) 3,70-3,77 (м, 3 H) 0,94-1,06 (м, 2 H) 0,00 (с, 9 H). m/z (ХІАТ+) для $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_4\text{Si}$ 559,1 (M+H) $^+$.

Стадія 4: Одержання 4-(3-амінофенокси)-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-5-(піридин-3-іл)-7-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-аміну



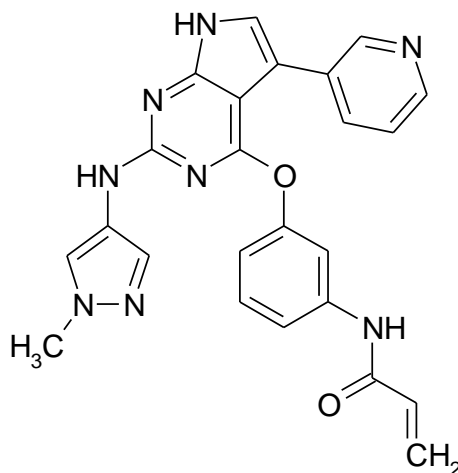
До розчину N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-4-(3-нітрофенокси)-5-(піридин-3-іл)-7-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-аміну (290 мг, са. 0,52 ммоль) в EtOAc (20 мл) додавали воду (5 мл), хлорид амонію (139 мг, 2,6 ммоль, 5 моль ек) і цинковий пил (170 мг, 2,6 ммоль, 5 моль ек). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 16 г. Реакційну суміш фільтрували через целіт. Фільтрат розводили EtOAc (100 мл) і насиченим водним NaHCO_3 (15 мл). Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням через Целіт. Органічний шар фільтрату відокремлювали, промивали розсолем (10 мл), сушили над Na_2SO_4 і упарювали, одержуючи залишок (195 мг), що потім розчиняли в метанолі і обробляли SCX смолою (2 г), промивали метанолом. Продукт елюювали аміаком в метанолі (3,5 N). Леткі речовини видаляли, одержуючи вказану в заголовку сполуку як світло-зелену гуму (227 мг, 83 % вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.ч. 8,94 (д, $J=1,51$ Гц, 1 H) 8,39 (дд, $J=5,04, 1,51$ Гц, 1 H) 8,20 (д, $J=8,06$ Гц, 1 H) 7,43 (дд, $J=7,93, 4,91$ Гц, 1 H) 7,38 (с, 1 H) 7,18 (т, $J=7,93$ Гц, 1 H) 6,67 (д, $J=7,30$ Гц, 1 H) 6,58 (т, $J=2,01$ Гц, 1 H) 6,51 (дд, $J=8,06, 1,51$ Гц, 1 H) 5,57 (с, 2 H) 3,70 (ш. с., 2 H) 3,60-3,68 (м, 3 H) 0,92 (т, $J=8,06$ Гц, 2 H) -0,06 (с, 9 H). m/z (ХІАТ+) для $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}_2\text{Si}$ 529,1 (M+H) $^+$.

Стадія 5: Одержання N-{3-[(2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-5-(піридин-3-іл)-7-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]феніл}проп-2-енаміду



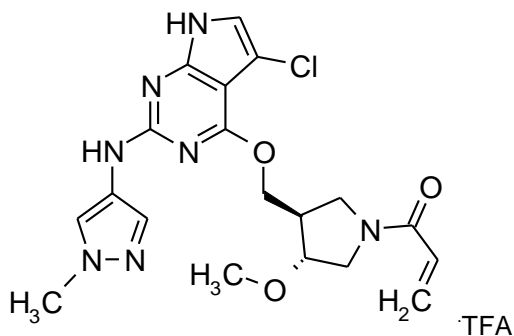
До розчину 4-(3-амінофенокси)-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-5-(піридин-3-іл)-7-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-аміну (227 мг, 0,43 ммоль) в DCM (10 мл) додавали акролілхлорид (35 мкл, 0,43 ммоль, 1 моль ек) і перемішували при кт протягом 1 г. Додавали насичений водний NaHCO_3 (20 мл) і леткі речовини видаляли, одержуючи світло-жовту тверду речовину. Додавали воду (30 мл) і одержаний залишок збирали фільтруванням, промивали водою і сушили, одержуючи неочищену вказану в заголовку сполуку як світло-жовту тверду речовину (ТШХ, Rf 0,3 в 100 % етилацетаті). Неочищений матеріал очищали на діоксиді кремнію, одержуючи вказану в заголовку сполуку (123 мг, 49 % вихід) як безбарвну гуму. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.ч. 8,93 (д, $J=1,77$ Гц, 1 H) 8,38 (дд, $J=5,05, 1,52$ Гц, 1 H) 8,19 (дт, $J=8,08, 1,77$ Гц, 1 H) 7,65 (т, $J=1,89$ Гц, 1 H) 7,61 (ш. с., 0 H) 7,42 (дд, $J=8,08, 4,29$ Гц, 2 H) 7,39 (с, 1 H) 7,17-7,37 (м, 1 H) 7,00 (дд, $J=7,96, 1,14$ Гц, 1 H) 6,30-6,48 (м, 2H) 5,72-5,81 (м, 1 H) 5,56 (ш. с., 2 H) 3,65 (т, $J=7,96$ Гц, 5 H) 0,92 (т, $J=7,96$ Гц, 2 H) -0,07 (с, 9 H). m/z (XIAТ+) для $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_3\text{Si}$ 583,1 (M+H) $^+$.

Стадія 6: Одержання N-[3-{{2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-5-(піридин-3-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси}феніл]проп-2-енаміду

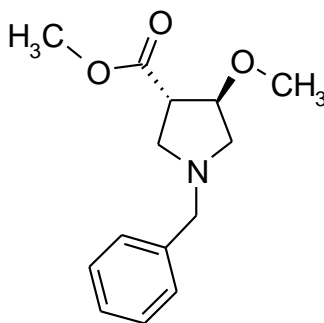


До розчину N-[3-{{2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-5-(піридин-3-іл)-7-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси}феніл]проп-2-енаміду (123 мг, 0,21 ммоль) в DCM (10 мл) додавали TFA (0,6 мл). Реакційний розчин перемішували при кт протягом 3 г. Леткі речовини видаляли, одержуючи залишок. До залишку додавали етанол (20 мл), воду (2 мл) і K_2CO_3 (142 мг) і реакційну суміш перемішували при кт протягом 1 г. Леткі речовини видаляли і додавали воду (10 мл). Одержану тверду речовину збирали фільтруванням, промивали водою (10 мл) і сушили, одержуючи вказаний в заголовку продукт (92,8 мг, 100 % вихід) як білу тверду речовину. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.ч. 11,80 (ш. с., 1 H) 10,32 (ш. с., 1 H) 8,99-9,14 (м, 1 H) 8,95 (д, $J=1,51$ Гц, 1 H) 8,41 (дд, $J=4,78, 1,51$ Гц, 1 H) 8,12 (д, $J=7,55$ Гц, 1 H) 7,64 (ш. с., 2 H) 7,47 (с, 2 H) 7,39 (дд, $J=7,93, 4,91$ Гц, 1 H) 7,21 (ш. с., 1 H) 7,04 (ш. с., 1 H) 6,34-6,48 (м, 1 H) 6,19-6,31 (м, 1 H) 5,70-5,82 (м, 1 H) 3,58 (ш. с., 3 H). m/z (XIAТ+) для $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}_2$ 453,0 (M+H) $^+$.

Приклад 9 (Схема F): Одержання 1-{{(3R, 4R)-3-[5-хлор-2-(1-метил-1H-піразол-4-іламіно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-ілоксиметил]-4-метокси-піролідин-1-іл}пропенону трифторацетату



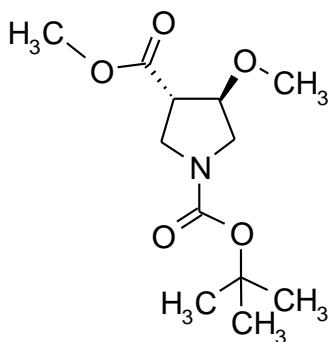
Стадія 1: Одержання (3S, 4R)-1-бензил-4-метокси-піролідін-3-карбонової кислоти метилового естеру



5

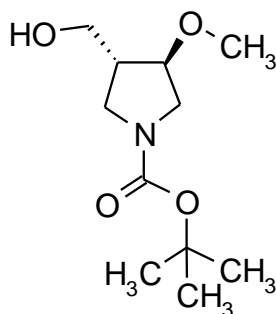
До розчину (E)-3-метокси-акрилової кислоти метилового естеру (50 г, 430,6 ммоль) в 2-Ме-ТГФ (600 мл) і TFA (6,7 мл) при 0 °С краплями додавали N-(метоксиметил)-N-(триметилсилілметил)-бензиламін (204 г, 2 ек). Після додавання, реакцію залишали нагріватись до кт і перемішували 2 г. Реакцію переносили в розділювальну воронку і промивали нас. NaHCO₃, нас. NaCl, потім сушили над Na₂SO₄ і розчинник видаляли, одержуючи неочищений рацемічний продукт як жовту олію, що очищали на SiO₂ (10 % – 35 % EtOAc/гептан), одержуючи рацемічний транс продукт як жовту олію (82,7 г). Енантіомерне розділення за допомогою хіральної-CPX (колонка Chiralpak AD-H 4,6 × 250 мм 4 % MeOH м/0,1 % діетиламіну, 140 бар, 3,0 мл/хв), давало бажаний окремий ізомерний продукт, що відповідав при порівнянні відомому стандарту (34 г, 31,7 % вихід). Питоме обертання $[\alpha]_D^{27} = +23,8^\circ$ (C=1,3, MeOH). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 2,55-2,63 (м, 2 H) 2,69 (дд, J=9,95, 6,42 Гц, 1 H) 2,82-2,88 (м, 1 H) 2,90-2,96 (м, 1 H) 3,23 (с, 3 H) 3,51-3,63 (м, 2 H) 3,66 (с, 3 H) 4,07-4,12 (м, 1 H) 7,22-7,39 (м, 5 H). m/z (XIAТ+) для (C₁₄H₁₉NO₃) 250,0 (M+H)⁺.

Стадія 2: Одержання (3S, 4R)-4-метокси-піролідін-1,3-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового естеру 3-метилового естеру



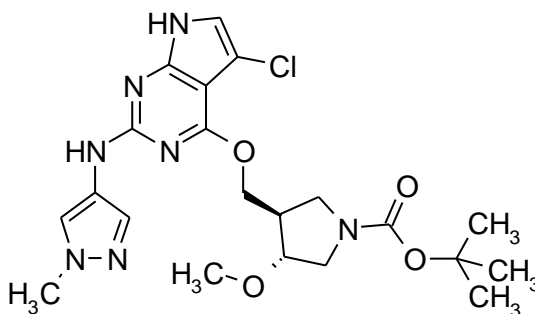
Розчин (3S, 4R)-1-бензил-4-метокси-піролідін-3-карбонової кислоти метилового естеру (35 г, 140,4 ммоль) в етанолі (500 мл) промивали азотом і потім додавали Pd(OH)₂ (2 г, 0,1 ек) і суміш перемішували протягом ночі в атмосфері водню приблизно при 15 псі (кілька з воднем). Реакцію потім фільтрували через целіт і до одержаного фільтрату повільно при перемішуванні додавали ди-трет-бутилдикарбонат (30,9 г, 1 ек). Через одну годину реакцію концентрували і неочищений матеріал очищали через коротку колонку з діоксидом кремнію, що елюювали 10 % EtOAc/гептан 2 об'єми, потім 1:1 EtOAc/гептан до повного елювання продукту. Фракції продукту об'єднували і концентрували, одержуючи вказану в заголовку сполуку як прозору олію, (35,81 г, 98 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,39 (с, 9 H) 3,17 (ш. с., 1 H) 3,23-3,28 (м, 4 H) 3,35-3,53 (м, 3 H) 3,65 (с, 3 H) 4,06 (д, J=4,78 Гц, 1 H). m/z (XIAТ+) для продукт мінус Вос (C₇H₁₃NO₃) 160,1 (M+H)⁺. Питоме обертання: $[\alpha]_D = -12,5^\circ$ (C=0,87, MeOH).

Стадія 3: Одержання (3R, 4R)-3-гідроксиметил-4-метокси-піролідін-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру



Боргідрид літію (12,7 г, 4 ек) додавали порціями до розчину (3S, 4R)-4-метокси-піролідін-1,3-
 5 дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового естеру 3-метилового естеру (35,81 г, 138,1 ммоль) в
 ТГФ (600 мл), потім реакцію нагрівали до 60 °С протягом 4 г. Реакцію гасили водою при 0 °С і
 екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали нас. NaCl і сушили над Na₂SO₄. Розчинник
 видаляли і залишок очищали через шар SiO₂ (3:1 EtOAc/гептан), одержуючи вказану в заголовку
 10 сполуку як прозору олію (29,35 г, 92 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,46 (с, 9
 Н) 2,37-2,47 (м, 1 Н) 3,19 (дд, J=11,08, 5,29 Гц, 1 Н) 3,33 (д, J=4,03 Гц, 4 Н) 3,50-3,66 (м, 4Н) 3,77-
 3,83 (м, 1 Н). m/z (XIAТ+) для продукту мінус Вос (C₆H₁₃NO₂) 132,2 (M+H)⁺. Питоме обертання:
 [α]_D²⁰ = +9,3 ° (C=0,86, MeOH).

Стадія 4: Одержання (3R, 4R)-3-[5-хлор-2-(1-метил-1H-піразол-4-іламіно)-7H-піроло[2,3-
 d]піримідин-4-ілоксиметил]-4-метокси-піролідін-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру



Спосіб А: (використовуючи мікрохвильове нагрівання)

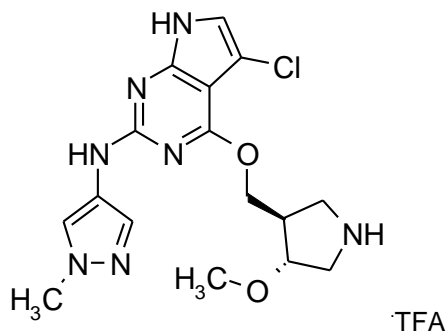
До розчину 2,4,5-трихлор-7H-піроло[2,3-d]піримідину (904 мг, 4,1 ммоль) і (3R, 4R)-3-
 15 гідроксиметил-4-метокси-піролідін-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (940 мг, 4,1
 ммоль) в 1,4-діоксані (15 мл) в пробірці для мікрохвильовки додавали трет-пентоксид калію
 (25 % м/м в толуолі, 1,6 мл, 3,5 ммоль). Одержаний розчин перемішували при кімнатній
 температурі протягом 15 хв. РХМС показала кількісне утворення (3R, 4R)-3-(2,5-дихлор-7H-
 20 піроло[2,3-d]піримідин-4-ілоксиметил)-4-метокси-піролідін-1-карбонової кислоти трет-
 бутилового естеру. До цього одержаного реакційного розчину додавали 1-метил-1H-піразол-4-
 іламін (474 мг, 4,9 ммоль) і t-BuXPhos Palladacycle (110 мг, 0,04 моль ек). Реакційну суміш
 перемішували і нагрівали до 100 °С використовуючи мікрохвильовку з нормальним рівнем
 абсорбції протягом 45 хв. Реакційну суміш фільтрували через целіт і фільтрат упарювали,
 одержуючи темний залишок. Неочищений матеріал очищали флеш хроматографією, що
 елюювали градієнтом 0 % – 100 % EtOAc в гептанах, одержуючи вказану в заголовку сполуку
 30 (1,78 г, 76 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 11,50 (ш. с., 1 Н) 9,06 (с, 1 Н) 7,85 (с, 1 Н)
 7,52 (с, 1 Н) 7,05 (д, J=2,27 Гц, 1 Н) 4,30-4,53 (м, 2 Н) 3,86-3,96 (м, 1 Н) 3,80 (с, 3 Н) 3,55-3,68 (м,
 1 Н) 3,43-3,53 (м, 1 Н) 3,24-3,31 (м, 3 Н) 2,71 (ш. с., 1 Н) 1,39 (ш. с., 9 Н). m/z (XIAТ+) для продукт
 мінус Вос; C₁₆H₂₀ClN₇O₂ 378,1 (M+H)⁺ з основним ізотопом Cl.

Спосіб В: використовуючи термічне нагрівання

До розчину 2,4,5-трихлор-7H-піроло[2,3-d]піримідину (9,28 г, 41,7 ммоль) і (3R, 4R)-3-
 35 гідроксиметил-4-метокси-піролідін-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (9,65 г, 41,7
 ммоль) в 1,4-діоксані (100 мл) в круглодонній колбі додавали трет-пентоксид калію (25 % м/м в
 толуолі, 80 мл, 167 ммоль). Одержаний реакційний розчин перемішували при кімнатній
 температурі протягом 30 хв. РХМС показала кількісне утворення (3R, 4R)-3-(2,5-дихлор-7H-
 40 піроло[2,3-d]піримідин-4-ілоксиметил)-4-метокси-піролідін-1-карбонової кислоти трет-
 бутилового естеру. До одержаного реакційного розчину додавали 1-метил-1H-піразол-4-іламін

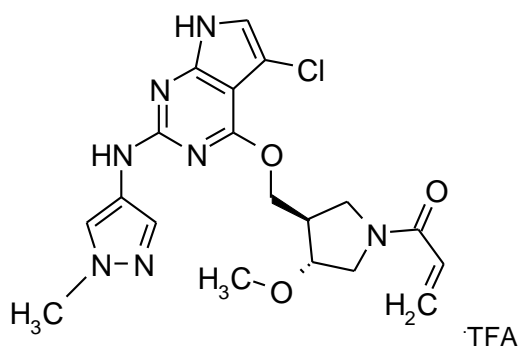
(4,86 г, 50,1 ммоль) і t-BuXPhos Palladacycle (1,1 г, 1,67 ммоль, 0,04 моль ек). Реакційну суміш перемішували і нагрівали до 90 °С на бані з льодом протягом 1 г. Реакційну суміш потім фільтрували через целіт і фільтрат упарювали, видаляючи леткі речовини, одержуючи темну гуму, що потім розчиняли в етилацетаті (300 мл) і фільтрували через шар силікагелю. Фільтрат упарювали і залишок очищали флеш хроматографією, що елюювали градієнтом 0 % – 100 % EtOAc в гептанах, одержуючи вказану в заголовку сполуку (12,4 г, 62 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 11,51 (ш. с., 1 H) 9,07 (с, 1 H) 7,86 (с, 1 H) 7,52 (с, 1 H) 7,06 (д, J=2,20 Гц, 1 H) 4,31-4,54 (м, 2 H) 3,92 (ш. с., 1 H) 3,80 (с, 3 H) 3,55-3,68 (м, 1 H) 3,44-3,55 (м, 1 H) 3,30 (д, J=18,34 Гц, 3 H) 2,72 (ш. с., 1 H) 1,39 (ш. с., 9 H). m/z (XIAТ+) для C₂₁H₂₈ClN₇O₄ 378,2 (M+H)⁺ з основним ізоотопом Cl.

Стадія 5: Одержання [5-хлор-4-((3R, 4R)-4-метокси-піролідін-3-ілметокси)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл]-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-аміну трифторацетату



До розчину (3R, 4R)-3-[5-хлор-2-(1-метил-1H-піразол-4-іламіно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-ілоксиметил]-4-метокси-піролідін-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (12,40 г, 26 ммоль) в DCM (60 мл) при 0 °С додавали TFA (10,1 мл, 208 ммоль) і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 г. Леткі речовини видаляли і до залишку додавали етиловий етер (150 мл). Одержану суспензію перемішували протягом 2 г і потім фільтрували, одержуючи світло-рожеву тверду речовину. Її промивали етиловим етером (30 мл) і сушили, одержуючи вказану в заголовку сполуку (15,69 г, кількісно) як TFA сіль. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 11,56 (ш. с., 1 H) 9,09 (с, 3 H) 7,85 (с, 1 H) 7,54 (с, 1 H) 7,09 (д, J=2,32 Гц, 1 H) 4,48 (д, J=6,48 Гц, 2 H) 4,11 (ш. с., 1 H) 3,81 (с, 3 H) 3,46-3,60 (м, 1 H) 3,35-3,45 (м, 2 H) 3,32 (с, 3 H) 3,15 (дк, J=12,01, 6,02 Гц, 1 H) 2,88 (м, J=6,42, 6,42 Гц, 1 H). m/z (XIAТ+) для основної молекули C₁₆H₂₀ClN₇O₂ 378,2 (M+H)⁺ з основним ізоотопом Cl.

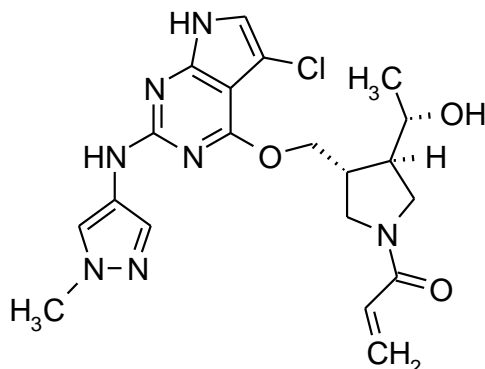
Стадія 6: Одержання 1-((3R, 4R)-3-[5-хлор-2-(1-метил-1H-піразол-4-іламіно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-ілоксиметил]-4-метокси-піролідін-1-іл)пропенону трифторацетату



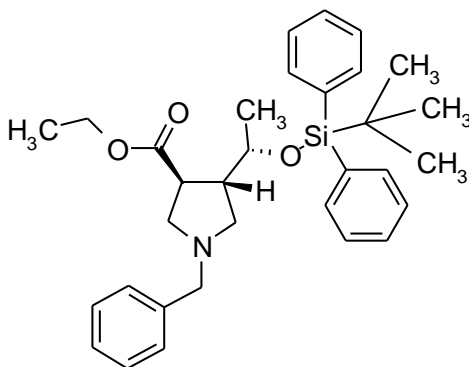
Суміш [5-хлор-4-((3R, 4R)-4-метокси-піролідін-3-ілметокси)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл]-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-аміну (15,0 г (2 TFA сіль)), 24,7 ммоль), етилацетату (200 мл) і насиченого водного NaHCO₃ (100 мл) перемішували при 0 °С протягом 10 хв. Краплями додавали акрилоїлхлорид (2,3 мл, 29 ммоль, 1,1 моль ек) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Додавали етилацетат (150 мл) і органічний шар відокремлювали. Водний шар екстрагували етилацетатом (150 мл) і об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і упарювали, одержуючи тверду речовину, що очищали CPX (колонка ZymorSPHER NAP 5 мкм 21,2 × 150 мм, що елюювали 35 % EtOH в CO₂ при 120 бар, потік 64 мл/хв), одержуючи вказану в заголовку сполуку як майже-білу тверду речовину (8,3 г, 78 %

вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 11,51 (с, 1 H) 9,07 (с, 1 H) 7,86 (с, 1 H) 7,52 (с, 1 H) 7,05 (с, 1 H) 6,59 (ддд, $J=16,75, 10,27, 1,34$ Гц, 1 H) 6,14 (дд, $J=16,75, 2,32$ Гц, 1 H) 5,68 (дт, $J=10,27, 2,32$ Гц, 1 H) 4,44 (д, $J=6,24$ Гц, 2 H) 3,82-4,09 (м, 2 H) 3,80 (с, 3 H) 3,57-3,76 (м, 2 H) 3,47-3,54 (м, 1 H) 3,31 (д, $J=4,65$ Гц, 3 H) 2,67-2,92 (м, 1 H). m/z (ХІАТ+) для основної молекули $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_7\text{O}_3$ 431,9 (M+H) $^+$ з основним ізотопом Cl.

Приклад 10 (Схема Н): Одержання 1-((3R, 4R)-3-((5-хлор-2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]-4-((1S)-1-гідроксиетил)піролідин-1-іл)проп-2-ен-1-ону

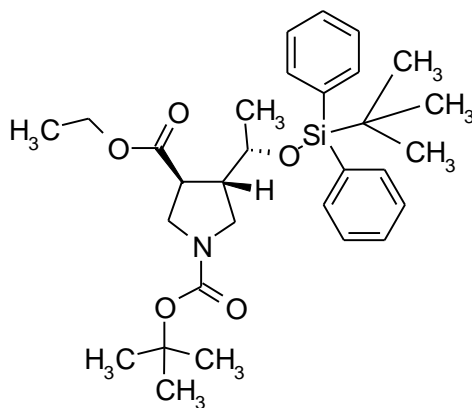


Стадія 1: Одержання (3,4-транс)-1-бензил-4-((S)-1-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-етил)-піролідин-3-карбонової кислоти етилового естеру



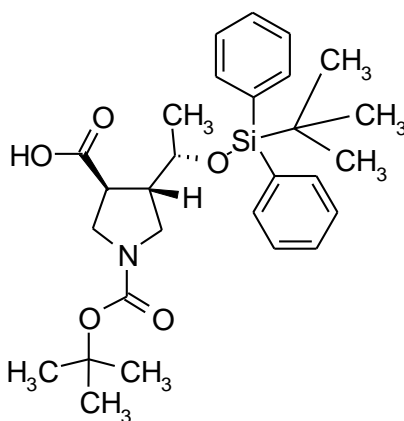
До розчину (E)-(S)-4-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-пент-2-енової кислоти етилового естеру (дивіться, Org. Lett., 7 (11), 2266, 27,79 г, 73,1 ммоль) в 2-метил-тетрагідрофурані (400 мл) додавали трифтороцтову кислоту (1,14 мл, 0,2 ек) і розчин охолоджували до 0 °С. До цього розчину краплями додавали N-(метоксиметил)-N-(триметилсилілметил)бензил-амін (37,4 мл, 2 ек). Після завершення додавання, реакцію залишали нагріватись до кт і перемішували 2 г. Реакцію переносили в розділювальну воронку і промивали нас. NaHCO_3 , нас. NaCl , сушили над Na_2SO_4 і розчинник видаляли, одержуючи продукт як жовту олію, що очищали на шарі SiO_2 (1 % $\text{EtOH}/5$ % EtOAc /гептан), одержуючи вказану в заголовку сполуку як прозору олію (35,9 г), що безпосередньо переносили на наступну реакцію.

Стадія 2: Одержання (3,4-транс)-4-[[1-((S)-трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-етил]-піролідин-1,3-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового естеру 3-етилового естеру



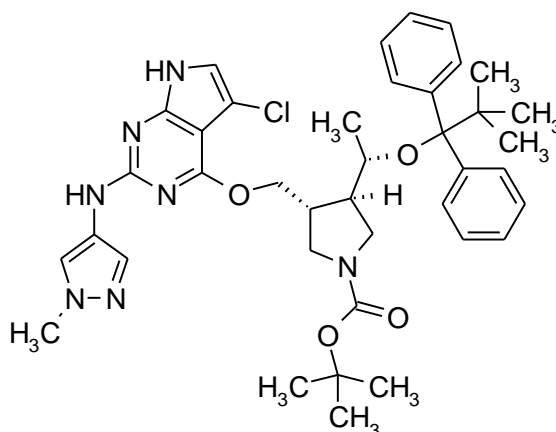
До розчину транс-1-бензил-4-[(S)-1-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-етил]-піролідін-3-карбонової кислоти етилового естеру (35,9 г, 69,6 ммоль) в EtOH (200 мл), промитого азотом, додавали Pd(OH)₂ і суміш потім поміщали в шейкер Парра при 50 °C і 50 фунтів/дюйм² H₂ на ніч. Реакцію потім фільтрували через шар Целіту і концентрували. Одержану олію очищали на SiO₂ (10 % EtOAc/гептан) і вказану в заголовку сполуку виділяли як прозору олію (14,45 г, 39 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 0,98-1,08 (м, 12 H) 1,19-1,25 (м, 3 H) 1,47 (д, J=6,80 Гц, 9 H) 2,44-2,69 (м, 1 H) 2,93-3,94 (м, 6 H) 4,05-4,17 (м, 2 H) 7,33-7,48 (м, 6 H) 7,60-7,72 (м, 4 H). m/z (XIAТ+) для продукт мінус Вос (C₂₅H₃₅NO₃Si) 426,1 (M+H)⁺.

Стадія 3: Одержання (3,4-транс)-3-[(S)-1-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-етил]-4-гідроксиметил-піролідін-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру



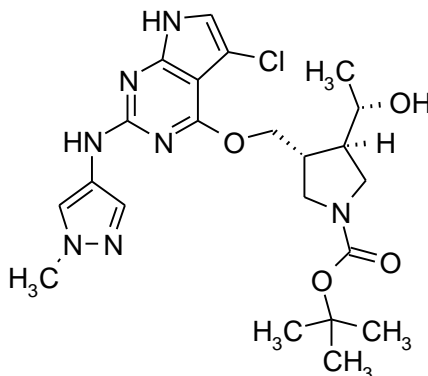
До розчину транс-4-[1-((S)-трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-етил]-піролідін-1,3-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового естеру 3-етилового естеру (14,45 г, 27,5 ммоль) в ТГФ (200 мл) порціями додавали LiBH₄ (3,15 г, 5 ек). Реакцію нагрівали до 60 °C протягом 2 г потім охолоджували до 0 °C і гасили, додаючи краплями воду. Реакцію екстрагували EtOAc і органічні розчини промивали нас. NaCl, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Одержану олію очищали на SiO₂ (1:1 EtOAc/гептан) і вказану в заголовку сполуку виділяли як прозору олію (11,6 г, 87 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,02-1,10 (м, 12 H) 1,46 (д, J=4,04 Гц, 9 H) 2,20-2,32 (м, 1 H) 2,34-2,47 (м, 1 H) 2,96-3,30 (м, 2 H) 3,38-3,60 (м, 4 H) 3,88 (дк, J=6,19, 6,02 Гц, 1 H) 3,95 (кд, J=6,27, 2,91 Гц, 1 H) 7,36-7,49 (м, 6 H) 7,66-7,72 (м, 4 H). m/z (XIAТ+) для продукт мінус Вос (C₂₃H₃₃NO₂Si) 384,1 (M+H)⁺.

Стадія 4: Одержання ((3,4-транс)-трет-бутил 3-((S)-1-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)етил)-4-(((5-хлор-2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил)піролідін-1-карбоксилату)



До розчину транс-3-[(S)-1-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-етил]-4-гідроксиметил-піролідін-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (413 мг, 0,85 ммоль) і 2,4,5-трихлор-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин (950 мг, 1 ек) в 1,4-діоксані додавали т-пентоксид калію (4 ек. 1,7 М розчин в толуолі) і реакцію перемішували 30 хв при кімнатній температурі. Додавали 1-метил-1Н-піразол-4-іламін (152 мг, 1,2 ек) і *t*-BuXPHOS Palladacycle (48 мг, 0,015 ек) і реакцію нагрівали в мікрохвильовці протягом 1 г при 140 °С. Реакцію розводили EtOAc і промивали вода, нас. NaCl і сушили над Na₂SO₄. Леткі речовини видаляли у вакуумі і залишок очищали на SiO₂ (5 % EtOH/EtOAc), одержуючи вказану в заголовку сполуку як жовту тверду речовину (575 мг, 55 % вихід). *m/z* (XIAТ+) для продукт мінус Вос (C₃₃H₃₉ClN₇O₂Si) 731,1, 733,1 (M+H)⁺.

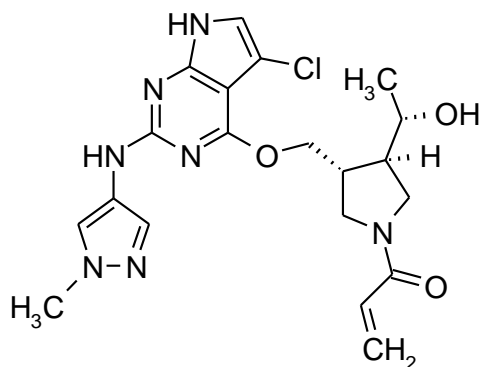
Стадія 5: Одержання (3,4-транс)-трет-бутил 3-(((5-хлор-2-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)окси)метил)-4-((S)-1-гідроксиетил)піролідін-1-карбоксилату



15

((3,4-транс)-трет-Бутил 3-((S)-1-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)етил)-4-(((5-хлор-2-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)окси)метил)піролідін-1-карбоксилат) (575 мг, 0,784 ммоль) обробляли TBAF (1 М в ТГФ 2,36 мл, 3 ек) при 50 °С до завершення видалення TBDPS, потім концентрували і залишок очищали на SiO₂ (5 % EtOH/EtOAc), одержуючи вказану в заголовку сполуку, що використовували як є на наступній стадії.

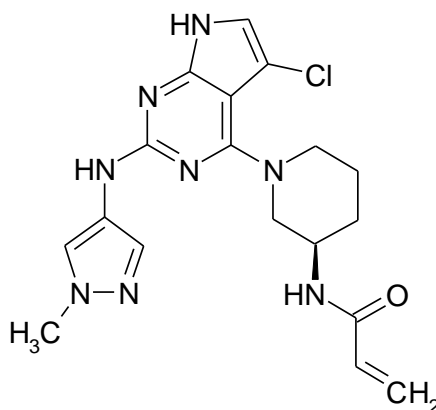
Стадія 6: Одержання 1-[(3,4-транс)-3-[5-хлор-2-(1-метил-1Н-піразол-4-іламіно)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-ілоксиметил]-4-((S)-1-гідрокси-етил)-піролідін-1-іл]-пропенону



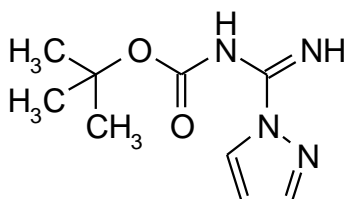
Додавання 1:1 TFA/DCM до (3,4-транс)-трет-бутил 3-(((5-хлор-2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил)-4-((S)-1-гідроксиетил)піролідин-1-карбоксилату для видалення Вос групи, давало неочищений (S)-1-(((3,4-транс)-4-(((5-хлор-2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил)піролідин-3-іл)етанол.

Леткі речовини видаляли у вакуумі і залишок потім розчиняли в ДМФА і додавали основу Хюніга (0,54 мл, 4 ек) після чого акрилоїлхлорид (64 мкл, 1,0 ек). Реакцію фільтрували і очищали хіральною СРХ (Chiralcel OD-H 4,6 × 100 мм 5 мкм колонка 20 % EtOH, 120 бар, 5,0 мл/хв), одержуючи обидва окремі діастереомери як білі тверді речовини. Пік 1: 48 мг, (13,8 %) ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.ч. 1,09 (д, J=6,10 Гц, 3 H) 2,05-2,23 (м, 1 H) 2,57-2,75 (м, 1 H) 3,17 (дд, J=12,46, 7,88 Гц, 1 H) 3,30-3,39 (м, 1 H) 3,70-3,90 (м, 7 H) 4,30-4,39 (м, 1 H) 4,94 (дд, J=8,14, 4,83 Гц, 1 H) 5,66 (дд, J=10,30, 2,16 Гц, 1 H) 6,11 (дд, J=16,66, 2,16 Гц, 1 H) 6,48-6,62 (м, 1 H) 7,01 (д, J=2,29 Гц, 1 H) 7,50 (с, 1 H) 7,87 (ш. с., 1 H) 9,05 (с, 1 H) 11,46 (ш. с., 1 H). /z (XIAТ+) для (C₂₀H₂₄ClN₇O₃) 446,1 (M+H)⁺. Пік 2: 42 мг, (12 %) ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.ч. 1,10 (дд, J=6,36, 3,56 Гц, 3 H) 2,07-2,24 (м, 1 H) 2,54-2,73 (м, 1 H) 3,28-3,45 (м, 2 H) 3,69-4,07 (м, 7 H) 4,34-4,41 (м, 1 H) 4,83-4,92 (м, 1 H) 5,62-5,70 (м, 1 H) 6,11 (ддд, J=16,78, 2,29, 2,03 Гц, 1 H) 6,49-6,63 (м, 1 H) 7,01 (с, 1 H) 7,51 (с, 1 H) 7,86 (ш. с., 1 H) 9,04 (с, 1 H) 11,47 (ш. с., 1 H). m/z (XIAТ+) для (C₂₀H₂₄ClN₇O₃) 446,1 (M+H)⁺.

Приклад 11 (Схема G): Одержання N-[(3R)-1-{5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}піперидин-3-іл]проп-2-енаміду



Стадія 1: Одержання трет-бутил (1H-піразол-1-ілкарбоноімідоїл)карбамату

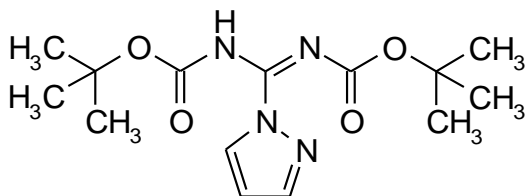


До розчину (Вос)₂О (61 г, 0,28 моль) в ТГФ (1 л) додавали DMAP (17 г, 0,14 моль) і Et₃N (42 г, 0,42 моль). Після перемішування 30 хв, додавали 1H-піразол-1-карбоксимідаміду гідрохлорид

(20 г, 0,14 моль) і суміш перемішували при 20 °С протягом 20 г. Реакцію потім концентрували у вакуумі і залишок розчиняли в EtOAc (500 мл). Розчин промивали вод. NH₄Cl (250 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок перекристалізували з EtOAc (200 мл), одержуючи вказану в заголовку сполуку (22 г, 74,8 % вихід) як білу тверду речовину, що використовували як є на наступній стадії.

5

Стадія 2: Одержання ди-трет-бутил [(Z)-1H-піразол-1-ілметиліден]біскарбамату



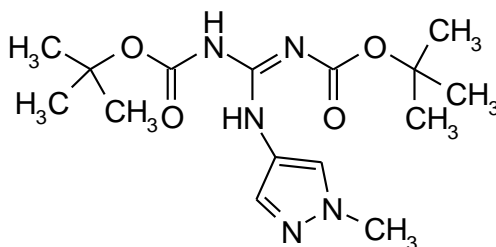
10

ТГФ (50 мл) розчин трет-бутил (1H-піразол-1-ілкарбоноїмідоїл)карбамату (17 г, 0,08 моль) додавали до ТГФ (50 мл) суспензії 60 % NaH (6,4 г, 0,16 моль) протягом 1 г підтримуючи температуру в інтервалі -5 °С ~ 0 °С. Потім додавали WO₃O (34,6 г, 0,16 моль) в ТГФ (60 мл) і суміш перемішували при 80 °С протягом 20 г. Додавали оцтову кислоту (10 мл) і перемішували 20 хв. Після видалення летких речовин, залишок розчиняли в EtOAc (200 мл) і розчин промивали вод. NaHCO₃ (100 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (17,5 г, 70 % вихід) як жовту олію. Неочищений матеріал використовували на наступній стадії.

15

Стадія 3: Одержання ди-трет-бутил {(E)-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]метиліден}біскарбамату

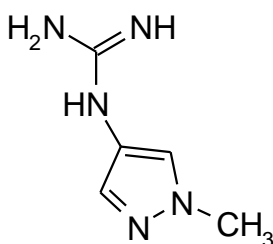
20



25

1-метил-1H-піразол-4-амін (11,7 г, 0,12 моль) додавали порціями до розчину ди-трет-бутил [(Z)-1H-піразол-1-ілметиліден]біскарбамату (17,5 г, 0,056 моль) в MeCN (100 мл). Суміш перемішували протягом 20 г, фільтрували, одержуючи вказану в заголовку сполуку (17,5 г, 91 % вихід) як неочищену тверду речовину, що використовували як є на наступній стадії.

Стадія 4: Одержання 1-(1-метил-1H-піразол-4-іл)гуанідину

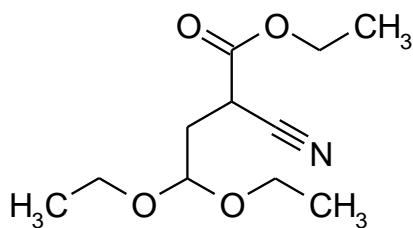


30

До розчину ди-трет-бутил {(E)-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]метиліден}біскарбамату (17,5 г, 50 ммоль) в DCM (50 мл) додавали TFA (50 мл) при 0 °С. Реакцію залишали нагріватись до кт і перемішували 20 г. Реакційну суміш концентрували до суха, одержуючи неочищену вказану в заголовку сполуку (17,5 г, кількісно) як жовту олію. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ м.ч. 7,81-7,82 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 3,89 (с, 3H).

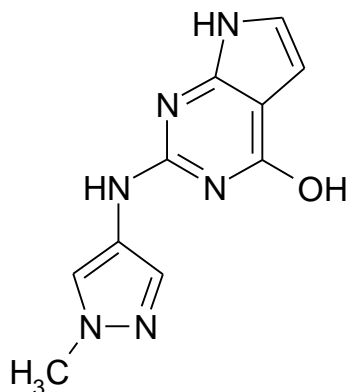
35

Стадія 5: Одержання етил 2-ціано-4,4-діетоксибутаноату



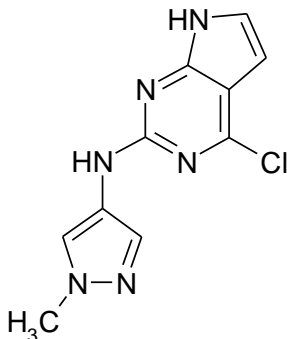
Суміш етил 2-ціаноацетату (1000 г, 8,84 моль), 2-бром-1,1-діетоксиетану (400 г, 2,03 моль), KI (33,4 г, 0,201 моль) і K₂CO₃ (280 г, 2,03 моль) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 12 г. Реакційну суміш розводили CH₂Cl₂ (1000 мл) і одержаний залишок відфільтровували і фільтрат промивали розсолон і сушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок переганяли, одержуючи вказану в заголовку сполуку (136 г, 29,2 % вихід) як світло-жовту олію, що використовували як є на наступній стадії.

Стадія 6: Одержання 2-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-олу



До розчину неочищеного 1-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)гуанідину (17,5 г, неочищеного) і етил 2-ціано-4,4-діетоксибутаноату (13,08 г, 0,06 моль) в EtOH (50 мл) додавали CH₃ONa /CH₃OH (150 мл, 0,06 моль) при 20 °С і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 20 г. рН доводили до 2 використовуючи HCl (6 м) і перемішували 30 хв. Потім рН доводили до 7-8 водним NaOH (1 М). Реакційну суміш фільтрували і залишок на фільтрі сушили у вакуумі, одержуючи першу порцію чистого продукту. Фільтрат концентрували у вакуумі і залишок очищали колонковою хроматографією, що елюювали CH₂Cl₂:MeOH=13:1, одержуючи вказану в заголовку сполуку (об'єднані порції давали 5 г, 43,5 % вихід після двох Стадій). ¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO) δ м.ч. 11,21(с, 1H), 10,28 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 6,67-6,68 (м, 1H), 6,22-6,24 (м, 1H), 3,79 (с, 3H).

Стадія 7: Одержання 4-хлор-N-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-2-аміну

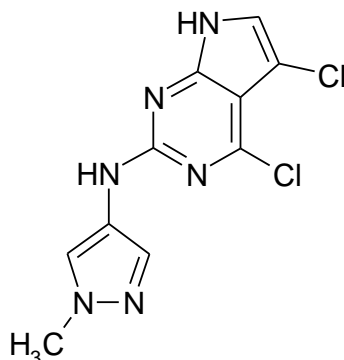


Розчин 2-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-олу (5 г, 0,02 моль) в POCl₃ (50 мл) перемішували при 120 °С протягом 4 г. Після видалення POCl₃ на роторному випаровувачі, додавали воду (37 мл). рН доводили до 10 вод. NaOH (2 моль/л, 30 мл) і потім екстрагували EtOAc/ТГФ (2:1, три × 200 мл). Об'єднані органічні шари концентрували до суха,

одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,8 г, 56 % вихід) як коричневу тверду речовину, що використовували як є на наступній стадії.

Стадія 8: Одержання 4,5-дихлор-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-аміну

5

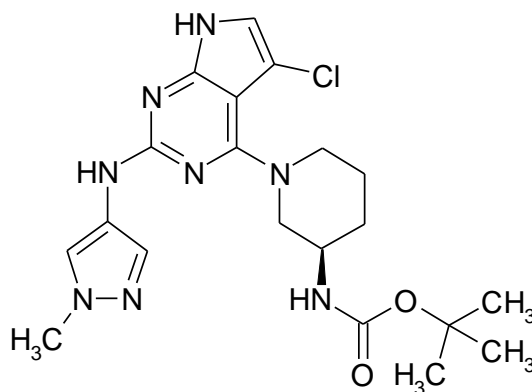


До розчину 4-хлор-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-аміну (2 г, 8 ммоль) в ДМФА (35 мл) додавали N-хлорсукцинімід (1,28 г, 9,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом ночі. Додавали воду (50 мл) і розчин екстрагували EtOAc (три × 25 мл) і об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували до суха. Залишок очищали препаративною ВЕРХ, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,5 г, 22 % вихід) як сіру тверду речовину. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 11,99 (шс, 1H), 9,62 (шс, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 3,35 (с, 3H). m/z для C₁₀H₈Cl₂N₆: 283,0 (M+H)⁺.

