



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **115388** (13) **C2**  
(51) МПК (2017.01)**C07D 473/16** (2006.01)**C07D 473/18** (2006.01)**C07D 519/00****A61K 31/522** (2006.01)

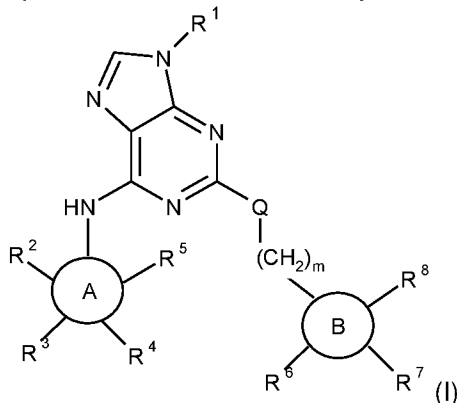
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: <b>а 2016 05505</b>	(72) Винахідник(и): <b>Біхенна Дуглас Карл (US), Ченг Хенгмяо (US), Чо-Шульц Сюджин (US), Джонсон мол. Теодор Отто (US), Кат Джон Чарльз (US), Нагата Асако (US), Наір Саджів Крішнан (US), Планкін Саймон Пол (US)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>10.11.2014</b>	(73) Власник(и): <b>ПФАЙЗЕР ІНК., 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America (US)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.10.2017</b>	(74) Представник: <b>Пахаренко Антоніна Павлівна, реєстр. №4</b>
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>61/907,322</b>	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: <b>WO 2013/042006 A1, 28.03.2013 WO 2008/107444 A1, 12.09.2008</b>
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>21.11.2013</b>	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US</b>	
(41) Публікація відомостей про заявку: <b>25.11.2016, Бюл.№ 22</b>	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.10.2017, Бюл.№ 20</b>	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/ІВ2014/065935, 10.11.2014</b>	

**(54) 2,6-ЗАМІЩЕНІ ПУРИНОВІ ПОХІДНІ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ В ЛІКУВАННІ ПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ****(57) Реферат:**

Представлений винахід стосується сполук формули (I)



UA 115388 C2

або їх фармацевтично прийнятних солей, де Q, G, кільце A, кільце B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup> та m є визначеними в даному документі. Нові пуринові похідні є прийнятними в лікуванні ненормального клітинного росту, такого як рак, у ссавців. Додаткові варіанти здійснення стосуються фармацевтичних композицій, які містять сполуки, та способів застосування сполук та композицій в лікуванні ненормального клітинного росту у ссавців.

## Галузь винаходу

Представлений винахід стосується нових пуринових похідних, які є корисними в лікуванні ненормального клітинного росту, такого як рак, у ссавців. Представлений винахід також стосується фармацевтичних композицій, які містять сполуки, та способів застосування сполук та композицій в лікуванні ненормального клітинного росту у ссавців.

## Передумови створення винаходу

Рак легенів є основною причиною смерті від раку в усьому світі, за оцінками, 1,2 мільйона нових випадків діагностується кожен рік. При аденокарциномі легенів, яка є найбільш поширеною формою раку легенів, пацієнти, які несуть мутації в рецепторі епідермального фактора росту (EGFR), складають 10-30 % від загальної чисельності населення. Це становить саме той сегмент пацієнтів, для яких інгібітори EGFR, такі як ерлотиніб або гефітиніб, можуть бути найбільш ефективними (Paez et al., Science 2004; Lynch et al., NEJM 2004; Pao et al., PNAS 2004). Найбільш поширені мутації, пов'язані з гарною реакцією на дані інгібітори, представляють собою делеції в межах екзона 19 (наприклад E740-A750) та точкові мутації в петлі активації (екзон 21, зокрема, L858R). Додаткові соматичні мутації, ідентифіковані на даний момент, але в меншій мірі, включають точкові мутації: G719S, G719C, G719A, L861 та невеликі вставки в екзон 20 (Shigematsu et al., JNCI 2005; Fukuoka et al., JCO 2003; Kris et al., JAMA 2003 and Shepherd et al., NEJM 2004).

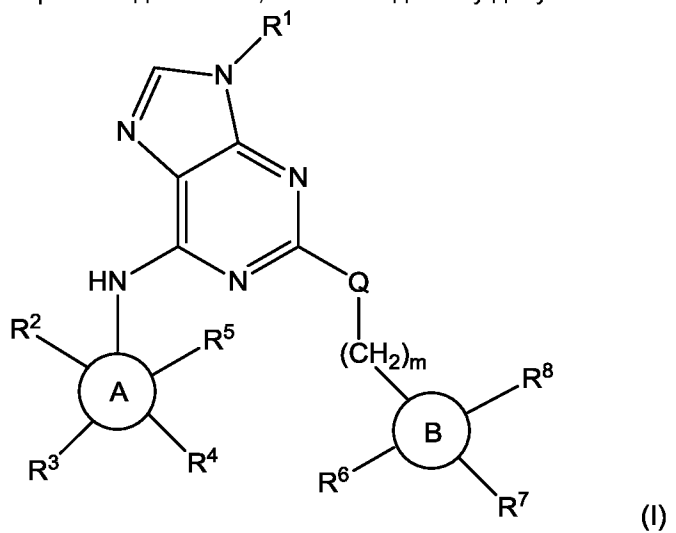
У той час як, дані агенти можуть бути ефективними в лікуванні для субпопуляції EGFR мутанта, у більшості пацієнтів, які спочатку реагують, розвивається резистентність. Основний механізм резистентності, який спостерігається приблизно у 50 % пацієнтів, виникає завдяки другій мутації (T790M), яка відбувається на треоніновому залишку-привратнику (Kosaka et al., CCR 2006; Balak et al., CCR 2006 and Engelman et al., Science 2007).

Таким чином, існує необхідність в сполуках, які інгібують EGFR T790M.

## Суть винаходу

Кожен з варіантів здійснення, описаних нижче, може бути скомбінований з будь-яким іншим варіантом здійснення, описаним в даному документі, не є несумісним з варіантом здійснення, з яким він є скомбінованим. Більш того, кожен з варіантів здійснення, описаних в даному документі, передбачається в межах об'ємів фармацевтично прийнятних солей сполук, описаних в даному документі. Відповідно, вираз "або її фармацевтично прийнятна сіль" є передбаченим в описі всіх сполук, описаних в даному документі.

Варіанти здійснення, описані в даному документі стосуються сполуки формули (I):



в якій

R<sup>1</sup> представляє собою водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкіл, 4-6 членний гетероциклоалкіл або 4-6 членний гетероарил, де C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл є необов'язково заміщеним одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси та C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, де додатково C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкіл, 4-6 членний гетероциклоалкіл та 4-6 членний гетероарил кожен незалежно є необов'язково заміщеними одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, яка складається з C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкілу, гідрокси та C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси;

кільце A представляє собою C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил або 5-12 членний гетероарил;

$R^2$  та  $R^5$  кожен незалежно або відсутній, або представляє собою, водень, галоген, ціано, дифторметил, трифторметил,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_2$ - $C_6$  алкеніл,  $C_2$ - $C_6$  алкініл,  $C_1$ - $C_6$  алкокси, - $N(R^{10})(R^{11})$ ,  $C_3$ - $C_5$  циклоалкіл або 4-6 членний гетероциклоалкіл, де  $C_1$ - $C_6$  алкіл є необов'язково заміщеним одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$  алкокси та  $-N(R^{12})(R^{13})$ ;

$R^3$  відсутній або представляє собою водень, галоген,  $C_1$ - $C_6$  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 та  $C_1$ - $C_6$  алкокси кожен є необов'язково заміщеним одним, двома або трьома  $R^{14}$  групами, та де додатково  $C_3$ - $C_7$  циклоалкіл та 3-7 членний гетероциклоалкіл кожен є необов'язково заміщеним одним, двома або трьома  $R^{15}$  групами;