10

15

Стадія 9: Одержання трет-бутил (1-{5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}піперидин-3-іл)карбамату



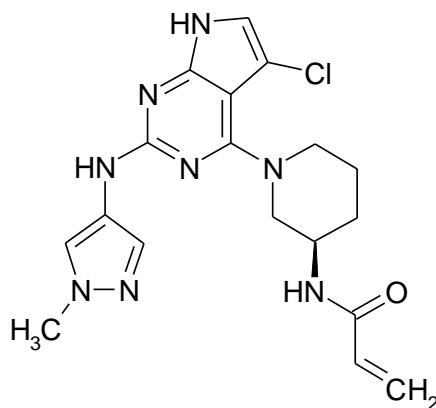
20

Розчин 4,5-дихлор-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-аміну (85 мг, 0,30 ммоль), (R)-трет-бутил піперидин-3-ілкарбамату (90 мг, 0,45 ммоль) і DIEA (75 мкл, 0,45 ммоль) в ДМСО (0,60 мл) нагрівали при 120 °C в мікрохвильовці протягом 10 хв. Реакційний розчин виливали у воду і фільтрували. Фільтрат екстрагували EtOAc і органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Тверді речовини об'єднували і очищали флеш хроматографією, що елюювали градієнтом 1 % – 5 % (10 % NH₄OH в MeOH) в DCM, одержуючи вказану в заголовку сполуку (59 мг, 44 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 11,38 (ш. с., 1 H), 8,74 (с, 1 H), 7,82 (с, 1 H), 7,49 (с, 1 H), 7,04 (д, J=2,69 Гц, 1 H), 6,89 (д, J=7,83 Гц, 1 H), 3,96-4,11 (м, 2 H), 3,78 (с, 3 H), 3,51 (ш. с., 1 H), 2,85 (т, J=11,25 Гц, 1 H), 2,75 (т, J=11,13 Гц, 1 H), 1,85-1,94 (м, 1 H), 1,75-1,84 (м, 1 H), 1,70 (т, J=12,10 Гц, 1 H), 1,38 (с, 9 H), 1,31 (ш. с., 1 H). m/z (XIAT⁺) для C₂₀H₂₇ClN₈O₂ 447,2 (M+H)⁺.

25

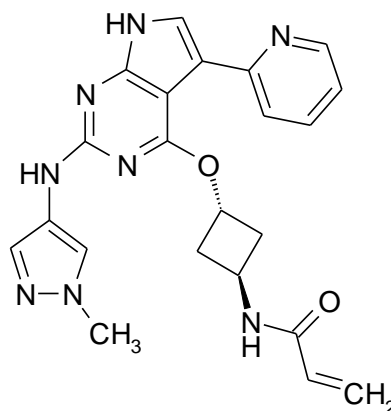
30

Стадія 10: Одержання N-[(3R)-1-{5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}піперидин-3-іл]проп-2-енаміду

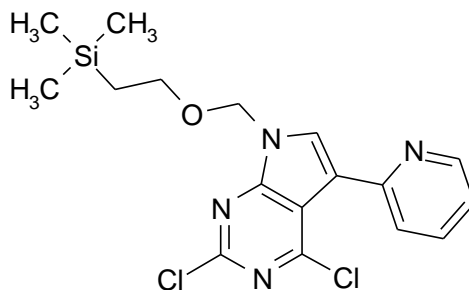


Розчин 4 М НСl в 1,4-діоксані (0,31 мл, 1,3 ммоль) додавали до розчину трет-бутил (1-{5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}піперидин-3-іл)карбамату (56 мг, 0,12 ммоль) в метанолі (1,3 мл). Через 24 г, суміш концентрували до суха на роторному випаровувачі. Одержаний залишок суспендували в EtOAc (2,5 мл) і насиченому водному розчині бікарбонату натрію (1,3 мл). Додавали акрилоїлхлорид (13 мкл, 0,16 ммоль) і суміш перемішували протягом 1 г. Органічний шар відокремлювали, сушили над MgSO₄ і упарювали, одержуючи вказану в заголовку сполуку (39 мг, 69 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 11,40 (ш. с., 1 H), 8,76 (с, 1 H), 8,14 (д, J=7,82 Гц, 1 H), 7,83 (с, 1 H), 7,47 (с, 1 H), 7,05 (д, J=2,45 Гц, 1 H), 6,19-6,31 (м, 1 H), 6,07-6,16 (м, 1 H), 5,60 (дд, J=10,03, 2,45 Гц, 1 H), 4,13 (д, J=12,23 Гц, 1 H), 4,03 (д, J=12,72 Гц, 1 H), 3,85-3,98 (м, 1 H), 3,77 (с, 3 H), 2,96 (т, J=11,25 Гц, 1 H), 2,80 (т, J=11,13 Гц, 1 H), 1,89-2,00 (м, 1 H), 1,79-1,88 (м, 1 H), 1,67-1,79 (м, 1 H), 1,40-1,57 (м, 1 H). m/z (XIAТ+) для C₁₈H₂₁ClN₈O 401,2 (M+H)⁺.

Приклад 12 (Схема I): Одержання N-[транс-3-({2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-5-(піридин-2-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)циклобутил]проп-2-енаміду



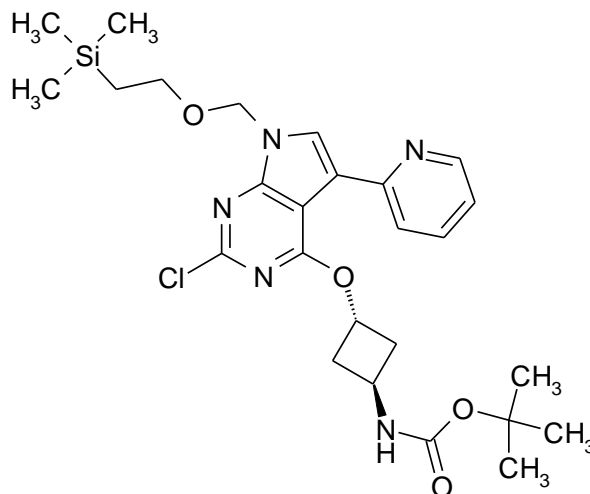
Стадія 1: Одержання 2,4-дихлор-5-(піридин-2-іл)-7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідину



До розчину 2,4-дихлор-5-йод-7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідину (1,0 г, 2,25 ммоль), як одержано в Прикладі 5, стадія 1, в ТГФ (11 мл) додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (131 мг, 0,113 ммоль) і бромід піридин-2-ілцинку (II) (9 мл,

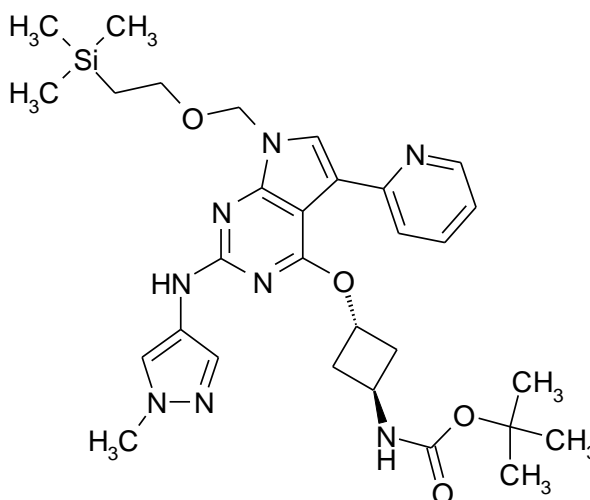
4,5 ммоль, 0,5 М розчин в ТГФ), що потім нагрівали до 65 °С і перемішували 3 г. Додавали EtOAc (10 мл) і одержану суміш промивали водою (20 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (три × 10 мл) і об'єднані органічні шари потім промивали 1 М водним Na₂SO₃ (20 мл), нас. водним NaHCO₃ (20 мл), розсоллом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок потім очищали флеш хроматографією (20 % – 50 % EtOAc/гептан), одержуючи вказану в заголовку сполуку як прозору олію (378 мг, 43 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,59-8,71 (м, 1 H) 8,21 (с, 1 H) 7,89 (тд, J=7,77, 1,89 Гц, 1 H) 7,70 (д, J=7,83 Гц, 1 H) 7,39 (ддд, J=7,52,4,86, 1,01 Гц, 1 H) 5,67 (с, 2 H) 3,50-3,67 (м, 2 H) 0,79-0,95 (м, 2 H) -0,17-0,00 (м, 9 H). m/z (XIAТ+) для C₁₇H₂₀N₄OCl₂Si 395,00/397,00 (M+H)⁺.

Стадія 2: Одержання трет-бутил (транс-3-[[2-хлор-5-(піридин-2-іл)-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]циклобутил)карбамату



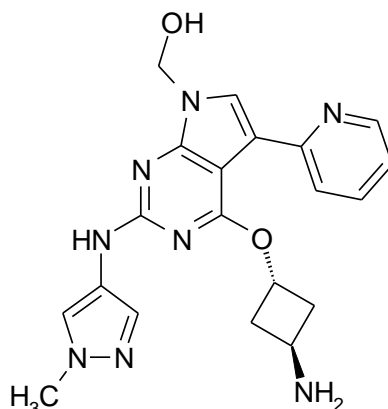
До розчину 2,4-дихлор-5-(піридин-2-іл)-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (318 мг, 0,804 ммоль) в тетрагідрофурані (8 мл) додавали трет-бутил (транс-3-гідроксициклобутил)карбамат і гексаметилдисилазан калію (642 мг, 3,2 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Реакційну суміш розводили EtOAc (10 мл) і промивали водою (20 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (три × 10 мл) і об'єднані органічні розчини сушили над MgSO₄, фільтрували і упарювали, одержуючи вказану в заголовку сполуку (485 мг, 110 % вихід). Неочищений матеріал використовували для наступної стадії. m/z (XIAТ+) для C₁₇H₃₃N₅O₄ClSi 546,2 (M+H)⁺.

Стадія 3: Одержання трет-бутил {транс-3-[[2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-5-(піридин-2-іл)-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]циклобутил}карбамату



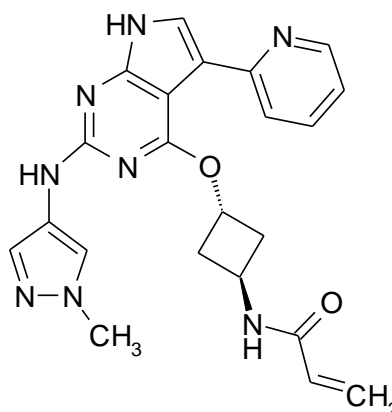
До розчину трет-бутил (транс-3-{[2-хлор-5-(піридин-2-іл)-7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]окси}циклобутил)карбамату (439 мг, 0,804 ммоль) в 1,4-діоксані (8 мл) в пробірці для мікрохвильовки додавали 1-метил-1Н-піразол-4-амін (78,1 мг, 0,804 ммоль) після чого карбонат цезію (524 мг, 1,61 ммоль), тріс(дифеніліденацетон)дипаладій (0) (73,3 мг, 0,08 ммоль) і 9,9-диметил-4,5-біс(дифенілфосфіно)ксантен (46,3 мг, 0,08 ммоль) і одержану суміш нагрівали в мікрохвильовці при 140 °С протягом 45 хвилин. Реакцію охолоджували до кт, фільтрували через шар целіту і упарювали до темної олії, що очищали флеш хроматографією (20 % –100 % EtOAc / гептан, потім 10 % метанолу в EtOAc), одержуючи вказану в заголовку сполуку як жовто-коричневу тверду речовину (365 мг, 75 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.ч. 9,03-9,14 (м, 1 H) 8,44-8,55 (м, 1 H) 8,00-8,09 (м, 1 H) 7,81-7,92 (м, 1 H) 7,74-7,80 (м, 1 H) 7,57-7,64 (м, 1 H) 7,42-7,48 (м, 1 H) 7,21-7,32 (м, 1 H) 7,11-7,20 (м, 1 H) 5,45-5,53 (м, 2 H) 5,35-5,42 (м, 1 H) 4,02-4,15 (м, 1 H) 3,74 (с, 3H) 3,45-3,56 (м, 2 H) 2,28-2,39 (м, 4 H) 1,31 (с, 9 H) 0,74-0,81 (м, 2 H) -0,20 (с, 9 H). *m/z* (XIAТ+) для C₃₀H₄₂N₈O₄Si 607,2 (M+H)⁺.

Стадія 4: Одержання {4-[(транс-3-аміноциклобутил)окси]-2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-5-(піридин-2-іл)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл}метанолу



До розчину трет-бутил {транс-3-[(2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-5-(піридин-2-іл)-7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]окси}циклобутил)карбамату (359 мг, 0,592 ммоль) в DCM (3 мл) додавали трифтороцтову кислоту (2 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Реакцію концентрували до темної олії, одержуючи вказану в заголовку сполуку, що використовували як є для наступної стадії. *m/z* (ECI+) для C₂₀H₂₂N₈O₂ 407,0 (M+H)⁺.

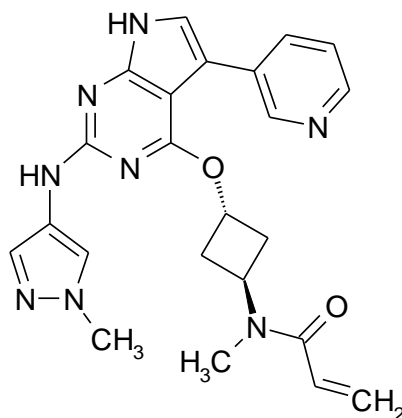
Стадія 5: Одержання N-[транс-3-{[2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-5-(піридин-2-іл)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]окси}циклобутил]проп-2-енаміду



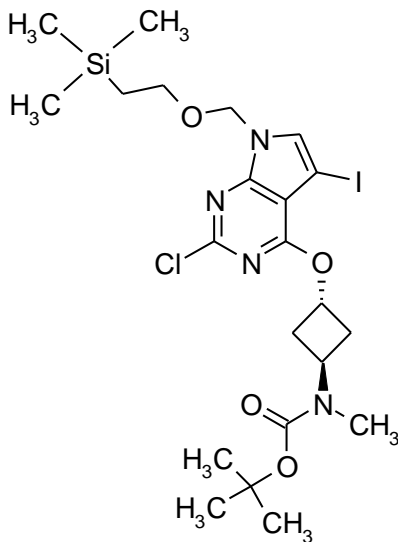
До розчину {4-[(транс-3-аміноциклобутил)окси]-2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-5-(піридин-2-іл)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл}метанолу в етилацетаті (5 мл) додавали насичений водний бікарбонат натрію (5 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв і потім додавали акроїлхлорид (53,6 мг, 0,592 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Леткі речовини видаляли, одержуючи N-(транс-3-{[7-(гідроксиметил)-2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-5-(піридин-2-іл)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-

іл)окси}циклобутил)проп-2-енамід. Потім до залишку додавали етанол (10 мл), після чого карбонат калію до рН реакційної суміші приблизно 12. Реакційну суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Тверду речовину потім видаляли і леткі речовини концентрували у вакуумі і очищали препаративною СРХ, використовуючи Zymor, Inc. Pyl/Diol, 150 × 21,2 мм, 5 мкм колонку і етанол/CO₂ з швидкістю потоку 50,0 мл/хв і градієнтом 20 % – 40 % етанолу з кроком 4 %/хв, тримали 40 % етанолу 0,5 хв і потім ліофілізували, одержуючи вказану в заголовку сполуку (18,8 мг, 7,4 % вихід) як білу тверду речовину. ¹H ЯМР (700 МГц, ДМСО) δ м.ч. 11,41-11,96 (м, 1 H) 8,88-9,01 (м, 1 H) 8,57-8,63 (м, 1 H) 8,52-8,55 (м, 1 H) 8,10-8,15 (м, 1 H) 7,87-7,93 (м, 1 H) 7,80-7,85 (м, 1 H) 7,47-7,55 (м, 2 H) 7,18-7,24 (м, 1 H) 6,21-6,32 (м, 1 H) 6,09-6,15 (м, 1 H) 5,61-5,67 (м, 1 H) 5,52-5,60 (м, 1 H) 4,42-4,52 (м, 1 H) 3,78-3,86 (м, 3 H) 2,52-2,56 (м, 4 H). m/z (ESI+) для C₂₂H₂₂N₈O₂ 431,1 (M+H)⁺.

Приклад 13 (Схема J): Одержання N-метил-N-[транс-3-({2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-5-(піридин-3-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси}циклобутил)проп-2-енаміду



Стадія 1: Одержання трет-бутил {транс-3-[(2-хлор-5-йод-7-[(2-(триметилсиліл)етокси)метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси}циклобутил}метилкарбамату

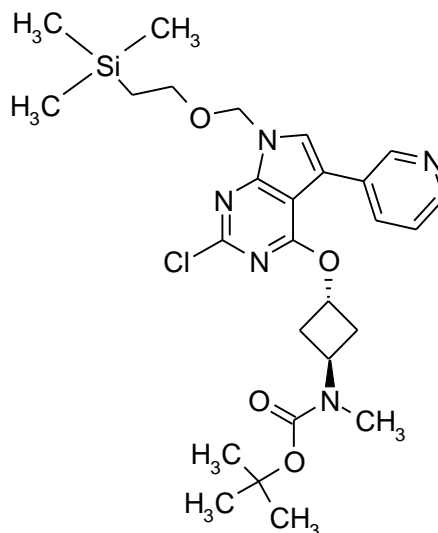


До розчину 2,4-дихлор-5-йод-7-[(2-(триметилсиліл)етокси)метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідину (416 мг, 0,94 ммоль), як одержано в Прикладі 5, стадія 1, в ТГФ (10 мл) додавали трет-бутил (транс-3-гідроксициклобутил)метилкарбамат (175 мг, 0,94 ммоль) і гексаметилдисилазан калію (560 мг, 2,8 ммоль, 3,0 моль ек) і реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г. Реакцію потім гасили розсолем (3 мл) і перемішували 10 хв і розводили етилацетатом (60 мл) і водою (10 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали розсолем (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і упарювали, одержуючи олію, що очищали флеш хроматографією (елюювали градієнтом 0-100 % EtOAc в гептанах), одержуючи вказану в заголовку сполуку (452 мг, 80 % вихід) як безбарвну олію. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 7,80 (с, 1 H) 5,48 (с, 2 H) 5,38 (т, J=6,54 Гц, 1 H) 4,86 (ш. с., 1 H) 3,44-3,59 (м, 2 H) 2,81 (с, 3 H) 2,61-2,74 (м, 2 H) 2,27-2,43

(м, 2 Н) 1,40 (с, 9 Н) 0,71-0,97 (м, 2 Н) -0,08 (с, 9 Н). m/z (ХІАТ+) для $C_{22}H_{34}ClIN_4O_4Si$ 509,0 (M+H)⁺.

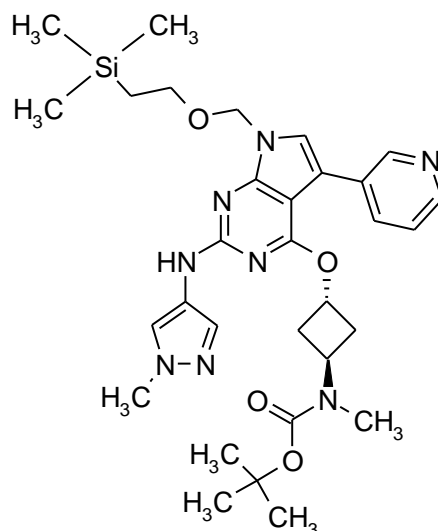
Стадія 2: Одержання трет-бутил (транс-3-{[2-хлор-5-(піридин-3-іл)-7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}циклобутил)метилкарбамату

5



Суміш трет-бутил {транс-3-{[2-хлор-5-йод-7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}циклобутил}метилкарбамату (450 мг, 0,7 ммоль), піридин-3-ілборонової кислоти (95 мг, 0,8 ммоль), 1,4-діоксану (10 мл), води (3 мл), карбонату натрію (94 мг, 0,9 ммоль), $PdCl_2(dppf)$ (54 мг, 0,07 ммоль) перемішували і нагрівали при 70 °С протягом 1 г. Реакцію розводили етилацетатом (60 мл) і водою (15 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали розсолем (20 мл), сушили над Na_2SO_4 і упарювали, одержуючи залишок, що очищали флеш хроматографією (елюювали градієнтом 0 % – 100 % EtOAc в гептанах), одержуючи вказану в заголовку сполуку (304 мг, 73 % вихід). ¹Н ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.ч. 8,90 (д, J=1,83 Гц, 1 Н) 8,53 (дд, J=4,71, 1,41 Гц, 1 Н) 8,12 (дт, J=8,01, 1,86 Гц, 1 Н) 7,98 (с, 1 Н) 7,48 (дд, J=7,82, 4,89 Гц, 1 Н) 5,58 (с, 2 Н) 5,40 (т, J=6,60 Гц, 1 Н) 4,67 (ш. с., 1 Н) 3,52-3,65 (м, 2 Н) 2,78 (с, 3 Н) 2,59-2,71 (м, 2 Н) 2,21-2,37 (м, 2 Н) 1,38 (с, 9 Н) 0,82-0,93 (м, 2 Н) -0,06 (с, 9 Н). m/z (ХІАТ+) для $C_{27}H_{38}ClIN_5O_4Si$ 560,2 (M+H)⁺.

Стадія 3: Одержання трет-бутил метил{транс-3-{[2-{(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-5-(піридин-3-іл)-7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]окси}циклобутил}карбамату

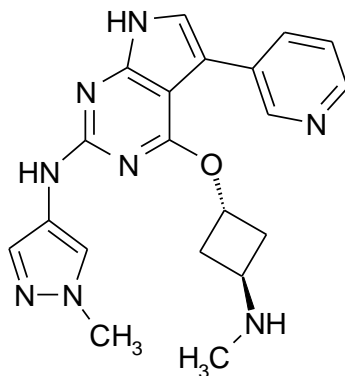


25

До пляшечки для мікрохвильовки додавали трет-бутил (транс-3-{[2-хлор-5-(піридин-3-іл)-7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-

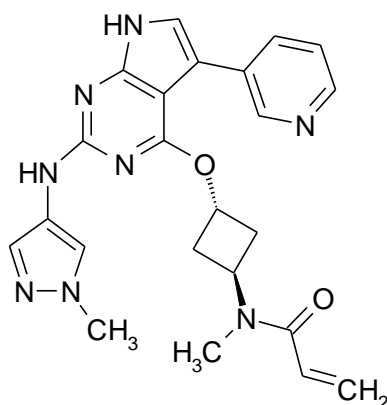
іл)окси]циклобутил)метилкарбамат (300 мг, 0,54 ммоль), 1-метил-1H-піразол-4-амін (57 мг, 0,59 ммоль), 1,4-діоксан (5 мл), Cs₂CO₃ (349 мг, 1,1 ммоль), Xantphos (32 мг, 0,1 моль ек) і Pd₂(dba)₃ (50 мг, 0,1 моль ек). Реакційну колбу промивали азотом, закривали, перемішували і нагрівали до 140 °C використовуючи мікрохвильовку 45 хв. Реакцію потім охолоджували і розводили етилацетатом (40 мл) і водою (8 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над Na₂SO₄ і упарювали, одержуючи залишок, що очищали флеш хроматографією (елюювали градієнтом 0 % – 100 % EtOAc в гептанах), одержуючи вказану в заголовку сполуку (255 мг, 77 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 9,17 (с, 1 H) 8,89 (д, J=1,71 Гц, 1 H) 8,47 (дд, J=4,77, 1,59 Гц, 1 H) 8,10 (дт, J=7,98, 1,88 Гц, 1 H) 7,93 (ш. с., 1 H) 7,49-7,59 (м, 2 H) 7,44 (дд, J=7,76, 4,83 Гц, 1 H) 5,54 (ш. с., 2 H) 5,42 (ш. с., 1 H) 4,66 (ш. с., 1 H) 3,82 (с, 3 H) 3,53-3,68 (м, 2 H) 2,82 (с, 3 H) 2,56-2,72 (м, 2 H) 2,22-2,41 (м, 2 H) 1,38 (с, 9 H) 0,78-0,94 (м, 2 H) -0,10 (с, 9 H). m/z (XIAТ+) для C₃₁H₄₄N₈O₄Si 621,3 (M+H)⁺.

Стадія 4: Одержання 4-[[транс-3-(метиламіно)циклобутил]окси]-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-5-(піридин-3-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-аміну



До розчину трет-бутил метил{транс-3-[(2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-5-(піридин-3-іл)-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]циклобутил}карбамату (250 мг, 0,4 ммоль) в DCM (10 мл) додавали TFA (0,33 мл). Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г. Леткі речовини видаляли у вакуумі, одержуючи залишок, що розчиняли в метанолі (8 мл). Додавали воду (4 мл) і твердий K₂CO₃ (223 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Леткі речовини потім видаляли у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку, що використовували як неочищену на наступній стадії.

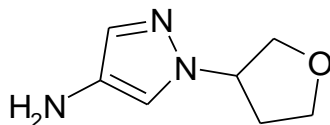
Стадія 5: Одержання N-метил-N-[транс-3-[(2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-5-(піридин-3-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]циклобутил]проп-2-енаміду



Неочищений 4-[[транс-3-(метиламіно)циклобутил]окси]-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-5-(піридин-3-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (0,4 ммоль) розділяли між водою (8 мл) і етилацетатом (15 мл). Додавали акрилоїлхлорид (36 мкл, 0,44 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Органічний шар відокремлювали, сушили над Na₂SO₄ і упарювали, одержуючи залишок, що очищали CPX (ZymorSpher Diol Monol, 150 × 21,2 мм, 5 мкм колонка при 35 °C, що елюювали 20 % – 50 % EtOH градієнтом 5 % / хв в CO₂ при 140 бар і швидкістю потоку 60 мл/хв), одержуючи вказану в заголовку сполуку (7,4 мг, 4 % вихід). ¹H ЯМР

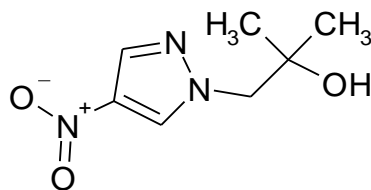
(700 МГц, ДМСО-17mm) δ м.ч. 11,64 (ш. с., 1 H) 8,87-9,00 (м, 2 H) 8,43 (д, J=3,96 Гц, 1 H) 8,12 (д, J=7,26 Гц, 1 H) 7,87 (ш. с., 1 H) 7,52 (с, 1 H) 7,42 (ш. с., 1 H) 7,33 (с, 1 H) 6,59-6,80 (м, 1 H) 5,95-6,15 (м, 1 H) 5,65 (ш. с., 2 H) 5,47 (ш. с., 1 H) 3,74-3,88 (м, 3 H) 3,07 (ш. с., 1 H) 2,91-3,00 (м, 1 H) 2,72 (ш. с., 2 H) 2,29-2,46 (м, 2 H). m/z (ХІАТ+) для C₂₃H₂₄N₈O₂ 445,2 (M+H)⁺.

- 5 Експериментальні методики для ключових проміжних сполук
Приготування 1. Одержання 1-(тетрагідрофуран-3-іл)-1H-піразол-4-аміну



- 10 До розчину 4-нітропіразолу (1 г, 8,8 ммоль), 3-гідрокси-тетрагідрофурану (779 мг, 8,8 ммоль) і трифенілфосфіну (2,81 г, 10,56 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0 °С краплями додавали діізопропілазодикарбоксилат (2,27 г, 1 ммоль) і реакцію залишали нагріватись до кт протягом ночі. Реакцію концентрували і очищали на SiO₂ (30 % EtOAc / гептан), одержуючи 4-нітро-1-(тетрагідрофуран-3-іл)-1H-піразол як прозору олію. Олію потім розчиняли в EtOH (30 мл) і
15 гідрували в Н-кубі використовуючи 10 % Pd/C при 30 фунтів/дюйм² H₂ протягом 3 г. Розчинник видаляли і залишок очищали на SiO₂ (1 % – 10 % EtOH / EtOAc), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,0 г, 42 % вихід) як оранжеву олію. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 2,10-2,21 (м, 1 H), 2,22-2,35 (м, 1 H), 3,72-3,85 (м, 4 H), 3,85-3,96 (м, 2 H), 4,76-4,85 (м, 1 H), 6,93 (с, 1 H), 7,05 (с, 1 H). m/z (ХІАТ+) для C₇H₁₁N₃O 154,1 (M+H)⁺.

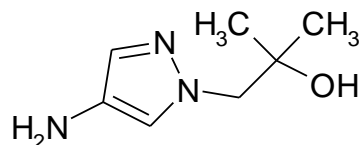
- 20 Приготування 2. Одержання 2-метил-1-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)пропан-2-олу



- У 250 мл круглодонну колбу завантажували 1-хлор-2-метилпропан-2-ол (2,0 г, 18 ммоль).
25 Додавали DCM (60 мл), після чого Et₃SiCl (3,4 мл, 20 ммоль) і потім NMM (3 мл, 27 ммоль) і реакцію перемішували при кт протягом 36 г. Додавали воду (50 мл) і DCM (50 мл) і водний шар екстрагували DCM (два × 30 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою і сушили над MgSO₄. Після фільтрування, розчинники видаляли у вакуумі, підтримуючи температуру бані 22 °С. Проміжну сполуку поміщали у вакуум 10 мм Hg на 15 хв, одержуючи (приб. 18 ммоль,
30 100 % вихід) ((1-хлор-2-метилпропан-2-іл)окси)триетилсилан як блідо-жовту олію. Цей матеріал використовували як є на наступній стадії.

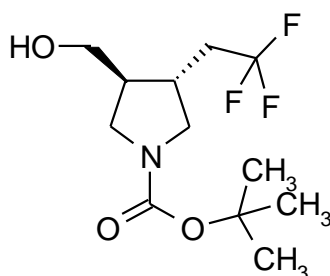
- 4-нітро-1H-піразол (2,1 г, 18,4 ммоль) розчиняли в ДМФА (30 мл, 0,61 м). Цей розчин охолоджували до 0 °С під N₂ і порціями додавали NaN (810 мг, 20 ммоль). Баню з льодом видаляли і розчин залишали перемішуватись 30 хв при кт. Краплями додавали ((1-хлор-2-метилпропан-2-іл)окси)триетилсилан (приб. 18 ммоль) як розчин в ДМФА (10 мл) протягом 15 хв і реакцію контролювали за допомогою ТШХ. При кт протягом ночі, реакція не протікала згідно із ТШХ або РХМС. Реакцію нагрівали при 110 °С протягом 1 г і потім 126 °С протягом ще 1 г. РХМС показала утворення продукту з вищим R_f, що вважається продуктом із фрагментом M+H=186. Реакцію охолоджували до кт і виливали на лід (20 г) і розсіл (20 мл). Водний розчин екстрагували EtOAc (чотири рази). об'єднаний органічний екстракт промивали розсолем (один раз). Після висушування над MgSO₄, матеріал концентрували, одержуючи бурштинову олію. ЯМР неочищеної суміші показав, що основний продукт був 2-метил-1-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)пропан-2-олом, а не силіловим етером. Продукт очищали флеш хроматографією, що елюювали градієнтом 12 % – 60 % EtOAc в гептанах, одержуючи вказану в заголовку сполуку
45 (2,0 г, 60 % вихід з 2 Стадій) як безбарвну олію. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,24 (с, 6 H), 4,13 (с, 2 H), 8,10 (с, 1 H), 8,26 (с, 1 H); m/z (ХІАТ+) для C₇H₁₁N₃O₃ 186 (M+H)⁺.

- Приготування 3. Одержання 1-(4-аміно-1H-піразол-1-іл)-2-метилпропан-2-олу

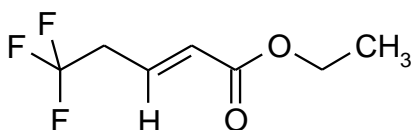


2-метил-1-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)пропан-2-ол (2,0 г, 10,8 ммоль) розчиняли в MeOH (50 мл) і додавали 10 % Pd/C (240 мг). Кульку з воднем приєднували до реакції і реакцію залишали перемішуватись при кт протягом 16 г. Реакцію перевіряли використовуючи полярну ХІАТ і РХМС показала 70 % завершення і залишок 30 % вихідного матеріалу. Додавали ще 200 мг 10 % Pd/C і кульку заряджали свіжим воднем. Через 4 г, реакція завершувалась. Реакцію фільтрували через целіт, промивали MeOH (три × 50 мл) і об'єднаний фільтрат концентрували до суха. Очищення проводили флеш хроматографією, що елюювали градієнтом 3 % – 20 % MeOH в DCM. Чисті фракції об'єднували і концентрували, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,4 г, 84 % вихід) як пурпурову тверду речовину. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,14 (с, 6 Н), 3,92 (с, 2 Н), 7,04 (с, 1 Н), 7,19 (с, 1 Н); m/z (ХІАТ+) для C₇H₁₃N₃O 156,0 (M+H)⁺.

Приготування 4. Одержання трет-бутил (транс)-3-(гідроксиметил)-4-(2,2,2-трифторетил)піролідін-1-карбоксилату

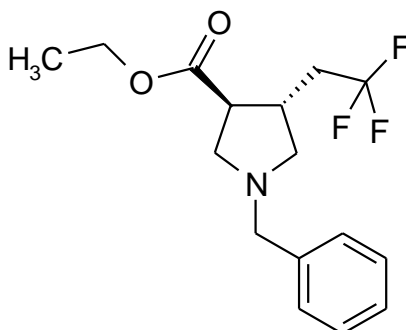


Стадія 1: Одержання етил (2E)-5,5,5-трифторпент-2-еноату



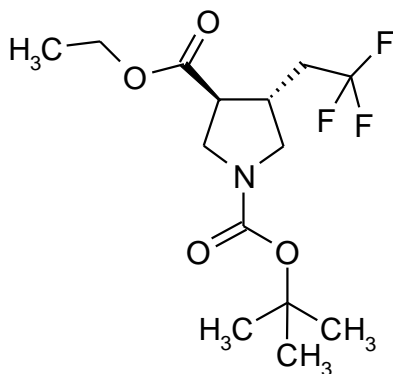
До перемішуваної суспензії NaH (60 % в олії, 2,15 г, 53,5 ммоль) в сухому ТГФ (50 мл) краплями додавали етил(діетоксифосфорил)ацетат (11 г, 49 ммоль) при 0 °С в атмосфері N₂. Одержану суміш перемішували при 0 °С протягом 10 хв і потім охолоджували до -70 °С. До суміші при -70 °С додавали розчин 3,3,3-трифторпропанолу (5,0 г, 44,5 ммоль) в сухому ТГФ (50 мл). Після додавання, перемішувану суміш залишали нагріватись до -20 °С протягом 2 г. Реакційну суміш гасили, додаючи 5 % водний NH₄Cl (100 мл) при 0 °С і екстрагували EtOAc (100 мл). Органічний шар промивали розсолем (300 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією (сілікагель, петролейний ефір: EtOAc=100:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,0 г, 37 %) як безбарвну олію.

Стадія 2: Одержання етил транс-1-бензил-4-(2,2,2-трифторетил)піролідін-3-карбоксилату



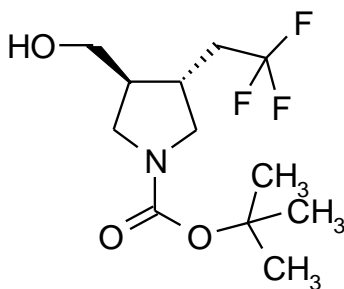
До перемішаного розчину етил (2E)-5,5,5-трифторпент-2-еноату (3,0 г, 16,5 ммоль) і TFA (0,38 г, 3,3 ммоль) в DCM (40 мл) краплями додавали {бензил[(триметилсиліл)метил]аміно}метанол (7,8 г, 33 ммоль) при 0 °C протягом 30 хв. Після додавання, суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом ночі. ТШХ (петролейний ефір: EtOAc 10: 1) показала, що етил (2E)-5,5,5-трифторпент-2-еноат зник. Реакційну суміш промивали нас. NaHCO₃ (40 мл), розсолем (40 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, петролейний ефір: EtOAc=100:1-10: 1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,1 г, 98 % вихід) як жовту олію.

Стадія 3: Одержання етил транс-1-(2-трет-бутокс-2-оксоетил)-4-(2,2,2-трифторетил)піролідин-3-карбоксилату



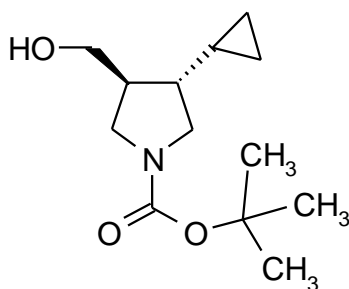
Суміш етил транс-1-бензил-4-(2,2,2-трифторетил)піролідин-3-карбоксилату (5,1 г, 16,5 ммоль), Pd(OH)₂ (1,5 г) і Boc₂O (5,4 г, 24,8 ммоль) в EtOH (100 мл) перемішували при 50 °C в атмосфері H₂ (50 фунтів/дюйм²) протягом ночі. ТШХ (петролейний ефір: EtOAc 5: 1) показала, що реакція завершилась. Суміш фільтрували і залишок промивали EtOH (100 мл). Фільтрат об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, петролейний ефір: EtOAc=50:1-10:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,9 г, 73 % вихід) як безбарвну олію.

Стадія 4: Одержання трет-бутил (транс)-3-(гідроксиметил)-4-(2,2,2-трифторетил)піролідин-1-карбоксилату

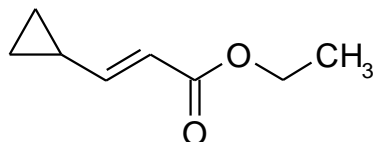


Суміш етил транс-1-(2-трет-бутокс-2-оксоетил)-4-(2,2,2-трифторетил)піролідин-3-карбоксилату (3,9 г, 12 ммоль) і LiBH₄ (1,26 г, 60 ммоль) в сухому ТГФ (75 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом ночі. ТШХ (петролейний ефір: EtOAc 5: 1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш гасили, додаючи воду (75 мл), і екстрагували EtOAc (75 мл). Органічний шар промивали розсолем (75 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, петролейний ефір: EtOAc=20:1-3: 1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,7 г, 50 % вихід) як жовту олію. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆): δ м.ч. 4,75-4,73 (м, 1H), 3,55-3,44 (м, 2H), 3,42-3,33 (м, 2H), 3,05-2,97 (м, 2H), 2,66-2,59 (м, 1H), 2,32-2,20 (м, 1H), 2,17-2,11 (м, 1H), 2,01-1,98 (м, 1H), 1,38 (с, 9H). m/z (XIA+T) для C₁₂H₂₀F₃NO₃ 227,9 (M⁺Bu+H)⁺.

Приготування 5. Одержання трет-бутил (транс)-3-циклопропіл-4-(гідроксиметил)піролідин-1-карбоксилату



Стадія 1: Одержання етил (2E)-3-циклопропілакрилату

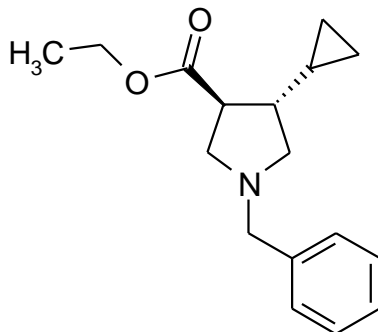


5

До перемішуваної суспензії NaH (60 % в олії, 2,1 г, 51,5 ммоль) в сухому ТГФ (50 мл) краплями додавали етил (діетоксифосфорил)ацетат (10,6 г, 47,1 ммоль) при 0 °С в атмосфері N₂. Одержану суміш перемішували при 0 °С протягом 0,5 г і краплями додавали розчин циклопропанкарбальдегіду (3,0 г, 42,9 ммоль) в сухому ТГФ (50 мл). Після додавання, суміш перемішували при кт протягом 16 г. Потім реакційну суміш гасили, додаючи 5 % NH₄Cl (100 мл), при 0 °С і екстрагували EtOAc (100 мл). Органічний шар промивали розсолем (100 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, петролейний ефір: EtOAc=30:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,3 г, 88,3 % вихід) як безбарвну олію.

15

Стадія 2: Одержання етил транс-1-бензил-4-циклопропілпіролідін-3-карбоксилату



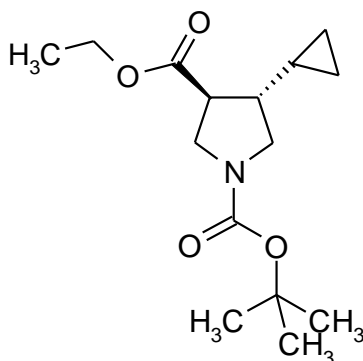
20

До перемішуваного розчину етил (2E)-3-циклопропілакрилату (5,3 г, 37,9 ммоль) і TFA (0,43 г, 3,79 ммоль) в DCM (100 мл) краплями додавали {бензил[(триметилсиліл)метил]аміно}метанол (13,5 г, 56,8 ммоль) при 0 °С. Після додавання, суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом ночі. ТШХ (петролейний ефір: EtOAc 10:1) показала, що більша частина етил (2E)-3-циклопропілакрилату зникла. Реакційну суміш гасили нас. NaHCO₃ (100 мл), розсолем (100 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, петролейний ефір: EtOAc=50:1-30:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,8 г, 54 % вихід) як жовту олію.

25

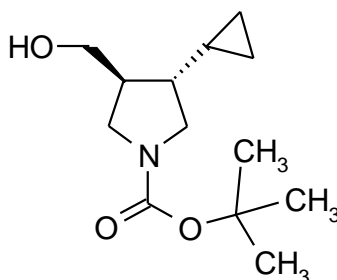
Стадія 3: Одержання 1-трет-бутил 3-етил (транс)-4-циклопропілпіролідін-1,3-дикарбоксилату

30



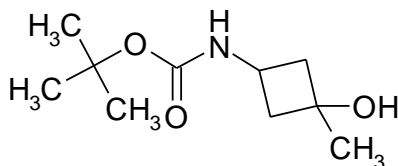
Суміш етил транс-1-бензил-4-циклопропілпіролідін-3-карбоксилату (4,5 г, 15,9 ммоль), Pd(OH)₂ (1,2 г) і Вос₂О (5,2 г, 23,9 ммоль) в ЕтОН (100 мл) перемішували при 50 °С в атмосфері Н₂ (50 фунтів/дюйм²) протягом ночі. ТШХ (петролейний ефір: ЕтОАс 5: 1) показала, що реакція завершилась. Суміш фільтрували і залишок промивали ЕтОН (100 мл). Фільтрат об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, петролейний ефір: ЕтОАс=100:1-50:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,7 г, 82 % вихід) як безбарвну олію.

Стадія 4: Одержання трет-бутил (транс)-3-циклопропіл-4-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилату

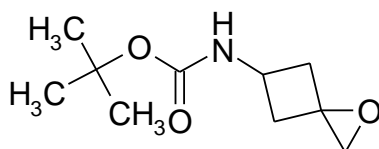


Суміш 1-трет-бутил 3-етил (транс)-4-циклопропілпіролідін-1,3-дикарбоксилату (9,2 г, 13 ммоль) і LiBH₄ (1,37 г, 65 ммоль) в сухому ТГФ (75 мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом ночі. ТШХ (петролейний ефір: ЕтОАс 5:1) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш гасили, додаючи воду (75 мл), і екстрагували ЕтОАс (75 мл). Органічний шар промивали розсолем (75 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, петролейний ефір: ЕтОАс=20:1-3: 1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,4 г, 76 %) як жовту олію. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,80-3,78 (д, 1H), 3,64-3,49 (м, 3H), 3,19-3,07 (м, 2H), 2,21 (с, 1H), 1,94-1,81 (д, 1H), 1,44-1,42 (д, 9H), 1,14-1,23 (м, 1H), 0,67-0,62 (м, 1H), 0,50-0,48 (д, 2H), 0,14-0,08 (м, 2H). m/z (XIAТ+) для C₁₃H₂₃NO₃ 186,0 (M-^tBu+H)⁺.

Приготування 6. Одержання (3-гідрокси-3-метил-циклобутил)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру

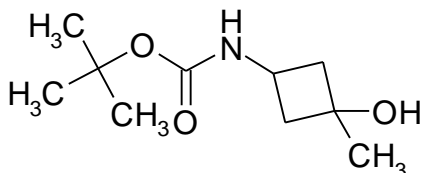


Стадія 1: Одержання (1-окса-спіро[2,3]гекс-5-ил)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру



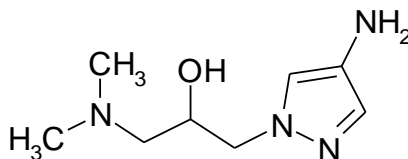
Розчин (3-метилен-циклобутил)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (4,27 г, 23,3 ммоль) в дихлорметані (95 мл) охолоджували до 0 °С на бані лід/вода. Малими порціями додавали 3-хлорпербензойну кислоту (77 % технічна чистота, 5,84 г, 26 ммоль). Після перемішування при 0 °С протягом 1,5 годин, суміш переносили в розділювальну воронку і промивали послідовно 10 % водним Na₂SO₃ (50 мл), насиченим водним NaHCO₃ (30 мл) і насиченим водним NaCl (30 мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували, концентрували і очищали хроматографією на силікагелі (елюювали 30-100 % етилацетат в гептані), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,84 г, 61 %) як білу тверду речовину. ЯМР показала ~1:1 суміш N, О-цис/транс ізомерів. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,46 (д, J=1,26 Гц, 9 H) 2,35-2,45 (м, 2 H) 2,67-2,83 (м, 4 H) 3,97-4,36 (м, 1 H) 4,77 (ш. с., 1 H)

Стадія 2: Одержання (3-гідрокси-3-метил-циклобутил)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру

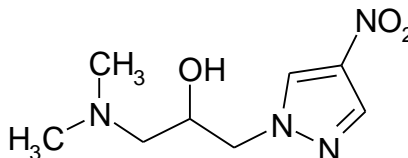


(1-Окса-спіро[2,3]гекс-5-ил)-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер (~1:1 цис/транс суміш, 3,93 г, 19,7 ммоль) розчиняли в безводному ТГФ (100 мл) і охолоджували до 0 °С на бані лід/вода. До нього додавали 1,0 М розчин триетилборгідрид літію в ТГФ (25 мл) через крапельну воронку протягом 10 хв, потім суміш перемішували при 0 °С протягом 3,5 годин. Охолоджували до 0 °С, краплями протягом 5 хвилин додавали 30 мл деіонізованої води для гасіння реакції. Після нагрівання до кт, додавали твердий карбонат калію до насичення водної фази, після чого шари розділяли. Водний шар екстрагували етилацетатом (2 × 30 мл). Об'єднані органічні шари (ТГФ і EtOAc) сушили над сульфатом магнію, фільтрували, концентрували і очищали хроматографією на силікагелі (елюювали 40-80 % етилацетат в гептанах), одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,16 г, 80 %) як білу тверду речовину. ЯМР показала 55:45 співвідношення N, О-цис/транс ізомерів. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. [1,37 (с) і 1,41(с), 3 H разом] 1,44 (с, 9 H) 1,66 (ш. с., 1 H) 1,89-2,03 (м, 2 H) 2,42-2,54 (м, 2 H)

Приготування 7. Одержання 1-(4-аміно-1H-піразол-1-іл)-3-(диметил аміно)пропан-2-олу



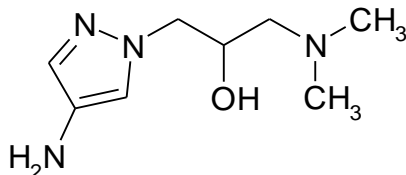
Стадія 1: Одержання 1-(диметиламіно)-3-(4-нітро-1H-піразол-1-іл)пропан-2-олу



До розчину 3-(диметиламіно)пропан-1,2-діолу (934 мг, 7,84 ммоль) в CH₂Cl₂ (8 мл) додавали Bu₂SnO (42 мг, 0,16 ммоль), тозилхлорид (1,49 г, 7,84 ммоль) і Et₃N (1,10 мл, 7,92 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 2 г. Суміш гасили водою (30 мл) і екстрагували EtOAc (два × 30 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄ і концентрували, одержуючи 3-диметиламіно-2-гідроксипропіл 4-метилбензолсульфонат; [m/z (XIAT+) 274,10 (M+H)⁺].

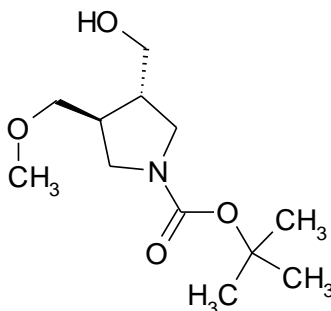
Залишок розчиняли в ТГФ (10 мл), потім додавали DBU (2,56 мл, 16,6 ммоль) і 4-нітро-1Н-піразол (602 мг, 5,32 ммоль) і одержану суміш перемішували при кт протягом 30 хв. Суміш потім гасили водою (30 мл) і екстрагували EtOAc (два × 30 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над MgSO₄ і концентрували, одержуючи вказану в заголовку сполуку як блідо-жовту олію (526 мг, 46 % вихід), що використовували без очищення. m/z (XIAТ+) для C₈H₁₄N₄O₃ 215,10 (M+H)⁺.

Стадія 2: Одержання 1-(4-аміно-1Н-піразол-1-іл)-3-(диметиламіно)пропан-2-олу

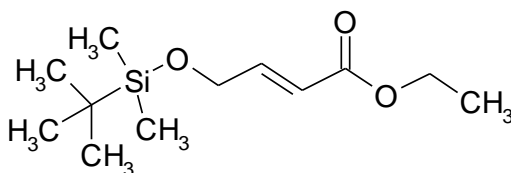


10 Pd(OH)₂ (25 мг) додавали до розчину 1-(диметиламіно)-3-(4-нітро-1Н-піразол-1-іл)пропан-2-олу (526 мг, 2,46 ммоль) в EtOH (3 мл) і суміш перемішували при кт з H₂ кулькою протягом 5 г. Суміш фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували, одержуючи неочищену вказану в заголовку сполуку як оранжеву олію (452 мг, 100 %), що використовували неочищеною на наступній Стадії. m/z (XIAТ+) для C₈H₁₆N₄O 185,10 (M+H)⁺.

15 Приготування 8. Одержання трет-бутил-3-(гідроксиметил)-4-(метоксиметил)піролідин-1-карбоксилату

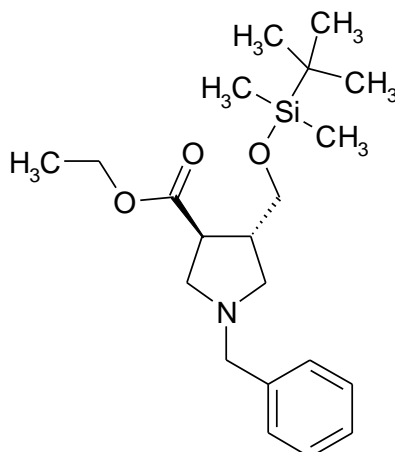


20 Стадія 1: Одержання етил (2E)-4-([трет-бутил(диметил)силіл]окси)бут-2-еноату



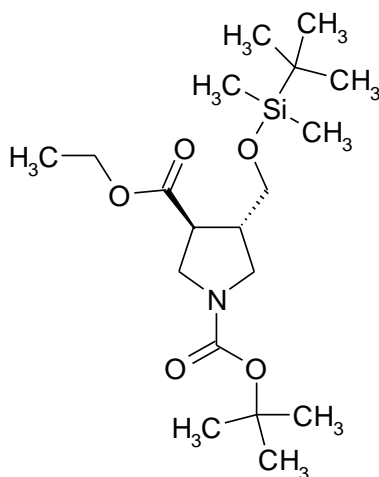
25 DIEA (2,75 мл, 16,6 ммоль) і LiCl (5,54 г, 129 ммоль) додавали до розчину трет-бутилдиметилсилілоксиацетальдегіду (3,22 г, 18,5 ммоль) і діетилметилфосфоноацетату (4,66 г, 22,2 ммоль) в CH₃CN (40 мл) і суміш перемішували при кт протягом 24 г. Суміш гасили водою (50 мл) і екстрагували EtOAc (50 мл). Органічний шар сушили над MgSO₄ і концентрували. Залишок очищали флеш хроматографією, що елюювали 25 % EtOAc/гептан, одержуючи вказану в заголовку сполуку як безбарвну олію (3,27 г, 72 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 6,91 (дт, J=15,42, 3,49 Гц, 1 H) 6,01 (дт, J=15,61, 2,27 Гц, 1 H) 4,25 (дд, J=3,27, 2,27 Гц, 2 H) 4,12 (к, J=7,22 Гц, 2 H) 1,21 (т, J=7,18 Гц, 3 H) 0,84 (с, 9 H) 0,00 (с, 6 H).

Стадія 2: Одержання транс-етил-1-бензил-4-([третбутил(диметил)силіл]окси)метил)піролідин-3-карбоксилату



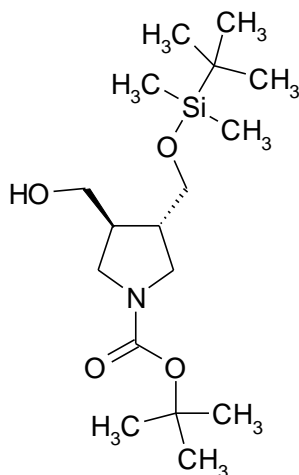
До розчину етил (2E)-4-([трет-бутил(диметил)силіл]окси)бут-2-еноату (3,27 г, 13,4 ммоль) і N-бензил-1-метокси-N-((триметилсиліл)метил)метанаміну (4,14 г, 17,5 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) додавали TFA (0,280 мл, 3,64 ммоль) при 0 °C. Реакцію перемішували при кт протягом ночі. Суміш гасили водою (50 мл) і екстрагували EtOAc (два × 50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 і концентрували. Залишок очищали флеш хроматографією, що елюювали 20 % EtOAc/гептан, одержуючи вказану в заголовку сполуку як блідо-жовту олію (2,61 г, 53 % вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,08-7,41 (м, 5H), 4,10 (к, $J=7,13$ Гц, 2H), 3,42-3,73 (м, 4H), 2,37-2,90 (м, 6H), 1,22 (т, $J=7,05$ Гц, 3H), 0,84 (с, 9H), 0,00 (д, $J=1,26$ Гц, 6H).

Стадія 3: Одержання транс-1-трет-бутил 3-етил-4-([трет-бутил(диметил)силіл]окси)метилпіролідін-1,3-дикарбоксилату



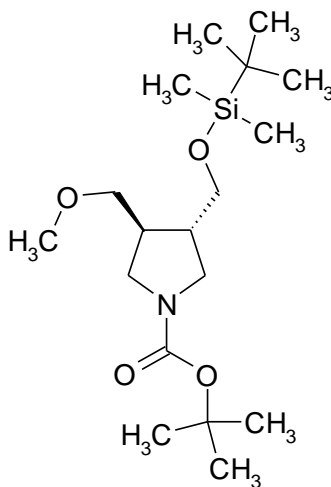
До розчину транс-етил-1-бензил-4-([трет-бутил(диметил)силіл]окси)метилпіролідін-3-карбоксилату (транс суміш) (3,25 г, 8,61 ммоль) в EtOH (40 мл) додавали $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (300 мг) і Woc_2O (1,90 г, 8,61 ммоль). Суміш перемішували під H_2 (50 фунтів/дюйм², 50 °C) протягом ночі. Суміш фільтрували через целіт і фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш хроматографією, що елюювали 5 % –10 % EtOAc/гептан, одержуючи вказану в заголовку сполуку як безбарвну олію (3,08 г, 92 % вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 4,13-4,25 (м, 2 H) 3,65 (м, 5 H) 3,14-3,29 (м, 1 H) 2,84-3,00 (м, 1 H) 2,47-2,70 (м, 1 H) 1,46 (с, 9 H) 1,27 (тд, $J=7,11$, 2,64 Гц, 3 H) 0,85-0,92 (м, 9 H) 0,05 (с, 6 H).

Стадія 4: Одержання транс-трет-бутил-3-([трет-бутил(диметил)силіл]окси)метил-4-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилату



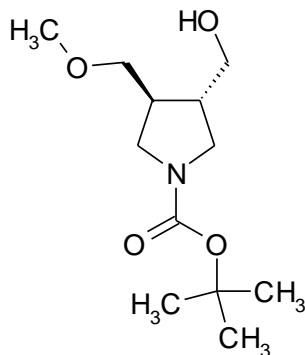
LiBH₄ (911 мг, 39,7 ммоль) додавали до розчину транс-1-трет-бутил 3-етил-4-({трет-бутил(диметил)силіл}окси)метил)піролідін-1,3-дикарбоксилату (3,08 г, 7,95 ммоль) в ТГФ (25 мл). Суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 3 г. Реакційну суміш охолоджували до кт, потім гасили водою (15 мл) і перемішували при кт протягом 1 г. Суміш розводили водою (60 мл) і екстрагували етилацетатом (два × 80 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі, одержуючи безбарвну олію. Неочищений продукт очищали флеш хроматографією, що елюювали 30 % EtOAc/гептан, одержуючи вказану в заголовку сполуку як безбарвну олію (2,34 г, 86 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 3,73 (м, 1H), 3,61 (м, 2H), 3,52 (м, 2H), 3,45 (м, 1H), 2,90-3,09 (м, 2H), 2,04-2,32 (м, 2H), 1,46 (с, 9H), 0,92 (с, 9H), 0,10 (д, J=1,01 Гц, 6H).

Стадія 5: Одержання транс-трет-бутил-3-({трет-бутил(диметил)силіл}окси)метил)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату



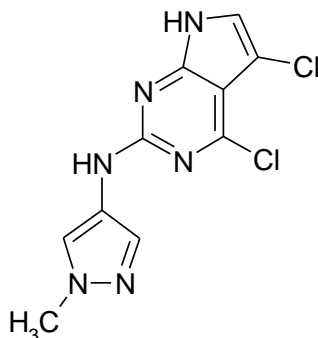
Йодид тетрабутиламонію (0,110 г, 0,28 ммоль), 50 % водний NaOH (20 мл) і диметилсульфат (0,325 мл, 3,41 ммоль) додавали до розчину транс-трет-бутил-3-({трет-бутил(диметил)силіл}окси)метил)-4-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилату (0,982 г, 2,84 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл). Реакцію перемішували при кт протягом ночі. ТШХ показала, що залишилась деяка кількість вихідного матеріалу, тому до реакційної суміші додавали ще диметилсульфат (0,150 мл) і перемішували при кт протягом 3 г. До реакційної суміші додавали водний NH₃OH (30 мл) і перемішували при кт протягом 1 г. Суміш розводили водою (20 мл) і екстрагували CH₂Cl₂ (два × 30 мл). Органічний шар сушили над MgSO₄ і концентрували. Залишок очищали флеш хроматографією, що елюювали 10 % EtOAc/гептан, одержуючи вказану в заголовку сполуку як безбарвну олію (451 мг, 44 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 3,60-3,70 (м, 1H), 3,55 (ш. с., 2H), 3,37-3,48 (м, 1H), 3,34 (м, 4H), 3,05-3,23 (м, 2H), 2,22-2,40 (м, 1H), 2,07-2,21 (м, 1H), 1,43-1,49 (м, 9H), 0,89 (с, 9H), 0,05 (с, 6H).

Стадія 6: Одержання транс-трет-бутил-3-(гідроксиметил)-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату

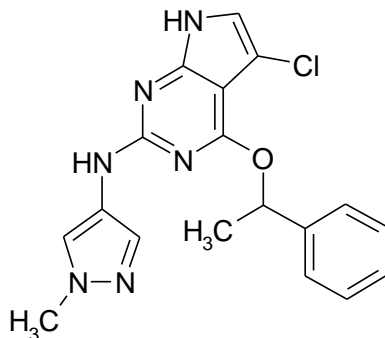


5 ТВАФ (1,0 М в ТГФ, 2,45 мл, 2,45 ммоль) додавали до розчину транс-трет-бутил-3-({трет-бутил(диметил)силіл}окси)метил-4-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату (290 мг, 0,81 ммоль) в ТГФ (5 мл). Суміш перемішували при кт протягом 1 г. Суміш гасили водою і екстрагували EtOAc. Органічний шар сушили над MgSO_4 і концентрували. Неочищений продукт використовували без очищення на наступній Стадії.

10 Альтернативне одержання 4,5-дихлор-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-аміну

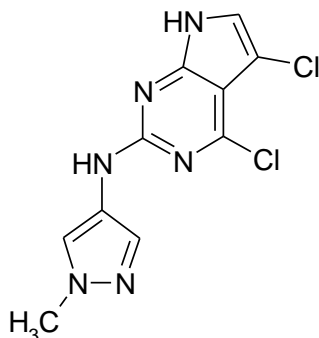


15 Стадія 1: Одержання 5-хлор-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-4-(1-фенілетокси)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-аміну



20 До розчину 2,4,5-трихлор-7H-піроло[2,3-d]піримідину (3,00 г, 13,4 ммоль) в 1,4-діоксані (45 мл) додавали т-пентоксид калію (31,2 мл, 1,7 М в толуолі) після чого 1-фенілетанол (1,62 мл, 13,4 ммоль). Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. До тієї ж самої реакційної колби додавали 1-метил-1H-піразол-4-амін (1,96 г, 20,2 ммоль) і BrettPhos Palladacycle (214 мг, 0,020 ммоль) і азот барботували через реакційну суміш 5 хв. Реакційну суміш потім закривали і нагрівали при 80 °C протягом 2 г. Чорний осад відфільтровували і промивали EtOAc. Об'єднані фільтрати об'єднували і розводили водою (75 мл), екстрагували EtOAc (2 × 75 мл), промивали розсолон, сушили над сульфат натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали флеш хроматографією (елювали градієнтом 30 % – 100 % EtOAc в гептанах), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,76 г, 34 %) як зелену піну. m/z (XIAT+) для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_6\text{O}$ 369,1/370,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадія 2: Одержання 4,5-дихлор-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-аміну



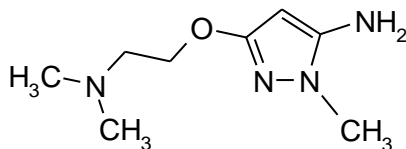
5

5-хлор-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-4-(1-фенілетокси)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-амін (1,65 г, 4,47 ммоль) суспендували в POCl_3 (9 мл) і реакцію нагрівали при 70°C протягом 40 хв, потім ще нагрівали при 100°C протягом 0,5 г. Реакційну суміш охолоджували, концентрували у вакуумі і розводили водою (50 мл). Додавали NH_4OH до $\text{pH} \sim 8$, суміш екстрагували EtOAc (три \times 75 мл) і концентрували при пониженому тиску. При концентруванні утворювався осад, що відфільтровували, і фільтрат концентрували і одержаний залишок очищали флеш хроматографією, що елюювали градієнтом 30 % – 100 % EtOAc в гептанах, одержуючи вказану в заголовку сполуку (282 мг, 22 % вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч. 11,96 (ш. с., 1 H) 9,58 (ш. с., 1 H) 7,87 (с, 1 H) 7,52 (с, 1 H) 7,37 (с, 1 H) 3,81 (с, 3 H). m/z (XIA+T) для $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_6$ 283,15 (M+H) $^+$.

10

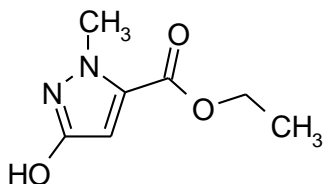
15

Приготування 9. Одержання 3-[2-(диметиламіно)етокси]-1-метил-1H-піразол-5-аміну



20

Стадія 1: Одержання етил 3-гідрокси-1-метил-1H-піразол-5-карбоксилату

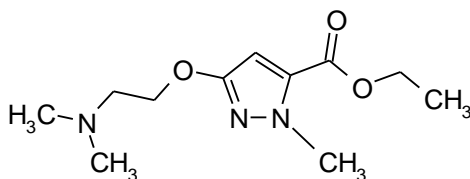


25

До розчину діетил бут-2-індіоату (100 г, 0,588 моль) в суміші EtOH (600 мл) і воді (600 мл) краплями при 0°C протягом 20 хв додавали розчин гідрохлориду 1,1-диметилгідразину (68 г, 0,705 моль) і NaOH (28,2 г, 0,705 моль) у воді (150 мл). Суміш перемішували при 0°C протягом 30 хв і 20°C протягом 60 хв. До реакційної суміші додавали EtOAc (800 мл) і перемішували. Суміш розділяли і водний шар концентрували. Залишок розчиняли в 1N HCl (1 л) і перемішували при кт протягом 90 хв. Додавали CH_2Cl_2 (500 мл) і суміш перемішували, розділяли і водний шар концентрували. Залишок очищали хроматографічно (петролейний ефір/ EtOAc 10:1~3:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (17 г, 17 % вихід) як білу тверду речовину.

30

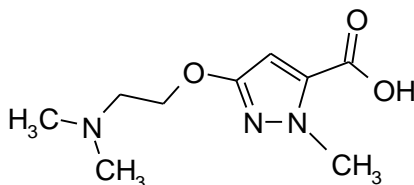
Стадія 2: Одержання етил 3-(2-(диметиламіно)етокси)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксилату



35

До перемішаного розчину етил 3-гідрокси-1-метил-1H-піразол-5-карбоксилату (10 г, 58,8 ммоль), 2-(диметиламіно)етанол (5,76 г, 64,7 ммоль) і PPh_3 (21,6 г, 82,3 ммоль) в безводному ТГФ (200 мл) краплями додавали DIAD (16,6 г, 82,3 ммоль) при 0 °С. Після додавання, реакційну суміш перемішували при кт протягом ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,6 г, 40 % вихід) як коричневу олію.

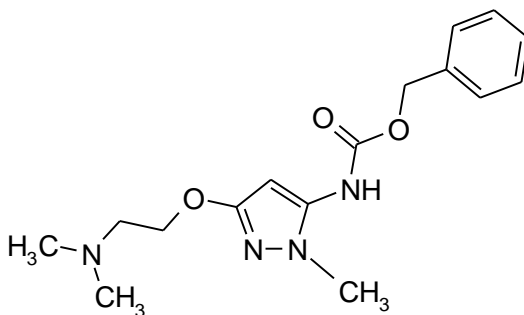
Стадія 3: Одержання 3-(2-(диметиламіно)етокси)-1-метил-1H-піразол-5-карбонової кислоти



10

КОН (2,09 г, 37,4 ммоль) розчиняли в EtOH (30 мл) і до цього розчину додавали етил 3-(2-(диметиламіно)етокси)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксилат (4,5 г, 18,7 ммоль) і суміш перемішували при кт протягом ночі. До реакційної суміші додавали концентровану HCl (3,1 мл) з перемішуванням, одержану суспензію фільтрували і залишок промивали EtOH (два × 20 мл). Фільтрат концентрували, одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,3 г, 83 % вихід) як коричневу гуму.

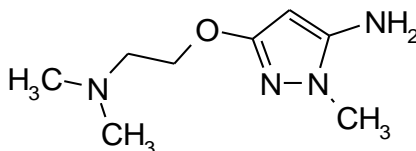
Стадія 4: Одержання бензил (3-(2-(диметиламіно)етокси)-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбамату



20

До перемішаного розчину 3-(2-(диметиламіно)етокси)-1-метил-1H-піразол-5-карбонової кислоти (3,3 г, 15,5 ммоль) і триетиламіну (2,35 г, 23,2 ммоль) в сухому толуолі (50 мл) додавали DPPA (4,69 г, 17 ммоль) під N_2 і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником 1 г. Після додавання бензилового спирту (3,35 г, 31 ммоль), суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом ночі. Суміш концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений продукт, що очищали колонковою хроматографією (силікагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,42 г, 29 % вихід) як безбарвну олію.

Стадія 5: Одержання 3-[2-(диметиламіно)етокси]-1-метил-1H-піразол-5-аміну

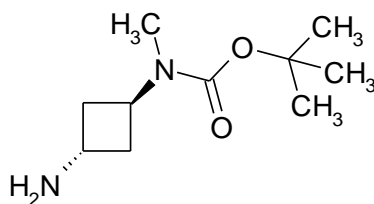


30

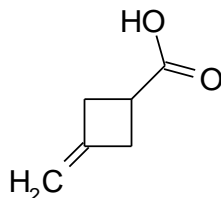
Суміш бензил (3-(2-(диметиламіно)етокси)-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбамату (1,42 г, 4,46 ммоль) і 10 % Pd/C (0,2 г) в MeOH (40 мл) гідрували, використовуючи повністю надуту H_2 кульку, при кт протягом ночі. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,65 г, 79 % вихід) як білу тверду речовину. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 5,04 (с, 1H), 4,19-4,16 (т, 2H), 3,51 (с, 3H), 3,45 (шс, 2H), 2,67-2,64 (т, 2H), 2,32 (с, 6H). m/z для $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ 185,14 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приготування 10. Одержання трет-бутил (транс-3-аміноциклобутил)метилкарбамату

40



Стадія 1: Одержання 3-метиліденциклобутанкарбонової кислоти



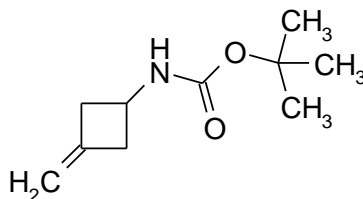
5

До розчину 3-метиліденциклобутанкарбонітрилу (110 г, 1,18 моль) в етанолі (500 мл) і воді (500 мл) додавали гідроксид калію (264 г, 4,7 моль) і одержану суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом ночі. Етанол видаляли при пониженому тиску і потім розчин охолоджували до нижче 10 °С і підкислювали концентрованою HCl до pH 1. Суміш екстрагували EtOAc (два × 500 мл) і об'єднані органічні екстракти сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (132 г, 100 % вихід) як жовту олію.

10

Стадія 2: Одержання трет-бутил (3-метиліденциклобутил)карбамату

15

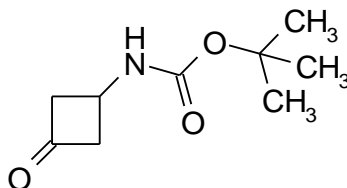


20

До розчину 3-метиліденциклобутанкарбонової кислоти (132 г, 1,17 моль) і Et₃N (178 г, 1,76 моль) в трет-бутиловому спирті (1 л) краплями додавали DPPA (574 г, 1,41 моль) і одержану суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом ночі. Суміш потім гасили водою (100 мл). Після видалення трет-бутилового спирту, залишок обробляли нас. NH₄Cl (500 мл) і одержаний твердий осад збирали, промивали нас. NH₄Cl і нас. NaHCO₃, одержуючи вказану в заголовку сполуку (165 г, 77 % вихід) як білу тверду речовину.

Стадія 3: Одержання трет-бутил (3-оксоциклобутил)карбамату

25

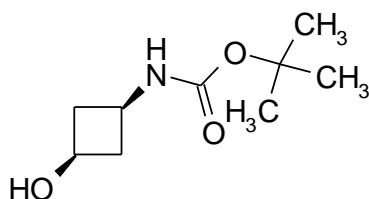


30

Через розчин трет-бутил (3-метиліденциклобутил)карбамату (165 г, 0,91 моль) в CH₂Cl₂ (1000 мл) і MeOH (1000 мл) барботували O₃ при -78 °С доки розчин не ставав синім. ТШХ (петролейний ефір: EtOAc=10:1) показала, що вихідний матеріал повністю зник. Потім через реакцію барботували азот для видалення надлишку O₃ і потім суміш гасили Me₂S (200 мл) і перемішували годину. Розчин концентрували, одержуючи залишок, що промивали нас. NaHCO₃ і водою, одержуючи вказану в заголовку сполуку (118 г, 70 % вихід) як білу тверду речовину.

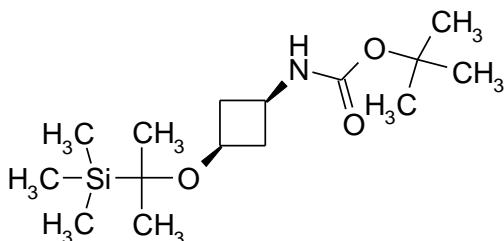
Стадія 4: Одержання трет-бутил (цис-3-гідроксициклобутил)карбамату

35



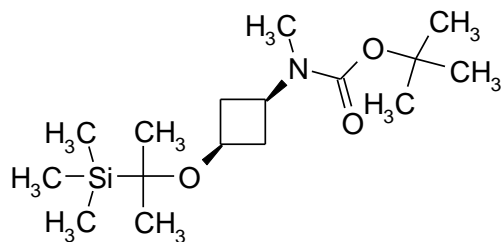
До розчину трет-бутил (3-оксоциклобутил)карбамату (100 г, 54 ммоль) в ТГФ (2000 мл) при -72 °С краплями додавали розчин три-втор-бутилгідрیدоборату літію (648 мл, 1 м) в ТГФ протягом 1,5 г. Одержаний розчин залишали нагріватись до кт і перемішували ще 1 г. ТШХ (петролейний ефір: EtOAc=2:1) показала, що вихідний матеріал повністю зник. Реакцію гасили водним NH₄Cl. До суміші додавали воду (1000 мл) і EtOAc (2000 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над MgSO₄ і концентрували, одержуючи неочищений матеріал, що очищали колонковою хроматографією, використовуючи петролейний ефір: EtOAc від 10:1 до 1:2, одержуючи вказану в заголовку сполуку (62 г, 61 % вихід) як білу тверду речовину.

Стадія 5: Одержання трет-бутил {цис-3-[1-метил-1-(триметилсиліл)етокси]циклобутил}карбамату



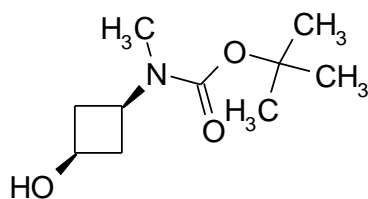
До розчину трет-бутил (цис-3-гідроксициклобутил)карбамату (62 г, 0,33 моль) в піридині (1 л) додавали TBSCl (159 г, 1,056 моль). Після додавання, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. ТШХ (петролейний ефір: EtOAc=2:1) показала, що вихідний матеріал повністю зник. Реакцію потім концентрували і розводили EtOAc (1 л), органічний шар відокремлювали і промивали водою (три × 300 мл) і розсолем (200 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували до суха, одержуючи неочищену вказану в заголовку сполуку (108 г), що використовували для наступної стадії безпосередньо без додаткового очищення.

Стадія 6: Одержання трет-бутил метил{цис-3-[1-метил-1-(триметилсиліл)етокси]циклобутил}карбамату



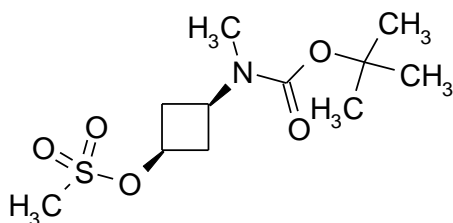
До розчину неочищеного трет-бутил {цис-3-[1-метил-1-(триметилсиліл)етокси]циклобутил}карбамату (108 г) в ТГФ (1 л) порціями додавали NaN (60 % в олії, 39,6 г, 0,99 моль) і одержану суміш перемішували при кт протягом 30 хв. Суміш потім охолоджували до 0 °С і краплями додавали йодметан (140,58 г, 0,99 моль). Після додавання, суміш перемішували при від 0 °С до кт протягом ночі. Суміш гасили нас. NH₄Cl, додавали воду (200 мл) і екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали розсолем, сушили над Na₂SO₄, потім упарювали, одержуючи неочищений продукт, що очищали хроматографією на силікагелі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (68,9 г, 87 % вихід) як олію.

Стадія 7: Одержання трет-бутил (цис-3-гідроксициклобутил)метилкарбамату



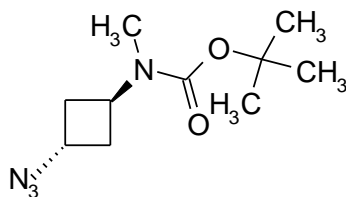
До розчину трет-бутил метил{цис-3-[1-метил-1-(триметилсиліл)етокси]циклобутил}карбамату (68,9 г, 0,217 моль) в піридині (800 мл) порціями додавали TBAF (62 г, 0,24 моль). Після додавання, суміш перемішували при кт протягом 2 г. Суміш упарювали до суха, залишок розчиняли в 1000 мл етилацетату і промивали конц. NH_4Cl (три \times 200 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували, одержуючи неочищений продукт, що очищали колонковою хроматографією, використовуючи EtOAc/петролейний ефір від 1/20 до 1/5, одержуючи вказану в заголовку сполуку (26,3 г, 60 % вихід) як білу тверду речовину.

Стадія 8: Одержання цис-3-[(трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно]циклобутилметансульфонат



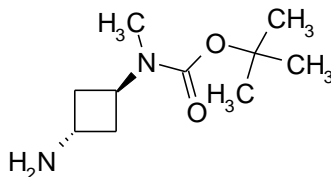
Триетиламін (4,14 мл, 29,79 ммоль) додавали до розчину трет-бутил (цис-3-гідроксициклобутил)метилкарбамату (2,0 г, 9,93 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) і одержану суміш охолоджували до -30°C при інтенсивному перемішуванні. Краплями протягом 10 хвилин додавали мезилхлорид (1,36 г, 11,91 ммоль). Суміш потім нагрівали до кт і перемішували ще годину, доки ТШХ аналіз ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2=1/15$) не показав завершення реакції. Реакційну суміш потім промивали водою (два \times 10 мл), вод. NH_4Cl (10 мл), розсолем (10 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,5 г, 91 % вихід) як жовту тверду сполуку, що безпосередньо використовували для наступної стадії.

Стадія 9: Одержання трет-бутил (транс-3-азидоциклобутил)метилкарбамату



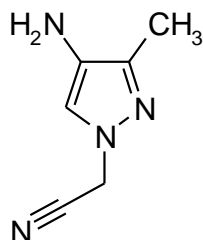
Цис-3-[(трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно]циклобутилметансульфонат (2,5 г, 8,94 ммоль) розчиняли в ДМФА (25 мл) і додавали NaN_3 (2,84 г, 43,69 ммоль). Одержану суміш потім нагрівали до 70°C і перемішували протягом ночі. Після охолодження, додавали воду (150 мл) і суміш екстрагували EtOAc (три \times 50 мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (три \times 20 мл) і розсолем (20 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , потім концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,8 г, 89 % вихід) як жовту рідину, що використовували без додаткового очищення.

Стадія 10: Одержання трет-бутил (транс-3-аміноциклобутил)метилкарбамату

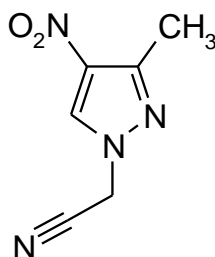


До суміші трет-бутил (транс-3-азидоциклобутил)метилкарбамату (1,8 г, 7,95 ммоль) і Pd/C (200 мг) в MeOH (5 мл) в атмосфері водню (кулька з воднем) через шприц додавали NH₃(г)/MeOH (насичений, 50 мл). Одержану суміш перемішували при кт протягом трьох годин доки ТШХ аналіз (EtOAc:петролейний ефір = 1:2) не показав завершення реакції. Pd/C відфільтровували і одержаний розчин концентрували і сушили у вакуумі, одержуючи неочищену вказану в заголовку сполуку (1,6 г), що використовували для наступної Стадії без додаткового очищення.

Приготування 11. Одержання (4-аміно-3-метил-1H-піразол-1-іл)ацетонітрилу

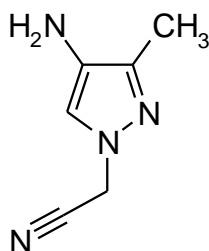


Стадія 1: Одержання (3-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)ацетонітрилу



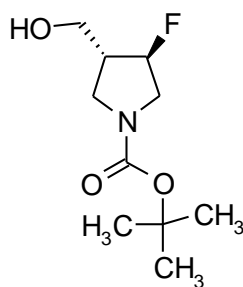
Суміш 3-метил-4-нітро-1H-піразолу (7 г, 0,055 моль), бромацетонітрилу (13,2 г, 0,11 моль) і K₂CO₃ (23 г, 0,165 моль) в ДМФА (120 мл) перемішували при 80 °C протягом 2 г. ТШХ (петролейний ефір: EtOAc=2: 1) показала завершення реакції. Суміш фільтрували, концентрували і залишок очищали флеш хроматографією (петролейний ефір: EtOAc=4: 1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,5 г, 38 % вихід) як світло-жовту олію.

Стадія 2: Одержання (4-аміно-3-метил-1H-піразол-1-іл)ацетонітрилу

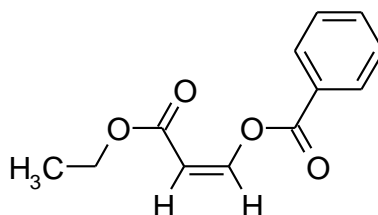


Суміш (3-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)ацетонітрилу (2,6 г, 15,7 ммоль), NH₄Cl (3,4 г, 62,7 ммоль) і Fe порошок (3,5 г, 62,7 ммоль) в MeOH (60 мл) і воді (12 мл) перемішували при 80 °C протягом 2 днів. Суміш фільтрували, концентрували і залишок очищали флеш хроматографією (MeOH: CH₂Cl₂ 20:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (440 мг, 15 % вихід) як коричневу олію.

Приготування 12: Одержання трет-бутил (3,4-транс)-3-фтор-4-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилату



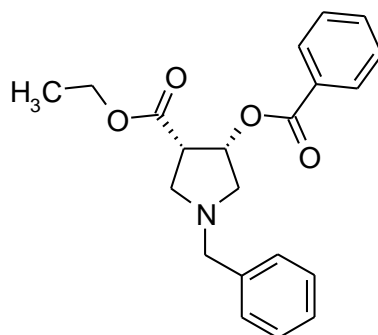
Стадія 1: Одержання (1Z)-3-етокси-3-оксопроп-1-ен-1-ілбензоату



5

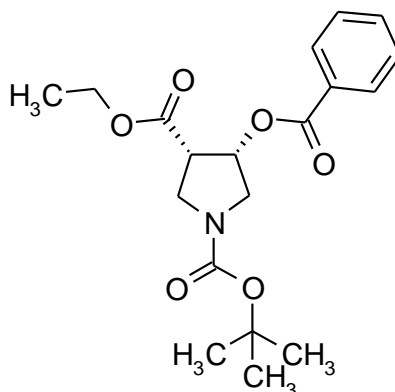
До суспензії бензойної кислоти (24,4 г, 200 ммоль), гексафторфосфату (V) срібла (253 мг, 1 ммоль), хлортрифенілфосфіну золота (I) (495 мг, 1 ммоль) в толуолі (125 мл) додавали етил проп-2-іноат (5,1 мл, 50 ммоль). Реакційну суміш перемішували і нагрівали при 60 °С протягом 16 г. Леткі речовини видаляли, одержуючи залишок, що розчиняли в етилацетаті (200 мл), і деякий слідовий нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням. Фільтрат промивали насиченим водним NaHCO₃ (УВАГА – виділяється газ), доки не переставав виділятися газ, і упарювали, одержуючи світло-коричневу олію. Цю олію очищали флеш хроматографією (елюювали градієнтом 0 % – 100 % EtOAc в гептанах), одержуючи вказану в заголовку сполуку (10,96 г, 99 % вихід) як безбарвну олію, що тверділа у голкоподібні кристали. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 8,24-8,32 (м, 2 H) 7,85 (д, J=7,09 Гц, 1 H) 7,63-7,72 (м, 1 H) 7,48-7,58 (м, 2 H) 5,44 (д, J=7,21 Гц, 1 H) 4,29 (к, J=7,21 Гц, 2 H) 1,38 (т, J=7,15 Гц, 3 H). ¹³C ЯМР (101 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 164,15 (с, 1 C) 162,55 (с, 1 C) 144,54 (с, 1 C) 134,31 (с, 1 C) 130,66 (с, 2 C) 128,74 (с, 2 C) 127,90 (с, 1 C) 103,38 (с, 1 C) 60,30 (с, 1 C) 14,28 (с, 1 C).

Стадія 2: Одержання етил (3,4-цис)-4-(бензоїлокси)-1-бензилпіролідін-3-карбоксилату



Розчин (1Z)-3-етокси-3-оксопроп-1-ен-1-іл бензоату (6,6 г, 30 ммоль) в 2-МеТГФ (80 мл) охолоджували до 0 °С на бані вода/лід і додавали TFA (605 мкл, 6 ммоль). Краплями додавали розчин N-бензил-1-метокси-N-[(триметилсиліл)метил]метанаміну (11,5 мл, 45 ммоль) в 2-МеТГФ (20 мл) і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г. Реакцію розводили етилацетатом (100 мл) і насиченим водним NaHCO₃ (30 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над Na₂SO₄ і упарювали, одержуючи світло-жовту олію, що очищали флеш хроматографією (елюювали градієнтом 0 % – 100 % EtOAc в гептанах), одержуючи вказану в заголовку сполуку (10,48 г, 99 % вихід) як безбарвну олію. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,95-8,03 (м, 2 H) 7,53-7,61 (м, 1 H) 7,41-7,48 (м, 2 H) 7,28-7,38 (м, 5 H) 7,21-7,27 (м, 1 H) 5,72 (ддд, J=7,58, 5,87, 3,91 Гц, 1 H) 3,97-4,17 (м, 2 H) 3,73 (д, J=3,30 Гц, 2 H) 3,32-3,47 (м, 2 H) 3,01-3,17 (м, 2 H) 2,62 (дд, J=10,88, 3,91 Гц, 1 H) 1,09 (т, J=7,15 Гц, 3 H). m/z (XIAT+) для C₂₁H₂₃NO₄ 354,2 (M+H)⁺.

Стадія 3: Одержання 1-трет-бутил 3-етил (3,4-цис)-4-(бензоїлокси)піролідин-1,3-дикарбоксилату

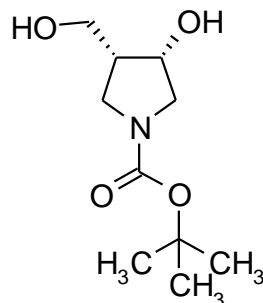


5

Розчин етил (3,4-цис)-4-(бензоїлокси)-1-бензилпіролідин-3-карбоксилату (7,78 г, 22 ммоль) в етилацетаті (200 мл) дегазували азотом і потім додавали ди-трет-бутил дикарбонат (5,3 г, 24 ммоль), $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20 мас. % на вугіллі, 1 г). Одержану реакційну суміш перемішували в атмосфері водню (кулька) 20 г. каталізатор видаляли фільтруванням і фільтрат упарювали, одержуючи безбарвну олію. Цю олію очищали флеш хроматографією (елюювали градієнтом 0 % – 100 % EtOAc в гептанах), одержуючи вказану в заголовку сполуку як безбарвну олію, що тверділа у білу тверду речовину (6,85 г, 86 % вихід). Цис-конфігурацію вказаної в заголовку сполуки підтверджували низькомолекулярною рентгенівською кристалографією. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,98 (д, $J=7,34$ Гц, 2 H) 7,53-7,62 (м, 1 H) 7,38-7,50 (м, 2 H) 5,76 (ш. с., 1 H) 4,00-4,23 (м, 2 H) 3,57-3,99 (м, 4 H) 3,35 (ш. с., 1 H) 1,47 (д, $J=10,15$ Гц, 9 H) 1,13 (т, $J=7,09$ Гц, 3 H). m/z (XIAТ+) для $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ 264,2 (M+H) $^+$.

15

Стадія 4: Одержання трет-бутил (3,4-цис)-3-гідрокси-4-(гідроксиметил)піролідин-1-карбоксилату



20

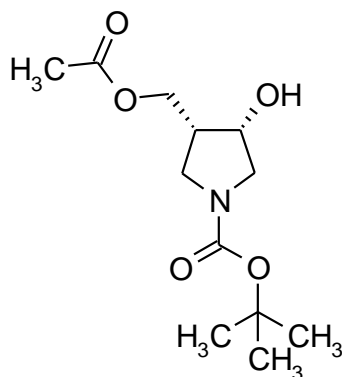
Розчин 1-трет-бутил 3-етил (3,4-цис)-4-(бензоїлокси)піролідин-1,3-дикарбоксилату (3,5 г, 9,6 ммоль) в ТГФ (60 мл) охолоджували на бані лід/вода під азотом і додавали боран:диметилсульфід (3,7 мл, 39 ммоль). Одержаний реакційний розчин перемішували і нагрівали при 50 °С (температура масляної бані) 20 г. Реакцію потім охолоджували на бані вода/лід і обережно гасили метанолом (спарені краплі спочатку, загалом 20 мл) під азотом. Леткі речовини видаляли, одержуючи безбарвний залишок, що очищали флеш хроматографією (елюювали градієнтом 0 % – 100 % EtOAc в гептанах), одержуючи вказану в заголовку сполуку як безбарвну олію (1,88 г, 90 % вихід), що тверділа при стоянні у білу тверду речовину. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 4,48 (д, $J=2,57$ Гц, 1 H) 3,90 (ш. с., 2 H) 3,40-3,56 (м, 3 H) 3,30-3,40 (м, 1 H) 3,14-3,27 (м, 1 H) 2,73-2,99 (м, 1 H) 2,34 (ш. с., 1 H) 1,46 (с, 9 H). m/z (XIAТ+) для $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ 118,2 (M+H) $^+$.

25

30

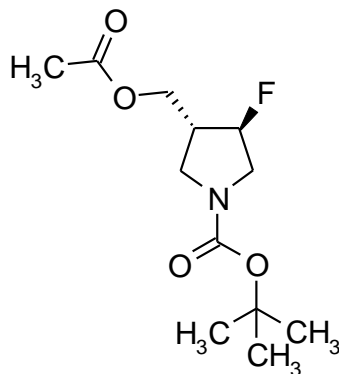
Стадія 5: Одержання трет-бутил (3,4-цис)-3-[(ацетилокси)метил]-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилату

35



Розчин трет-бутил (3,4-цис)-3-гідрокси-4-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилату (1,4 г, 6,4 ммоль) в ТГФ (30 мл) охолоджували на бані лід/вода і додавали 2,6-диметилпіридин (1,50 мл, 13 ммоль). Повільно протягом декількох хвилин додавали ацетилхлорид (0,47 мл, 6,4 ммоль). Реакційна суміш ставала каламутною, її перемішували на холодній бані і залишали нагріватись до кімнатної температури протягом 1 г. Додавали ще 2,6-диметилпіридин (1,5 мл, 13 ммоль) і потім ацетилхлорид (0,47 мл, 6,4 ммоль) при охолодженні на бані лід/вода. Перемішування при кімнатній температурі продовжували ще 2 г. Реакцію охолоджували на бані з водою, гасили водою (2 мл) і розсолон (5 мл) і розводили етилацетатом (30 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над Na_2SO_4 і упарювали, одержуючи безбарвну олію, що очищали флеш хроматографією (елюювали градієнтом 0 % – 100 % EtOAc в гептанах), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,64 г, 98 % вихід) як безбарвну олію. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 4,48 (к, $J=11,33$ Гц, 1 H) 4,24 (д, $J=11,37$ Гц, 1 H) 4,04 (д, $J=11,13$ Гц, 1 H) 3,41-3,65 (м, 3 H) 3,15 (т, $J=10,76$ Гц, 1 H) 2,53 (с, 1 H) 2,41 (ш. с., 1 H) 2,11 (с, 4 H) 1,46 (с, 9 H). m/z (ХІАТ+) для $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ 160,1 ($M+H$) $^+$.

Стадія 6: Одержання трет-бутил (3,4-транс)-3-[(ацетилокси)метил]-4-фторпіролідін-1-карбоксилату

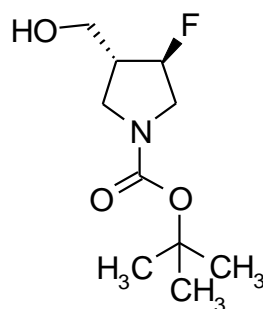


20

До розчину трет-бутил (3,4-цис)-3-[(ацетилокси)метил]-4-гідроксіпіролідін-1-карбоксилату (1,20 г, 4,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) під азотом при 0 °С додавали Deохо-Fluor[®] (1,29 мл, 6,9 ммоль). Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 г. Додавали ще Deохо-Fluor[®] (0,7 мл) і перемішування продовжували ще 15 хв. Реакцію обережно гасили насиченим водним NaHCO_3 (5 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над Na_2SO_4 і упарювали, одержуючи залишок, що очищали флеш хроматографією (елюювали градієнтом 0 % – 100 % EtOAc в гептанах), одержуючи безбарвну олію (718 мг). ЯМР і РХМС показали, що отримали суміш вказаної в заголовку сполуки і трет-бутил 3-[(ацетилокси)метил]-2,5-дигідро-1Н-пірол-1-карбоксилату із співвідношенням приблизно 6:4. Цей матеріал використовували неочищеним на наступній стадії.