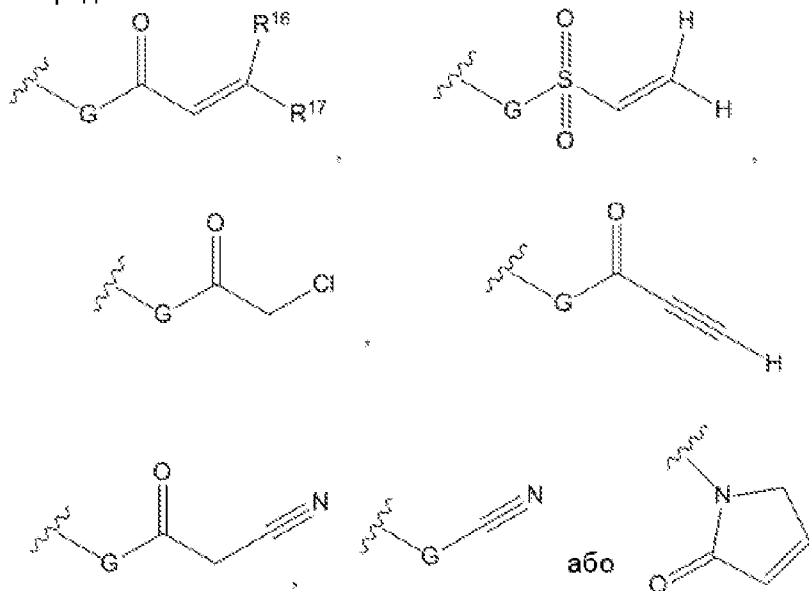
$R^4$  відсутній або представляє собою водень, галоген,  $C_1$ - $C_6$  алкіл або  $C_3$ - $C_6$  циклоалкіл, де  $R^2$  та  $R^3$  або  $R^3$  та  $R^4$  можуть утворювати  $C_5$ - $C_7$  циклоалкільне кільце або 5-7 членне гетероциклоалкільне кільце, де додатково  $C_5$ - $C_7$  циклоалкільне кільце та 5-7 членне гетероциклоалкільне кільце кожне незалежно є необов'язково заміщеним одним, двома або трьома  $R^{14}$  групами;

$Q$  відсутній або представляє собою  $O$ ,  $S$  або  $NR^9$ ;

кільце  $B$  відсутній або представляє собою  $C_3$ - $C_{10}$  циклоалкіл, 3-10 членний гетероциклоалкіл,  $C_6$ - $C_{10}$  арил або 5-12 членний гетероарил;

$R^6$  та  $R^8$  кожен незалежно або відсутній, або представляє собою, водень, галоген, ціано, гідрокси, дифторметил, трифторметил,  $C_1$ - $C_3$  алкіл,  $C_1$ - $C_3$  алкокси або  $C_3$ - $C_5$  циклоалкіл, де  $C_1$ - $C_3$  алкіл є необов'язково заміщеним гідрокси, дифторметилом, трифторметилом,  $C_1$ - $C_3$  алкокси або  $C_3$ - $C_5$  циклоалкілом;

$R^7$  представляє собою



$G$  відсутній, коли місце приєднання  $R^7$  в кільці  $B$  є атомом азоту, та  $G$  представляє собою - $NR^{18}$ -, коли кільце  $B$  відсутнє або коли місце приєднання  $R^7$  в кільці  $B$  є атомом вуглецю;

$R^9$ ,  $R^{12}$  та  $R^{13}$  кожен незалежно представляють собою водень або  $C_1$ - $C_3$  алкіл;

$R^{10}$  та  $R^{11}$  кожен незалежно представляють собою водень або  $C_1$ - $C_6$  алкіл; або  $R^{10}$  та  $R^{11}$  разом з азотом, до якого вони є приєднаними, можуть утворювати 4-7 членне гетероциклоалкільне кільце, коли  $R^{10}$  та  $R^{11}$  кожен представляють собою  $C_1$ - $C_3$  алкіл, де утворене 4-7 членне гетероциклоалкільне кільце є необов'язково заміщеним однією, двома, трьома або чотирма  $R^{15}$  групами;