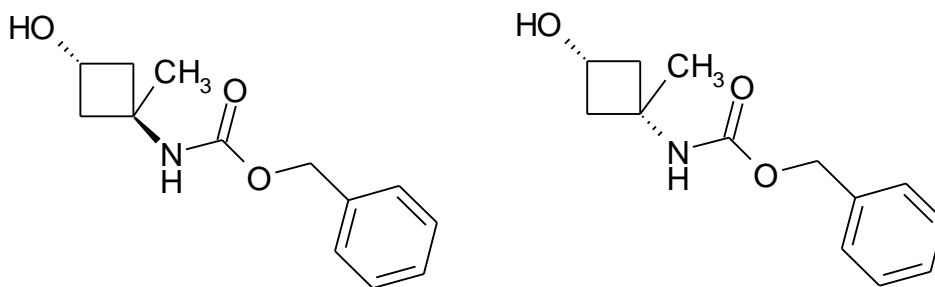
30

Стадія 7: Одержання трет-бутил (3,4-транс)-3-фтор-4-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилату

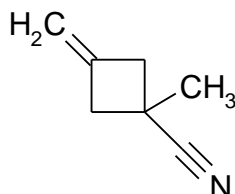


До неочищеного розчину трет-бутил (3,4-транс)-3-[(ацетилокси)метил]-4-фторпіролідін-1-карбоксилату (приблизно 4,5 моль неочищеного) в ТГФ (10 мл) додавали воду (5 мл) і твердий LiOH (269 мг, 11,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г, потім реакцію розводили етиловим етером (20 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над Na₂SO₄ і упарювали, одержуючи безбарвну олію. РХМС і ЯМР показали, що отримали суміш вказаної в заголовку сполуки і трет-бутил 3-(гідроксиметил)-2,5-дигідро-1Н-пірол-1-карбоксилату із співвідношенням приблизно 6:4. Суміш використовували як є на наступній Стадії.

Приготування 13: Одержання бензил (транс-3-гідрокси-1-метилциклобутил)карбамату і бензил (цис-3-гідрокси-1-метилциклобутил)карбамату

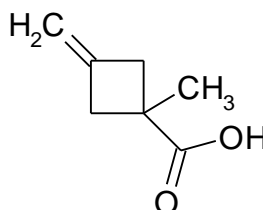


Стадія 1: Одержання 1-метил-3-метиліденциклобутанкарбонітрилу



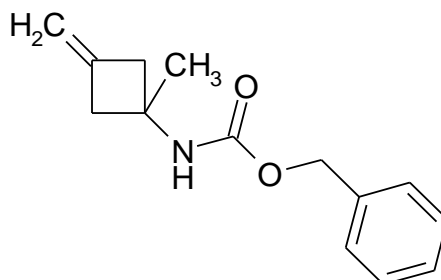
До розчину 3-метиленциклобутанкарбонітрилу (4,96 г, 53,3 ммоль) в ТГФ (30 мл) повільно при -78 °С додавали діізопропіламід літію (2,0 М розчин в гексан/ТГФ, 30 мл, 60 ммоль). Суміш перемішували при -78 °С протягом 45 хв і потім додавали йодметан (4,05 мл, 63,9 ммоль). Одержаний розчин перемішували при -78 °С протягом 40 хв і потім залишали нагріватись до кт. Реакцію гасили NH₄Cl (нас. 50 мл) і органічний шар відокремлювали. Водний шар екстрагували EtOAc (50 мл) і об'єднані органічні розчини промивали водою (50 мл), розсолем (50 мл), сушили над MgSO₄ і концентрували, одержуючи вказану в заголовку сполуку як коричневу олію, що використовували без очищення.

Стадія 2: Одержання 1-метил-3-метиліденциклобутанкарбонової кислоти



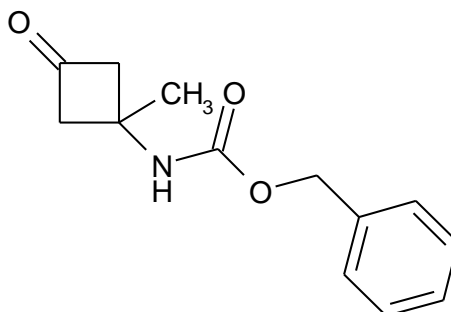
До розчину KOH (12,0 г, 213 ммоль) у воді (10 мл) і EtOH (10 мл) додавали 1-метил-3-метиліденциклобутанкарбонітрил (53,3 ммоль, неочищеного) і одержаний розчин нагрівали із зворотнім холодильником протягом 2,5 г. Суміш охолоджували до кт і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розводили водою (30 мл) і промивали EtOAc (30 мл). Водний шар підкислювали концентрованою HCl до pH~1 на бані з льодом і потім екстрагували EtOAc (два × 30 мл). Об'єднані органічні розчини сушили над MgSO₄ і концентрували, одержуючи вказану в заголовку кислоту як блідо-коричневу рідину. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 4,90 (квін, J=2,41 Гц, 2H), 3,16-3,34 (м, 2H), 2,54 (кд, J=2,10, 16,57 Гц, 2H), 1,49 (с, 3H).

Стадія 3: Одержання бензил (1-метил-3-метиліденциклобутил)карбамату



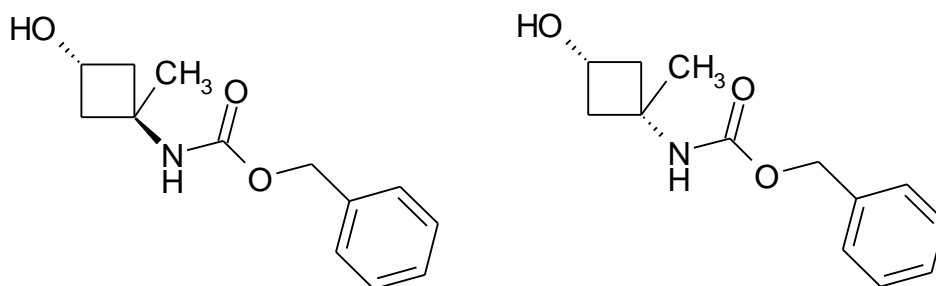
До перемішаного розчину 1-метил-3-метиліденциклобутанкарбонової кислоти (2,60 г, 20,6 ммоль) в толуолі (30 мл) додавали Et₃N (4,30 мл, 30,9 ммоль), після чого азид дифенілфосфонової кислоти (6,10 мл, 28,3 ммоль). Суміш перемішували при кт протягом 45 хв, потім додавали бензиловий спирт (7,60 мл, 73,4 ммоль) і суміш нагрівали при 80 °C протягом ночі. Суміш потім охолоджували до кт, розводили EtOAc (30 мл), промивали нас. NH₄Cl (три × 40 мл), розсоллом (40 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували, одержуючи неочищену вказану в заголовку сполуку як блідо-жовту олію. m/z (XIAT+) для C₁₄H₁₇NO₂ 232,20 (M+H)⁺.

Стадія 4: Одержання бензил (1-метил-3-оксоциклобутил)карбамату



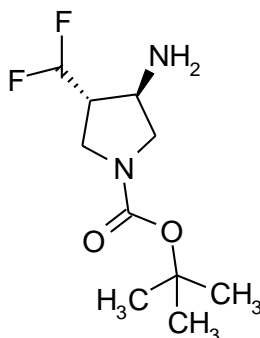
Неочищений бензил (1-метил-3-метиліденциклобутил)карбамат (20,6 ммоль) розчиняли в ТГФ (10 мл), потім додавали воду (0,100 мл), 2,6-диметилпіридин (0,400 мл, 3,4 ммоль), OsO₄ (2,5 мас. % в 2-метил-2-пропанолі, 0,340 мл, 0,027 ммоль) і PhI(OAc)₂ (1,0 г, 3,07 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кт протягом 3 г. Реакцію гасили нас. Тіосульфатом натрію (20 мл) і екстрагували EtOAc (два × 30 мл). Об'єднані органічні розчини промивали нас. водним сульфатом міді (три × 50 мл), сушили над MgSO₄ і концентрували. Залишок очищали флеш хроматографією (елюювали 10 % – 20 % EtOAc/гептани), одержуючи вказану в заголовку сполуку (558 мг, 12 % вихід) як безбарвну олію. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,31-7,47 (м, 5 H) 5,12 (с, 3 H) 3,36-3,64 (м, 2 H) 2,96-3,12 (м, 2 H) 1,63 (с, 3 H); m/z (XIAT+) для C₁₃H₁₅NO₃ 234,20 (M+H)⁺.

Стадія 5: Одержання бензил (транс-3-гідрокси-1-метилциклобутил)карбамату і бензил (цис-3-гідрокси-1-метилциклобутил)карбамату

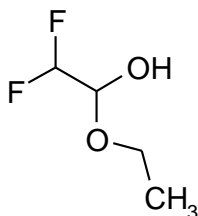


NaBH₄ (46 мг, 1,22 ммоль) додавали до розчину бензил (1-метил-3-оксоциклобутил)карбамату (571 мг, 2,45 ммоль) в EtOH (5 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при кт протягом 2 г і потім гасили водою (0,5 мл). Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок розводили водою (60 мл) і екстрагували EtOAc (два × 60 мл). Об'єднані органічні розчини сушили над MgSO₄ і концентрували. Залишок очищали флеш хроматографією (елюювали 20 % – 30 % EtOAc/гептани), одержуючи цис/транс суміш вказаних в заголовку сполук як безбарвну олію (543 мг, 94 % вихід), що розділяли за допомогою хіральної СРХ (Chiralpak AD-H 4,6 × 250 мм колонка, 20 % MeOH, 140 бар, 3,0 мл/хв), одержуючи бензил (транс-3-гідрокси-1-метилциклобутил)карбамат як безбарвну олію (202 мг, 35 % вихід), ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,29-7,43 (м, 5H), 5,08 (ш. с., 2H), 4,75-4,87 (м, 1H), 4,45 (т, J=6,55 Гц, 1H), 2,56-2,79 (м, 2H), 1,88-2,09 (м, 2H), 1,50 (с, 3H); m/z (XIAТ+) для C₁₃H₁₇NO₃ 236,00 (M+H)⁺, і бензил (цис-3-гідрокси-1-метилциклобутил)карбамат (підтверджували низькомолекулярною рентгенографією) як білу тверду речовину (271 мг, 47 %), ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,30-7,47 (м, 5H), 5,10 (с, 2H), 4,93 (ш. с., 1H), 4,12 (квін, J=6,74 Гц, 1H), 2,48-2,60 (м, 2H), 2,44 (ш. с., 1H), 1,37-1,37 (м, 2H), 1,28-1,41 (м, 3H).

Приготування 14: Одержання (3R, 4S)-трет-бутил 3-аміно-4-(дифторметил)піролідин-1-карбоксилату

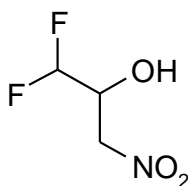


Стадія 1: Одержання 1-етокси-2,2-дифторетанолу



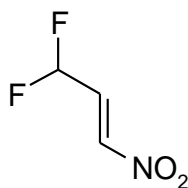
До розчину етил 2,2-дифторацетату (200 г, 1,59 моль) в трет-бутилметиловому етері (1200 мл) порціями при -78 °С під азотом додавали LiAlH₄ (33 г, 0,78 моль). Після завершення додавання, реакційну суміш продовжували перемішувати 6 г при -78 °С. Краплями при -78 °С для гасіння реакції додавали EtOH (75 мл, 98 %) і одержану суміш залишали нагріватись до кт. Суміш виливали на лід/вода і обережно при перемішуванні додавали концентровану H₂SO₄ (100 мл). Суміш екстрагували трет-бутилметилловим етером (два × 1 л) і об'єднані органічні шари промивали водою, сушили над Na₂SO₄ і концентрували, одержуючи неочищений матеріал, що переганяли при пониженому тиску. Збирали фракції при 45-55 °С / -0,1 МПа, одержуючи вказану в заголовку сполуку (75 г, 37 % вихід) як безбарвну рідину.

Стадія 2: Одержання 1,1-дифтор-3-нітропропан-2-олу



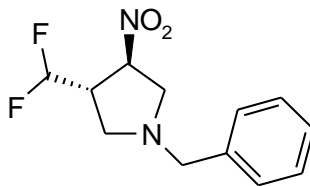
5 Суміш 1-етокси-2,2-дифторетанолу (60 г, 0,47 моль), CH_3NO_2 (32,9 г, 0,56 моль) і Na_2CO_3 (3 г) перемішували при 60 °С протягом 3 г, потім при кт протягом ночі. Суміш розводили водою (40 мл), екстрагували трет-бутилметиловим етером (200 мл) і органічний шар сушили над Na_2SO_4 і концентрували при низькій температурі, одержуючи вказану в заголовку сполуку, що безпосередньо використовували для наступної стадії.

10 Стадія 3: Одержання (Е)-3,3-дифтор-1-нітропроп-1-ену



15 Суміш 1,1-дифтор-3-нітропропан-2-олу (20 г, 0,14 моль) і P_2O_5 (25 г) кип'ятили із зворотнім холодильником 2 г і потім суміш переганяли при атмосферному тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (5 г, 29 % вихід) як зелену олію.

Стадія 4: Одержання транс-1-бензил-3-(диформетил)-4-нітропіролідину

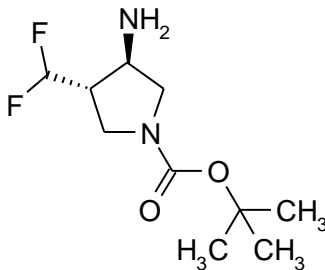


20

До розчину N-бензил-1-метокси-N-((триметилсиліл)метил)метанаміну (56,6 г, 0,24 моль) в сухому CH_2Cl_2 (160 мл) додавали (Е)-3,3-дифтор-1-нітропроп-1-ен (25 г, 0,2 ммоль) і декілька крапель TFA при 0 °С. Одержану суміш перемішували при кт протягом ночі. Суміш концентрували і очищали колонковою флеш хроматографією (петролейний ефір: EtOAc=100:1-25:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (25 г, 49 % вихід) як жовту олію.

25

Стадія 5: Одержання транс-трет-бутил 3-аміно-4-(диформетил)піролідин-1-карбоксилату

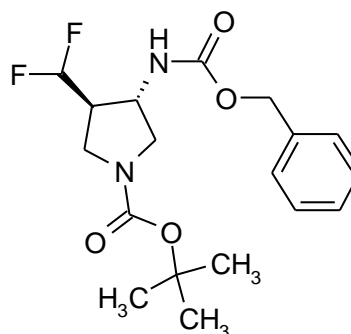
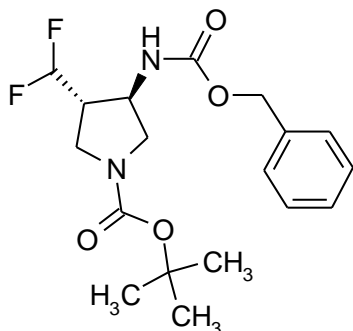


30

Суміш транс-1-бензил-3-(диформетил)-4-нітропіролідину (25 г, 0,097 моль) і $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (4 г) в MeOH (200 мл) поміщали у атмосферу водню (50 фунтів/дюйм²) при кт на ніч. Суміш фільтрували, одержуючи транс-4-(диформетил)піролідин-3-амін в розчині. При 0 °С додавали Woc_2O і одержану суміш перемішували при 0 °С протягом 4 г, потім концентрували і очищали колонковою хроматографією (100 % EtOAc), одержуючи вказану в заголовку сполуку (14 г, 61 % вихід) як жовту олію.

35

Стадія 6: Одержання (3R, 4S)-трет-бутил 3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-4-(дифторметил)піролідін-1-карбоксилату і (3S, 4R)-трет-бутил 3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-4-(дифторметил)піролідін-1-карбоксилату



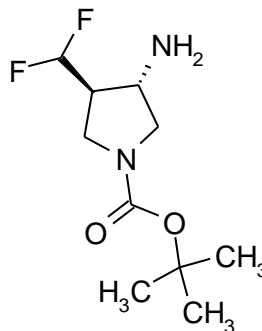
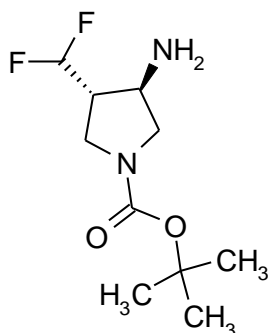
5

До розчину транс-трет-бутил 3-аміно-4-(дифторметил)піролідін-1-карбоксилату (14 г, 0,059 моль) в CH_2Cl_2 (200 мл) краплями при 0 °С додавали бензилхлорформіат (10,9 г, 0,07 моль). Одержану суміш перемішували при 0 °С протягом 3 г і потім концентрували і очищали колонковою флеш хроматографією (петролейний ефір: EtOAc=100:1-25:1), одержуючи рацемічну суміш (20 г, 92 % вихід), що розділяли хіральною СРХ, одержуючи вказані в заголовку сполуки.

10

Стадія 7: Одержання (3R, 4S)-трет-бутил 3-аміно-4-(дифторметил)піролідін-1-карбоксилату і (3S, 4R)-трет-бутил 3-аміно-4-(дифторметил)піролідін-1-карбоксилату

15

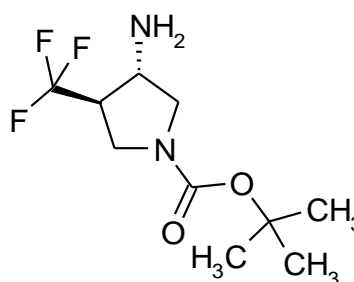
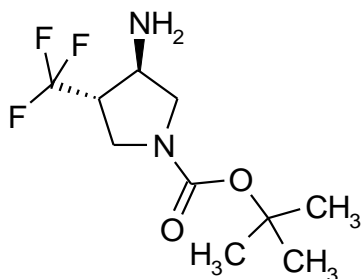


20

В окремі колби поміщали (3R, 4S)-трет-бутил-3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-4-(дифторметил)піролідін-1-карбоксилат і (3S, 4R)-трет-бутил-3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-4-(дифторметил)піролідін-1-карбоксилат (6 г, 0,016 моль). До кожної додавали Pd/C (1 г) в MeOH (50 мл) і суміші перемішували під H_2 (50 фунтів/дюйм²) при кт протягом 4 г. Реакції фільтрували і фільтрати концентрували, одержуючи вказані в заголовку сполуки (3,2 г, 84,2 % вихід) як олії. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ м.ч. 6,0-6,1 (т, 1H), 3,46-3,49 (с, 3H), 3,23-3,25 (с, 1H), 2,90-2,93 (с, 1H), 2,51-2,52 (с, 1H), 1,79 (с, 2H), 1,40 (с, 9H). m/z для $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 137 $[\text{M}-100]^+$ + 181 $[\text{M}-56]^+$.

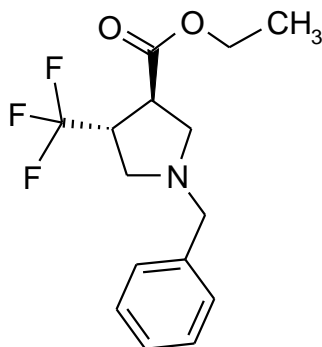
25

Приготування 15: Одержання (3R, 4S)-трет-бутил 3-аміно-4-(трифторметил)піролідін-1-карбоксилату і (3S, 4R)-трет-бутил 3-аміно-4-(трифторметил)піролідін-1-карбоксилату



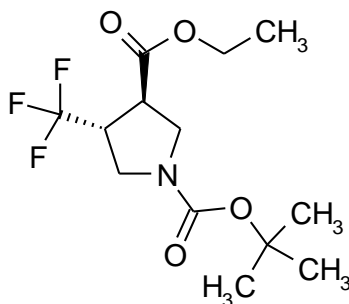
30

Стадія 1: Одержання транс-етил 1-бензил-4-(трифторметил)піролідін-3-карбоксилату



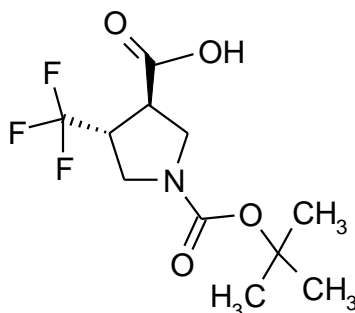
До розчину (Е)-етил 4,4,4-трифторбут-2-еноату (100 г, 0,6 моль) в DCM (1,8 л) краплями додавали TFA (20,52 г, 0,18 моль) при 0 °С і потім додавали N-бензил-1-метокси-N-((триметилсиліл)метил)метанамін (170,64 г, 0,72 моль) і одержану суміш перемішували при кт протягом ночі. Реакційну суміш промивали нас. водним NaHCO₃ (два × 500 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, що елюювали петролейним ефір / EtOAc=100:1, одержуючи вказану в заголовку сполуку (142 г, 79 % вихід) як жовту олію.

Стадія 2: Одержання транс-1-трет-бутил 3-етил 4-(трифторметил)піролідін-1,3-дикарбоксилату



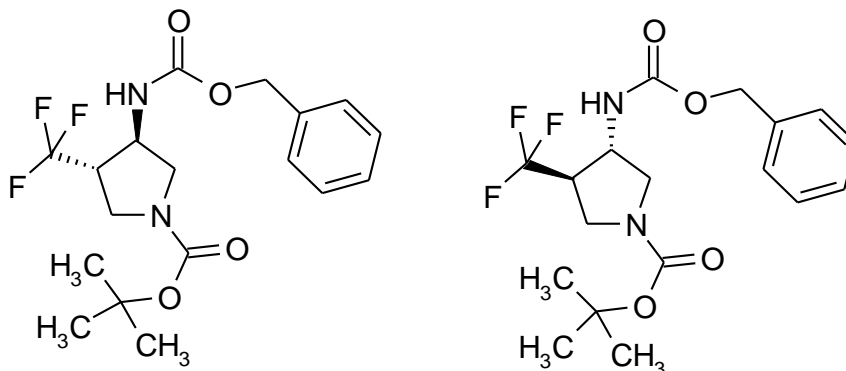
Суміш транс-етил 1-бензил-4-(трифторметил)піролідін-3-карбоксилату (53 г, 0,176 моль), Вos₂O (42,3 г, 0,194 моль) і Pd/C (11 г, 10 %) в EtOH (1000 мл) перемішували при тиску водню 50 фунтів/дюйм² при 25 °С протягом 8 г і залишали стояти на ніч. Реакційну суміш фільтрували через шар Целіту і фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (61 г, >100 %) як безбарвну олію. Використовували як є для наступної Стадії.

Стадія 3: Одержання транс-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(трифторметил)піролідін-3-карбонової кислоти



Суміш транс-1-трет-бутил 3-етил 4-(трифторметил)піролідін-1,3-дикарбоксилату (61,2 г, 0,19 моль), LiOH (39,9 г, 0,95 моль) в змішаному розчиннику вода (300 мл), ТГФ (300 мл) і MeOH (150 мл) перемішували при кт протягом ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, потім підкислювали 1N HCl до pH=1 і екстрагували EtOAc (три × 300 мл). Об'єднані органічні розчини сушили над Na₂SO₄ і концентрували, одержуючи вказану в заголовку сполуку (47 г, 87 % вихід) як жовту тверду речовину.

Стадія 4: Одержання (3R, 4S)-трет-бутил 3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-4-(трифторметил)піролідін-1-карбоксилату і (3S, 4R)-трет-бутил 3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-4-(трифторметил)піролідін-1-карбоксилату

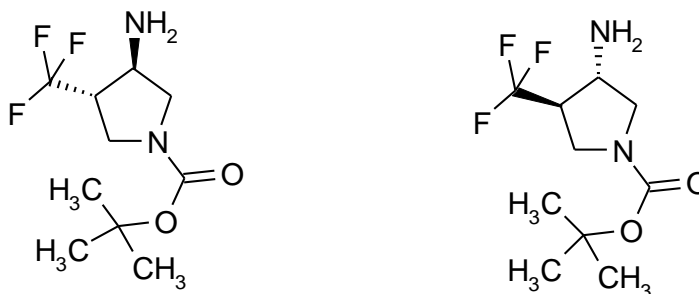


5

Суміш транс-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(трифторметил)піролідін-3-карбонової кислоти (50 г, 0,177 моль), DPPA (53,4 г, 0,195 моль) і Et₃N (21,4 г, 0,212 моль) в ксилені (750 мл) перемішували при 130 °С під N₂ протягом 1 г. Потім краплями додавали бензиловий спирт (21,06 г, 0,195 моль) і одержаний розчин перемішували при 130 °С протягом 3 г. Реакційну суміш виливали в 1 N NaOH (500 мл) і екстрагували етилацетатом (три × 500 мл). Об'єднані органічні розчини промивали водою (300 мл), 10 % розчином лимонної кислоти (300 мл), розсоллом (300 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, що елюювали PE:EA=20:1, одержуючи неочищений матеріал, що додатково очищали препаративною ВЕРХ, а потім хіральною СРХ, одержуючи вказані в заголовку сполуки (14,3 г, 34 % вихід) як коричневі олії.

15

Стадія 5: Одержання (3R, 4S)-трет-бутил 3-аміно-4-(трифторметил)піролідін-1-карбоксилату і (3S, 4R)-трет-бутил 3-аміно-4-(трифторметил)піролідін-1-карбоксилату



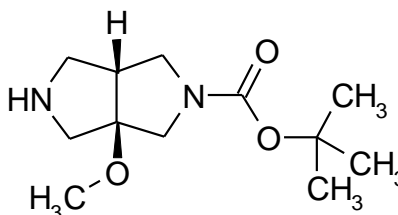
20

В окремі колби поміщали (3R, 4S)-трет-бутил 3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-4-(трифторметил)піролідін-1-карбоксилат і (3S, 4R)-трет-бутил 3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-4-(трифторметил)піролідін-1-карбоксилат (29,7 г, 0,08 моль) і Pd/C (9 г, 10 %) в етилацетаті (500 мл). Реакції перемішували при 25 °С при тиску H₂ 30 фунтів/дюйм² протягом ночі. Реакційні суміші фільтрували через шар Целіту і фільтрати концентрували у вакуумі, одержуючи вказані в заголовку сполуки (16 г, 79 % вихід) як біло-жовті тверді речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 3,73~3,80 (м, 3H), 3,47 (ш, 1H), 3,09 (ш, 1H), 2,64~2,65 (ш, 1H), 1,47 (с, 9H); m/z для C₁₀H₁₇F₃N₂O₂: 254 [M-56]⁺.

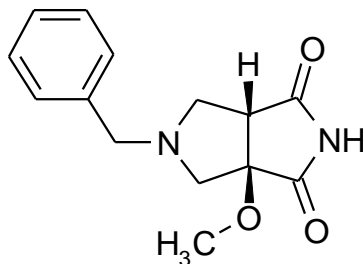
25

Приготування 16: Одержання трет-бутил (цис)-3а-метоксигексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилату

30



Стадія 1: Одержання (цис)-5-бензил-3а-метокситетрагідропіроло[3,4-с]пірол-1,3(2Н, 3аН)-діону

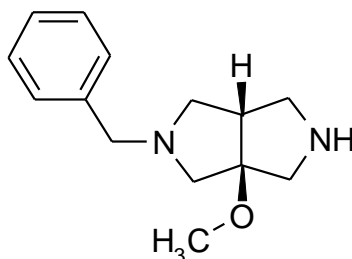


5

До 0 °С розчину 3-метокси-1Н-пірол-2,5-діону ({дивіться M. Couturier, J. L. Tucker, B. M. Andresen, P. Dube, J. T. Negri, Org. Lett., 2001, 3, 465-467}, 950 мг, 7,47 ммоль) і TFA (0,070 мл, 0,897 ммоль) в DCM (70 мл) повільно додавали розчин N-бензил-1-метокси-N-[(триметилсиліл)метил]метанаміну (3,06 мл, 12,0 ммоль) в DCM (30 мл) при швидкості, що забезпечувала внутрішню температуру реакції < 2 °С. Одержаний яскраво-жовтий розчин повільно нагрівали до кімнатної температури і перемішували 18 г. Реакційну суміш потім охолоджували до 0 °С і краплями додавали розчин N-бензил-1-метокси-N-[(триметилсиліл)метил]метанаміну (0,956 мл, 3,74 ммоль) в DCM (1 мл), нагрівали до кт і перемішували 3 г. Реакційну суміш розводили насиченим бікарбонатом натрію (25 мл), шари розділяли і органічний розчин сушили (сульфат магнію), фільтрували і концентрували при пониженому тиску, одержуючи густу жовту олію. Неочищений залишок очищали колонковою хроматографією, що елюювали 5 % – 50 % EtOAc/гептан, і знову 0 % – 25 % EtOAc/Гептан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,19 г, 61 % вихід, чистота 70 %) як прозору олію, що використовували далі на наступній стадії без додаткового очищення.

20

Стадія 2: Одержання (цис)-2-бензил-3а-метоксиоктагідропіроло[3,4-с]піролу



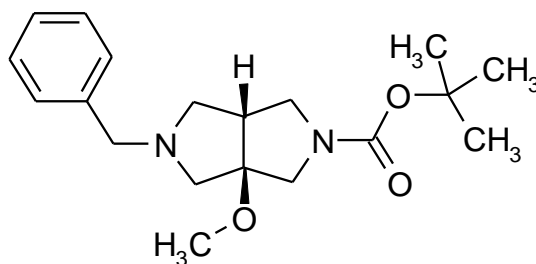
25

До перемішаного розчину (цис)-5-бензил-3а-метокситетрагідропіроло[3,4-с]пірол-1,3(2Н, 3аН)-діону (400 мг, 1,54 ммоль) в діетиловому етері (7 мл), під азотом, додавали LAH (7,92 мл, 1,0 М в діетиловому етері), одержуючи білу суспензію, що перемішували при кімнатній температурі протягом 21 г. Реакцію потім охолоджували до 0 °С і гасили додаючи воду (0,3 мл), 15 % NaOH (0,3 мл) і воду (0,9 мл), як описано Fieser, L.F.; Fieser, M. Reagents for Organic Synthesis Vol. 1, Wiley, New York 1967, pp 581-595. Суміш фільтрували і промивали EtOAc (100 мл). Фільтрат концентрували з толуолом, одержуючи неочищену вказану в заголовку сполуку як прозору олію, що використовували далі на наступній стадії без додаткового очищення, за умови кількісного виходу. m/z (XIAT+) для C₁₄H₂₀N₂O 233,20 (M+H)⁺.

30

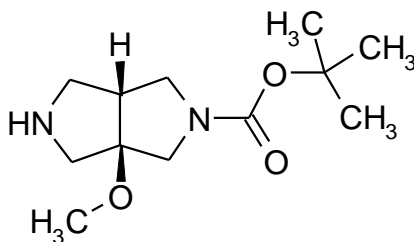
Стадія 3: Одержання трет-бутил (цис)-5-бензил-3а-метоксигексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-карбоксилату

35



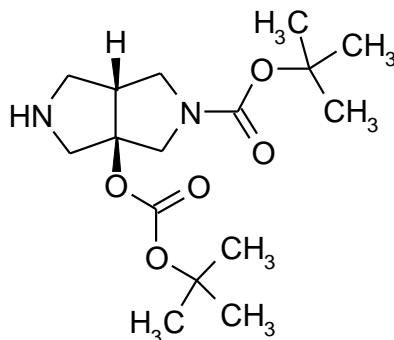
До розчину (цис)-2-бензил-3а-метоксиоктагідропіроло[3,4-с]піролу (357 мг, 3,53 ммоль) в ацетонітрилі (9 мл) порціями додавали ди-трет-бутилдикарбонат (0,770 ммоль) і одержану суміш перемішували протягом 18 г при кт. Все же спостерігався вихідний матеріал, тому додавали ще 200 мг ди-трет-бутилдикарбонату. Через 4 г, додавали ди-трет-бутилдикарбонат (300 мг), DMAP (43,1 мг, 0,353 ммоль) і триетиламін (0,492 мл, 3,53 ммоль) і перемішували 20 г. Леткі речовини видаляли при пониженому тиску і неочищений матеріал очищали колонковою хроматографією на силікагелі, що елюювали 2 % – 30 % EtOAc/Гептан (візуалізували ТШХ за допомогою KMnO_4), одержуючи вказану в заголовку сполуку (187 мг, 16 % вихід для 2 Стадій, включаючи ЛАН відновлення). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 7,17-7,39 (м, 5 Н) 3,50-3,69 (м, 4 Н) 3,33 (с, 1 Н) 3,15 (с, 3 Н) 3,08 (дд, $J=11,37$, 4,29 Гц, 1 Н) 2,53-2,72 (м, 4 Н) 2,36 (дд, $J=8,97$, 3,66 Гц, 1 Н) 1,40 (с, 9 Н); m/z (ХІАТ+) для $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ 333,20 (M+H) $^+$.

Стадія 4: Одержання трет-бутил (цис)-3а-метоксигексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-карбоксилату

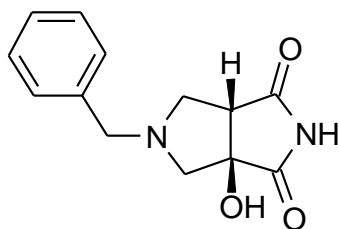


До розчину трет-бутил (цис)-5-бензил-3а-метоксигексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-карбоксилату (185 мг, 0,556 ммоль) в EtOH (5,5 мл), промитого азотом, додавали $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (78 мг) і перемішували під H_2 (кулька) протягом 18 г. Реакційну суміш фільтрували і концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (128 мг, 95 % вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ м.ч. 3,83-4,02 (м, 1 Н) 3,38-3,80 (м, 5 Н) 3,34 (с, 3 Н) 3,14-3,33 (м, 2 Н) 2,78-3,05 (м, 2 Н) 1,47 (с, $J=2,57$ Гц, 9 Н); m/z (ХІАТ+) для $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ 243,20 (M+H) $^+$.

Приготування 17: Одержання трет-бутил (цис)-3а-[(трет-бутоксикарбоніл)окси]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-карбоксилату

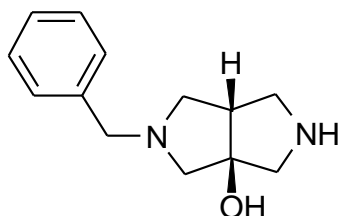


Стадія 1: Одержання (цис)-5-бензил-3а-гідрокситетрагідропіроло[3,4-с]пірол-1,3(2Н, 3аН)-діону



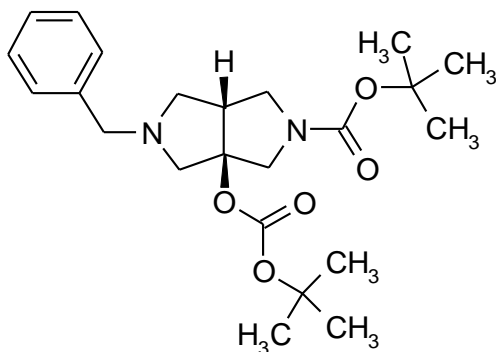
- До охолодженого до -78°C розчину (цис)-5-бензил-3а-метокситетрагідропіроло[3,4-с]пірол-1,3(2Н, 3аН)-діону (403 мг, 1,55 ммоль) в DCM (5,15 мл) додавали BBr_3 (0,293 мл, 3,10 ммоль).
 5 Через 1 г, реакційну суміш нагрівали до 0°C і перемішували ще 1 г і з часом нагрівали до кт і перемішували 24 г. Реакційну суміш охолоджували до 0°C , гасили MeOH до припинення виділення газу. Суміш концентрували і залишок розчиняли в MeOH (4 мл). Додавали Pd/C (40 мг) і перемішували під азотом для видалення борану (Org Letters, 2001, р 465-467) протягом 72 г. Суміш фільтрували і концентрували, одержуючи неочищену вказану в заголовку сполуку, що
 10 використовували далі на наступній стадії без додаткового очищення. m/z (XIAT+) для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ 247,10 (M+H)⁺.

Стадія 2: Одержання (цис)-2-бензилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-3а(1Н)-олу



- 15 До перемішаного розчину (цис)-5-бензил-3а-гідрокситетрагідропіроло[3,4-с]пірол-1,3(2Н, 3аН)-діону (450 мг, 1,83 ммоль) в ТГФ (9 мл) під азотом, додавали LАН (9,42 мл, 1,0 М в діетиловому етері) з утворенням білої суспензії. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 21 г. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і гасили, додаючи воду (0,3
 20 мл), 15 % NaOH (0,3 мл) і воду (0,9 мл), як описано Fieser, L.F.; Fieser, M. Reagents for Organic Synthesis Vol. 1, Wiley, New York 1967, pp 581-595. Суміш фільтрували і осад промивали EtOAc (60 мл). Фільтрати об'єднували і концентрували з толуолом, одержуючи неочищену вказану в заголовку сполуку як прозору олію, що використовували далі на наступній стадії без додаткового очищення. m/z (XIAT+) для $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ 219,2 (M+H)⁺.

- 25 Стадія 3: Одержання трет-бутил (цис)-5-бензил-3а-[(трет-бутоксикарбоніл)окси]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-карбоксилату

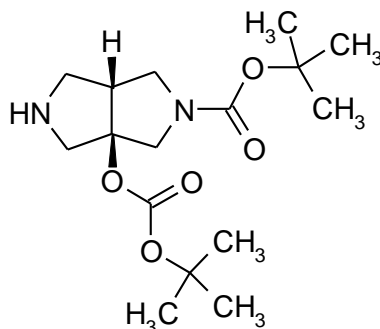


- 30 До розчину (цис)-2-бензилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-3а(1Н)-олу (188 мг, 0,861 ммоль) в ацетонітрилі (2,15 мл) додавали порціями ди-трет-бутилдикарбонат (207 мг, 0,947 ммоль) і суміш перемішували при кт протягом 18 г. Додавали ди-трет-бутилдикарбонат (100 мг), DMAP (10,5 мг, 0,0860 ммоль) і триетиламін (0,120 мл, 0,861 ммоль) і суміш перемішували при кт протягом 5 г. Реакційну суміш розводили водою (50 мл), екстрагували EtOAc (три × 60 мл),
 35 сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували, одержуючи неочищену вказану в заголовку

сполуку, що використовували далі без додаткового очищення. m/z (XIAT⁺) для $C_{23}H_{34}N_2O_5$ 419,20 (M+H)⁺.

Стадія 4: Одержання трет-бутил (цис)-3а-[(трет-бутоксикарбоніл)окси]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилату

5



До розчину трет-бутил (цис)-5-бензил-3а-[(трет-бутоксикарбоніл)окси]гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилату (274 мг, 0,861 ммоль) в EtOH (8,61 мл), промитого азотом, додавали Pd(OH)₂/C (27 мг) і одержану суміш перемішували з H₂ кулькою протягом 18 г. Реакційну суміш фільтрували і потім концентрували при пониженому тиску, одержуючи неочищену вказану в заголовку сполуку, що використовували далі на наступній стадії без додаткового очищення. m/z (XIAT⁺) для $C_{16}H_{28}N_2O_5$ 429,20 (M+H)⁺.

10

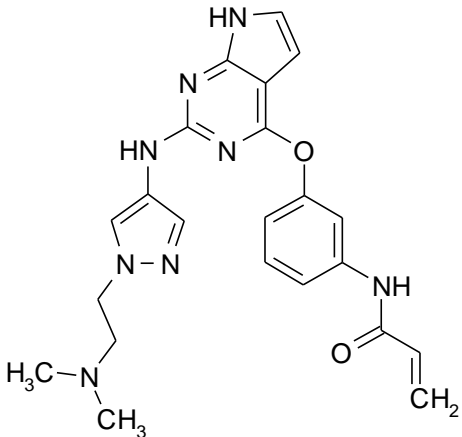
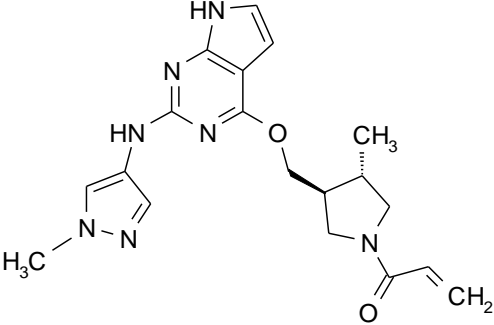
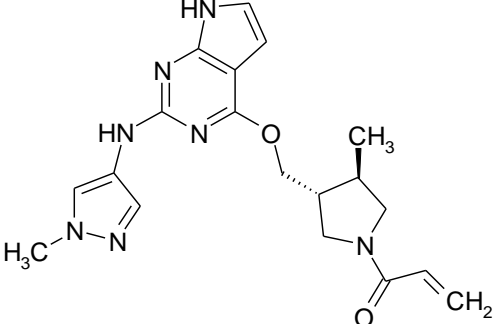
Наступні приклади одержували з некритичними змінами або замінами в приведених методиках, що очевидні фахівцю в цій галузі.

15

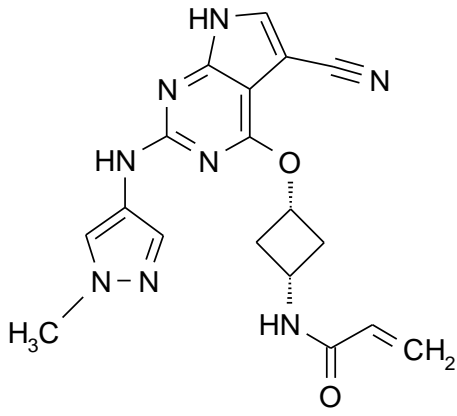
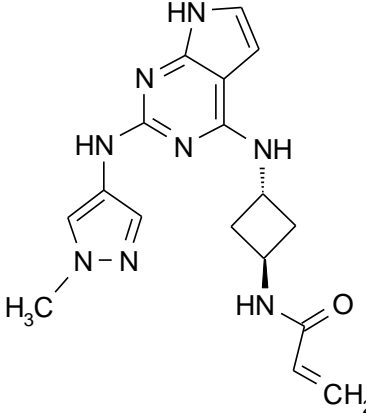
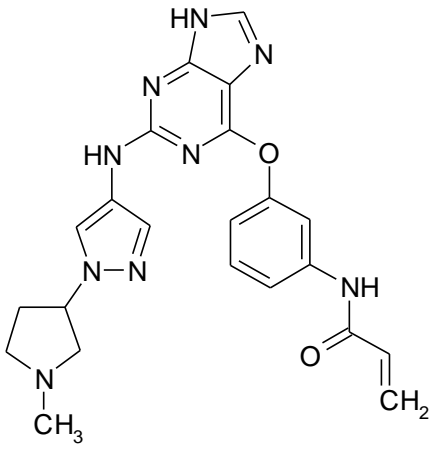
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	HPMC m/z	¹ H ЯМР
1 (Схема А)	<p>N-[3-({5-фтор-2-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)феніл]проп-2-енамід</p>	394,1	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.ч. 11,25 (ш. с., 1H) 10,27 (с, 1H) 9,25 (с, 1H) 7,64 (с, 1H) 7,53-7,60 (м, 1H) 7,41 (т, J=8,06 Гц, 1H) 7,28 (д, J=1,26 Гц, 1H) 7,02 (дд, J=7,93, 1,89 Гц, 1H) 6,99 (с, 1H) 6,38-6,48 (м, 1H) 6,05 (ш. с., 1H) 5,77 (дд, J=10,07, 1,51 Гц, 1H) 3,65 (с, 4H)

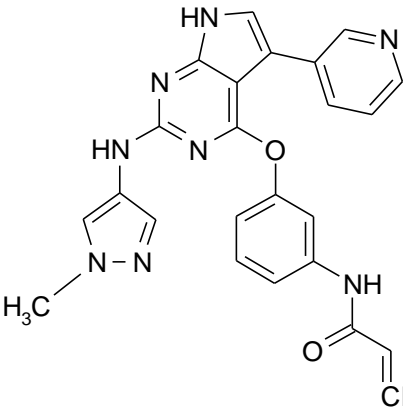
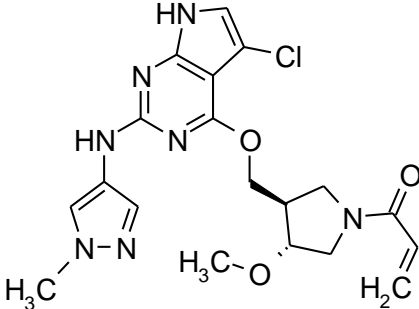
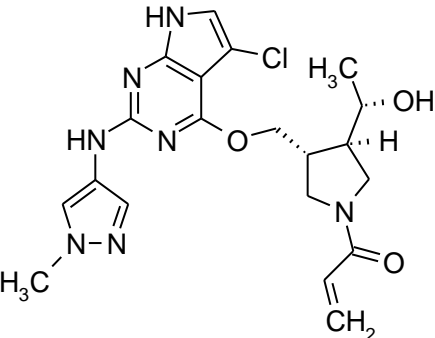
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
2 (Схема В)	 <p>N-(3-{{2-({1-[2-(диметиламіно)етил]-1H-піразол-4-іл)аміно}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)феніл)проп-2-енамід</p>	433,2	¹ Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 11,06-11,23 (м, 1 H) 9,96-10,08 (м, 1 H) 8,56-8,64 (м, 1 H) 7,56-7,66 (м, 2 H) 7,39-7,47 (м, 2 H) 7,30-7,36 (м, 1 H) 6,94-7,02 (м, 2 H) 6,37-6,47 (м, 1 H) 6,18-6,30 (м, 2 H) 5,68-5,80 (м, 1 H) 3,89-4,04 (м, 2 H) 2,57-2,64 (м, 2 H) 2,18 (с, 6 H)
3* (Схема В)	 <p>1-{{(3S, 4S)-3-метил-4-[(2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)метил}піролідин-1-іл}проп-2-ен-1-он</p>	404,0	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.ч. 11,32 (шс, 1H), 8,91 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 6,93-6,92 (с, 1H), 6,61-6,55 (м, 1H), 6,28-6,11 (м, 2H), 5,69-5,65 (м, 1H), 4,56-4,44 (м, 2H), 3,91-3,77 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,28-3,18 (м, 2H), 2,40-2,10 (м, 2H), 1,12-1,11 (д, 3H).
4* (Схема В)	 <p>1-{{(3R, 4R)-3-метил-4-[(2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)метил}піролідин-1-іл}проп-2-ен-1-он</p>	404,0	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.ч. 11,32 (шс, 1H), 8,91 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 6,93-6,92 (с, 1H), 6,61-6,55 (м, 1H), 6,28-6,11 (м, 2H), 5,69-5,65 (м, 1H), 4,56-4,44 (м, 2H), 3,91-3,77 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,28-3,18 (м, 2H), 2,40-2,10 (м, 2H), 1,12-1,11 (д, 3H).

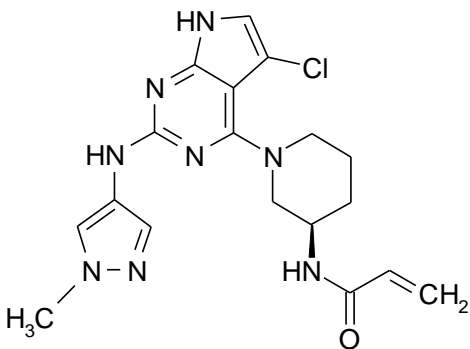
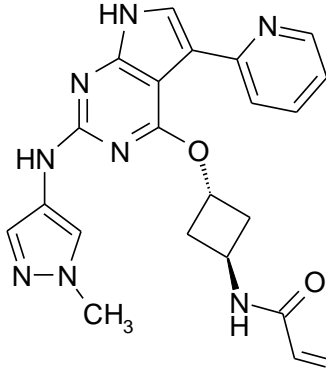
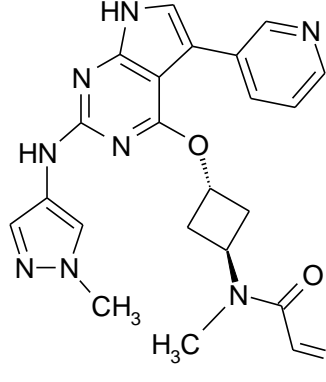
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
5 (Схема В)	 <p>N-[цис-3-((5-ціано-2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)циклобутил]проп-2-енамід</p>	379,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,29 (ш. с., 1 Н) 9,16 (с, 1 Н) 8,50 (д, J=7,81 Гц, 1 Н) 7,90 (с, 1 Н) 7,86 (с, 1 Н) 7,54 (с, 1 Н) 6,01-6,27 (м, 2 Н) 5,53-5,70 (м, 1 Н) 5,13 (квін, J=6,92 Гц, 1 Н) 4,13 (секс, J=7,76 Гц, 1 Н) 3,82 (с, 3 Н) 2,82-2,99 (м, 2 Н) 2,04-2,21 (м, 2 Н)
6 (Схема В)	 <p>N-[транс-3-((2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно)циклобутил]проп-2-енамід</p>	353,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 10,8 (ш. с., 1 Н), 8,52 (д, J=6,80 Гц, 1 Н), 8,32 (с, 1 Н), 7,86 (с, 1 Н), 7,45 (с, 1 Н), 6,87 (с, 1 Н), 6,72 (ш. с., 1 Н), 6,64 (с, 1 Н), 6,18-6,29 (м, 1 Н), 6,12 (д, J=1,76 Гц, 1 Н), 5,60 (дд, J=10,07, 2,01 Гц, 1 Н), 4,68 (д, J=6,29 Гц, 1 Н), 4,40 (д, J=6,55 Гц, 1 Н), 2,37 (ш. с., 3 Н), 2,18 (с, 2 Н)
7 (Схема С)	 <p>N-{3-[(2-[(1-метилпіролідин-3-іл)-1Н-піразол-4-іл)аміно]-9Н-пурін-6-іл)окси]феніл}проп-2-енамід</p>	446,05	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,80 (ш. с., 1 Н) 10,37 (ш. с., 1 Н) 9,20 (ш. с., 1 Н) 8,01-8,11 (м, 1 Н) 7,61-7,78 (м, 1 Н) 7,48 (ш. с., 1 Н) 7,37 (д, J=6,32 Гц, 1 Н) 7,03 (д, J=7,33 Гц, 2 Н) 6,36-6,59 (м, 1 Н) 6,20-6,34 (м, 1 Н) 5,77 (дд, J=10,23, 1,89 Гц, 1 Н) 4,57 (ш. с., 1 Н) 3,99-4,27 (м, 1 Н) 3,65-3,94 (м, 3 Н) 3,00 (ш. с., 2 Н) 2,79 (м, J=15,66 Гц, 1 Н) 2,00 (ш. с., 1 Н) 1,23 (с, 1 Н)

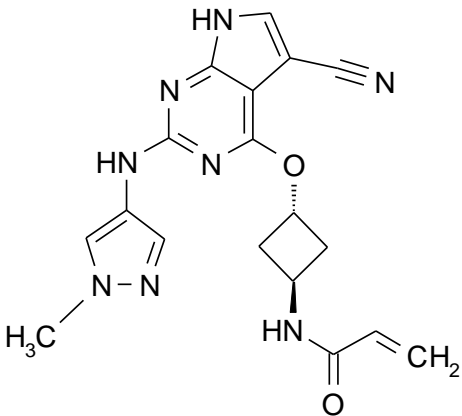
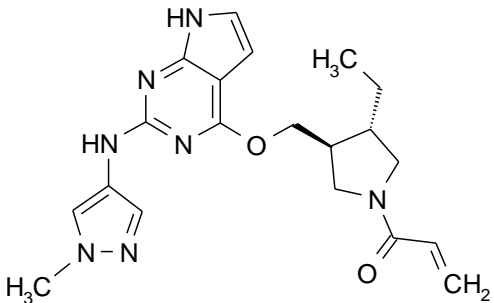
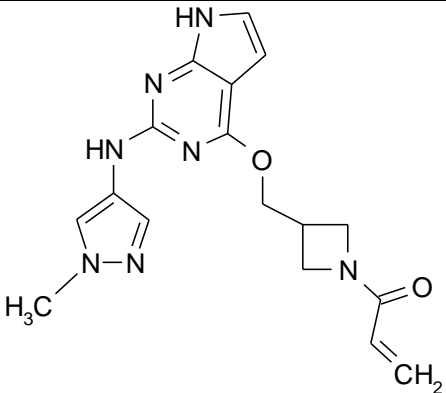
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
8 (Схема D)	 <p>N-[3-({2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-5-(піридин-3-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)феніл]проп-2-енамід</p>	453,0	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 11,80 (ш. с., 1 H) 10,32 (ш. с., 1 H) 8,99-9,14 (м, 1 H) 8,95 (д, J=1,51 Гц, 1 H) 8,41 (дд, J=4,78, 1,51 Гц, 1 H) 8,12 (д, J=7,55 Гц, 1 H) 7,64 (ш. с., 2 H) 7,47 (с, 2 H) 7,39 (дд, J=7,93, 4,91 Гц, 1 H) 7,21 (ш. с., 1 H) 7,04 (ш. с., 1 H) 6,34-6,48 (м, 1 H) 6,19-6,31 (м, 1 H) 5,70-5,82 (м, 1 H) 3,58 (ш. с., 3 H).
9 (Схема F)	 <p>TFA 1-[(3R, 4R)-3-[(5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)метил]-4-метоксипіролідин-1-іл]проп-2-ен-1-ону трифторацетат</p>	431,9	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 11,51 (с, 1 H) 9,07 (с, 1 H) 7,86 (с, 1 H) 7,52 (с, 1 H) 7,05 (с, 1 H) 6,59 (ддд, J=16,75, 10,27, 1,34 Гц, 1 H) 6,14 (дд, J=16,75, 2,32 Гц, 1 H) 5,68 (дт, J=10,27, 2,32 Гц, 1 H) 4,44 (д, J=6,24 Гц, 2 H) 3,82-4,09 (м, 2 H) 3,80 (с, 3 H) 3,57-3,76 (м, 2 H) 3,47-3,54 (м, 1 H) 3,31 (д, J=4,65 Гц, 3 H) 2,67-2,92 (м, 1 H).
10 (Схема H)	 <p>1-[(3R, 4R)-3-[(5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)метил]-4-[(1S)-1-гідроксиетил]піролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он</p>	446,1	¹ Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-17mm) δ м.ч. 1,10 (дд, J=6,36, 3,56 Гц, 3 H) 2,07-2,24 (м, 1 H) 2,54-2,73 (м, 1 H) 3,28-3,45 (м, 2 H) 3,69-4,07 (м, 7 H) 4,34-4,41 (м, 1 H) 4,83-4,92 (м, 1 H) 5,62-5,70 (м, 1 H) 6,11 (ддд, J=16,78, 2,29, 2,03 Гц, 1 H) 6,49-6,63 (м, 1 H) 7,01 (с, 1 H) 7,51 (с, 1 H) 7,86 (ш. с., 1 H) 9,04 (с, 1 H) 11,47 (ш. с., 1 H).

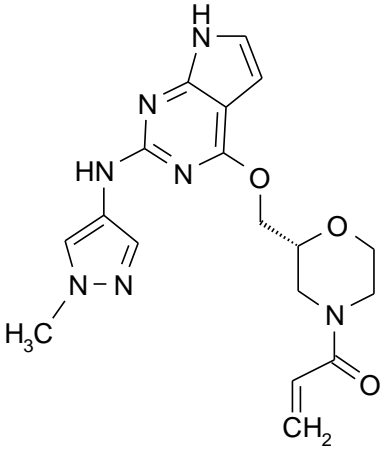
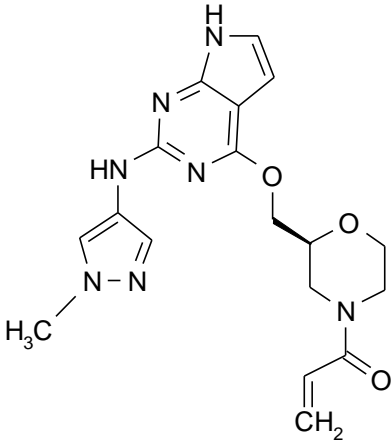
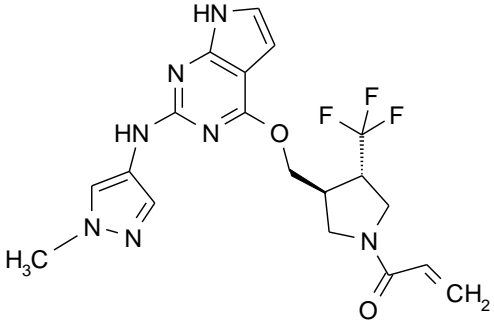
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
11 (Схема G)	 <p>N-[(3R)-1-{5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}піперидин-3-іл]проп-2-енамід</p>	401,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 11,40 (ш. с., 1 H), 8,76 (с, 1 H), 8,14 (д, J=7,82 Гц, 1 H), 7,83 (с, 1 H), 7,47 (с, 1 H), 7,05 (д, J=2,45 Гц, 1 H), 6,19-6,31 (м, 1 H), 6,07-6,16 (м, 1 H), 5,60 (дд, J=10,03, 2,45 Гц, 1 H), 4,13 (д, J=12,23 Гц, 1 H), 4,03 (д, J=12,72 Гц, 1 H), 3,85-3,98 (м, 1 H), 3,77 (с, 3 H), 2,96 (т, J=11,25 Гц, 1 H), 2,80 (т, J=11,13 Гц, 1 H), 1,89-2,00 (м, 1 H), 1,79-1,88 (м, 1 H), 1,67-1,79 (м, 1 H), 1,40-1,57 (м, 1 H)
12 (Схема I)	 <p>N-[транс-3-({2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-5-(піридин-2-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)циклобутил]проп-2-енамід</p>	431,1	¹ Н ЯМР (700 МГц, ДМСО) δ м.ч. 11,41-11,96 (м, 1 H) 8,88-9,01 (м, 1 H) 8,57-8,63 (м, 1 H) 8,52-8,55 (м, 1 H) 8,10-8,15 (м, 1 H) 7,87-7,93 (м, 1 H) 7,80-7,85 (м, 1 H) 7,47-7,55 (м, 2 H) 7,18-7,24 (м, 1 H) 6,21-6,32 (м, 1 H) 6,09-6,15 (м, 1 H) 5,61-5,67 (м, 1 H) 5,52-5,60 (м, 1 H) 4,42-4,52 (м, 1 H) 3,78-3,86 (м, 3 H) 2,52-2,56 (м, 4 H)
13 (Схема J)	 <p>N-метил-N-[транс-3-({2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-5-(піридин-3-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)циклобутил]проп-2-енамід</p>	445,2	¹ Н ЯМР (700 МГц, ДМСО) δ м.ч. 11,64 (ш. с., 1 H) 8,87-9,00 (м, 2 H) 8,43 (д, J=3,96 Гц, 1 H) 8,12 (д, J=7,26 Гц, 1 H) 7,87 (ш. с., 1 H) 7,52 (с, 1 H) 7,42 (ш. с., 1 H) 7,33 (с, 1 H) 6,59-6,80 (м, 1 H) 5,95-6,15 (м, 1 H) 5,65 (ш. с., 2 H) 5,47 (ш. с., 1 H) 3,74-3,88 (м, 3 H) 3,07 (ш. с., 1 H) 2,91-3,00 (м, 1 H) 2,72 (ш. с., 2 H) 2,29-2,46 (м, 2 H)

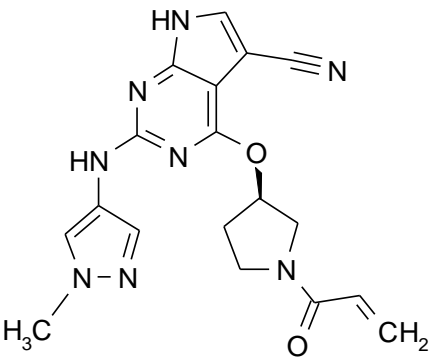
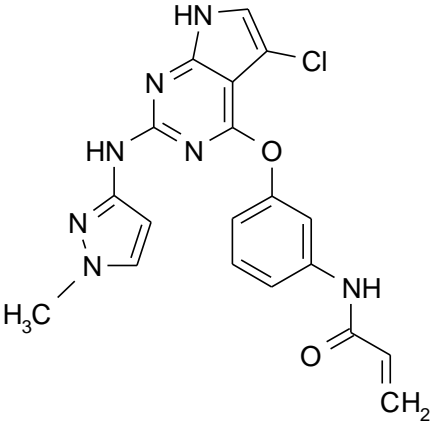
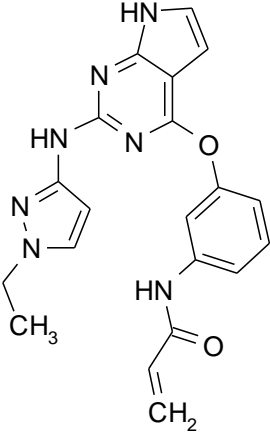
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
14 (Схема В)	 <p>N-[транс-3-((5-ціано-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)циклобутил]проп-2-енамід</p>	379,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 12,29 (ш. с., 1 H) 9,16 (с, 1 H) 8,50 (д, J=7,81 Гц, 1 H) 7,90 (с, 1 H) 7,86 (с, 1 H) 7,54 (с, 1 H) 6,01-6,27 (м, 2 H) 5,53-5,70 (м, 1 H) 5,13 (квін, J=6,92 Гц, 1 H) 4,13 (секс, J=7,76 Гц, 1 H) 3,82 (с, 3 H) 2,82-2,99 (м, 2 H) 2,04-2,21 (м, 2 H)
15* (Схема В)	 <p>1-{транс-3-етил-4-[(2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]піролідин-1-іл}проп-2-ен-1-он</p>	396,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 11,27 (ш. с., 1 H) 8,86 (с, 1 H) 7,87 (с, 1 H) 7,52 (с, 1 H) 6,87-6,98 (м, 1 H) 6,51-6,70 (м, 1 H) 6,21-6,31 (м, 1 H) 6,13 (дд, J=16,7, 2,5 Гц, 1 H) 5,66 (ддд, J=10,4, 4,4, 2,4 Гц, 1 H) 4,50-4,63 (м, 1 H) 4,35-4,50 (м, 1 H) 3,66-3,98 (м, 5 H) 3,01-3,29 (м, 1 H) 2,27-2,47 (м, 1 H) 1,91-2,16 (м, 1 H) 1,58-1,78 (м, 1 H) 1,27-1,46 (м, 1 H) 0,74-1,00 (м, 4 H)
16 (Схема А)	 <p>• TFA 1-{3-[(2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]азетидин-1-іл}проп-2-ен-1-ону трифторацетат</p>	354,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 11,24 (ш. с., 1 H) 8,89 (ш. с., 1 H) 7,83 (с, 1 H) 7,47 (с, 1 H) 6,87 (д, J=2,27 Гц, 1 H) 6,29 (д, J=6,55 Гц, 1 H) 6,24-6,33 (м, 1 H) 6,18 (дд, J=3,27, 2,01 Гц, 1 H) 6,06 (дд, J=17,00, 2,14 Гц, 1 H) 5,62 (дд, J=10,32, 2,27 Гц, 1 H) 4,58 (д, J=6,55 Гц, 3 H) 4,32 (т, J=8,44 Гц, 1 H) 4,04 (дд, J=9,06, 6,04 Гц, 2 H) 3,98-4,10 (м, 2 H) 3,08 (д, J=6,04 Гц, 1 H)

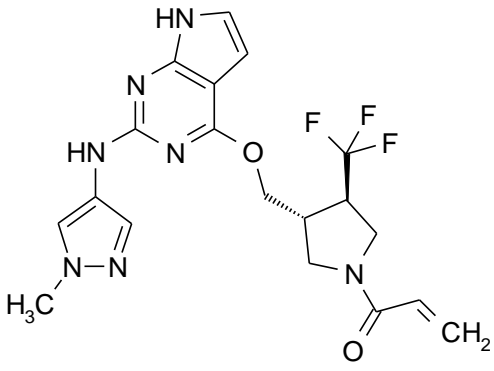
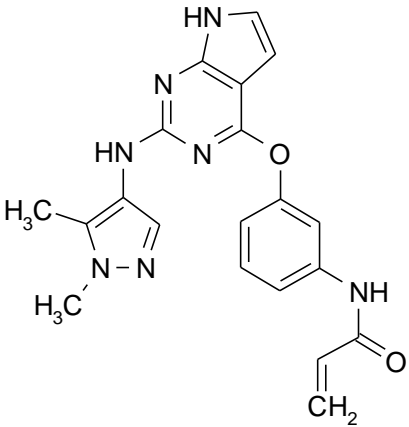
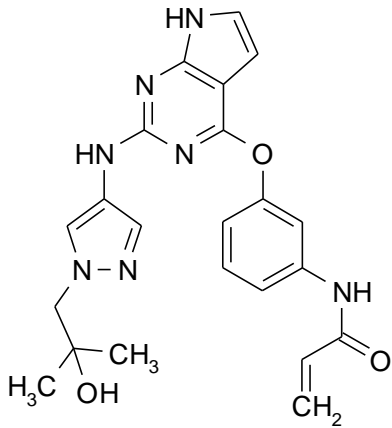
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
17 (Схема В)	 <p>• TFA</p> <p>1-((2R)-2-((2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]морфолін-4-іл]проп-2-ен-1-ону трифторацетат</p>	384,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 11,30 (ш. с., 1 H) 8,93 (ш. с., 1 H) 7,88 (с, 1 H) 7,52 (ш. с., 1 H) 6,90-6,96 (м, 1 H) 6,81 (дд, J=16,62, 10,32 Гц, 1 H) 6,28 (ш. с., 1 H) 6,14 (дд, J=16,74, 2,14 Гц, 1 H) 5,71 (дд, J=10,32, 2,27 Гц, 2 H) 4,40-4,60 (м, 4 H) 4,01-4,22 (м, 1 H) 3,87-4,00 (м, 2 H) 3,49 (м, 2 H) 3,20 (м, 2 H)
18 (Схема В)	 <p>1-((2S)-2-((2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]морфолін-4-іл]проп-2-ен-1-ОН</p>	384,2	¹ Н ЯМР (700 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 11,29 (ш. с., 1H), 8,92 (д, J=6,82 Гц, 1H), 7,89 (ш. с., 1H), 7,52 (д, J=10,12 Гц, 1H), 6,90-7,02 (м, 1H), 6,81 (дд, J=10,56, 16,51 Гц, 1H), 6,28 (д, J=10,56 Гц, 1H), 6,15 (дд, J=1,98, 16,73 Гц, 1H), 5,72 (дд, J=1,98, 10,56 Гц, 1H), 4,38-4,56 (м, 2H), 3,88-4,02 (м, 2H), 3,81 (с, 4H), 3,50 (м, 3H) 3,13-3,29 (м, 1H)
19 (Схема В)	 <p>1-((3S, 4S)-3-((2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]-4-(трифторметил)піролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он</p>	458,0 [M+Na] ⁺	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ м.ч. 11,29 (шс, 1H), 8,90 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 6,92-6,91 (с, 1H), 6,64-6,57 (м, 1H), 6,24-6,13 (м, 2H), 5,72-5,67 (м, 1H), 4,57-4,44 (м, 2H), 4,05-3,56 (м, 4H), 3,82 (с, 3H), 3,04-2,94 (м, 2H)

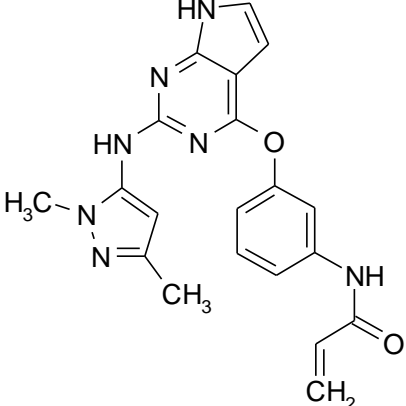
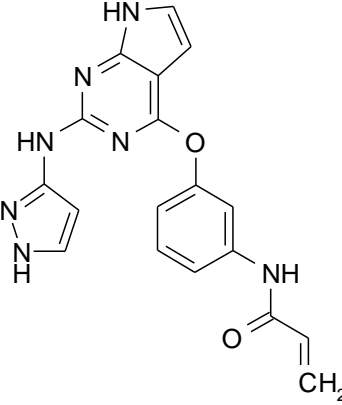
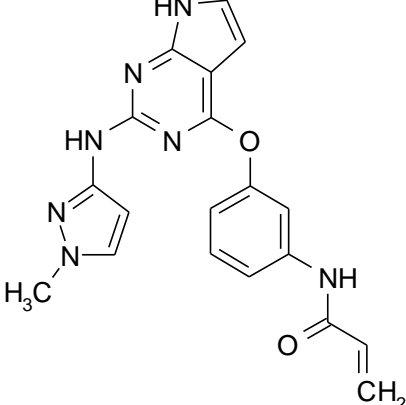
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
20 (Схема В)	 <p>4-(((3R)-1-акрилоїлпіролідин-3-іл)окси)-2-[[1-метил-1H-піразол-4-іл]аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-5-карбонітрил</p>	379,4	¹ Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 9,28 (д, J=5,67 Гц, 1 H) 7,89 (д, J=1,89 Гц, 1 H) 7,78-7,87 (м, 1 H) 7,53 (с, 1 H) 7,08 (ш. с., 1 H) 6,48-6,68 (м, 1 H) 5,98-6,23 (м, 1 H) 5,54-5,83 (м, 2 H) 3,84-4,06 (м, 1 H) 3,81 (с, 3 H) 3,65-3,78 (м, 2 H) 3,49-3,56 (м, 1 H) 2,13-2,40 (м, 2 H)
21 (Схема А)	 <p>N-[3-({5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)феніл]проп-2-енамід</p>	410,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 11,71 (ш. с., 1 H) 10,26 (с, 1 H) 9,26 (с, 1 H) 7,64 (с, 1 H) 7,57 (д, J=8,06 Гц, 1 H) 7,41 (т, J=8,06 Гц, 1 H) 7,26-7,32 (м, 1 H) 7,22 (с, 1 H) 6,97-7,07 (м, 1 H) 6,37-6,50 (м, 1 H) 6,19-6,32 (м, 1 H) 6,04 (ш. с., 1 H) 5,70-5,83 (м, 1 H) 3,66 (с, 3 H)
22 (Схема А)	 <p>N-[3-({2-[(1-етил-1H-піразол-3-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)феніл]проп-2-енамід</p>	389,9	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.ч. 11,492 (с, 1 H), 10,306 (с, 1 H), 9,171 (с, 1 H), 7,620 (с, 1 H), 7,57-7,55 (д, 1 H), 7,41-7,38 (т, 1 H), 7,329 (с, 1 H), 7,04-7,03 (м, 1 H), 6,99-6,97 (д, 1 H), 6,45-6,38 (м, 1 H), 6,26-6,21 (м, 1 H), 6,18 (с, 1 H), 6,11 (с, 1 H), 5,77-5,74 (д, 1 H) 3,95-3,90 (м, 2 H), 1,30-1,26 (т, 3 H)

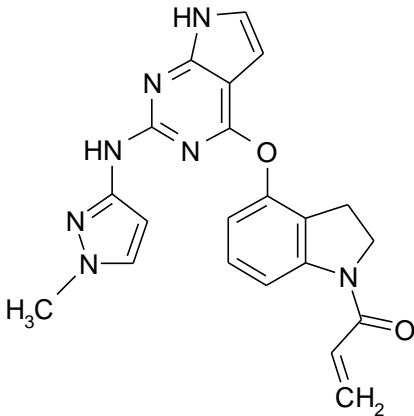
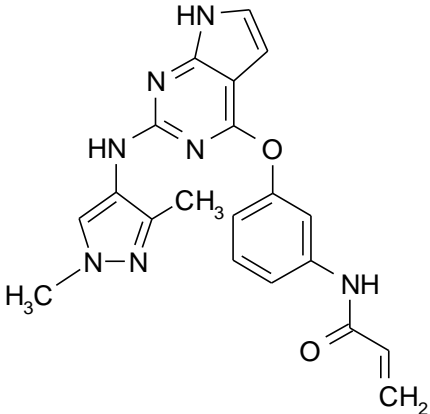
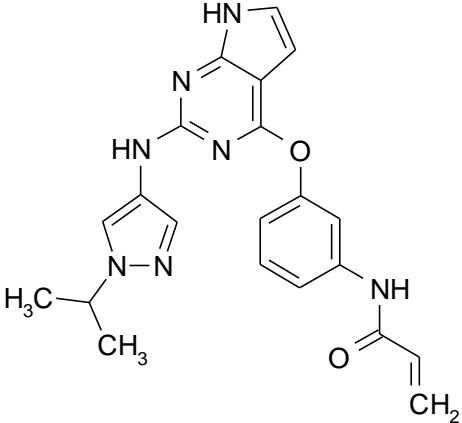
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
23 (Схема В)	 <p>1-[(3R, 4R)-3-[(2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]метил]-4-(трифторметил)піролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он</p>	458,0 [M+Na] ⁺	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.ч. 11,29 (шс, 1H), 8,90 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 6,92-6,91 (с, 1H), 6,64-6,57 (м, 1H), 6,24-6,13 (м, 2H), 5,72-5,67 (м, 1H), 4,57-4,44 (м, 2H), 4,05-3,56 (м, 4H), 3,82 (с, 3H), 3,04-2,94 (м, 2H)
24 (Схема В)	 <p>N-[3-[(2-[(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]феніл]проп-2-енамід</p>	390,3	¹ Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 11,38 (ш. с., 1 H) 10,32 (ш. с., 1 H) 8,07 (ш. с., 1 H) 7,58-7,70 (м, 1 H) 7,52 (д, J=8,31 Гц, 1 H) 7,38 (т, J=8,12 Гц, 1 H) 7,30 (ш. с., 1 H) 6,90-7,01 (м, 2 H) 6,42 (дд, J=17,00, 10,20 Гц, 1 H) 6,26 (дд, J=17,00, 1,89 Гц, 1 H) 6,12 (д, J=3,02 Гц, 1 H) 5,68-5,85 (м, 1 H) 3,58-3,77 (м, 3 H) 2,07 (с, 3 H)
25 (Схема В)	 <p>N-{3-[(2-[(1-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]феніл]проп-2-енамід</p>	434,2	¹ Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 11,42 (ш. с., 1 H) 10,37 (ш. с., 1 H) 8,94 (ш. с., 1 H) 7,63 (ш. с., 1 H) 7,58 (ш. с., 1 H) 7,40-7,48 (м, 1 H) 7,36 (д, J=16,39 Гц, 1 H) 6,98 (дд, J=8,19, 2,05 Гц, 1 H) 7,02 (ш. с., 1 H) 6,41 (дд, J=17,41, 10,24 Гц, 1 H) 6,17-6,33 (м, 2 H) 5,68-5,84 (м, 1 H) 4,64 (ш. с., 1 H) 3,76 (ш. с., 2 H) 0,98 (ш. с., 6 H)

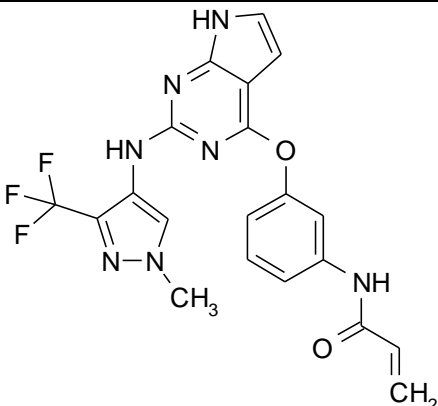
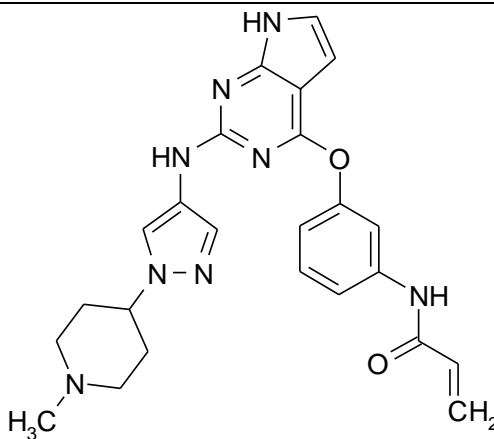
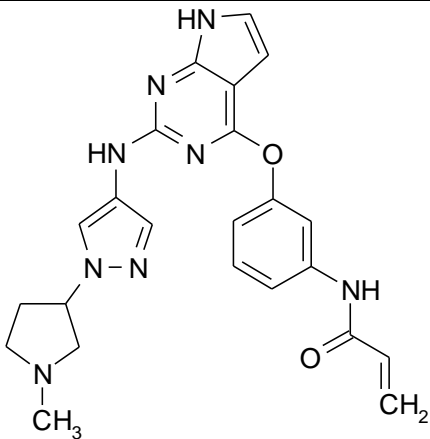
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
26 (Схема А)	 <p>N-[3-({2-[(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)феніл]проп-2-енамід</p>	390,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.ч. 11,60 (с, 1 H) 10,30 (с, 1 H) 8,85 (с, 1 H) 7,65 (т, J=2,01 Гц, 1 H) 7,56 (д, J=9,32 Гц, 1 H) 7,41 (т, J=8,06 Гц, 1 H) 7,08 (дд, J=3,53, 2,27 Гц, 1 H) 6,98 (дд, J=7,68, 1,89 Гц, 1 H) 6,38-6,48 (м, 1 H) 6,19-6,31 (м, 2 H) 5,74-5,81 (м, 2 H) 3,53 (с, 3 H) 2,00 (с, 3 H)
27 (Схема А)	 <p>N-(3-([2-(1H-піразол-3-іламіно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]окси)феніл)проп-2-енамід</p>	383,8 [M+Na] ⁺	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.ч. 10,28 (с, 1H), 10,25 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,56-7,52 (м, 1H), 7,43-7,37 (м, 1H), 7,32-7,28 (с, 1H), 7,09-7,03 (м, 1H), 7,02-6,97 (м, 1H), 6,46-6,38 (м, 1H), 6,27-6,2 (м, 2H), 5,79-5,72 (м, 1H)
28 (Схема В)	 <p>N-[3-({2-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)феніл]проп-2-енамід</p>	376,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 11,48 (ш. с., 1 H) 10,27 (с, 1 H) 9,13 (ш. с., 1 H) 7,61-7,67 (м, 1 H) 7,57 (д, J=8,06 Гц, 1 H) 7,41 (т, J=8,18 Гц, 1 H) 7,30 (д, J=2,01 Гц, 1 H) 7,05 (д, J=3,53 Гц, 1 H) 6,99 (дд, J=8,06, 1,76 Гц, 1 H) 6,36-6,48 (м, 1 H) 6,22-6,31 (м, 1 H) 6,10-6,21 (м, 2 H) 5,65-5,85 (м, 1 H) 3,66 (с, 3 H)

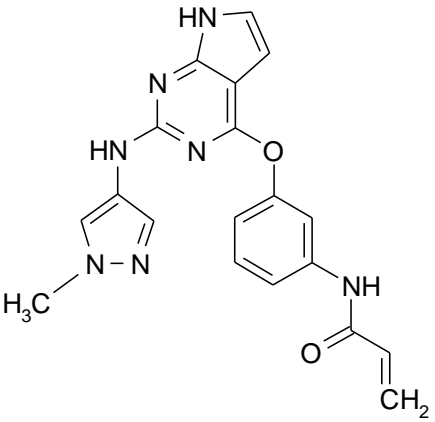
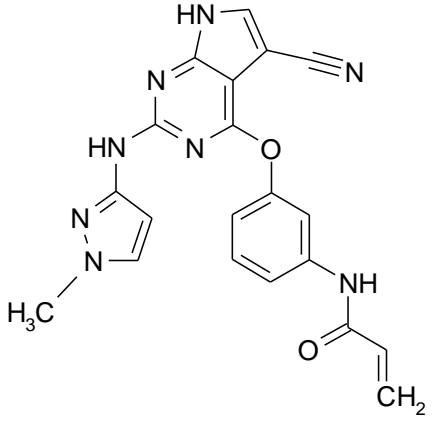
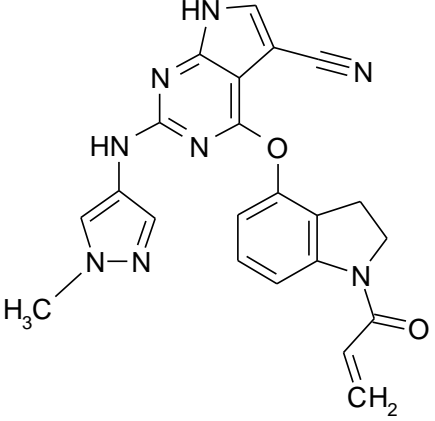
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
29 (Схема В)	 <p>1-[4-({2-[(1-метил-1Н-піразол-3-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл}окси)-2,3-дигідро-1Н-індол-1-іл]проп-2-ен-1-он</p>	402,3	¹ Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 11,49 (ш. с., 1 Н) 9,16 (ш. с., 1 Н) 8,10 (д, J=6,80 Гц, 1 Н) 7,25-7,38 (м, 2 Н) 7,05 (ш. с., 1 Н) 6,96 (д, J=7,93 Гц, 1 Н) 6,61-6,77 (м, 1 Н) 6,32 (д, J=16,62 Гц, 1 Н) 6,23 (ш. с., 1 Н) 6,06 (ш. с., 1 Н) 5,83 (д, J=11,71 Гц, 1 Н) 4,18 (ш. с., 2 Н) 3,64 (с, 3 Н) 2,96 (т, J=7,93 Гц, 2 Н)
30 (Схема В)	 <p>N-[3-({2-[(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл}окси)феніл]проп-2-енамід</p>	390,1	¹ Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 11,41 (ш. с., 1 Н) 10,38 (с, 1 Н) 8,27 (ш. с., 1 Н) 7,65 (с, 1 Н) 7,61 (д, J=7,55 Гц, 1 Н) 7,45 (т, J=7,93 Гц, 1 Н) 6,94-7,05 (м, 2 Н) 6,43 (дд, J=17,00, 10,20 Гц, 1 Н) 6,26 (дд, J=17,00, 1,89 Гц, 2 Н) 5,67-5,82 (м, 1 Н) 3,53 (ш. с., 3 Н) 2,06 (с, 3 Н)
31 (Схема В)	 <p>N-{3-[(2-{[1-(пропан-2-іл)-1Н-піразол-4-іл]аміно}-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл}окси)феніл]проп-2-енамід</p>	404,3	¹ Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 11,36-11,47 (м, 1Н) 10,27-10,48 (м, 1Н) 8,90-9,01 (м, 1Н) 7,56-7,70 (м, 2) 7,41-7,49 (м, 1Н) 7,12-7,34 (м, 1Н) 7,02-7,07 (м, 1Н) 6,95-7,01 (м, 1Н) 6,37-6,47 (м, 1Н) 6,30-6,36 (м, 1Н) 6,20-6,28 (м, 1Н) 5,73-5,81 (м, 1Н) 4,01-4,35 (м, 1Н) 0,97-1,50 (м, 6Н)

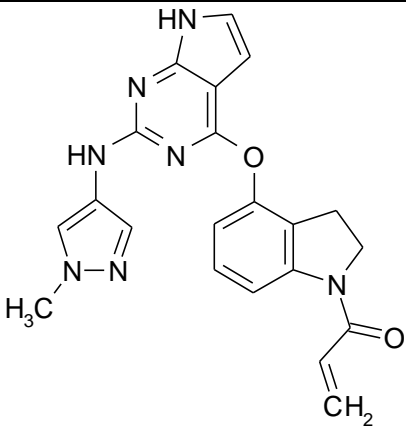
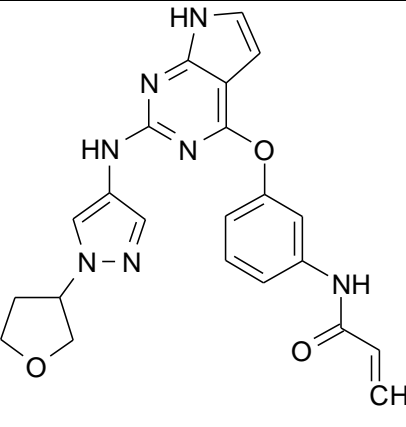
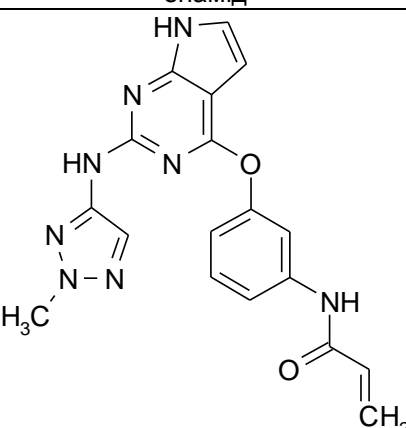
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
32 (Схема В)	 <p>N-{3-[(2-{[1-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл]аміно}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]феніл}проп-2-енамід</p>	444,1	¹ Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 11,35-11,61 (м, 1 H) 10,28-10,46 (м, 1 H) 8,06-8,24 (м, 1 H) 7,53-7,68 (м, 3 H) 7,40-7,49 (м, 1 H) 7,04-7,08 (м, 1 H) 6,96-7,03 (м, 1 H) 6,37-6,47 (м, 1 H) 6,21-6,31 (м, 2 H) 5,66-5,85 (м, 1 H) 3,68-3,79 (м, 3 H)
33 (Схема В)	 <p>N-{3-[(2-{[1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]аміно}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]феніл}проп-2-енамід</p>	459,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 7,61-7,69 (м, 1 H) 7,50 (т, J=2,0 Гц, 1 H) 7,35-7,45 (м, 2 H) 7,26 (с, 1 H) 6,94 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1 H) 6,89 (д, J=3,5 Гц, 1 H) 6,26-6,38 (м, 3 H) 5,71 (дд, J=9,5, 2,4 Гц, 1 H) 3,68-3,88 (м, 1 H) 2,90 (д, J=12,1 Гц, 2 H) 2,28 (с, 3 H) 2,09-2,21 (м, 2 H) 1,76-1,95 (м, 4 H)
34 (Схема В)	 <p>N-{3-[(2-{[1-(1-метилпіролідин-3-іл)-1H-піразол-4-іл]аміно}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси]феніл}проп-2-енамід</p>	445,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 11,17 (ш. с., 1 H) 10,05 (ш. с., 1 H) 8,60 (с, 1 H) 7,58-7,69 (м, 2 H) 7,54 (с, 1 H) 7,33-7,46 (м, 2 H) 6,95-7,00 (м, 2 H) 6,35-6,49 (м, 1 H) 6,21-6,30 (м, 2 H) 5,67-5,81 (м, 1 H) 4,55-4,66 (м, 1 H) 2,83 (дд, J=9,57, 7,30 Гц, 1 H) 2,59-2,74 (м, 2 H) 2,15-2,35 (м, 5 H) 1,96-2,11 (м, 1 H)

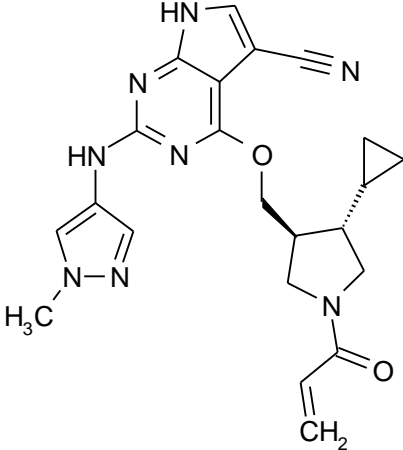
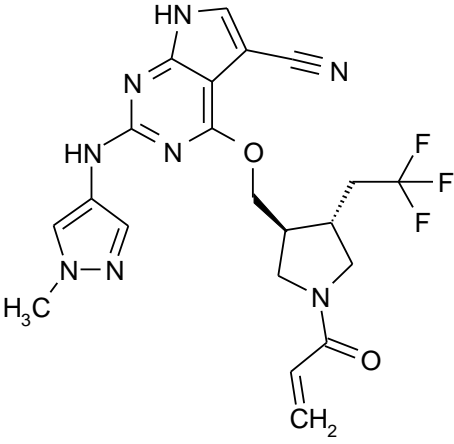
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
35 (Схема В)	 <p>N-[3-({2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл}окси)феніл]проп-2-енамід</p>	376,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 11,41 (ш. с., 1 Н) 10,33 (с, 1 Н) 8,93 (с, 1 Н) 7,57-7,70 (м, 2 Н) 7,46 (т, J=8,06 Гц, 1 Н) 7,24 (ш. с., 1 Н) 7,04 (ш. с., 1 Н) 6,96-7,01 (м, 1 Н) 6,37-6,48 (м, 1 Н) 6,31 (ш. с., 1 Н) 6,21-6,28 (м, 1 Н) 5,72-5,80 (м, 1 Н) 3,60 (ш. с., 3 Н)
36 (Схема А)	 <p>N-[3-({5-ціано-2-[(1-метил-1Н-піразол-3-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл}окси)феніл]проп-2-енамід</p>	401,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,45 (ш. с., 1 Н) 10,21 (с, 1 Н) 9,59 (с, 0 Н) 8,01 (с, 1 Н) 7,61 (ш. с., 1 Н) 7,50 (ш. с., 1 Н) 7,36 (т, J=8,06 Гц, 1 Н) 7,23 (ш. с., 1 Н) 7,00 (д, J=7,30 Гц, 1 Н) 6,31-6,44 (м, 1 Н) 6,14-6,26 (м, 1 Н) 5,97 (ш. с., 1 Н) 5,71 (д, J=10,07 Гц, 1 Н) 3,59 (с, 3 Н)
37 (Схема В)	 <p>4-[(1-акрилоїл-2,3-дигідро-1Н-індол-4-іл)окси]-2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-5-карбонітрил</p>	427,2	¹ Н ЯМР (700 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 9,20-9,51 (м, 1 Н) 8,11-8,27 (м, 1 Н) 8,01-8,10 (м, 1 Н) 7,31-7,62 (м, 2 Н) 7,01-7,11 (м, 1 Н) 6,50-6,91 (м, 2 Н) 6,22-6,43 (м, 1 Н) 5,80-5,94 (м, 1 Н) 4,15-4,30 (м, 2 Н) 3,30-3,39 (м, 3 Н) 2,90-3,05 (м, 2 Н)

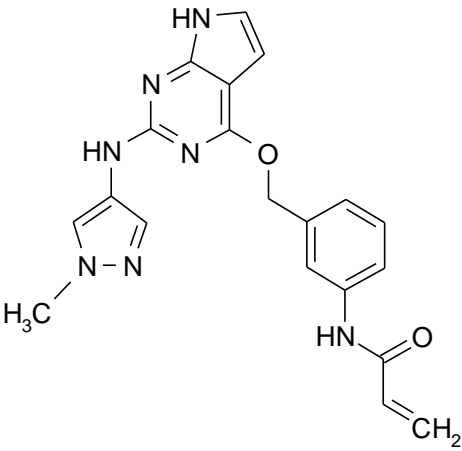
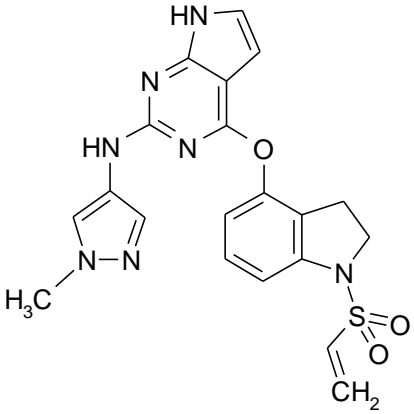
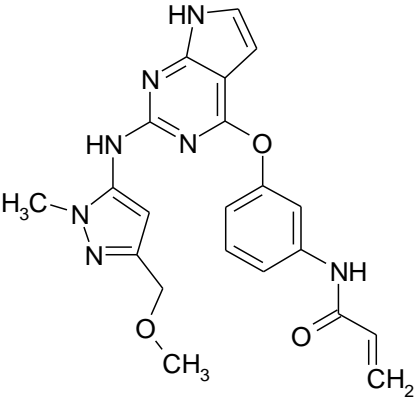
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
38 (Схема В)	 <p>1-[4-({2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)-2,3-дигідро-1Н-індол-1-іл]проп-2-ен-1-он</p>	402,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 11,38-11,54 (м, 1 Н) 8,89-9,08 (м, 1 Н) 8,08-8,32 (м, 1 Н) 7,29-7,50 (м, 2 Н) 7,16-7,28 (м, 1 Н) 7,03-7,10 (м, 1 Н) 6,93-7,02 (м, 1 Н) 6,66-6,80 (м, 1 Н) 6,28-6,39 (м, 2 Н) 5,77-5,88 (м, 1 Н) 4,16-4,32 (м, 2 Н) 3,48-3,81 (м, 3 Н) 2,88-3,13 (м, 2 Н)
39 (Схема В)	 <p>N-{3-[(2-[(1-(тетрагідрофуран-3-іл)-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)феніл]проп-2-енамід</p>	432,1	¹ Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 11,43 (ш. с., 1 Н) 10,35 (ш. с., 1 Н) 8,99 (ш. с., 1 Н) 7,56-7,71 (м, 2 Н) 7,46 (ш. с., 1 Н) 7,30 (ш. с., 1 Н) 7,04-7,08 (м, 1 Н) 6,99 (дд, J=8,12, 1,70 Гц, 1 Н) 6,42 (дд, J=17,00, 10,20 Гц, 1 Н) 6,32 (ш. с., 1 Н) 6,25 (дд, J=17,00, 1,89 Гц, 1 Н) 5,68-5,85 (м, 1 Н) 4,65 (ш. с., 1 Н) 3,89 (ш. с., 2 Н) 3,74-3,80 (м, 1 Н) 3,69 (ш. с., 1 Н) 2,19-2,32 (м, 1 Н) 2,08 (д, J=13,22 Гц, 1 Н)
40 (Схема В)	 <p>N-[3-({2-[(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)феніл]проп-2-енамід</p>	377,3	¹ Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 11,61 (ш. с., 1 Н) 10,41 (ш. с., 1 Н) 9,81 (ш. с., 1 Н) 7,66 (ш. с., 2 Н) 7,51 (т, J=8,31 Гц, 1 Н) 7,12 (ш. с., 1 Н) 7,03 (дд, J=8,69, 1,51 Гц, 1 Н) 6,43 (дд, J=16,62, 10,20 Гц, 1 Н) 6,35 (ш. с., 1 Н) 6,26 (дд, J=17,00, 1,89 Гц, 1 Н) 5,67-5,86 (м, 1 Н) 3,78 (ш. с., 3 Н)