кожен  $R^{14}$  незалежно представляє собою галоген, ціано,  $C_1$ - $C_3$  алкіл, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$  алкокси, - $N(R^{19})(R^{20})$ , - $CON(R^{21})(R^{22})$  або 3-7 членний гетероциклоалкіл, де 3-7 членний гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеним однією, двома, трьома або чотирма  $R^{15}$  групами;

кожен  $R^{15}$  незалежно представляє собою галоген,  $C_1$ - $C_3$  алкіл, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$  або  $-N(CH_3)_2$ ;

$R^{16}$  та  $R^{17}$  кожен незалежно представляють собою водень або  $C_1$ - $C_6$  алкіл, де  $C_1$ - $C_6$  алкіл є необов'язково заміщеним  $-N(R^{23})(R^{24})$ ,

за умови, що  $R^{16}$  та  $R^{17}$  можуть утворювати  $C_3$ - $C_5$  циклоалкільне кільце;

$R^{18}$  представляє собою водень або  $C_1$ - $C_3$  алкіл;

кожен  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  та  $R^{24}$  незалежно представляє собою водень або  $C_1$ - $C_3$  алкіл; та

$m \in 0, 1$  або  $2$ , за умови, що коли кільце  $B$  відсутнє,  $m \in 2$ ; або її фармацевтично прийнятна сіль.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^1$  представляє собою  $C_1-C_6$  алкіл або  $C_3-C_6$  циклоалкіл, де  $C_1-C_6$  алкіл є необов'язково заміщеним гідрокси, де додатково  $C_3-C_6$  циклоалкіл є необов'язково заміщеним  $C_1-C_3$  алкілом.

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^1$  представляє собою метил, етил, ізопропіл, або трет-бутил.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^1$  представляє собою циклобутил, необов'язково заміщений  $C_1-C_3$  алкілом.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^2$  представляє собою водень, метил, диформетил або метокси.

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^2$  представляє собою водень або метил.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^5$  представляє собою водень,  $C_1-C_6$  алкіл, або  $C_1-C_6$  алкокси.

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^5$  представляє собою водень, метил, або метокси.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^2$  та  $R^5$  представляють собою водень.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^3$  представляє собою  $C_1-C_6$  алкіл або 3-7 членний гетероциклоалкіл, де  $C_1-C_6$  алкіл є необов'язково заміщеним однією або двома  $R^{14}$  групами, де додатково 3-7 членний гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеним  $C_1-C_3$  алкілом.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^3$  представляє собою азетидин, піролідин, або піперидин, де азетидин, піролідин, та піперидин кожен є необов'язково заміщеним  $C_1-C_3$  алкілом.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^3$  представляє собою метил.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^3$  представляє собою 3-7 членний гетероциклоалкіл, де 3-7 членний гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеним одним, двома або трьома  $R^{15}$  групами.

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^3$  представляє собою піперидин, необов'язково заміщений  $C_1-C_3$  алкілом.

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^3$  представляє собою піперазин, необов'язково заміщений  $C_1-C_3$  алкілом.

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^3$  представляє собою піперазин, необов'язково заміщені метилом.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^3$  представляє собою 4-метилпіперазин.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^2$  представляє собою водень, галоген, трифторметил,  $C_1-C_6$  алкіл, або  $C_1-C_6$  алкокси.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^2$  представляє собою водень, фтор, трифторметил, метил, або метокси.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^2$  представляє собою водень.

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^4$  представляє собою водень.

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^4$  представляє собою водень, галоген, або  $C_1-C_3$  алкіл.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $Q$  є відсутнім.

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $Q$  представляє собою  $O$ .

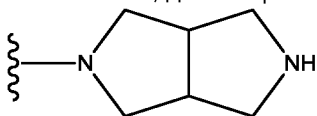
Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $Q$  представляє собою  $NR^9$ .

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $m \in 0$ .

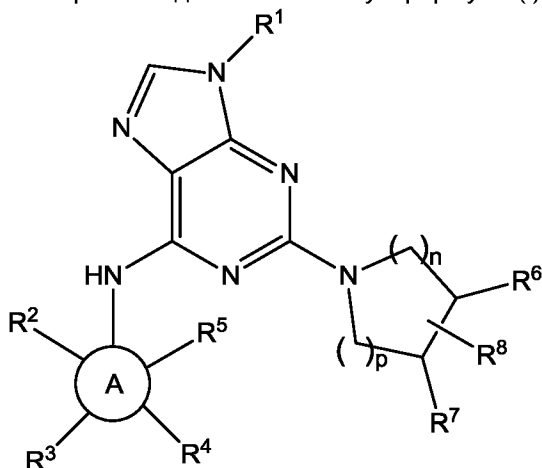
Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $m \in 1$ .

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, де кільце В представляє собою 3-10 членний гетероциклоалкіл.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, де кільце В представляє собою



Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з варіантів здійснення сполук формули (I), яка має формулу (Ia):



(Ia),

де

$n \in 0, 1$  або  $2$ ; та

$p \in 0, 1$  або  $2$ .

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (Ia), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $n \in 0$ .

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (Ia), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $n \in 1$ .

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

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

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (Ia), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^6$  та  $R^8$  кожен незалежно представляють собою водень, галоген,  $C_1$ - $C_3$  алкіл, або  $C_1$ - $C_3$  алкокси.

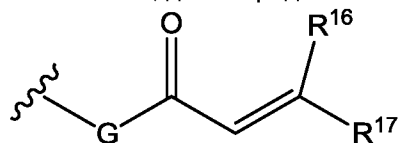
Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (Ia), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^6$  представляє собою водень, фтор, метил, або метокси.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (Ia), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^6$  представляє собою фтор.

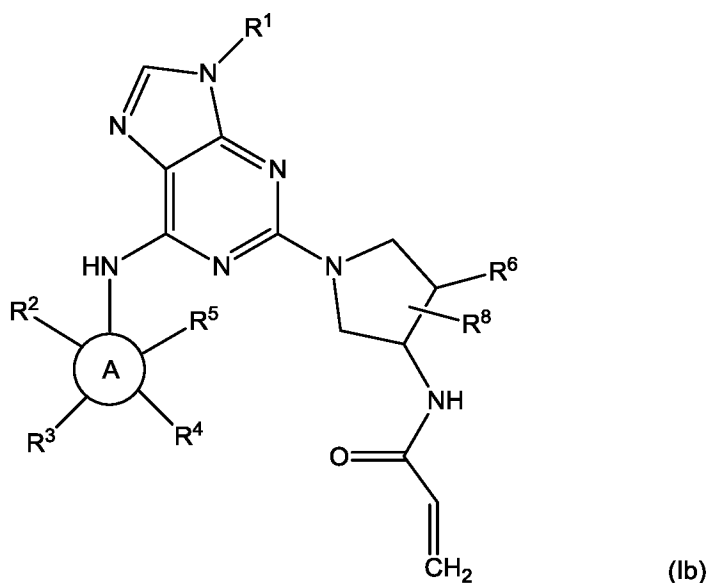
Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (Ia), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^8$  представляє собою водень, фтор, або метил.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (Ia), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^8$  представляє собою метил.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (Ia), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^7$  представляє собою



Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з варіантів здійснення сполук формули (I), яка має формулу (Ib):



Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (Ib), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^6$  та  $R^8$  кожен незалежно представляють собою водень, галоген,  $C_1$ - $C_3$  алкіл, або  $C_1$ - $C_3$  алкокси.