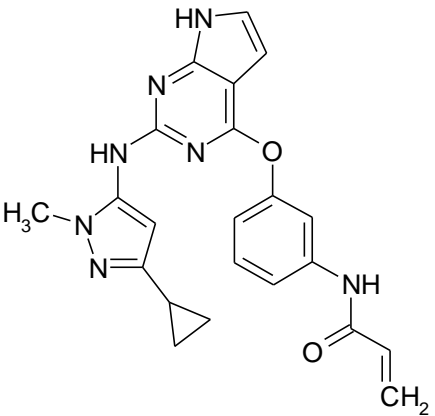
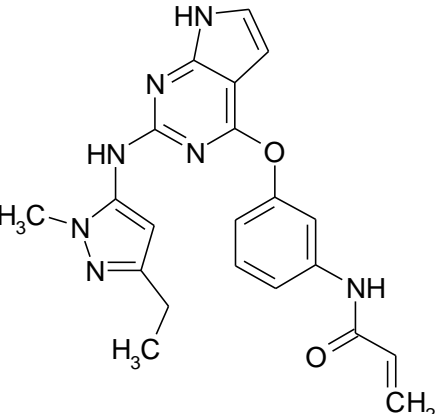
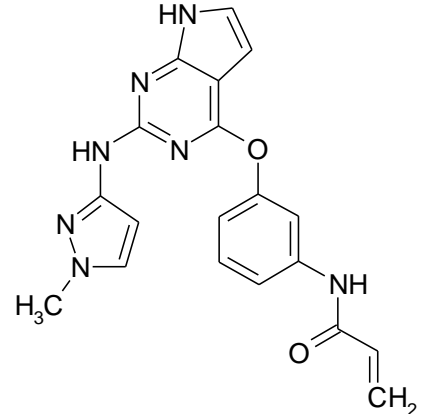
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
41*** (Схема В)	 <p>4-{{[транс-1-акрилоїл-4-циклопропілпіролідин-3-іл]метокси}-2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-5-карбонітрил</p>	433,3	¹ Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 9,27 (д, J=6,36 Гц, 1Н), 7,90 (с, 1Н), 7,86 (ш. с., 1Н), 7,54 (с, 1Н), 6,45-6,69 (м, 1Н), 6,13 (м, 1Н), 5,66 (м, 1Н), 4,56-4,86 (м, 1Н), 4,33-4,48 (м, 1Н), 3,96 (м, 1Н), 3,82-3,90 (м, 1Н), 3,80 (с, 3Н), 3,70 (дд, J=7,63, 11,95 Гц, 1Н), 3,18 (дд, J=9,16, 11,95 Гц, 1Н), 2,52-2,74 (м, 1Н), 1,43-1,75 (м, 1Н), 0,69-0,91 (м, 1Н), 0,47-0,58 (м, 1Н), 0,35-0,45 (м, 1Н), 0,08-0,29 (м, 2Н)
42*** (Схема В)	 <p>4-{{[транс-1-акрилоїл-4-(2,2,2-трифторетил)піролідин-3-іл]метокси}-2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-5-карбонітрил</p>	475,0	¹ Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-D ₆) δ м.ч. 9,00 (д, J=11,27 Гц, 1Н) 7,90 (с, 1Н) 7,80 (д, J=5,12 Гц, 1Н) 7,50 (с, 1Н) 6,45-6,69 (м, 1Н) 6,04-6,27 (м, 1Н) 5,58-5,80 (м, 1Н) 4,45-4,73 (м, 2Н) 3,93 (м, 1Н) 3,74-3,87 (м, 4Н) 3,11-3,28 (м, 1Н) 2,73-3,01 (м, 1Н) 2,56-2,66 (м, 1Н) 2,30-2,47 (м, 3Н)

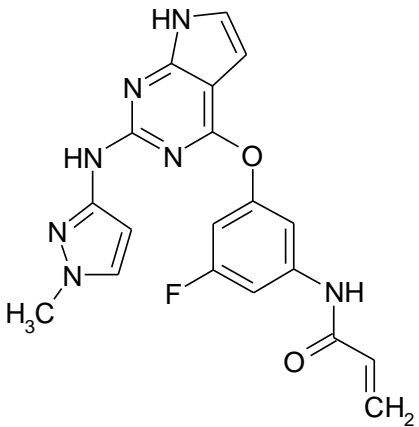
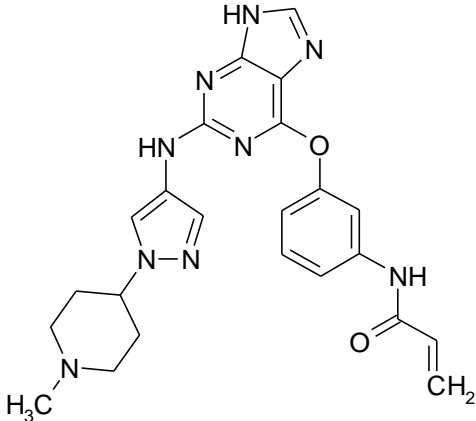
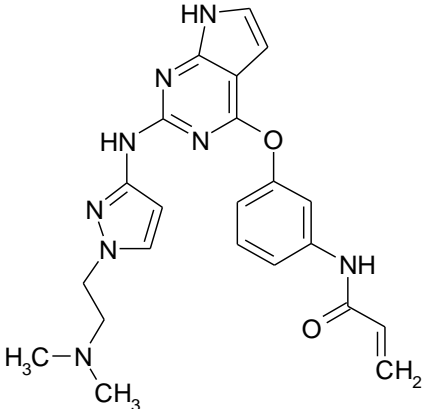
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
43 (Схема В)	 <p>·HCl N-{3-[(2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-<i>d</i>]піримідин-4-іл)окси)метил]феніл}проп-2-енамід гідрохлорид</p>	390,10	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>D</i> ₆) δ м.ч. 11,31 (ш. с., 1 Н) 10,20 (с, 1 Н) 8,92 (ш. с., 1Н) 7,85 (ш. с., 1 Н) 7,78 (с, 1 Н) 7,67 (д, J=8,31 Гц, 1 Н) 7,50 (с, 1 Н) 7,36 (т, J=7,93 Гц, 1 Н) 7,20 (д, J=7,30 Гц, 1 Н) 6,95 (дд, J=3,53, 2,27 Гц, 1 Н) 6,38-6,50 (м, 1 Н) 6,18-6,33 (м, 2 Н) 5,72-5,79 (м, 1 Н) 5,54 (с, 2 Н) 3,79 (с, 3 Н)
44 (Схема В)	 <p>4-[(1-(етенілсульфоніл)-2,3-дигідро-1Н-індол-4-іл)окси]-N-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-7Н-піроло[2,3-<i>d</i>]піримідин-2-амін</p>	438,1	N/A
45 (Схема А)	 <p>N-{3-[(2-[(3-(метоксиметил)-1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-<i>d</i>]піримідин-4-іл)окси]феніл}проп-2-енамід</p>	420,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>D</i> ₆) δ м.ч. 11,63 (с, 1Н), 10,30 (с, 1Н), 8,93 (с, 1Н), 7,55-7,52 (м, 1Н), 7,48-7,45 (м, 2Н), 7,09-6,95 (м, 2Н), 6,45-6,41 (м, 1Н), 6,25-6,20 (м, 2Н), 6,00 (с, 1Н), 5,78-5,75 (м, 1Н), 4,14 (с, 2Н), 3,57 (с, 3Н), 3,19 (с, 3Н)

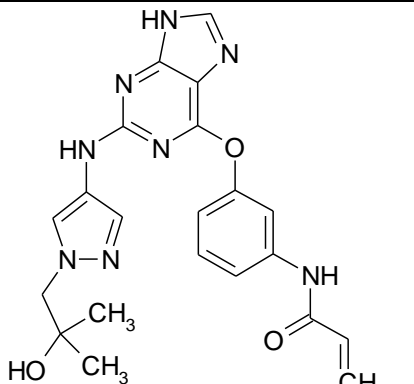
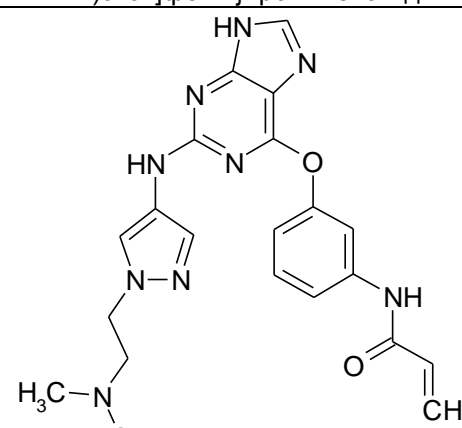
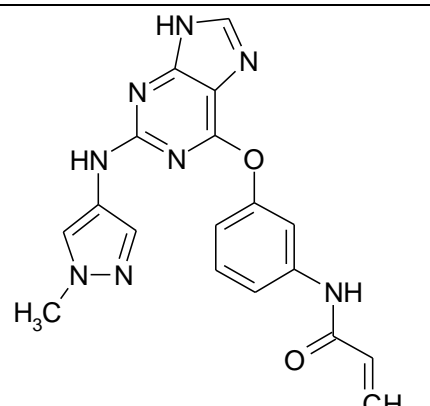
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
46 (Схема А)	 <p>N-[3-({2-[(3-циклопропіл-1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)феніл]проп-2-енамід</p>	438,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-D6) δ м.ч. 11,60 (с, 1H), 10,31 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,54-7,56 (д, 1H), 7,38-7,42 (м, 1H), 7,07-7,08 (м, 1H), 6,96-6,98 (м, 1H), 6,39-6,46 (м, 1H), 6,22-6,27 (м, 1H), 5,68-5,78 (м, 1H), 5,68 (с, 1H), 3,53 (с, 3H), 1,65 (м, 1H), 0,70-0,74 (м, 2H), 0,46-0,47 (м, 2H)
47 (Схема А)	 <p>N-[3-({2-[(3-етил-1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)феніл]проп-2-енамід</p>	404,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-D6) δ м.ч. 11,60 (с, 1H), 10,31 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,55-7,53 (д, 1H), 7,41-7,37 (т, 1H), 7,08-7,07 (м, 1H), 6,98-6,96 (м, 1H), 6,45-6,38 (м, 1H), 6,27-6,22 (м, 2H), 5,78-5,75 (м, 2H), 3,53 (с, 3H), 2,37-2,32 (к, 2H), 1,07-1,03 (т, 3H)
48 (Схема А)	 <p>N-[3-({2-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)феніл]проп-2-енамід</p>	398,0	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-D6) δ м.ч. 11,44 (с, 1H), 10,25 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 7,72-7,58 (м, 2H), 7,41-7,30 (м, 1H), 7,28-7,22 (м, 1H), 7,05-6,88 (м, 2H), 6,43-6,31 (м, 1H), 6,25-6,05 (м, 3H), 5,80-5,68 (м, 1H), 3,60 (с, 3H)

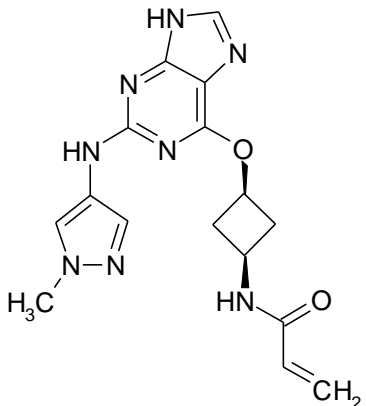
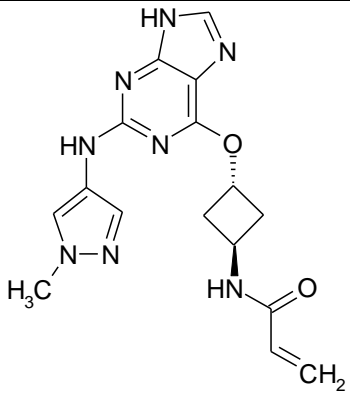
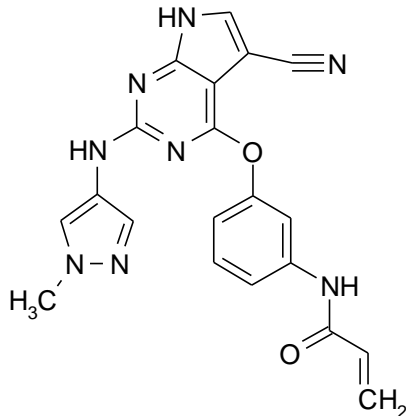
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
49 (Схема А)	 <p>N-[3-фтор-5-((2-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл]проп-2-енамід</p>	394,0	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-D ₆) δ м.ч. 11,53 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 7,60-7,57 (д, 1H), 7,34-7,30 (д, 2H), 7,08 (с, 1H), 7,00-6,98 (д, 1H), 6,38-6,17 (м, 4H), 5,82-5,80 (д, 1H), 3,66 (с, 3H)
50 (Схема С)	 <p>N-[3-((2-([1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно]-9H-пурин-6-іл)окси)феніл]проп-2-енамід</p>	460,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-D ₆) δ м.ч. 12,79 (ш. с., 1 H) 10,42 (ш. с., 1 H) 9,23 (ш. с., 1 H) 8,07 (ш. с., 1 H) 7,58 (ш. с., 1 H) 7,50 (ш. с., 1 H) 7,36 (д, J=12,63 Гц, 1 H) 7,04 (д, J=7,58 Гц, 2 H) 6,38-6,57 (м, 1 H) 6,27 (дд, J=17,05, 1,64 Гц, 1 H) 5,79 (дд, J=10,11, 1,77 Гц, 1 H) 3,79 (ш. с., 2 H) 3,62 (м, J=11,87 Гц, 2 H) 2,93 (ш. с., 1 H) 2,65-2,82 (м, 2 H) 1,81-2,14 (м, 3 H) 1,18-1,31 (м, 1 H) 0,75-0,92 (м, 1 H)
51 (Схема В)	 <p>N-[3-((2-([1-[2-(диметиламіно)етил]-1H-піразол-3-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл]проп-2-енамід</p>	434,1	¹ Н ЯМР (700 МГц, ДМСО-D ₆) δ м.ч. 9,11 (ш. с., 1 H) 7,62 (с, 1 H) 7,57 (д, J=8,14 Гц, 1 H) 7,41 (т, J=8,14 Гц, 1 H) 7,33 (с, 1 H) 7,03 (д, J=3,52 Гц, 1 H) 6,98 (дд, J=8,03, 1,65 Гц, 1 H) 6,42 (дд, J=17,06, 10,23 Гц, 1 H) 6,25 (дд, J=16,95, 1,76 Гц, 1 H) 6,18 (д, J=3,30 Гц, 1 H) 6,11 (ш. с., 1 H) 5,76 (дд, J=10,12, 1,76 Гц, 1 H) 3,98 (т, J=6,60 Гц, 2 H) 2,53-2,57 (м, 2 H) 2,12 (с, 6 H)

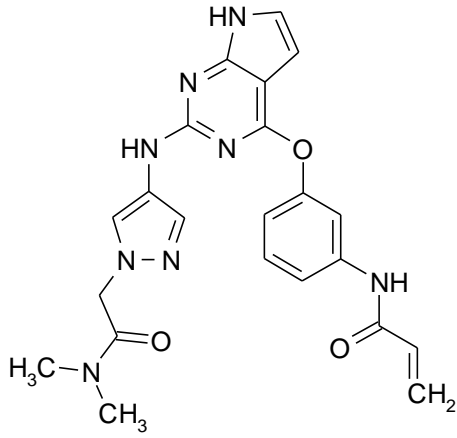
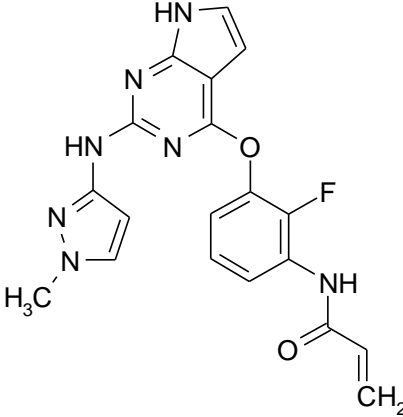
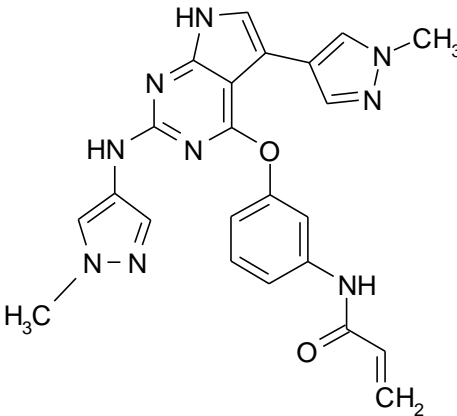
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
52 (Схема С)	 <p>N-{3-[(2-[(1-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-1H-піразол-4-іл)аміно]-9H-пурин-6-іл)окси]феніл}проп-2-енамід</p>	435,0	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-D6) δ м.ч. 12,56 (с, 1 H) 10,03 (с, 1 H) 8,81 (с, 1 H) 7,99 (с, 1 H) 7,57-7,67 (м, 2 H) 7,50 (с, 1 H) 7,40-7,47 (м, 1 H) 7,38 (с, 1 H) 7,00 (ддд, J=8,12, 2,20, 1,01 Гц, 1 H) 6,38-6,49 (м, 1 H) 6,21-6,32 (м, 1 H) 5,74 (дд, J=10,07, 2,01 Гц, 1 H) 4,28 (с, 1 H) 3,81 (с, 2 H) 1,03 (с, 6 H)
53 (Схема С)	 <p>N-(3-[(2-[(1-[2-(диметиламіно)етил]-1H-піразол-4-іл)аміно]-9H-пурин-6-іл)окси]феніл}проп-2-енамід</p>	434,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-D6) δ м.ч. 12,57 (с, 1 H) 10,13 (с, 1 H) 8,88 (ш. с., 1 H) 8,01 (ш. с., 1 H) 7,58-7,67 (м, 2 H) 7,27-7,57 (м, 3 H) 6,94-7,08 (м, 1 H) 6,37-6,52 (м, 1 H) 6,23-6,30 (м, 1 H) 5,74 (дд, J=10,20, 1,89 Гц, 1 H) 4,12 (т, J=6,80 Гц, 2 H) 2,45 (с, 6 H) 2,34-2,43 (м, 2 H)
54 (Схема А)	 <p>N-[3-[(2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-9H-пурин-6-іл)окси]феніл}проп-2-енамід</p>	377,0	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-D6) δ м.ч. 12,57 (ш. с., 1 H) 10,06 (с, 1 H) 8,79 (с, 1 H) 7,99 (с, 1 H) 7,64 (д, J=1,51 Гц, 1 H) 7,61-7,64 (м, 1 H) 7,42-7,48 (м, 1 H) 7,34 (с, 1 H) 7,29 (с, 1 H) 6,97-7,04 (м, 1 H) 6,43 (дд, J=17,08, 10,07 Гц, 1 H) 6,26 (дд, J=16,84, 2,01 Гц, 1 H) 5,74 (дд, J=10,20, 1,89 Гц, 1 H) 3,63 (с, 3 H)

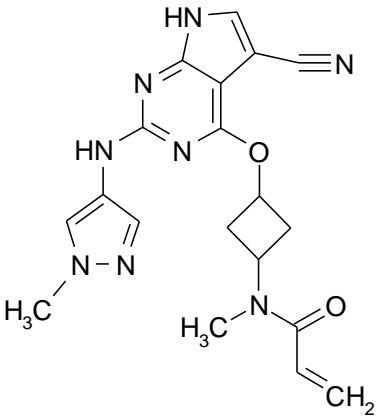
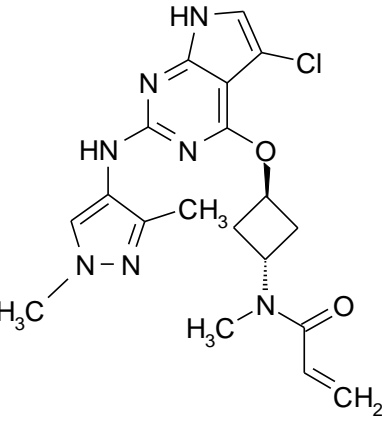
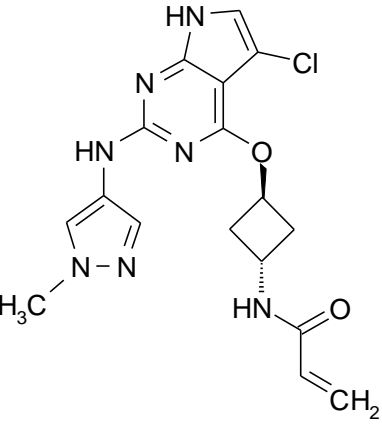
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
55** (Схема В)	 <p>N-[(цис)3-({2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-9Н-пурин-6-іл}окси)циклобутил]проп-2-енамід</p>	355,2	N/A
56** (Схема В)	 <p>N-[(транс)3-({2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-9Н-пурин-6-іл}окси)циклобутил]проп-2-енамід</p>	355,2	N/A
57 (Схема А)	 <p>N-[3-({5-ціано-2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)феніл]проп-2-енамід</p>	401,0	¹ Н ЯМР (ДМСО- d ₆ , 400 МГц): δ (м.ч.) 10,07 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,65-7,70 (м, 1H), 7,59-7,64 (м, 1H), 7,46 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,35 (ш. с., 1H), 7,30 (с, 1H), 6,94-7,09 (м, 1H), 6,36-6,50 (м, 1H), 6,19-6,31 (м, 1H), 5,61- 5,78 (м, 1H), 3,64 (с, 3H)

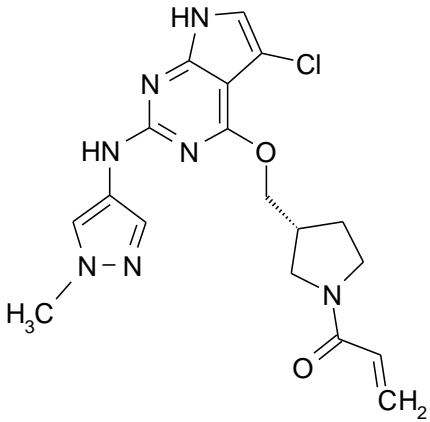
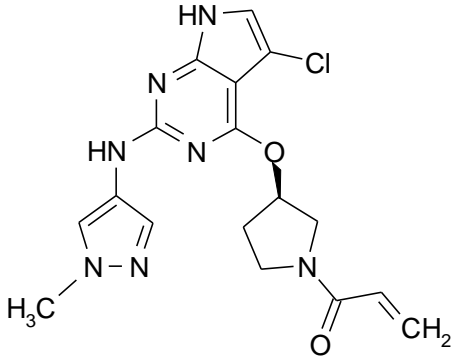
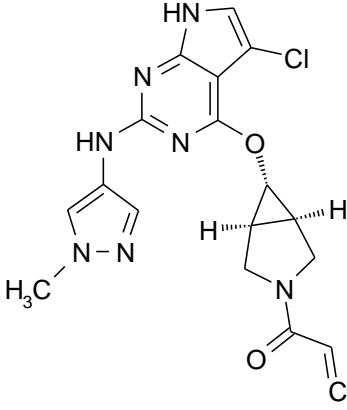
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
58 (Схема В)	 <p>N-(3-({2-((1-[2-(диметиламіно)-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)феніл)проп-2-енамід</p>	447,0	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-D ₆) δ м.ч. 11,42 (ш. с., 1 H) 10,30 (с, 1 H) 8,97 (с, 1 H) 7,65 (м, J=12,63 Гц, 1 H) 7,55 (ш. с., 1 H) 7,17-7,48 (м, 3 H) 6,92-7,10 (м, 2 H) 6,42 (м, J=10,11 Гц, 1 H) 6,17-6,32 (м, 2 H) 5,76 (д, J=9,85 Гц, 1 H) 4,82 (с, 2 H) 3,00 (с, 3 H) 2,83 (с, 3 H)
59 (Схема А)	 <p>N-[2-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)феніл)проп-2-енамід</p>	394,0	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-D ₆) δ м.ч. 11,57 (с, 1H), 10,11 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,02 (м, 1H), 7,28-7,22 (м, 3H), 7,11 (с, 1H), 6,64-6,60 (к, 1H), 6,38-6,29 (м, 2H), 5,91 (с, 1H), 5,82-5,79 (д, 1H), 3,65 (с, 3H)
60 (Схема D)	 <p>N-[3-({5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)феніл)проп-2-енамід</p>	456,0	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-D ₆) δ м.ч. 11,45 (ш. с., 1 H) 10,34 (ш. с., 1 H) 8,97 (ш. с., 1 H) 7,95 (с, 1 H) 7,80 (с, 1 H) 7,68 (ш. с., 2 H) 7,50 (ш. с., 1 H) 7,25 (ш. с., 2 H) 7,06 (д, J=7,81 Гц, 1 H) 6,35-6,56 (м, 1 H) 6,21-6,33 (м, 1 H) 5,78 (д, J=10,32 Гц, 1 H) 3,84 (с, 3 H) 3,60 (ш. с., 3 H)

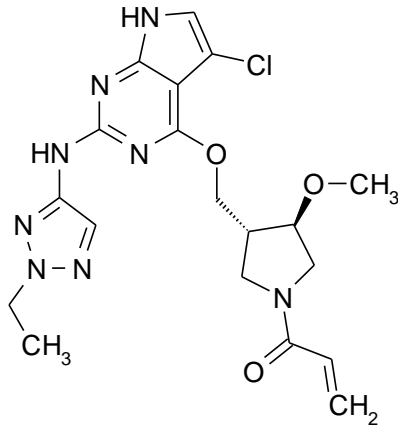
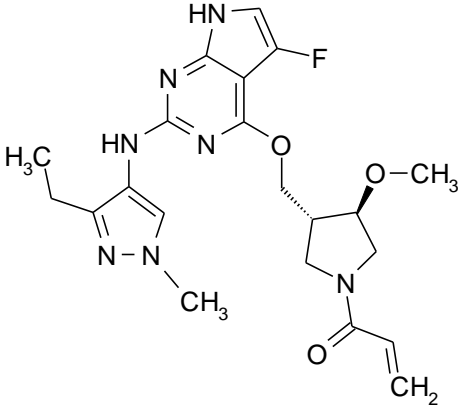
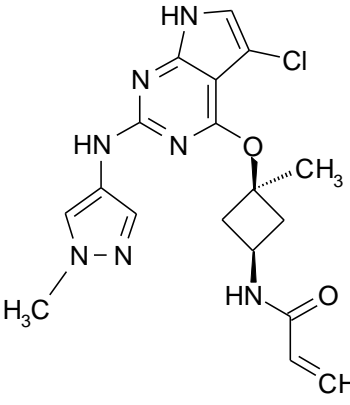
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
61 (Схема В)	 <p>N-[3-({5-ціано-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)циклобутил]-N-метилпроп-2-енамід</p>	393,1	¹ Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-D6) δ м.ч. 9,17 (м), 7,76-8,00 (м), 7,44-7,61 (м), 6,75 (м), 6,09 (м), 5,69 (м), 5,47 (м), 4,96-5,24 (м), 4,63 (м), 4,41 (м), 3,81 (м), 3,80 (м), 2,64-2,87 (м), 2,54 (с), 2,37 (м), 2,26 (м)
62 (Схема F)	 <p>N-[транс-3-({5-хлор-2-[(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)циклобутил]-N-метилпроп-2-енамід</p>	415,2/ 417,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 11,46 (ш. с., 1 H) 8,21 (ш. с., 1 H) 7,77 (с, 1 H) 7,02 (с, 1 H) 6,71 (ш. с., 1 H) 6,07 (ш. с., 1 H) 5,68 (д, 1H) 5,43 (ш. с., 1 H) 4,79-5,21 (м, 1 H) 3,73 (с, 3 H) 3,06 (ш. с., 3 H) 2,70 (ш. с., 2 H) 2,31-2,47 (м, 2 H) 2,08 (с, 3 H)
63 (Схема F)	 <p>N-[транс-3-({5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)циклобутил]проп-2-енамід</p>	388,1/ 391,1	¹ Н ЯМР (Ацетон) δ м.ч. 8,19 (1H, с), 7,94 (1H, с), 7,71 (1H, д, J=6,1 Гц), 7,54 (1H, с), 6,99 (1H, с), 6,06-6,41 (2H, м), 5,59 (1H, дд, J=2,8 і 9,6 Гц), 5,40-5,56 (1H, м), 4,45-4,71 (1H, м), 3,83 (3H, с), 2,51-2,69 (4H, м)

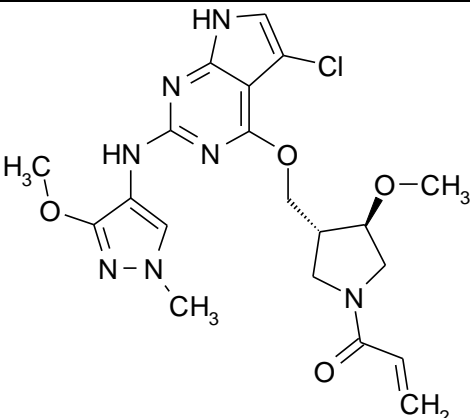
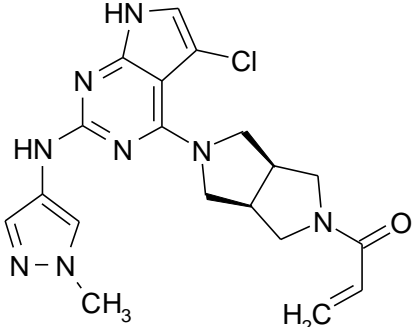
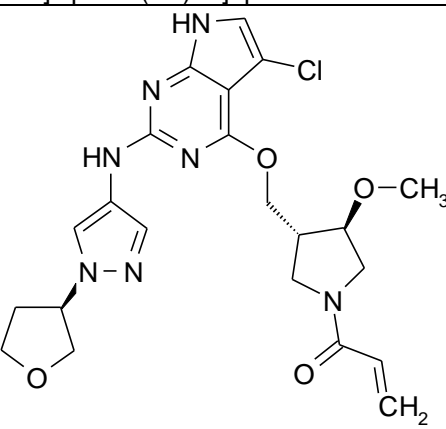
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
64 (Схема F)	 <p>1-((3R)-3-((5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил)піролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он</p>	402,0/ 403,0	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 11,48 (ш. с., 1H), 9,03 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,58 (ддд, J=3,02, 10,32, 16,87 Гц, 1H), 6,13 (ддд, J=0,76, 2,39, 16,74 Гц, 1H), 5,58-5,82 (м, 1H), 4,45 (дк, J=6,80, 10,58 Гц, 2H), 3,71-3,88 (м, 4H), 3,55-3,70 (м, 2H), 3,34-3,53 (м, 1H), 2,63-2,90 (м, 1H), 2,01-2,24 (м, 1H), 1,71-1,97 (м, 1H)
65 (Схема F)	 <p>1-[(3R)-3-((5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)піролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он</p>	388,0/ 389,0	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 9,06 (д, J=2,52 Гц, 1 H) 7,85 (с, 1 H) 7,53 (с, 1 H) 7,04 (д, J=1,26 Гц, 1 H) 6,47-6,77 (м, 1 H) 6,15 (ддд, J=16,81, 5,60, 2,52 Гц, 1 H) 5,58-5,85 (м, 2 H) 4,00 (м, 0,5 H) 3,77-3,88 (м, 4,5 H) 3,64-3,77 (м, 2 H) 3,45-3,59 (м, 1 H) 2,13-2,44 (м, 2 H)
66 (Схема F)	 <p>1-[(1R, 5S, 6s)-6-((5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-ил]проп-2-ен-1-он</p>	400,2/ 401,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 9,05 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,37-6,73 (м, 1H), 6,18 (д, J=2,27 Гц, 1H), 5,70 (д, J=12,84 Гц, 1H), 4,03-4,16 (м, 1H), 3,86-4,00 (м, 2H), 3,80 (м, 4H), 3,45-3,61 (м, 1H), 2,07-2,19 (м, 1H), 1,92-2,05 (м, 1H)

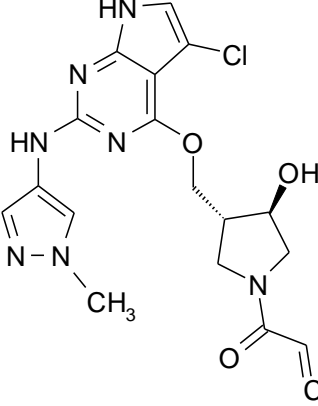
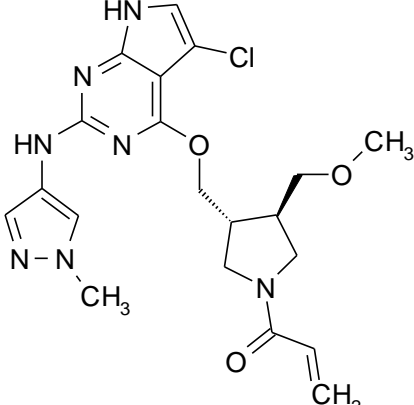
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
67 (Схема F)	 <p>1-((3R, 4R)-3-((5-хлор-2-[(2-етил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]-4-метоксипіролідин-1-іл)проп-2-ен-1-он</p>	447/ 448,9	¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ м.ч. 11,57 (ш. с., 1H), 9,76 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,05 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,49 (ддд, J=16,8, 10,2, 2,0 Гц, 1H), 6,04 (дд, J=16,8, 2,4 Гц, 1H), 5,58 (дд, J=10,5, 2,1 Гц, 1H), 4,32-4,48 (м, 2H), 4,23 (к, J=7,3 Гц, 2H), 3,91-3,99 (м, 1H), 3,82-3,91 (м, 1H), 3,59-3,79 (м, 1H), 3,47-3,59 (м, 1H), 3,35-3,47 (м, 1H), 3,21 (д, J=4,3 Гц, 3H), 2,62-2,85 (м, 1H), 1,34 (т, J=7,3 Гц, 3H)
68 (Схема F)	 <p>1-((3R, 4R)-3-((2-[(3-етил-1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-5-фтор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил)-4-метоксипіролідин-1-іл)проп-2-ен-1-он</p>	444,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 11,02 (ш. с., 1 H) 8,21 (с, 1 H) 7,76 (д, J=4,03 Гц, 1 H) 6,78 (т, J=2,27 Гц, 1 H) 6,59 (дд, J=16,62, 10,32 Гц, 1 H) 6,14 (д, J=16,87 Гц, 1 H) 5,68 (дт, J=10,26, 2,68 Гц, 1 H) 4,34-4,53 (м, 2 H) 3,94-4,00 (м, 1 H) 3,86-3,93 (м, 1 H) 3,79 (дд, J=10,70, 7,68 Гц, 1 H) 3,74 (с, 3 H) 3,42-3,65 (м, 3 H) 3,29 (д, J=4,53 Гц, 3 H) 2,68-2,91 (м, 2 H) 1,11 (т, J=7,55 Гц, 3 H)
69 (Схема B)	 <p>N-[цис-3-((5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)-3-метилциклобутил]проп-2-енамід</p>	402,1/ 404,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,69-1,90 (м, 3 H) 2,27 (дд, J=13,60, 6,39 Гц, 2 H) 2,86 (дд, J=13,05, 8,83 Гц, 2 H) 3,79 (с, 3 H) 4,24-4,37 (м, 1 H) 5,59 (дд, J=10,09, 2,02 Гц, 1 H) 6,08 (м, J=16,81, 1,96 Гц, 1 H) 6,22 (дд, J=16,93, 10,09 Гц, 1 H) 7,01 (д, J=2,08 Гц, 1 H) 7,51 (с, 1 H) 7,82 (ш. с., 1 H) 8,44 (д, J=6,54 Гц, 1 H) 8,85 (с, 1 H) 11,43 (ш. с., 1 H).

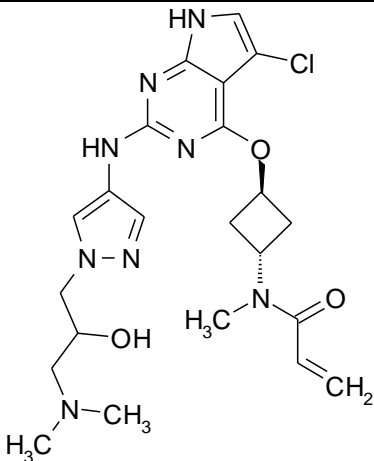
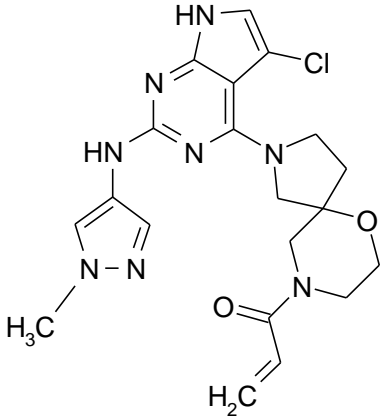
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
70 (Схема F)	 <p>1-((3R, 4R)-3-((5-хлор-2-((3-метокси-1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-7Н-піроло[2,3-<i>d</i>]піримідин-4-іл)окси)метил)-4-метоксипіролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он</p>	462,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч. 11,43 (ш. с., 1 Н) 7,80 (с, 1 Н) 7,56 (д, <i>J</i> =2,27 Гц, 1 Н) 6,91 (с, 1 Н) 6,49 (дд, <i>J</i> =16,80, 10,23 Гц, 1 Н) 6,04 (дд, <i>J</i> =16,67, 2,27 Гц, 1 Н) 5,58 (дт, <i>J</i> =10,29, 1,80 Гц, 1 Н) 4,21-4,39 (м, 2 Н) 3,89-3,99 (м, 1 Н) 3,79-3,87 (м, 1 Н) 3,64-3,74 (м, 3 Н) 3,62 (д, <i>J</i> =5,05 Гц, 1 Н) 3,55-3,60 (м, 3 Н) 3,45-3,54 (м, 1 Н) 3,29-3,44 (м, 1 Н) 3,20 (д, <i>J</i> =4,55 Гц, 3 Н) 2,59-2,77 (м, 1 Н)
71 (Схема B)	 <p>1-((3aR, 6aS)-5-((5-хлор-2-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-7Н-піроло[2,3-<i>d</i>]піримідин-4-іл)гексагідропіроло[3,4-<i>c</i>]пірол-2(1Н)-іл]проп-2-ен-1-он</p>	413,1/ 414,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч. 8,54 (с, 1Н), 7,79 (с, 1Н), 7,48 (с, 1Н), 7,00 (с, 1Н), 6,49-6,69 (м, 1Н), 5,99-6,25 (м, 1Н), 5,55-5,73 (м, 1Н), 4,03 (д, <i>J</i> =3,02 Гц, 2Н), 3,83-3,91 (м, 1Н), 3,78 (с, 3Н), 3,68 (м, 3Н), 3,48-3,55 (м, 1Н), 3,34-3,40 (м, 1Н), 3,07-3,15 (м, 1Н), 2,96-3,03 (м, 1Н)
72 (Схема F)	 <p>1-((3R, 4R)-3-((5-хлор-2-((1-((3R)-тетрагідрофуран-3-іл)-1Н-піразол-4-іл)аміно)-7Н-піроло[2,3-<i>d</i>]піримідин-4-іл)окси)метил)-4-метоксипіролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он</p>	489,9/ 487,9	¹ Н ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч. 11,39-11,58 (м, 1 Н) 9,10 (д, <i>J</i> =1,02 Гц, 1 Н) 7,84-8,09 (м, 1 Н) 7,44-7,59 (м, 1 Н) 7,03 (д, <i>J</i> =2,29 Гц, 1 Н) 6,48-6,66 (м, 1 Н) 6,05-6,18 (м, 1 Н) 5,59-5,75 (м, 1 Н) 4,88-5,00 (м, 1 Н) 4,37-4,47 (м, 2 Н) 3,65-4,07 (м, 9 Н) 3,28 (д, <i>J</i> =6,10 Гц, 3 Н) 2,68-2,89 (м, 1 Н) 2,30-2,41 (м, 1 Н) 2,11-2,24 (м, 1 Н)

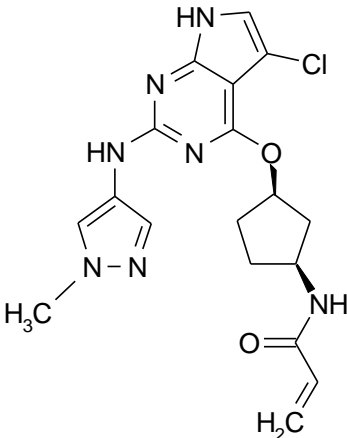
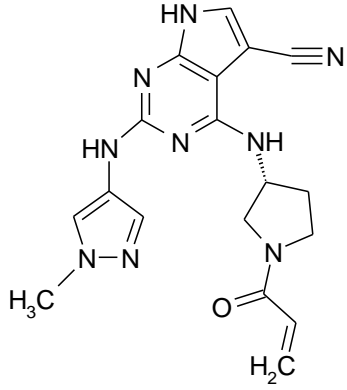
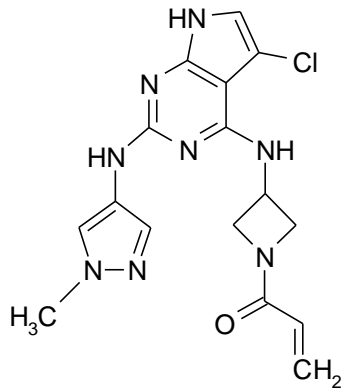
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
73 (Схема Н)	 <p>1-((3R, 4R)-3-((5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]-4-гідроксипіролідин-1-іл)проп-2-ен-1-он</p>	418,1	¹ Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-17mm) δ м.ч. 9,07 (с, 1 H) 7,86 (ш. с., 1 H) 7,50 (с, 1 H) 7,04 (д, J=1,11 Гц, 1 H) 6,56 (тд, J=17,21, 10,37 Гц, 1 H) 6,12 (дд, J=16,72, 2,35 Гц, 1 H) 5,66 (дт, J=10,30, 2,73 Гц, 1 H) 4,50 (ш. с., 1 H) 4,39 (ш. с., 1 H) 4,28 (д, J=4,70 Гц, 1 H) 3,85-3,97 (м, 1 H) 3,79 (с, 3 H) 3,64-3,71 (м, 1 H) 3,59 (дд, J=10,64, 5,39 Гц, 1 H) 3,21-3,29 (м, 2 H) 2,55-2,69 (м, 1 H)
74 (Схема F)	 <p>1-((3R, 4R)-3-((5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]-4-(метоксиметил)піролідин-1-іл)проп-2-ен-1-он</p>	444,3/ 446,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 11,50 (ш. с., 1 H) 9,06 (с, 1 H) 7,85 (с, 1 H) 7,52 (с, 1 H) 7,05 (д, J=1,76 Гц, 1 H) 6,42-6,74 (м, 1 H) 6,12 (дт, J=16,81, 1,79 Гц, 1 H) 5,49-5,76 (м, 1 H) 4,51-4,60 (м, 1 H) 4,47 (д, J=5,29 Гц, 1 H) 3,88 (д, J=7,55 Гц, 1 H) 3,80 (м, 4 H) 3,48-3,60 (м, 1 H) 3,35-3,43 (м, 1 H) 3,28-3,34 (м, 4 H) 3,17 (д, J=5,04 Гц, 1 H) 2,56-2,65 (м, 1 H) 2,35-2,46 (м, 1 H)