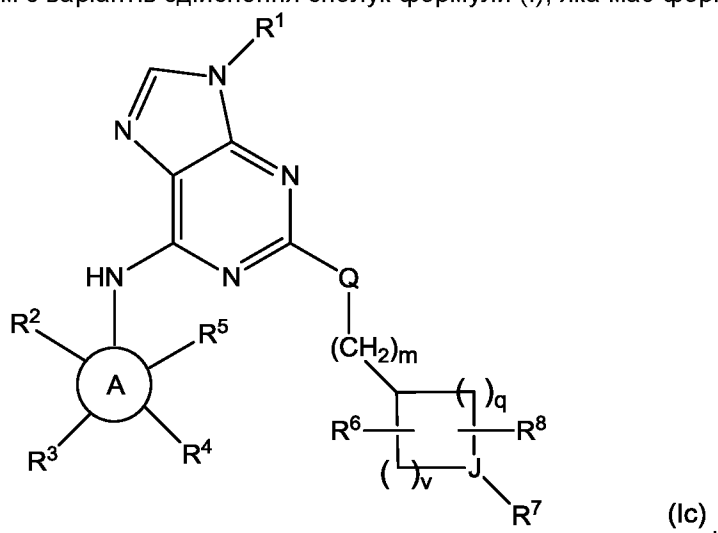
Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (Ib), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^6$  представляє собою водень, фтор, метил, або метокси.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (Ib), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^6$  представляє собою фтор.

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (Ib), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^8$  представляє собою водень, фтор, або метил.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (Ib), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^8$  представляє собою метил.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з варіантів здійснення сполук формули (I), яка має формулу (Ic):



де

J представляє собою C або N;

q є 0, 1, 2, або 3; та

v є 0, 1, 2, або 3,

за умови, що q та v обидва не можуть бути 0.

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (Ic), або її фармацевтично прийнятної солі, де J представляє собою C.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (Ic), або її фармацевтично прийнятної солі, де J представляє собою N.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (Ic), або її фармацевтично прийнятної солі, де q є 1.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (Ic), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $q \in 2$ .

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (Ic), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $q \in 3$ .

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (Ic), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $v \in 1$ .

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (Ic), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $q \in 1$  та  $v \in 1$ .

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (Ic), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $q \in 2$  та  $v \in 1$ .

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (Ic), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $q \in 3$  та  $v \in 1$ .

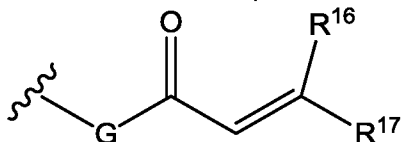
Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (Ic), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^6$  представляє собою водень, галоген, або  $C_1$ - $C_3$  алкокси.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (Ic), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^6$  представляє собою водень, фтор, або метокси.

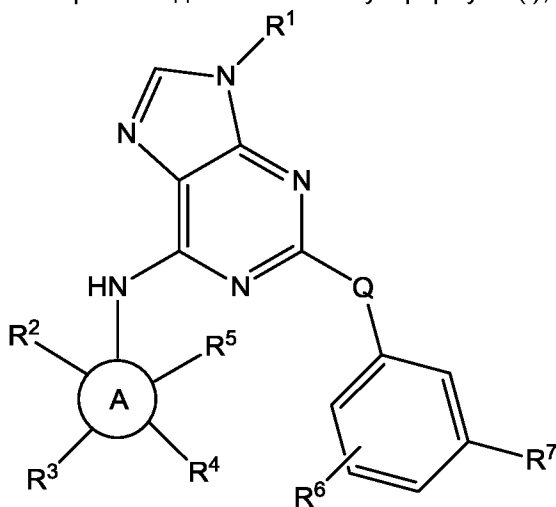
Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (Ic), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^8$  представляє собою водень або  $C_1$ - $C_3$  алкіл.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (Ic), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^8$  представляє собою водень або метил.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (Ic), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^7$  представляє собою



Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з варіантів здійснення сполук формули (I), де  $m \in 0$ , яка має формулу (Id):



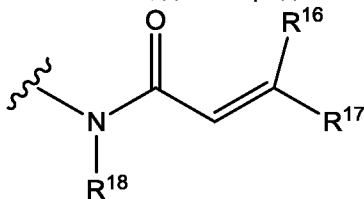
(Id)

де

Q представляє собою O або  $NR^9$ .

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (Id), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^6$  відсутній.