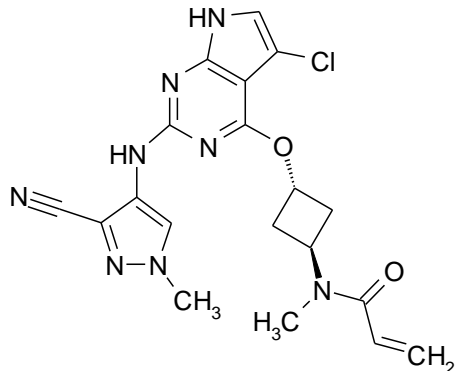
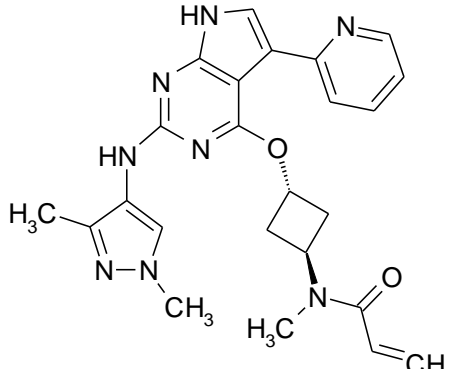
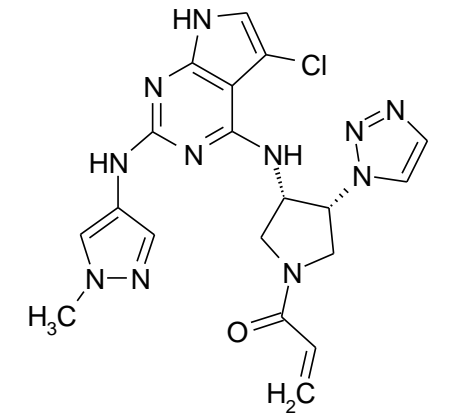
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
75 (Схема F)	 <p>N-(транс-3-{{5-хлор-2-{{1-[3-(диметиламіно)-2-гідроксипропіл]-1H-піразол-4-іл}аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси}циклобутил)-N-метилпроп-2-енамід</p>	489,1	Тільки широкі піки
76 (Схема B)	 <p>1-(2-{5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-6-окса-2,9-діазаспіро[4,5]дец-9-ил)проп-2-ен-1-ол</p>	443,3/ 445,3	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 10,89-11,19 (м, 1H), 8,00-8,25 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 6,83 (д, J=2,52 Гц, 1H), 6,55-6,69 (м, 1H), 6,04 (дд, J=2,27, 16,87 Гц, 1H), 5,45-5,69 (м, 1H), 3,42-3,99 (м, 13H), 1,94 (с, 2H)

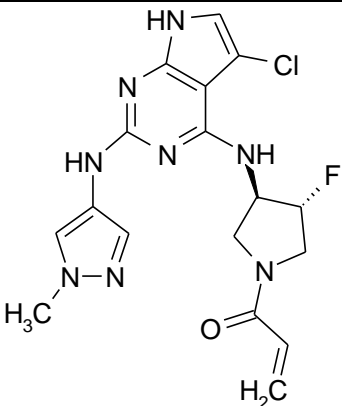
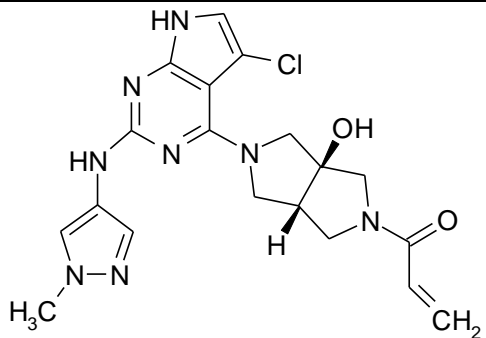
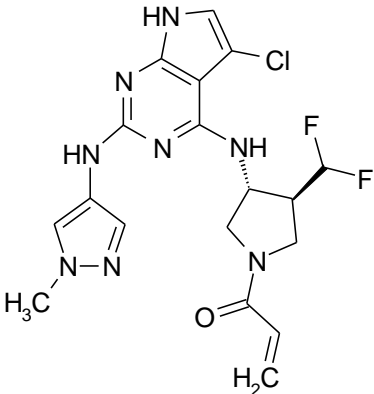
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
77 (Схема F)	 <p>N-[(1S, 3R)-3-((5-хлор-2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-<i>d</i>]піримідин-4-іл)окси)циклопентил]проп-2-енамід</p>	402,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч. 11,43 (ш. с., 1 Н) 8,99 (с, 1 Н) 8,12 (д, <i>J</i> =7,07 Гц, 1 Н) 7,84 (с, 1 Н) 7,51 (с, 1 Н) 7,01 (д, <i>J</i> =2,53 Гц, 1 Н) 6,13-6,28 (м, 1 Н) 5,99-6,11 (м, 1 Н) 5,52-5,63 (м, 1 Н) 5,48 (ш. с., 1 Н) 4,11-4,24 (м, 1 Н) 3,80 (с, 3 Н) 2,57 (дт, <i>J</i> =14,02, 7,14 Гц, 1 Н) 1,86-2,13 (м, 3 Н) 1,59-1,75 (м, 2 Н)
78 (Схема B)	 <p>4-((3R)-1-акрилоїлпіролідин-3-іл)аміно-2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-<i>d</i>]піримідин-5-карбонітрил</p>	378,20	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч. 8,86 (с, 1Н), 8,35 (с, 1Н), 7,82 (с, 1Н), 7,78 (д, 1Н), 7,42 (с, 1Н), 6,56 (м, 1Н), 6,17 (м, 2Н), 5,67 (м, 1Н), 4,67 (м, 1Н), 4,05 (м, 0,5 Н), 3,87 (м, 0,5 Н), 3,77 (с, 3Н), 3,50-3,70 (м, 2Н), 2,00-2,40 (м, 2Н).
79 (Схема B)	 <p>1-[3-((5-хлор-2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-<i>d</i>]піримідин-4-іл)аміно)азетидин-1-іл]проп-2-ен-1-он</p>	395,2 (<i>M</i> + <i>Na</i>) ⁺	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч. 11,22 (шс, 1Н), 8,61 (с, 1Н), 7,81 (с, 1Н), 7,47 (с, 1Н), 6,91-6,90 (д, 1Н), 6,81-6,80 (д, 1Н), 6,37-6,30 (р, 1Н), 6,13-6,09 (дд, 1Н), 5,68-5,65 (дд, 1Н), 4,95-4,82 (м, 1Н), 4,58-4,52 (т, 1Н), 4,26-4,22 (м, 2Н), 3,99-3,90 (м, 1Н), 3,78 (с, 3Н)

Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
80 (Схема В)	 <p>N-[транс-3-((5-хлор-2-[(3-ціано-1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)циклобутил]-N-метилпроп-2-енамід</p>	427,0/ 429,1	¹ Н ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ м.ч. 11,55-11,75 (м, 1 Н) 9,01-9,20 (м, 1 Н) 8,01-8,18 (м, 1 Н) 7,03-7,17 (м, 1 Н) 6,58-6,81 (м, 1 Н) 5,97-6,18 (м, 1 Н) 5,58-5,75 (м, 1 Н) 5,36-5,50 (м, 1 Н) 4,77-5,20 (м, 1 Н) 3,86-4,01 (м, 3 Н) 2,92-3,14 (м, 3 Н) 2,60-2,79 (м, 2 Н) 2,33-2,49 (м, 2 Н)
81 (Схема І)	 <p>N-[транс-3-((2-[(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-5-(піридин-2-іл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)циклобутил]-N-метилпроп-2-енамід</p>	459,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 11,38-11,69 (м, 1 Н) 8,44 (д, J=4,04 Гц, 1 Н) 7,96-8,14 (м, 2 Н) 7,72 (с, 2 Н) 7,40 (с, 1 Н) 7,11 (ддд, J=7,39, 4,86, 0,88 Гц, 1 Н) 6,48-6,78 (м, 1 Н) 5,84-6,10 (м, 1 Н) 5,49-5,66 (м, 1 Н) 5,33-5,51 (м, 1 Н) 4,65-5,25 (м, 1 Н) 3,66 (с, 3 Н) 2,98 (ш. с., 3 Н) 2,58-2,71 (м, 2 Н) 2,17-2,40 (м, 2 Н) 2,03 (с, 3 Н)
82 (Схема В)	 <p>1-[(3S, 4R)-3-((5-хлор-2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно)-4-(1Н-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-1-іл]проп-2-ен-1-ол</p>	454,4	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 11,29 (с, 1Н), 8,82-8,81 (д, 1Н), 8,11-8,08 (д, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 7,79 (с, 1Н), 7,50 (с, 1Н), 6,89-6,88 (д, 1Н), 6,70-6,66 (м, 1Н), 6,25-6,21 (д, 1Н), 5,78-5,63 (м, 2Н), 5,52-4,98 (м, 1Н), 5,33-5,11 (м, 1Н), 4,32-4,15 (м, 1Н), 4,05-4,06 (д, 1Н), 3,79-3,51 (м, 4Н)

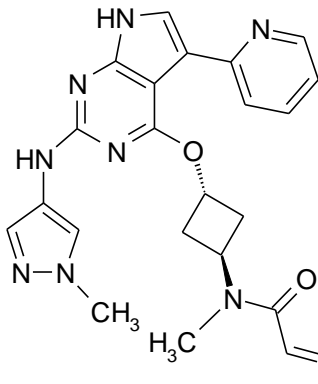
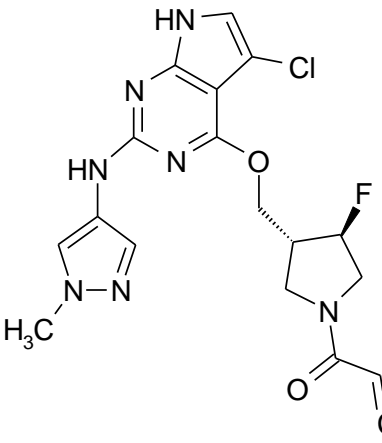
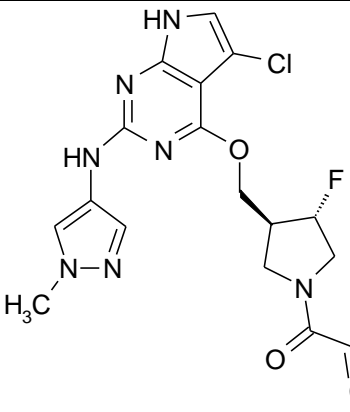
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
83* (Схема В)	 <p>1-[(транс)-3-({5-хлор-2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-<i>d</i>]піримідин-4-іл}аміно)-4-фторпіролідін-1-іл]проп-2-ен-1-он</p>	405,9/ 406,9	¹ Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> ₄) δ м.ч. 7,83-7,92 (м, 1Н), 7,42-7,50 (м, 1Н), 6,69 (с, 1Н), 6,49-6,65 (м, 1Н), 6,21-6,33 (м, 1Н), 5,69-5,80 (м, 1Н), 5,26-5,55 (м, 1Н), 4,79-4,96 (м, 1Н), 3,99-4,14 (м, 1Н), 3,79-3,97 (м, 3Н), 3,77 (с, 3Н)
84 (Схема G-ОВос захищений конденсований гетероцикл використовували для схеми з глобальним зняттям захисту на передостанній стадії)	 <p>1-[(3аS, 6аS)-5-{5-хлор-2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-<i>d</i>]піримідин-4-іл}-3а-гідроксигексагідропіроло[3,4-<i>c</i>]пірол-2(1Н)-іл]проп-2-ен-1-он</p>	429,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч. 11,32 (ш. с., 1 Н) 8,56 (с, 1 Н) 7,78 (с, 1 Н) 7,48 (с, 1 Н) 7,00 (д, <i>J</i> =2,53 Гц, 1 Н) 6,56 (дт, <i>J</i> =16,74, 10,71 Гц, 1 Н) 6,13 (дт, <i>J</i> =16,74, 1,99 Гц, 1 Н) 5,71-5,84 (м, 1 Н) 5,57-5,69 (м, 1 Н) 4,06-4,18 (м, 1 Н) 3,84-4,03 (м, 3 Н) 3,79-3,83 (м, 1 Н) 3,77 (с, 3 Н) 3,71-3,76 (м, 1 Н) 3,59-3,70 (м, 2 Н) 3,48-3,55 (м, 1 Н)
85 (Схема В)	 <p>1-[(3R, 4S)-3-({5-хлор-2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-<i>d</i>]піримідин-4-іл}аміно)-4-(дифторметил)піролідін-1-іл]проп-2-ен-1-он</p>	437,0	¹ Н ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.ч. 8,73-8,60 (ш, 1Н), 7,73 (с, 1Н), 7,50 (с, 1Н), 6,60 (с, 1Н), 6,50-6,40 (м, 3Н), 5,80-5,70 (м, 2Н), 4,90-4,70 (м, 1Н), 4,25-3,95 (м, 2Н), 3,87 (с, 3Н), 3,87-3,50 (м, 2Н), 3,00-2,57 (м, 1Н)

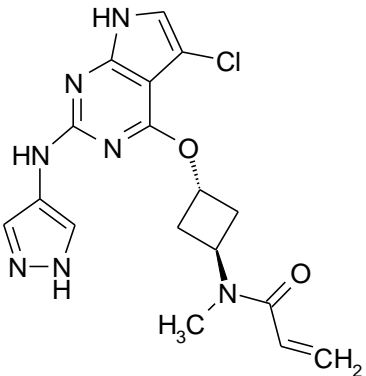
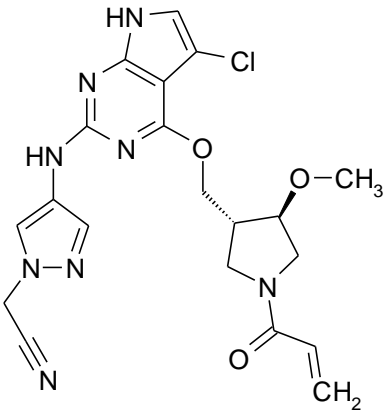
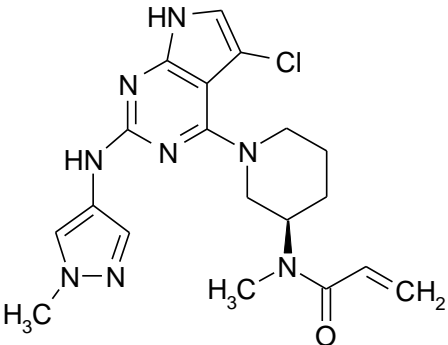
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
86 (Схема І)	<p>N-метил-N-[транс-3-((5-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)-2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)циклобутил]проп-2-енамід</p>	448,1	¹ Н ЯМР (700 МГц, ДМСО) δ м.ч. 11,38 (ш. с., 1 Н) 8,87 (с, 1 Н) 7,87 (ш. с., 1 Н) 7,68 (д, J=1,98 Гц, 1 Н) 7,52 (с, 1 Н) 7,19 (с, 1 Н) 6,77(с, 1 Н) 6,67 (ш. с., 1 Н) 5,93-6,19 (м, 1 Н) 5,68 (ш. с., 1 Н) 5,51 (ш. с., 1 Н) 4,36 (ш. с., 1 Н) 3,86 (с, 3 Н) 3,82 (с, 3 Н) 2,76 (ш. с., 2 Н) 2,55(с, 3 Н) 2,35-2,46 (м, 2 Н)
87 (Схема В)	<p>1-[(3R, 4S)-3-((5-хлор-2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно)-4-(трифторметил)піролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он</p>	454,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.ч. 8,84 (с, 1Н), 7,73 (с, 1Н), 7,50 (с, 1Н), 6,56-6,54 (д, 1Н), 6,47-6,41 (м, 3Н), 5,84-5,74 (м, 2Н), 4,96-4,88 (м, 1Н), 4,27-4,23 (т, 1Н), 4,13-4,07 (м, 1Н), 4,00-3,77 (м, 4Н), 3,71-3,64 (м, 1Н), 3,22-3,18 (м, 1Н)
88* (Схема G)	<p>1-[5-((5-хлор-2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-3а-метоксигексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)]проп-2-ен-1-он</p>	443,9	¹ Н ЯМР (700 МГц, ДМСО-17mm) δ м.ч. 8,57 (с, 1 Н) 7,80 (ш. с., 1 Н) 7,75 (д, J=7,74 Гц, 1 Н) 7,46 (с, 1 Н) 7,34-7,42 (м, 1 Н) 6,99 (с, 1 Н) 6,56 (дт, J=16,78, 10,97 Гц, 1 Н) 6,14 (д, J=16,35 Гц, 1 Н) 5,65-5,76 (м, 1 Н) 3,98-4,11 (м, 2 Н) 3,87-3,95 (м, 1 Н) 3,29 (д, J=6,45 Гц, 3 Н) 2,82-2,93 (м, 2 Н) 1,45 (д, J=6,88 Гц, 2 Н) 1,20 (с, 3 Н) 1,13 (т, J=7,10 Гц, 1 Н)

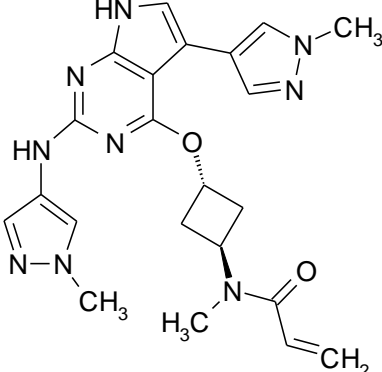
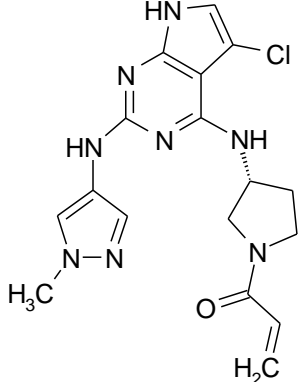
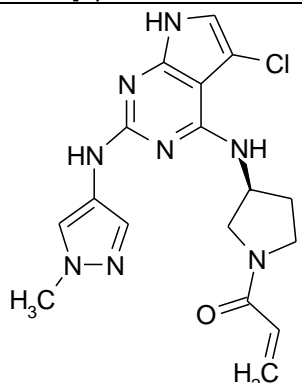
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
89 (Схема I)	 <p>N-метил-N-[транс-3-({2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-5-(піридин-2-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)циклобутил]проп-2-енамід</p>	445,1	¹ Н ЯМР (700 МГц, ДМСО) δ м.ч. 11,68 (ш. с., 1 H) 8,96 (с, 1 H) 8,55 (д, J=3,96 Гц, 1 H) 8,15 (д, J=7,70 Гц, 1 H) 7,75-7,94 (м, 2 H) 7,54 (д, J=8,36 Гц, 2 H) 7,21 (дд, J=6,93, 5,17 Гц, 1 H) 6,57-6,92 (м, 1 H) 5,92-6,22 (м, 1 H) 5,61-5,82 (м, 1 H) 5,54 (ш. с., 1 H) 5,25 (ш. с., 1 H) 3,83 (с, 3 H) 2,97-3,15 (м, 3 H) 2,76 (ш. с., 2 H) 2,34-2,49 (м, 2 H)
90 (Схема F)	 <p>1-({(3R, 4R)-3-[(5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)метил]-4-фторпіролідин-1-іл}проп-2-ен-1-он</p>	419,9	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 11,50 (ш. с., 1 H) 9,08 (с, 1 H) 7,85 (с, 1 H) 7,51 (с, 1 H) 6,98-7,08 (м, 1 H) 6,59 (ддд, J=18,13, 16,84, 10,27 Гц, 1 H) 6,15 (дд, J=16,81, 2,38 Гц, 1 H) 5,64-5,73 (м, 1 H) 5,20-5,54 (м, 1 H) 4,37-4,57 (м, 2 H) 3,82-4,17 (м, 2 H) 3,79 (с, 3 H) 3,56-3,77 (м, 2 H) 2,83-3,17 (м, 1 H)
91 (Схема F)	 <p>1-({(3S, 4S)-3-[(5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)метил]-4-фторпіролідин-1-іл}проп-2-ен-1-он</p>	419,9	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 11,50 (ш. с., 1 H) 9,08 (с, 1 H) 7,85 (с, 1 H) 7,51 (с, 1 H) 6,95-7,13 (м, 1 H) 6,59 (ддд, J=18,16, 16,81, 10,27 Гц, 1 H) 6,15 (дд, J=16,75, 2,32 Гц, 1 H) 5,69 (дт, J=10,24, 3,01 Гц, 1 H) 5,22-5,55 (м, 1 H) 4,35-4,59 (м, 2 H) 3,83-4,19 (м, 2 H) 3,79 (с, 3 H) 3,57-3,77 (м, 2 H) 2,82-3,17 (м, 1 H).

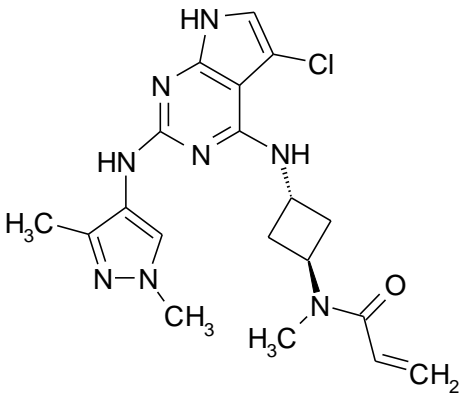
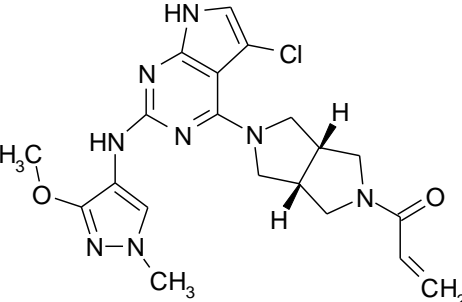
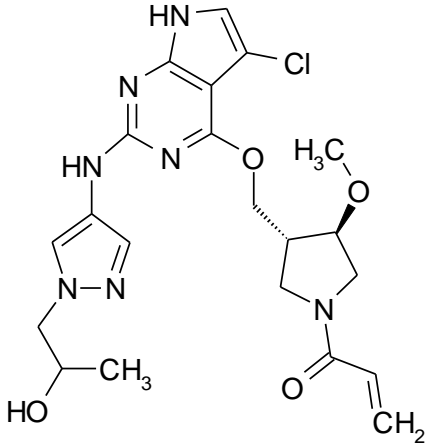
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
92 (Схема F- N1-Вос піразол використовували для стадії Бучвальда)	 <p>N-(транс-3-{{5-хлор-2-(1H-піразол-4-іламіно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси}циклобутил)-N-метилпроп-2-енамід</p>	387,1/ 389,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 8,97 (с, 1 H) 7,74 (ш. с., 2 H) 7,05 (с, 1 H) 6,73 (ш. с., 1 H) 6,09 (ш. с., 1 H) 5,66 (ш. с., 1 H) 5,43 (ш. с., 1 H) 4,35 (ш. с., 2 H) 3,04 (ш. с., 3 H) 2,75 (ш. с., 2 H) 2,65-2,70 (м, 1 H) 2,31-2,37 (м, 1 H)
93 (Схема B)	 <p>{4-[(4-{{(3R, 4R)-1-акрилоїл-4-метоксипіролідин-3-іл}метокси}-5-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)аміно]-1H-піразол-1-іл}ацетонітрил</p>	457,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ м.ч. 11,58 (шс, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,71-7,70 (д, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,63-6,56 (м, 1H), 6,17-6,12 (м, 1H), 5,70-5,67 (м, 1H), 5,47 (с, 2H), 4,47-4,45 (д, 2H), 4,05-3,94 (м, 2H), 3,85-3,48 (м, 3H), 3,32-3,30 (д, 3H), 2,88-2,76 (м, 1H)
94 (Схема G)	 <p>N-[(3R)-1-{5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}піперидин-3-іл]-N-метилпроп-2-енамід</p>	414,2/ 416,2	¹ Н ЯМР (700 МГц, ДМСО) δ м.ч. 11,39 (ш. с., 1 H) 8,74 (ш. с., 1 H) 7,82 (ш. с., 1 H) 7,47 (ш. с., 1 H) 7,04 (д, J=6,38 Гц, 1 H) 6,76 (дд, J=16,29, 10,56 Гц, 1 H) 6,08 (дд, J=53,48, 16,51 Гц, 1 H) 5,64 (дд, J=68,11, 10,45 Гц, 1 H) 4,14 (д, J=12,54 Гц, 1 H) 3,94-4,09 (м, 1 H) 3,76 (с, 3 H) 2,97-3,14 (м, 3 H) 2,86 (с, 3 H) 1,70-1,87 (м, 4 H)

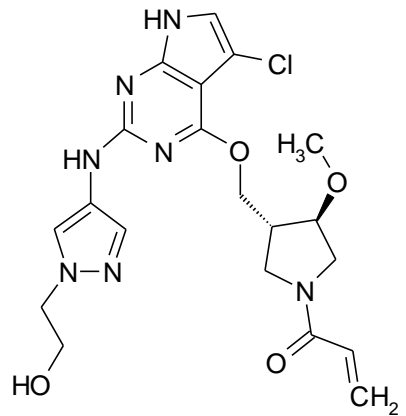
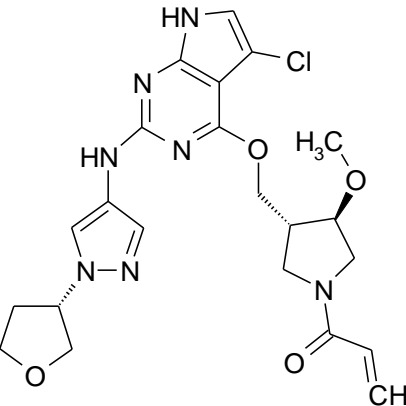
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
95 (Схема J)	 <p>N-метил-N-[транс-3-((5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)циклобутил]проп-2-енамід</p>	448,2/ 449,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): тільки широкі піки
96 (Схема В)	 <p>1-[(3R)-3-((5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно)піролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он</p>	387,1/ 389,1	¹ Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. = 11,23 (ш. с., 1H), 8,69 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 6,94-6,87 (м, 1H), 6,69-6,50 (м, 1H), 6,20-6,00 (м, 2H), 5,73-5,61 (м, 1H), 4,82-4,60 (м, 1H), 4,07-3,82 (м, 1H), 3,81-3,72 (м, 3H), 3,71-3,51 (м, 2H), 3,50-3,36 (м, 1H), 2,39-1,98 (м, 2H)
97 (Схема В)	 <p>1-[(3S)-3-((5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно)піролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он</p>	387,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 8,68 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,53-6,62 (м, 1H), 6,03-6,16 (м, 2H), 5,64-5,70 (м, 1H), 3,76 (с, 1H), 3,51-3,52(м, 4H), 3,34(м, 2H), 2,50 (с, 1H), 2,32 (м, 1H)

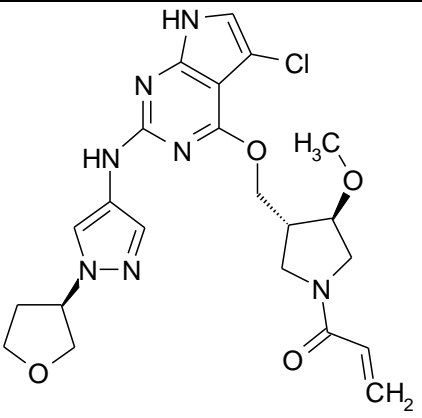
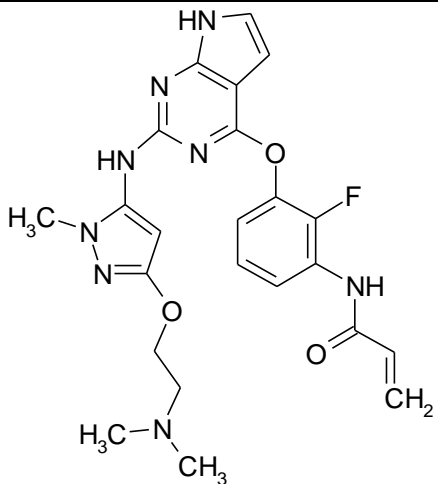
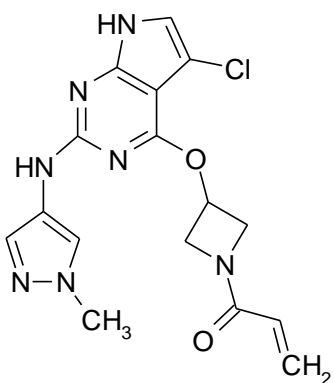
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
98 (Схема В)	 <p>N-[транс-3-((5-хлор-2-[(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-<i>d</i>]піримідин-4-іл)аміно)циклобутил]-N-метилпроп-2-енамід</p>	415,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч. 11,16 (ш. с., 1 Н) 7,77 (с, 2 Н) 6,88 (с, 1 Н) 6,74 (дд, <i>J</i> =16,63, 10,52 Гц, 1 Н) 6,30 (д, <i>J</i> =6,11 Гц, 1 Н) 6,07 (д, <i>J</i> =15,89 Гц, 1 Н) 5,66 (д, <i>J</i> =10,03 Гц, 1 Н) 4,81-5,19 (м, 1 Н) 4,59 (ш. с., 1 Н) 3,71 (с, 3 Н) 2,93-3,15 (м, 3 Н) 2,62 (ш. с., 2 Н) 2,39 (ш. с., 2 Н) 2,08 (с, 3 Н)
99 (Схема В)	 <p>1-[(3аR, 6аS)-5-{5-хлор-2-[(3-метокси-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-<i>d</i>]піримідин-4-іл}гексагідропіроло[3,4-<i>c</i>]пірол-2(1Н)-іл]проп-2-ен-1-он</p>	443,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч. 11,36 (ш. с., 1 Н) 7,62 (с, 1 Н) 7,22 (с, 1 Н) 6,95 (д, <i>J</i> =2,57 Гц, 1 Н) 6,57 (дд, <i>J</i> =16,81, 10,33 Гц, 1 Н) 6,12 (дд, <i>J</i> =16,81, 2,38 Гц, 1 Н) 5,65 (дд, <i>J</i> =10,33, 2,38 Гц, 1 Н) 3,92-4,07 (м, 2 Н) 3,84 (дд, <i>J</i> =10,70, 7,64 Гц, 1 Н) 3,76 (с, 3 Н) 3,63-3,66 (м, 3 Н) 3,57-3,71 (м, 3 Н) 3,49 (дд, <i>J</i> =10,70, 4,95 Гц, 1 Н) 3,34 (д, <i>J</i> =4,65 Гц, 1 Н) 3,02-3,13 (м, 1 Н) 2,90-3,01 (м, 1 Н)
100* (Схема F)	 <p>1-[(3R, 4R)-3-[[5-хлор-2-[[1-(2-гідроксипропіл)-1Н-піразол-4-іл]аміно]-7Н-піроло[2,3-<i>d</i>]піримідин-4-іл)окси]метил]-4-метоксипіролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он</p>	475,9	¹ Н ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч. 11,48 (ш. с., 1 Н) 9,07 (ш. с., 1 Н) 7,90 (ш. с., 1 Н) 7,52 (ш. с., 1 Н) 7,01 (ш. с., 1 Н) 6,56 (дд, <i>J</i> =16,86, 10,23 Гц, 1 Н) 6,12 (д, <i>J</i> =16,86 Гц, 1 Н) 5,67 (д, <i>J</i> =10,50 Гц, 1 Н) 4,85-5,18 (м, 1 Н) 4,42 (ш. с., 2 Н) 4,01 (ш. с., 1 Н) 3,89-3,97 (м, 5 Н) 3,41-3,52 (м, 1 Н) 3,28 (д, <i>J</i> =6,91 Гц, 3 Н) 2,83 (ш. с., 1 Н) 2,73 (ш. с., 1 Н) 1,01 (д, <i>J</i> =5,25 Гц, 3 Н)

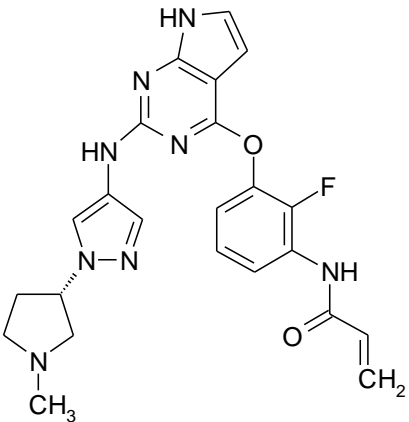
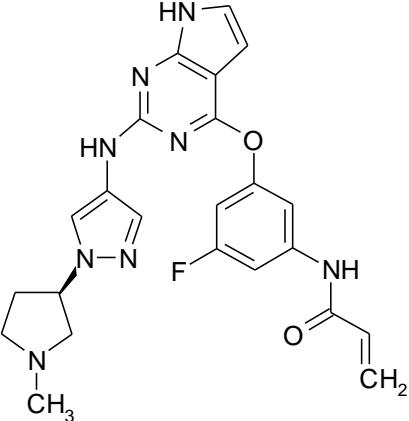
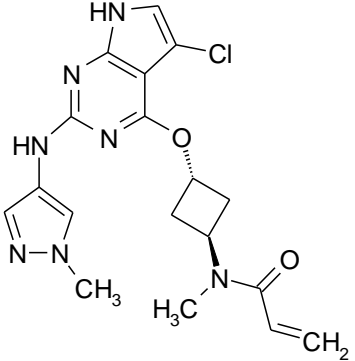
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
<p>101 (Схема F-TBS захищений гідроксил використовували на стадії Бучвальда з глобальним зняттям захисту на передостанній стадії)</p>	 <p>1-[(3R, 4R)-3-[[5-хлор-2-[[1-(2-гідроксиетил)-1H-піразол-4-іл]аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]метил]-4-метоксипіролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он</p>	462,1	<p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 11,50 (ш. с., 1 H) 9,06 (с, 1 H) 7,91 (с, 1 H) 7,53 (д, J=2,27 Гц, 1 H) 7,04 (д, J=2,27 Гц, 1 H) 6,51-6,65 (м, 1 H) 6,13 (дд, J=16,80, 2,40 Гц, 1 H) 5,67 (дт, J=10,23, 2,46 Гц, 1 H) 4,88 (т, J=5,05 Гц, 1 H) 4,43 (д, J=6,32 Гц, 2 H) 4,05-4,12 (м, 2 H) 4,00-4,05 (м, 1 H) 3,90-3,99 (м, 1 H) 3,81 (дд, J=10,61, 7,58 Гц, 0,5 H) 3,67-3,76 (м, 2,5 H) 3,56-3,66 (м, 1 H) 3,44-3,53 (м, 1 H) 3,30 (д, J=4,55 Гц, 3 H) 2,84 (м, 0,5 H) 2,75 (м, 0,5 H)</p>
<p>102 (Схема F)</p>	 <p>1-[(3R, 4R)-3-[[5-хлор-2-[[1-(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]-1H-піразол-4-іл]аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]окси]метил]-4-метоксипіролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он</p>	489,9 / 488,9 / 487,9	<p>¹Н ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ м.ч. 11,45-11,56 (м, 1 H) 9,04-9,15 (м, 1 H) 7,90-8,01 (м, 1 H) 7,46-7,58 (м, 1 H) 7,00-7,09 (м, 1 H) 6,48-6,63 (м, 1 H) 6,03-6,17 (м, 1 H) 5,62-5,74 (м, 1 H) 4,90-5,00 (м, 1 H) 4,37-4,45 (м, 2 H) 3,76-4,06 (м, 9 H) 3,25-3,31 (м, 3 H) 2,67-2,90 (м, 1 H) 2,30-2,41 (м, 1 H) 2,11-2,23 (м, 1 H)</p>

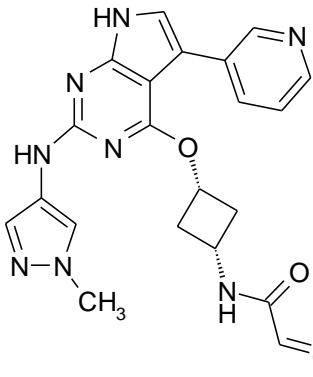
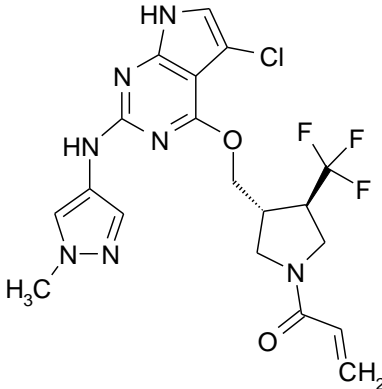
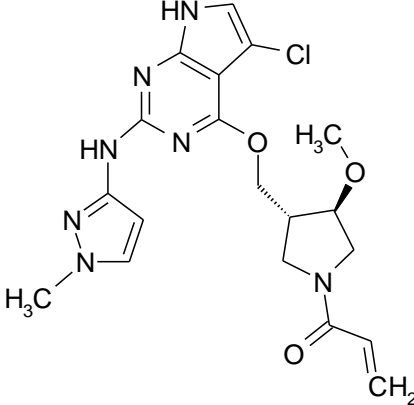
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
103 (Схема F)	 <p>1-[(3R, 4R)-3-({[5-хлор-2-({1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]-1Н-піразол-4-іл}аміно)-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл]окси}метил)-4-метоксипіролідін-1-іл]проп-2-ен-1-он</p>	489,9 / 488,9 / 487,9	¹ Н ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ м.ч. 11,39-11,58 (м, 1 Н) 9,10 (д, J=1,02 Гц, 1 Н) 7,84-8,09 (м, 1 Н) 7,44-7,59 (м, 1 Н) 7,03 (д, J=2,29 Гц, 1 Н) 6,48-6,66 (м, 1 Н) 6,05-6,18 (м, 1 Н) 5,59-5,75 (м, 1 Н) 4,88-5,00 (м, 1 Н) 4,37-4,47 (м, 2 Н) 3,65-4,07 (м, 9 Н) 3,28 (д, J=6,10 Гц, 3 Н) 2,68-2,89 (м, 1 Н) 2,30-2,41 (м, 1 Н) 2,11-2,24 (м, 1 Н)
104 (Схема A)	 <p>N-(3-({2-({3-[2-(диметиламіно)етокси]-1-метил-1Н-піразол-5-іл}аміно)-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл]окси}-2-фторфеніл)проп-2-енамід</p>	481,0	¹ Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ м.ч. 8,01 (м, 1Н), 7,23-7,21 (м, 1Н), 7,15-7,14 (м, 1Н), 7,06-7,05 (м, 1Н), 6,54-6,38 (м, 3Н), 5,82-5,80 (дд, 1Н), 5,59 (с, 1Н), 4,08-4,06 (т, 2Н), 3,50 (с, 3Н), 2,74-2,72 (т, 2Н), 2,34 (с, 6Н)
105 (Схема F)	 <p>1-[3-({5-хлор-2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл]окси}азетидин-1-іл]проп-2-ен-1-он</p>	374,0	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 11,57 (ш. с., 1 Н), 9,04 (с, 1 Н), 7,85 (ш. с., 1 Н), 7,52 (с, 1 Н), 7,09 (д, J=2,53 Гц, 1 Н), 6,37 (дд, J=17,18, 10,36 Гц, 1 Н), 6,14 (дд, J=16,93, 2,02 Гц, 1 Н), 5,70 (дд, J=10,36, 2,27 Гц, 1 Н), 5,53 (ш. с., 1 Н), 4,69 (дд, J=9,47, 7,20 Гц, 1 Н), 4,44 (дд, J=11,37, 6,82 Гц, 1 Н), 4,30 (дд, J=9,98, 3,66 Гц, 1 Н), 3,97 (дд, J=11,49, 3,66 Гц, 1Н), 3,82 (с, 3 Н)

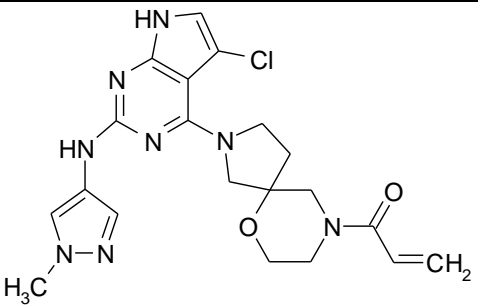
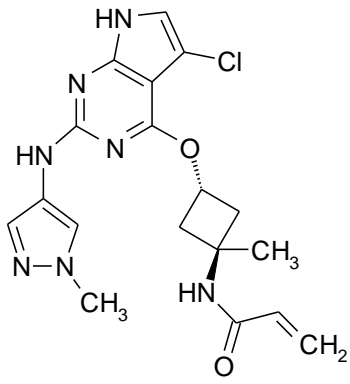
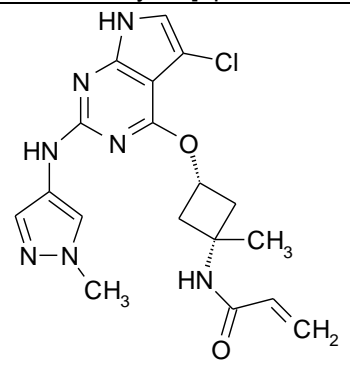
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НПС m/z	¹ Н ЯМР
106 (Схема А)	 <p>N-(2-фтор-3-[[2-((1S)-1-метилпіролідин-3-іл)-1H-піразол-4-іл]аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]окси)феніл)проп-2-енамід</p>	463,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ м.ч. 8,62 (м, 1H), 8,31 (м, 1H), 7,60-7,41 (м, 2H), 7,25 (с, 1H), 7,19-7,14 (м, 1H), 7,03-6,99 (т, 1H), 6,85-6,54 (м, 1H), 6,50 (с, 1H), 6,43-6,39 (м, 2H), 6,25-6,18 (м, 1H), 5,78-5,75 (д, 1H), 4,61 (м, 1H), 2,82-2,71 (м, 3H), 2,50-2,44 (м, 1H), 2,33-2,20 (с+м, 3+1H), 2,12-2,03 (м, 1H)
107 (Схема А)	 <p>N-(3-фтор-5-[[2-((1R)-1-метилпіролідин-3-іл)-1H-піразол-4-іл]аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]окси)феніл)проп-2-енамід</p>	463,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ м.ч. 11,49 (с, 1H), 10,53 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 7,65-7,62 (д, 1H), 7,54-7,25 (м, 2H), 7,09-7,08 (д, 1H), 7,01-6,98 (д, 1H), 6,44-6,27 (м, 3H), 5,83-5,80 (м, 1H), 4,62-4,53 (м, 2H), 2,79-2,76 (м, 1H), 2,79-2,76 (м, 1H), 2,51 (м, 1H), 2,25-2,03 (м, 4H), 1,76 (с, 1H)
108 (Схема F)	 <p>N-[транс-3-((5-хлор-2-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)циклобутил]-N-метилпроп-2-енамід</p>	402,1/ 404,0	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.ч. 11,48 (ш. с., 1 H) 8,99 (с, 1 H) 7,81-7,89 (м, 1 H) 7,50 (с, 1 H) 7,05 (д, J=2,45 Гц, 1 H) 6,73 (ш. с., 1 H) 6,07 (ш. с., 1 H) 5,67 (д, J=8,56 Гц, 1 H) 5,44 (ш. с., 1 H) 3,80 (с, 3 H) 2,94-3,19 (м, 3 H) 2,66-2,85 (м, 2 H) 2,35-2,47 (м, 3 H)

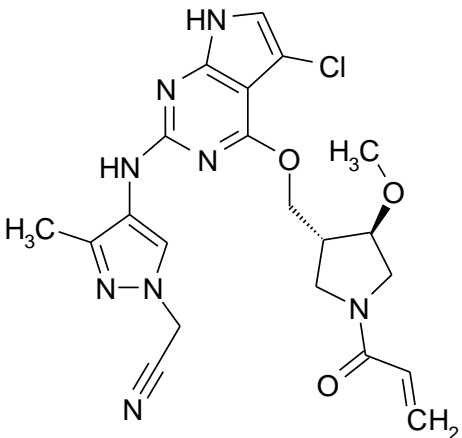
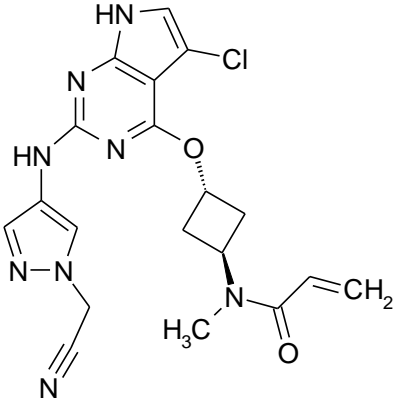
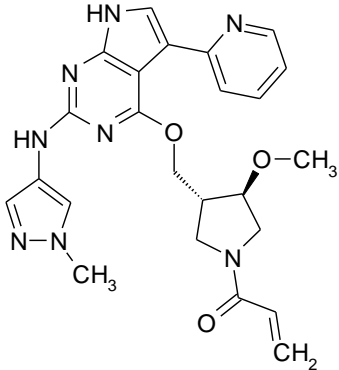
Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
109 (Схема J)	 <p>N-[цис-3-((2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-5-(піридин-3-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)циклобутил]проп-2-енамід</p>	431,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 11,57 (с, 1 H) 8,88 (с, 1 H) 8,83 (д, J=2,01 Гц, 1 H) 8,31-8,41 (м, 2 H) 8,00 (дт, J=8,06, 1,89 Гц, 1 H) 7,81 (с, 1 H) 7,47 (с, 1 H) 7,32 (дд, J=7,81, 4,78 Гц, 1 H) 7,27 (с, 1 H) 5,94-6,16 (м, 2 H) 5,44-5,60 (м, 1 H) 5,04 (т, J=7,30 Гц, 1 H) 4,02 (секс, J=8,01 Гц, 1 H) 3,75 (с, 3 H) 2,81 (м, J=9,41, 6,94, 6,94, 2,90 Гц, 2 H) 1,89-2,06 (м, 2 H)
110 (Схема F)	 <p>1-[(3R, 4R)-3-[(5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]-4-(трифторметил)піролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он</p>	469,1/ 471,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 11,44 (ш. с., 1 H) 9,07 (с, 1 H) 7,85 (с, 1 H) 7,51 (с, 1 H) 7,05 (с, 1 H) 6,48-6,73 (м, 1 H) 6,08-6,21 (м, 1 H) 5,61-5,76 (м, 1 H) 4,39-4,64 (м, 2 H) 3,73-4,14 (м, 6 H) 3,59-3,72 (м, 1 H) 3,50 (дд, J=12,63, 5,56 Гц, 1 H) 2,89-3,12 (м, 1 H)
111 (Схема F)	 <p>1-[(3R, 4R)-3-[(5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]-4-метоксипіролідин-1-іл]проп-2-ен-1-он</p>	431,9 / 434,9	¹ Н ЯМР (МЕТАНОЛ-d ₄ , 400 МГц) δ м.ч. 7,47 (ш. с., 1 H), 6,90 (с, 1 H), 6,70-6,79 (м, 1 H), 6,63 (ддд, J=16,7, 10,5, 3,3 Гц, 1 H), 6,29 (дд, J=16,8, 6,7 Гц, 1 H), 5,69-5,83 (м, 1 H), 4,13-4,34 (м, 1 H), 4,01-4,13 (м, 1 H), 3,84-3,98 (м, 1 H), 3,81 (с, 3 H), 3,58-3,78 (м, 4 H), 3,43 (д, J=2,5 Гц, 3 H), 2,74-3,04 (м, 1 H)

Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
112* (Схема В)	 <p>1-(2-{5-хлор-2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-6-окса-2,9-діазаспіро[4,5]дец-9-ил)проп-2-ен-1-он</p>	443,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 11,22 (ш. с., 1Н), 8,47 (с, 1Н), 7,71 (с, 1Н), 7,38 (с, 1Н), 6,90 (с, 1Н), 6,53-6,82 (м, 1Н), 6,07 (д, J=16,93 Гц, 1Н), 5,42-5,83 (м, 1Н), 3,38-3,96 (м, 13Н), 1,86-2,13 (м, 2Н)
113 (Схема F-CBZ PG використовували замість Вос)	 <p>N-[транс-3-({5-хлор-2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)-1-метилциклобутил]проп-2-енамід</p>	402,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 9,21 (ш. с., 1Н), 7,76 (с, 1Н), 7,50 (с, 1Н), 6,69 (с, 1Н), 6,61 (с, 1Н), 6,31 (дд, J=1,26, 16,87 Гц, 1Н), 6,11 (дд, J=10,32, 16,87 Гц, 1Н), 5,78 (с, 1Н), 5,65 (дд, J=1,13, 10,20 Гц, 1Н), 5,43-5,58 (м, 1Н), 3,85 (с, 3Н), 2,99-3,15 (м, 2Н), 2,35 (дд, J=5,29, 13,85 Гц, 2Н), 1,62 (с, 3Н)
114 (Схема F*CBZ PG використовували замість Вос)	 <p>N-[цис-3-({5-хлор-2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}окси)-1-метилциклобутил]проп-2-енамід</p>	402,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 8,73-8,95 (м, 1Н), 7,75 (с, 1Н), 7,52 (с, 1Н), 6,69 (ш. с., 1Н), 6,63 (ш. с., 1Н), 6,28 (дд, J=1,26, 16,87 Гц, 1Н), 6,01-6,12 (м, 1Н), 5,89 (ш. с., 1Н), 5,63 (дд, J=1,38, 10,20 Гц, 1Н), 5,26 (т, J=6,92 Гц, 1Н), 3,88 (с, 3Н), 2,73-2,94 (м, 2Н), 2,45-2,59 (м, 2Н), 1,61 (с, 3Н)

Таблиця 1

Приклад № (Схема)	Структура і назва сполуки	НРМС m/z	¹ Н ЯМР
115 (Схема В)	 <p>{4-[(4-[(3R, 4R)-1-акрилоїл-4-метоксипіролідін-3-іл]метокси}-5-хлор-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-2-іл)аміно]-3-метил-1Н-піразол-1-іл}ацетонітрил</p>	471,0	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ м.ч. 11,53 (с, 1Н), 8,48 (с, 1Н), 7,98 (с, 1Н), 7,05 (д, 1Н), 6,58-6,54 (м, 1Н), 6,15-6,10 (д, 1Н), 5,67-5,64 (д, 1Н), 5,35 (с, 2Н), 4,42-4,41 (д, 2Н), 4,01-3,48 (м, 5Н), 3,29-3,28 (д, 3Н), 2,83-2,78 (м, 1Н) 14 (с, 3Н)
116 (Схема В)	 <p>N-{транс-3-[(5-хлор-2-[[1-(ціанометил)-1Н-піразол-4-іл]аміно]-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)окси]циклобутил}-N-метилпроп-2-енамід</p>	449,2 (M+Na)	¹ Н ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.ч. 8,26 (с, 1Н), 8,13 (с, 1Н), 7,56 (с, 1Н), 6,81 (с, 1Н), 6,61-6,54 (м, 2Н), 6,31 (с, 1Н), 5,71-5,69 (м, 1Н), 5,30-5,09 (м, 3Н), 3,11-3,08 (д, 3Н), 2,83-2,75 (м, 2Н), 2,67-2,62 (м, 2Н)
117 (Схема І)	 <p>1-((3R, 4R)-3-метокси-4-[(2-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-5-(піридин-2-іл)-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)окси]метил)піролідін-1-іл)проп-2-ен-1-он</p>	475,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 11,68 (ш. с., 1 Н) 8,99 (с, 1 Н) 8,44-8,62 (м, 1 Н) 7,94-8,06 (м, 1 Н) 7,89 (с, 1 Н) 7,67-7,79 (м, 1 Н) 7,53 (с, 1 Н) 7,49 (д, J=3,91 Гц, 1 Н) 7,16 (дд, J=7,34, 4,89 Гц, 1 Н) 6,55 (ддд, J=19,23, 16,72, 10,27 Гц, 1 Н) 6,14 (дт, J=16,84, 2,89 Гц, 1 Н) 5,68 (дд, J=10,27, 2,32 Гц, 1 Н) 4,53 (тд, J=10,58, 7,09 Гц, 1 Н) 4,34-4,46 (м, 1 Н) 3,83-4,00 (м, 2 Н) 3,80 (с, 3 Н) 3,54-3,71 (м, 2 Н) 3,39-3,50 (м, 1 Н) 3,24 (д, J=4,16 Гц, 3 Н) 2,69-2,89 (м, 1 Н)

*Сполуки є окремими енантіомерами; однак, абсолютна стереохімія невідома.

**Сполуки є окремими ізомерами; однак, геометрія невідома.

*** Сполуки є рацематами, що містить два транс енантіомери

5 pEGFR Y1068 ELISA дослідження

Для того щоб визначити профіль дії EGFR T790M інгібіторів в клітинах з різним статусом мутації EGFR, визначали інгібування фосфорилювання EGFR по Tyr1068 в клітинах з диким типом EGFR або різними мутаціями EGFR – або одиничний мутант EGFR (L858R, E746-A750 делеція) або подвійний мутант EGFR (L858R+T790M, делеція+T790M). Вимірювали фосфорилювання EGFR по Y1068 використовуючи набір PathScan® Фосфо-EGF Receptor (Tyr1068) Sandwich ELISA (# 7240, Cell Signaling Technology®, Danvers, MA). Набір PathScan® Фосфо-EGF Receptor (Tyr1068) Sandwich ELISA Kit є твердофазним імуоферментним аналізом (ELISA), що детектує ендogenous рівні протеїну фосфо-EGF рецептора (Tyr1068). В цьому дослідженні оцінювали наступні лінії клітин: A549 (EGFR дикий тип, ендogenous), NCI-H1975 (EGFR L858R+T790M, ендogenous), NCI-H3255 (EGFR L858R, ендogenous), NIH3T3/EGFR_дикий тип, NIH3T3/EGFR_L858R, NIH3T3/EGFR_E746-A750_делеція, NIH3T3/EGFR L858R+T790M, і NIH3T3/EGFR_E746-A750_делеція+T790M. NIH/3T3 батьківські, A549, і NCI-H1975 клітини отримували з Американської колекції типів культур (American Type Culture Collection (Manassas, VA)). Всі клітини вирощували згідно із рекомендаціями ATCC. A549 клітини вирощували в RPMI середовищі (Invitrogen, Carlsbad), доповненому 10 % FBS (Sigma, St Louis, MO) і 1 % Penn/Strep (Invitrogen). NCI-H1975 клітини вирощували в RPMI (Invitrogen), доповненому 10 % FBS (Sigma) і 1 % Penn/Strep (Invitrogen). NCI-H3255 клітини вирощували в RPMI (Invitrogen), доповненому 10 % FBS (Sigma) і 1 % Penn/Strep (Invitrogen). NIH/3T3 клітини вирощували в DMEM (Invitrogen), доповненому 10 % сироваткою новонароджених телят (Invitrogen), і NIH3T3/EGFR мутантні клітини вирощували в повному середовищі з 5 мкг/мл пуроміцину (Invitrogen). Одержували плазмиди (pLPCX) з різними EGFR конструктами використовуючи GenScript (Piscataway, NJ) і стабільні пули NIH/3T3 клітин, що експресують ці конструкти, одержували на Pfizer La Jolla. Клітини вносили в повне культуральне середовище (50 мкл/лунку) на дні прозорого титраційного мікропланшету, що містить культуру тканини (#3595, Corning Inc, Corning, NY) і дозволяли прилипати протягом ночі при 37 °C, 5 % CO₂. Клітини висівали в наступних концентраціях: (A549: 40000/лунку, NCI-H1975: 40000/лунку, NCI-H3255: 25000/лунку, NIH3T3: 20000/лунку). На наступний день, одержували 96 лункові прозорі з V-подібним дном 0,5 мл поліпропіленові блок планшети (#3956, Corning, Inc) з розведеними сполуками. Всі лінії клітин не оцінювали для кожної сполуки. Одержували кожну оцінювану сполуку як ДМСО готовий розчин (10 мМ). Сполуки досліджували двічі на кожному планшеті, з кривою 11-точкового серійного розведення (1:3 розведення). Додавали сполуку (50 мкл) з планшети з розведеною сполукою до планшети з клітинами. Найвища концентрація сполуки була 1 або 10 мкМ (кінцева), з 0,3 % кінцевою концентрацією ДМСО (#D-5879, Sigma). Планшети потім інкубували протягом 2 г при 37 °C, 5 % CO₂. Для дослідження NIH3T3/дикого типу, клітини звільняли від сироватки за 24 г до обробки сполукою; клітини обробляли вільним від сироватки середовищем як описано і потім стимулювали 10 хв EGF (100 нг/мл, Calbiochem/EMD Chemicals, Gibbstown, NJ). Для дослідження A549/дикий тип, клітини вносили на планшети з повним сироватковим (10 %) середовищем за 24 г до обробки сполукою; клітини обробляли повним сироватковим середовищем як описано і потім стимулювали 10 хв EGF (40 нг/мл/середовища голодування, Invitrogen). Безпосередньо перед кінцем інкубування, одержували охолоджений льодом буфер лізису (1x Буфер Лізису Клітин (#9803, Cell Signaling Technology), 1 мМ ортованадату натрію (Na₃VO₄, #96508, Sigma), 1 мМ фенілметансульфонілфториду (PMCF, 52332, CalBiochem/EMD Chemicals), повна таблетка Mini EDTA-free Protease Inhibitor Cocktail Tablet (1 таблетка/10 мл, #11836170001, Roche, Indianapolis, IN) і PhosSTOP Phosphatase Inhibitor Cocktail Tablet (1 таблетка/10 мл, #04906837001, Roche) в чистій воді. В кінці 2 г, середовище витрушували і клітини промивали один раз охолодженим льодом 1 мМ Na₃VO₄ в PBS (100 мкл/лунку, Invitrogen). Промивний розчин витрушували і до клітин додавали охолоджений льодом буфер лізису (50 мкл/лунку). Планшет струшували 20-30 хв при 4 °C до повного лізису клітин. До планшету ELISA додавали зразок розріджувача (50 мкл/лунку) і лізат (50 мкл) розводили в зразку розріджувача в кожній лунці планшету ELISA. Планшети закривали і інкубували протягом ночі при 4 °C із збовтуванням. На наступний день, лунки промивали чотири рази 1x Промивним Буфером; планшети заклеювали вільним від льодом папером після кінцевого промивання перед додаванням антитіла Add Detection Antibody (зелене, 100 мкл/лунку) до кожної лунки і інкубували 1 г при 37 °C. Після інкубування, лунки промивали як описано. До кожної лунки додавали HRP-зв'язане вторинне антитіло (червоне, 100 мкл/лунку) і інкубували 30 хв при

37 °C. Після інкубування, лунки промивали як описано. До кожної лунки додавали ТМВ субстрат (100 мкл/лунку) і планшет інкубували 10 хвилин при 37°C або 30 хвилин при кімнатній температурі максимум. До кожної лунки в цінці інкубування додавали Стоп-розчин (100 мкл/лунку) і планшети обережно збовтували декілька секунд. Зчитували абсорбцію при 450 нм протягом 30 хв після додавання Стоп-розчину на PerkinElmer EnVision Excite Multilabel Reader за способом оптичної густини або на зчитувачі Molecular Devices SpectraMax³⁸⁴ Reader для оптичної густини. Дані аналізували, використовуючи підгонку по чотирьом параметрам в Microsoft Excel.

Результати pEGFR Y1068 ELISA дослідження для тестованих сполук приведені в Таблиці 2. IC₅₀ дані pEGFR ELISA показані в Таблиці 2 для T790M_L858R і L858R для 3T3 ліній клітин, якщо не вказано інше.

Таблиця 2

Приклад №	pEGFR Y1068 ELISA 3T3 T790M_ L858R IC ₅₀ (нМ)	pEGFR Y1068 ELISA 3T3 L858R IC ₅₀ (нМ)	pEGFR Y1068 ELISA A549 IC ₅₀ (нМ)	ELISA 7E 3T3 Del IC ₅₀ (нМ)	EGFR_ELISA 9E PC9 Del IC ₅₀ (нМ)
1	33	585	> 10000	N/D	N/D
2	11	141	2920	29	N/D
3	57	733	9060	N/D	N/D
4	77	547	> 10000	N/D	N/D
5	221	1,810	> 10000	1323	982
6	> 10000	> 10000	> 10000	N/D	N/D
7	396	1120	> 10000	1130	N/D
8	17	25	1370	8	3
9	7	103	> 4,287	175	222
10	80	1805	> 10000	1020	N/D
11	525 (H1975)	8861	> 10000	N/D	N/D
12	689 (H1975)	782 (H3255)	> 10000	N/D	2777
13	89 (H1975)	48 (H3255)	N/D	N/D	91
14	1,800	> 10000	> 10000	N/D	N/D
15	182	834	> 10000	N/D	N/D
16	308	2510	> 10000	N/D	N/D
17	104	2030	> 10000	N/D	N/D
18	79	1500	> 10000	N/D	N/D
19	81	875	> 10000	536	N/D
20	1820	> 10000	> 10000	8405	N/D
21	13	202	7850	33	N/D
22	11	81	> 10000	27	N/D
23	42	87	8100	467	433
24	20	275	6740	N/D	N/D
25	69	1030	> 10000	N/D	N/D
26	21	177	6760	135	N/D
27	146 (H1975)	N/D	> 10000	56	N/D
28	12	124	8680	65	N/D
29	N/D	N/D	N/D	116	N/D
30	9	91	2390	25	N/D
31	11	105	947	N/D	N/D
32	9	47	1340	98	N/D
33	20	120	2210	27	N/D
34	14	170	4030	N/D	N/D
35	5	46	1560	20	N/D
36	20	418	> 10000	45	N/D
37	41	67	> 10000	N/D	N/D
38	8	90	5900	N/D	N/D
39	15	190	2800	100	N/D
40	20	99	> 6380	44	N/D

Таблица 2

Приклад №	pEGFRY1068 ELISA3T3T790M_ L858R IC ₅₀ (нМ)	pEGFRY1068 ELISA3T3 L858R IC ₅₀ (нМ)	pEGFRY1068 ELISAA549 IC ₅₀ (нМ)	ELISA7E 3T3 Del IC ₅₀ (нМ)	EGFR_ELISA9E PC9 Del IC ₅₀ (нМ)
41	162	1010	2340	N/D	N/D
42	446	1930	> 10000	N/D	N/D
43	5340	> 10000	> 10000	N/D	N/D
44	25	552	3560	90	N/D
45	84	700	>10000	N/D	N/D
46	80	495	>10000	N/D	N/D
47	50	752	>10000	317	N/D
48	11	124	6520	65	N/D
49	7	97	2020	22	N/D
50	N/D	N/D	N/D	633	N/D
51	35	431	> 10000	137	N/D
53	355	1140	> 10000	663	N/D
54	168	672	> 10000	192	N/D
55	N/D	N/D	N/D	>10000	N/D
56	N/D	N/D	N/D	>10000	N/D
57	67	105	> 10000	25	44
58	681	> 10000	> 10000	N/D	N/D
59	7	78	> 7,890	36	N/D
60	16	23	1860	12	N/D
61	189	1700	> 10000	581	N/D
62	10	218	>10000	237	558
63	67	2008	>10000	1224	N/D
64	16	310	>3330	152	N/D
65	44	510	>10000	1169	N/D
66	9	120	>10000	309	N/D
67	8	49	>10000	172	141
68	42	208	>10000	1064	N/D
69	19	287	>9370	117	465
70	12	113	>10000	269	592
71	20	143	>5459	356	N/D
72	15	332	>10000	512	N/D
73	124	6617	>10000	8193	N/D
74	8 (H1975)	231	>9116	N/D	N/D
75	69	3552	>10000	N/D	N/D
76	26	855	>10000	N/D	N/D
77	301(H1975)	5188	>10000	N/D	N/D
78	TBD	TBD	>10000	N/D	3221
79	136 (H1975)	776 (H3255)	>10000	N/D	>6755
80	25 (H1975)	273 (H3255)	>10000	N/D	891
81	41 (H1975)	60 (H3255)	6125	N/D	240
82	638 (H1975)	973 (H3255)	>10000	N/D	>10000
83	5 (H1975)	31 (H3255)	450	N/D	87
84	175 (H1975)	1101 (H3255)	N/D	N/D	5238
85	191	61 (H3255)	N/D	N/D	154
86	266 (H1975)	477 (H3255)	>10000	N/D	2336
87	14 (H1975)	43 (H3255)	948	N/D	48
88	34 (H1975)	41 (H3255)	N/D	N/D	630
89	6 (H1975)	33 (H3255)	1650	N/D	42
90	9 (H1975)	19 (H3255)	4241	N/D	100
92	86 (H1975)	311 (H3255)	N/D	N/D	1319
93	31 (H1975)	26 (H3255)	N/D	N/D	383
94	385 (H1975)	608 (H3255)	N/D	N/D	4430

Таблиця 2

Приклад №	pEGFRY1068 ELISA3T3T790M_ L858R IC ₅₀ (нМ)	pEGFRY1068 ELISA3T3 L858R IC ₅₀ (нМ)	pEGFRY1068 ELISAA549 IC ₅₀ (нМ)	ELISA7E 3T3 Del IC ₅₀ (нМ)	EGFR_ELISA9E PC9 Del IC ₅₀ (нМ)
95	1566 (H1975)	2443 (H3255)	>10000	N/D	8568
96	15 (H1975)	101 (H3255)	2185	N/D	342
98	27	139 (H3255)	4286	N/D	472
99	377	482	3439	N/D	812
100	153 (H1975)	101 (H3255)	>10000	N/D	4249
101	48 (H1975)	1012	>10000	N/D	6539
102	21	297	4963	709	N/D
103	15	332	>10000	512	N/D
104	25	123	>10000	110	N/D
105	37	490	>10000	N/D	N/D
106	8	15	>10000	9	N/D
107	3	26	2165	12	N/D
108	7	164	>10000	81	352
109	153	271	5541	32	29
110	3	151	3467	156	N/D
111	14	352	>10000	886	N/D
112	63 (H1975)	241 (H3255)	>10000	N/D	N/D
113	457 (H1975)	>8577 (H3255)	>10000	N/D	>10000
114	39 (H1975)	667 (H3255)	>10000	N/D	1196
115	73 (H1975)	85 (H3255)	>10000	N/D	953
116	24 (H1975)	107 (H3255)	N/D	N/D	328
117	N/D	N/D	>10000	N/D	838

Дослідження проліферації клітин

- Для того щоб визначити профіль дії EGFR T790M інгібіторів на різні пухлино генні лінії клітин, тестували лінії клітин в дослідженні проліферації клітин, що проявляють різний статус мутації EGFR – або одинична мутація EGFR (L858R, E746-A750 делеція) або подвійна мутація EGFR (L858R+T790M, делеція+T790M). Вимірювали проліферацію клітин, використовуючи дослідження CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay. Проводили дослідження додаючи один реагент (CellTiter-Glo® Reagent) безпосередньо до клітин, що вирощуються в середовищі доповненому сироваткою. Дослідження з використанням цього одно-стадійного додавання викликає лізис клітин і генерує люмінесцентний сигнал пропорційний кількості присутнього АТФ, що безпосередньо пропорційний кількості метаболічно активних клітин присутніх в культурі. В цьому дослідженні оцінювали наступні лінії клітин: NIH3T3/EGFR_L858R, NIH3T3/EGFR_E746-A750 делеція, NIH3T3/EGFR L858R+T790M, NIH3T3/EGFR_E746-A750 делеція+T790M, PC-9, PC9-DRH, NCI-H1975 і NCI-H3255. NIH/3T3 батьківські клітини, NCI-H1975 і NCI-H3255 отримували від Американської колекції типів культур (American Type Culture Collection (Manassas, VA)), і PC-9 клітини одержували з Японії. Всі клітини вирощували згідно з рекомендаціями. NIH/3T3 клітини вирощували в DMEM (Invitrogen, Carlsbad, CA), доповненому 10 % сироватки новонароджених телят (Invitrogen) і NIH3T3/EGFR мутантні клітини вирощували в повному середовищі з 5 мкг/мл пуроміцину (Invitrogen). PC-9, NCI-H1975 і NCI-H3255 вирощували в RPMI (Invitrogen, Carlsbad, CA), доповненому 10 % FBS (Sigma, St Louis, MO), і PC9-DRH клітини вирощували в повному середовищі з 2 мкМ PF-00299804. Одержували плазміди (pLPCX) з різними EGFR конструктами використовуючи GenScript (Piscataway, NJ) і стабільні пули NIH/3T3 клітин, що експресують ці конструкти, одержували на Pfizer La Jolla. PC9-DRH клітини одержували на Pfizer La Jolla шляхом витримування клітин при збільшуваних концентраціях PF-00299804. Клітини вносили в повне культуральне середовище (3000-5000 клітин/лунку, 50 мкл/лунку) на дні білого титраційного мікропланшета з прозорим дном, що містить культуру тканини (#3595, Corning Inc, Corning, NY) і дозволяли прилипати протягом ночі при 37 °C, 5 % CO₂. На наступний день, одержували 96 лункові прозорі з V-подібним дном 0,5 мл поліпропіленові блок планшети (#3956, Corning, Inc) з розведеними сполуками. Всі лінії клітин не оцінювали для кожної сполуки. Одержували кожну оцінювану сполуку як ДМСО готовий розчин (10 мМ). Сполуки досліджували двічі на кожному планшеті, з кривою 11-

точкового серійного розведення (1:3 розведення). Додавали сполуку (50 мкл) з планшети з розведеною сполукою до планшети з клітинами. Найвища концентрація сполуки була 1 або 10 мкМ (кінцева), з 0,3 % кінцевою концентрацією ДМСО (#D-5879, Sigma). Планшети потім інкубували при 37°C, 5 % CO₂. Через три - п'ять днів обробки сполукою, одержували реагент CellTiter-Glo® Reagent (#G7573, Promega, Madison, WI) за однією з двох методик. Якщо розтоплювати заморожену аліквоту реагенту CellTiter-Glo®, аліквоту розтоплюють і витримують при кімнатній температурі до використання захищаючи її від світла. Альтернативно, нові пляшечки буфера CellTiter-Glo® і субстрату CellTiter-Glo® розтоплювали і витримували при кімнатній температурі до використання. Буфер CellTiter-Glo® (100 мл) переносили в бурштинову пляшечку, що містить субстрат CellTiter-Glo® для відновлення ліофілізованої суміші фермент/субстрат, одержуючи реагент CellTiter-Glo®. Відновлений реагент змішували обережно переносячи вміст до одержаного гомогенного розчину і він легко переходив у розчин за менше ніж одну хвилину. Будь-який невикористаний відновлений реагент CellTiter-Glo® негайно аліквотували і заморожували при -20°C, захищали від світла. Планшети з клітинами врівноважували при кімнатній температурі протягом приблизно 30 хвилин. До кожної лунки додавали еквівалентну за об'ємом кількість реагенту CellTiter-Glo® (100 мкл). Планшети змішували протягом двох хвилин на орбітальному шейкері, викликаючи лізис клітин, і потім залишали для інкубування при кімнатній температурі протягом 10 хвилин до стабілізації люмінесцентного сигналу. Знімали люмінесценцію, використовуючи зчитувач PerkinElmer EnVision Excite Multilabel, що використовували для кінцевого зчитування при детектуванні люмінесценції (Waltham, MA). Дані аналізували, використовуючи підгонку по чотирьом параметрам в Microsoft Excel.

Результати дослідження проліферації клітин для досліджених сполук приведені в Таблиці 3. Дані, приведені в Таблиці 3, є даними для ліній клітин 3T3, якщо не вказано інше. Як показано нижче в Таблиці 3, активність розбивали на 4 категорії:

A < 10 нМ; B=10-100 нМ; C=100 нМ-1 мкМ; D > 1 мкМ

Таблиця 3

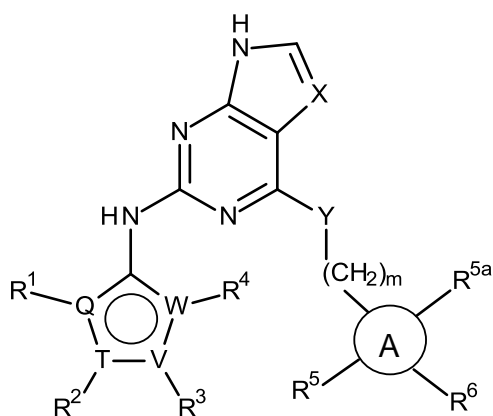
Приклад №	3T3 L858R IC ₅₀	3T3 del IC ₅₀	3T3 L858R_T790M IC ₅₀	3T3 del_T790M IC ₅₀
2	C	A	A	A
5	D	C	C	C
9	C	B	C	A
10	D	C	D	B
11	D	D	C	C
13	C (H3255)	C (PC9)	C	C (PC9-DRH)
21	D	B	B	A
22	C	A	B	A
31	D	B	B	B
32	D	B	B	A
34	C	A	B	A
35	C	A	A	A
36	D	B	C	B
40	D	B	B	A
41	C	A	C	A
42	A	B	C	B
57	D	A	B	B
62	B	B	B	A
63	D	D	D	C
64	B	A	B	A
65	C	C	C	B
68	C	C	C	B
70	C	C	C	B
71	C	B	C	B
72	C	C	C	B
74	C	B	C	B
75	D	C	C	B
76	D	C	C	C

Таблиця 3

Приклад №	3T3 L858R IC ₅₀	3T3 del IC ₅₀	3T3 L858R_T790M IC ₅₀	3T3 del_T790M IC ₅₀
77	D	D	C	C
83	B (H3255)	C (PC9)	B	B (PC9-DRH)
85	B (H3255)	D (PC9)	B	C (PC9-DRH)
87	B (H3255)	D (PC9)	C	C (PC9-DRH)
89	C (H3255)	C (PC9)	B	B
90	B (H3255)	N/D	B	N/D
96	C (H3255)	C (PC9)	B	B (PC9-DRH)
98	B (H3255)	C (PC9)	B	B (PC9-DRH)
99	D (H3255)	D (PC9)	C	C (PC9-DRH)
101	C (H3255)	D (PC9)	D (H1975)	C (PC9RK)
102	C (H3255)	C (PC9)	C (H1975)	C (PC9RK)
103	C	C	C	B
105	C	C	C	C
107	B	A	B	A
108	C	B	B	A
109	C (H3255)	B (PC9)	C (H1975)	C (PC9RK)
110	C (H3255)	C (PC9)	D (H1975)	N/D
111	C (H3255)	C (PC9)	D (H1975)	N/D
114	B (H3255)	C (PC9)	C (H1975)	C (PC9RK)
116	N/D	N/D	B	N/D

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I):



, (I)

де

X є N або CR⁷;Y відсутній, O, S або NR⁸;

Q, T, V і W є кожен, незалежно, C або N, за умови, що принаймні два з Q, T, V і W є N і принаймні один з Q, T, V і W є C, і за умови, що, коли Q і T є N, принаймні один з R¹ і R² відсутній, і за додаткової умови, що, коли T і V є N, принаймні один з R² і R³ відсутній;

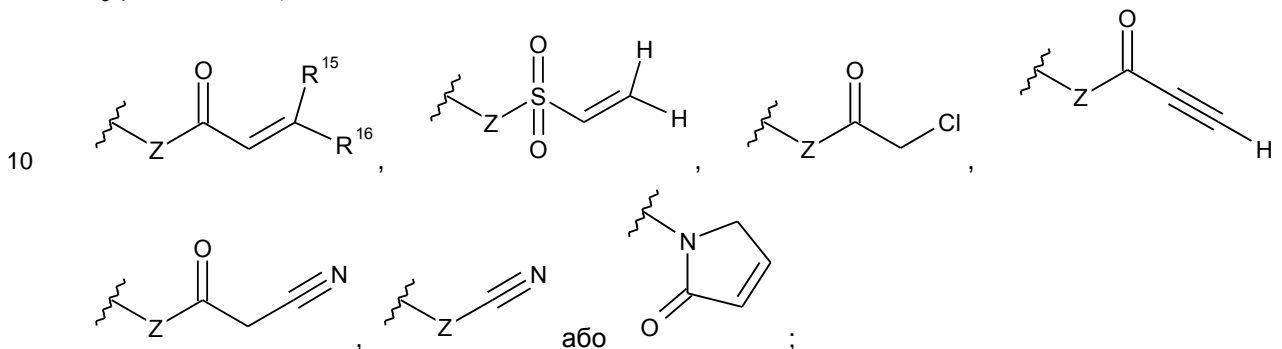
R¹ і R⁴ кожен, незалежно, відсутній або є водень, ціано, дифторметил, трифторметил, C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆алкініл, C₁-C₆алкокси, -N(R⁹)(R¹⁰), C₃-C₅циклоалкіл або 4-6-членний гетероциклоалкіл, де C₁-C₆алкіл може бути необов'язково заміщений галогеном, гідрокси, C₁-C₆алкокси або N(R¹¹)(R¹²);

R² і R³ кожен, незалежно, відсутній або є водень, C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкініл, C₁-C₆алкокси, C₃-C₇циклоалкіл або 3-7-членний гетероциклоалкіл, де C₁-C₆алкіл і C₁-C₆алкокси в R² і R³ є кожен, незалежно, необов'язково, заміщений однією або більше R¹³-групами, і де додатково C₃-C₇циклоалкіл і 3-7-членний гетероциклоалкіл в R² і R³ є кожен, незалежно, необов'язково, заміщений однією або більше R¹⁴-групами; або

R^1 і R^2 або R^2 і R^3 можуть разом утворювати C_5 - C_7 циклоалکیلне кільце або 5-7-членне гетероциклоалکیلне кільце, де C_5 - C_7 циклоалکیلне кільце і 5-7-членне гетероциклоалکیلне кільце є кожне, незалежно, необов'язково, заміщене однією або більше R^{13} -групами;

5 кільце А відсутнє або є C_3 - C_{10} циклоалкілом, 3-10-членним гетероциклоалкілом, C_5 - C_{10} арилом або 5-12-членним гетероарилом;

R^5 і R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або є галоген, ціано, гідрокси, диформетил, триформетил, C_1 - C_3 алкіл, C_1 - C_3 алкокси, C_3 - C_5 циклоалкіл або 4-6-членний гетероарил, де C_1 - C_3 алкіл, необов'язково, заміщений гідрокси, диформетилом, триформетилом, C_1 - C_3 алкокси або C_3 - C_5 циклоалкілом;



Z відсутній, коли точкою приєднання R^6 до кільця А є атом азоту, і Z є $-NR^{17}$ -, коли кільце А відсутнє або коли точкою приєднання R^6 до кільця А є атом вуглецю;

15 R^7 є водень, галоген, ціано, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл або 4-6-членний гетероарил, де C_1 - C_6 алкіл може бути необов'язково заміщений гідрокси або C_1 - C_3 алкокси, і де додатково 4-6-членний гетероарил може бути необов'язково заміщений C_1 - C_3 алкілом;

R^8 є водень або C_1 - C_3 алкіл;

20 R^9 і R^{10} є кожен, незалежно, водень або C_1 - C_6 алкіл; або R^9 і R^{10} разом з азотом, до якого вони приєднані, можуть разом утворювати 4-7-членне кільце, коли R^9 і R^{10} є кожен C_1 - C_3 алкіл, де 4-7-членне кільце є необов'язково заміщеним однією або більше R^{14} -групами;

R^{11} і R^{12} є кожен, незалежно, водень або C_1 - C_3 алкіл;

кожен R^{13} є незалежно галоген, ціано, гідрокси, C_1 - C_6 алкокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-CON(R^9)(R^{10})$ або 3-7-членний гетероциклоалкіл, де 3-7-членний гетероциклоалкіл в R^{13} є необов'язково заміщеним однією або більше R^{14} -групами;

25 кожен R^{14} є незалежно галоген, C_1 - C_3 алкіл, гідрокси, C_1 - C_6 алкокси, $-NH_2$, $-NHCH_3$ або $N(CH_3)_2$;

R^{15} і R^{16} є кожен, незалежно, водень або C_1 - C_6 алкіл, де C_1 - C_6 алкіл одного з R^{15} і R^{16} необов'язково заміщений $-N(R^9)(R^{10})$;

R^{17} є водень або C_1 - C_3 алкіл; і

30 m є 0, 1 або 2, за умови, що, коли кільце А відсутнє, m є 2; або

її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука або сіль за пунктом 1, де X є CR^7 .

3. Сполука або сіль за пунктом 1, де Y є O.

4. Сполука або сіль за пунктом 1, де Y є NR^8 .

5. Сполука або сіль за пунктом 2, де R^7 є водень, галоген, ціано або 4-6-членний гетероарил.

35 6. Сполука або сіль за пунктом 2, де R^7 є водень.

7. Сполука або сіль за пунктом 5, де галогеном є фтор або хлор.

8. Сполука або сіль за пунктом 2, де R^7 є ціано.

9. Сполука або сіль за пунктом 2, де R^7 є 4-6-членний гетероарил, що, необов'язково, заміщений C_1 - C_3 алкілом.

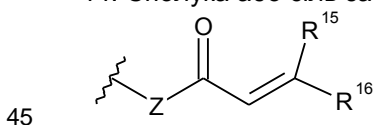
40 10. Сполука або сіль за будь-яким з пунктів 1-9, де m є 0.

11. Сполука або сіль за будь-яким з пунктів 1-9, де m є 1.

12. Сполука або сіль за будь-яким з пунктів 1-11, де Q і T є N.

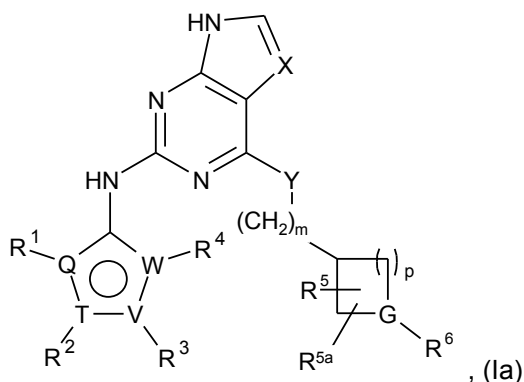
13. Сполука або сіль за будь-яким з пунктів 1-11, де T і V є N.

14. Сполука або сіль за будь-яким з пунктів 1-13, де R^6 є



15. Сполука або сіль за будь-яким з пунктів 1-14, де кільцем А є феніл.

16. Сполука або сіль за будь-яким з пунктів 1-14, що має формулу (Ia):

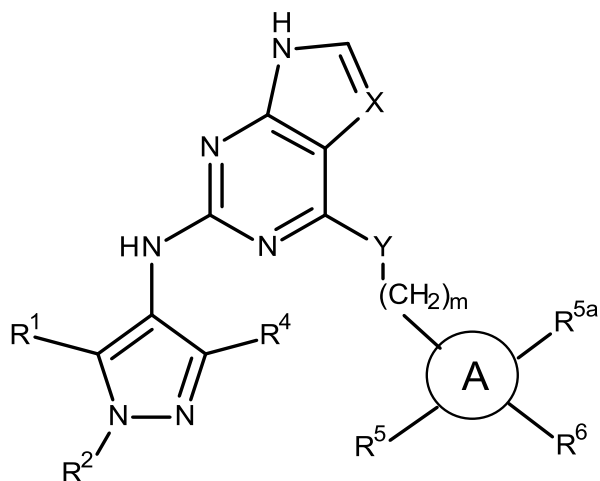


де

G є CH або N; i

p є 1 або 2.

- 5 17. Сполука або сіль за пунктом 16, де G є CH.
18. Сполука або сіль за пунктом 16, де G є N.
19. Сполука або сіль за пунктом 16, де p є 1.
20. Сполука або сіль за пунктом 16, де p є 2.
21. Сполука, яку вибирають з групи, що містить:
- 10 1-({(3R,4R)-3-[(5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]-4-метоксипіролідин-1-іл}проп-2-ен-1-он;
N-[3-({5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)феніл}проп-2-енамід;
N-[транс-3-({2-[(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)аміно]-5-(піридин-2-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси}циклобутил]-N-метилпроп-2-енамід;
- 15 1-[(3S,4R)-3-({5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно)-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-1-іл}проп-2-ен-1-он;
1-[(3R,4S)-3-({5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно)-4-(трифторметил)піролідин-1-іл}проп-2-ен-1-он;
- 20 N-метил-N-[транс-3-({2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-5-(піридин-2-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси}циклобутил]проп-2-енамід;
1-({(3R,4R)-3-[(5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил]-4-фторпіролідин-1-іл}проп-2-ен-1-он і
1-({(3R,4R)-3-метокси-4-[(2-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно]-5-(піридин-2-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)окси)метил}піролідин-1-іл}проп-2-ен-1-он,
- 25 або її фармацевтично прийнятна сіль.
22. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з попередніх пунктів або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.
23. Спосіб лікування аномального росту клітин у ссавця, за яким ссавцю вводять сполуку за
- 30 будь-яким з пунктів 1-21 або її фармацевтично прийнятну сіль в кількості, ефективній для лікування аномального росту клітин.
24. Сполука формули (III):



, (III)

де

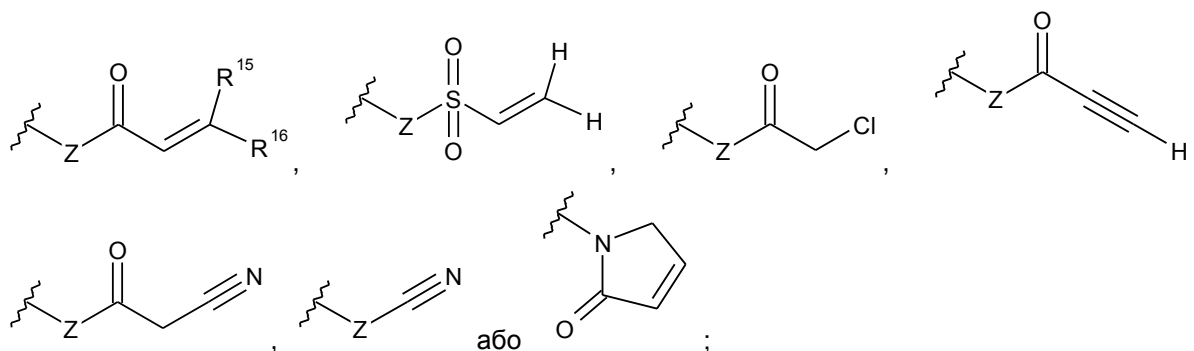
X є N або CR⁷;Y відсутній, O, S або NR⁸;

5 R¹ та R⁴ кожен, незалежно, означає водень, ціано, дифторметил, трифторметил, C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₁-C₆-алкокси, -N(R⁹)(R¹⁰), C₃-C₅-циклоалкіл або 4-6-членний гетероциклоалкіл, де C₁-C₆-алкіл може бути необов'язково заміщеним галогеном, гідрокси, C₁-C₆-алкокси або N(R¹¹)(R¹²);

10 R² означає C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкініл, C₁-C₆-алкокси, C₃-C₇-циклоалкіл або 3-7-членний гетероциклоалкіл, де C₁-C₆-алкіл та C₁-C₆-алкокси у R² є необов'язково заміщеними однією або більше R¹³-групами, а також де C₃-C₇-циклоалкіл та 3-7-членний гетероциклоалкіл у R² є необов'язково заміщеними однією або більше R¹⁴-групами; або

15 R¹ та R² можуть об'єднуватись з утворенням C₅-C₇-циклоалкільного кільця або 5-7-членного гетероциклоалкільного кільця, де C₅-C₇-циклоалкільне кільце та 5-7-членне гетероциклоалкільне кільце необов'язково заміщені однією або більше R¹³-групами; кільце A відсутнє або означає C₃-C₁₀-циклоалкіл, 3-10-членний гетероциклоалкіл, C₅-C₁₀-арил або 5-12-членний гетероарил;

20 R⁵ та R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або означає галоген, ціано, гідрокси, дифторметил, трифторметил, C₁-C₃-алкіл, C₁-C₃-алкокси, C₃-C₅-циклоалкіл або 4-6-членний гетероарил, де C₁-C₃-алкіл необов'язково заміщений гідрокси, дифторметилом, трифторметилом, C₁-C₃-алкокси або C₃-C₅-циклоалкілом; R⁶ означає



25

Z відсутній, коли місце приєднання R⁶ на кільці A є атомом азоту, та Z є -NR¹⁷-, коли кільце A відсутнє або коли місце приєднання R⁶ на кільці A є атомом вуглецю;

30 R⁷ означає водень, галоген, ціано, C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл або 4-6-членний гетероарил, де C₁-C₆-алкіл може бути необов'язково заміщеним гідрокси або C₁-C₃-алкокси, а також де 4-6-членний гетероарил може бути необов'язково заміщеним C₁-C₃-алкілом;

R⁸ означає водень або C₁-C₃-алкіл;R⁹ та R¹⁰ кожен, незалежно, означає водень або C₁-C₆-алкіл; або R⁹ та R¹⁰ разом з азотом, до якого вони приєднані, можуть об'єднуватись з утворенням 4-7-членного кільця, коли R⁹ та R¹⁰

кожен означає C_1 - C_3 -алкіл, де 4-7-членне кільце необов'язково заміщене однією або більше R^{14} -групами;

R^{11} та R^{12} кожен, незалежно, означає водень або C_1 - C_3 -алкіл;

кожен R^{13} незалежно означає галоген, ціано, гідрокси, C_1 - C_6 -алкокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-\text{CON}(R^9)(R^{10})$,
 5 3-7-членний гетероциклоалкіл, де 3-7-членний гетероциклоалкіл у R^{13} необов'язково заміщений однією або більше R^{14} -групами;

кожен R^{14} незалежно означає галоген, C_1 - C_3 -алкіл, гідрокси, C_1 - C_6 -алкокси, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$ або $\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

R^{15} та R^{16} кожен незалежно означає водень або C_1 - C_6 -алкіл, де C_1 - C_6 -алкіл одного з R^{15} та R^{16}
 10 необов'язково заміщений $-N(R^9)(R^{10})$;

R^{17} означає водень або C_1 - C_6 -алкіл; та

$m = 0, 1$ або 2 , при умові, що, коли кільце A відсутнє, $m = 2$;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

25. Сполука або сіль за п. 24, де $X \in \text{CR}^7$.

15 26. Сполука або сіль за п. 24, де $Y \in \text{O}$.

27. Сполука або сіль за п. 25, де R^7 означає водень, галоген, ціано або 4-6-членний гетероарил.

28. Сполука або сіль за п. 25, де R^7 означає галоген.

29. Сполука або сіль за п. 28, де галоген означає хлор.

30. Сполука або сіль за п. 24, де $m = 0$.

20 31. Сполука або сіль за п. 24, де $m = 1$.

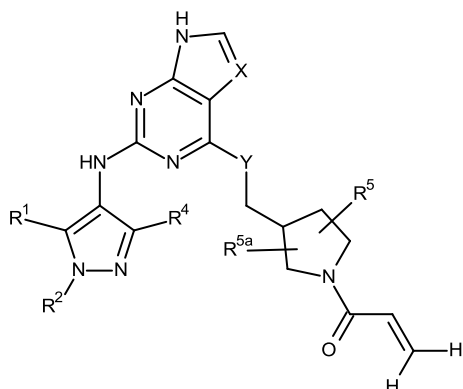
32. Сполука або сіль за п. 24, де R^1 означає водень.

33. Сполука або сіль за п. 24, де R^2 означає C_1 - C_4 -алкіл або C_3 - C_4 -циклоалкіл.

34. Сполука або сіль за п. 24, де R^2 означає метил.

35. Сполука або сіль за п. 24, де R^4 означає водень.

25 36. Сполука або сіль за п. 24, що має формулу (IIIb):



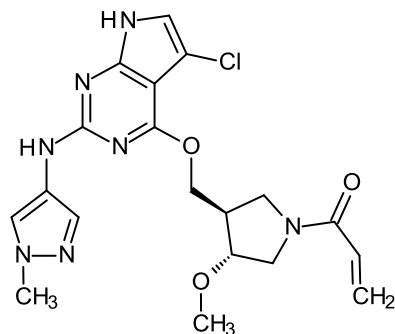
(IIIb).

37. Сполука або сіль за п. 36, де R^5 та R^{5a} кожен, незалежно, відсутній або означає гідрокси, дифторметил, трифторметил, C_1 - C_3 -алкіл, C_1 - C_3 -алкокси, циклопропіл, $-(\text{CH}_2)\text{-OCH}_3$ або $-(\text{CH}_2)\text{-трифторметил}$.

30 38. Сполука або сіль за п. 36, де R^5 та R^{5a} відсутні.

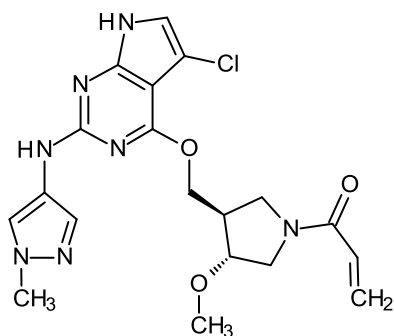
39. Сполука або сіль за п. 36, де R^{5a} відсутній.

40. Сполука, що має формулу



або її фармацевтично прийнятна сіль.

35 41. Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули



або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій або розчинник.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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

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