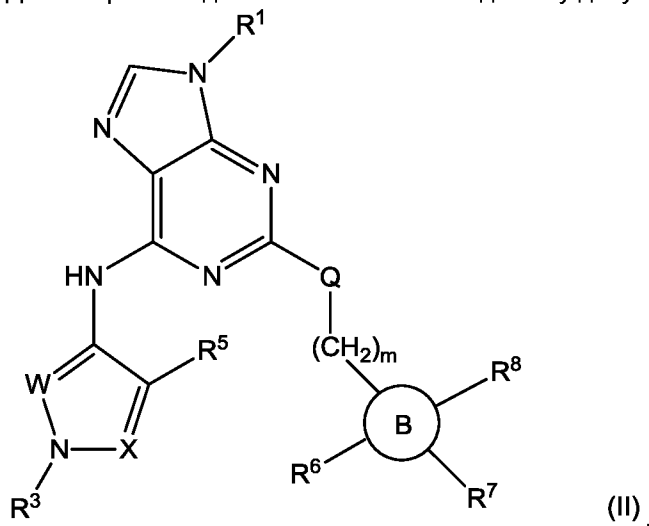
Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (Id), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^7$  представляє собою



Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (Id), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  та  $R^{18}$  представляють собою водень.



Деякі варіанти здійснення описаний в даному документі стосуються сполуки формули (II):



де

X представляє собою CH або N;

W представляє собою CR<sup>2</sup> або N,

за умови, що один з X та W представляє собою N та X і W обидва не можуть бути N, крім того, за умови, що коли W представляє собою CR<sup>2</sup>, щонайменше, один з R<sup>3</sup> та R<sup>5</sup> представляє собою водень;

R<sup>1</sup> представляє собою водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкіл, 4-6 членний гетероциклоалкіл, або 4-6 членний гетероарил, де C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл є необов'язково заміщеним одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, та C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, де додатково C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкіл, 4-6 членний гетероциклоалкіл, та 4-6 членний гетероарил кожен незалежно є необов'язково заміщеним одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, яка складається з C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкілу, гідрокси та C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси;

R<sup>2</sup> та R<sup>5</sup> кожен незалежно представляє собою водень, галоген, ціано, дифторметил, трифторметил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкініл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> циклоалкіл, або 4-6 членний гетероциклоалкіл, де C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл є необов'язково заміщеним одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси та -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>);

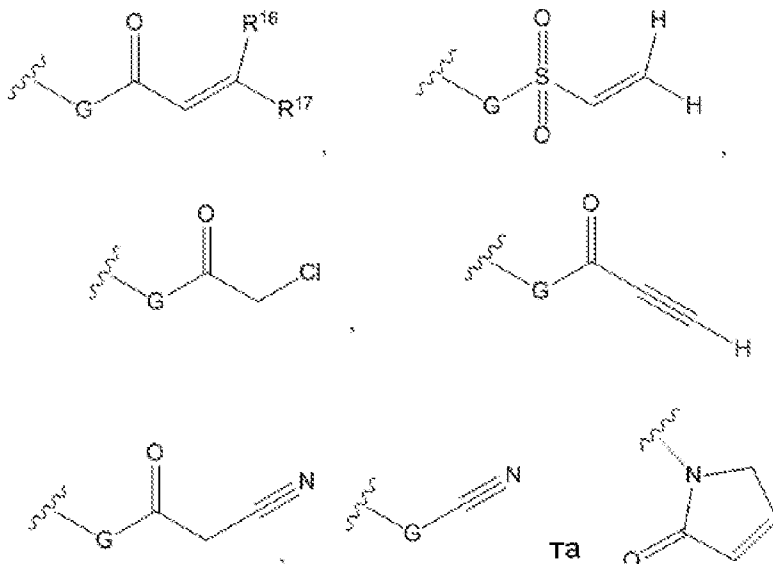
R<sup>3</sup> відсутній, або представляє собою водень, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкініл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкіл, або 3-7 членний гетероциклоалкіл, де C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси кожен є необов'язково заміщеним одним, двома або трьома R<sup>14</sup> групами, та де додатково C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкіл та 3-7 членний гетероциклоалкіл кожен є необов'язково заміщеним одним, двома або трьома R<sup>15</sup> групами;

Q відсутній, або представляє собою O, S, або NR<sup>9</sup>;

кільце B відсутнє, або представляє собою C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкіл, 3-10 членний гетероциклоалкіл, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил або 5-12 членний гетероарил;

R<sup>6</sup> та R<sup>8</sup> кожен незалежно або відсутній, або представляє собою, водень, галоген, ціано, гідрокси, дифторметил, трифторметил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, або C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> циклоалкіл, де C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкіл є необов'язково заміщеним гідрокси, дифторметилом, трифторметилом, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, або C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> циклоалкілом;

R<sup>7</sup> представляє собою



G відсутній, коли місце приєднання  $R^7$  в кільці B є атомом азоту, та G представляє собою  $-NR^{18}$ -, коли кільце B відсутнє або коли місце приєднання  $R^7$  в кільці B є атомом вуглецю;

$R^9$ ,  $R^{12}$  та  $R^{13}$  кожен незалежно представляють собою водень або  $C_1$ - $C_3$  алкіл;

$R^{10}$  та  $R^{11}$  кожен незалежно представляє собою водень або  $C_1$ - $C_6$  алкіл; або  $R^{10}$  та  $R^{11}$  разом з азотом до якого вони є приєднаними, можуть утворювати 4-7 членне гетероциклоалکیلне кільце, коли  $R^{10}$  та  $R^{11}$  кожен представляє собою  $C_1$ - $C_3$  алкіл, де утворене 4-7 членне гетероциклоалکیلне кільце є необов'язково заміщеним однією, двома, трьома або чотирма  $R^{15}$  групами;

кожен  $R^{14}$  незалежно представляє собою галоген, ціано,  $C_1$ - $C_3$  алкіл, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $-N(R^{19})(R^{20})$ ,  $-CON(R^{21})(R^{22})$ , або 3-7 членний гетероциклоалкіл, де 3-7 членний гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеним однією, двома, трьома або чотирма  $R^{15}$  групами;

кожен  $R^{15}$  незалежно представляє собою галоген,  $C_1$ - $C_3$  алкіл, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ , або  $-N(CH_3)_2$ ;

$R^{16}$  та  $R^{17}$  кожен незалежно представляє собою водень або  $C_1$ - $C_6$  алкіл, де  $C_1$ - $C_6$  алкіл є необов'язково заміщеним  $-N(R^{23})(R^{24})$ ,

за умови, що  $R^{16}$  та  $R^{17}$  можуть утворювати  $C_3$ - $C_5$  циклоалکیلне кільце;

$R^{18}$  представляє собою водень або  $C_1$ - $C_3$  алкіл;

кожен  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  та  $R^{24}$  незалежно представляє собою водень або  $C_1$ - $C_3$  алкіл; та

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

її фармацевтично прийнятна сіль.

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (II), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^1$  представляє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл або  $C_3$ - $C_6$  циклоалкіл, де  $C_1$ - $C_6$  алкіл є необов'язково заміщеним гідрокси, де додатково  $C_3$ - $C_6$  циклоалкіл є необов'язково заміщеним  $C_1$ - $C_3$  алкілом.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (II), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^1$  представляє собою метил, етил, ізопропіл, або трет-бутил.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (II), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^1$  представляє собою циклобутил необов'язково заміщеним  $C_1$ - $C_3$  алкіл.

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (II), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^2$  представляє собою водень, метил, диформетил, або метокси.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (II), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^2$  представляє собою водень або метил.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (II), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^5$  представляє собою водень,  $C_1$ - $C_6$  алкіл, або  $C_1$ - $C_6$  алкокси.

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (II), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^5$  представляє собою водень, метил, або метокси.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (II), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^2$  та  $R^5$  представляють собою водень.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (II), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^3$  представляє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл або 3-7 членний гетероциклоалкіл, де  $C_1$ - $C_6$  алкіл є необов'язково заміщеним однією або двома  $R^{14}$  групами, де додатково 3-7 членний гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеним  $C_1$ - $C_3$  алкілом.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (II), або її фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>3</sup> представляє собою азетидин, піролідин, або піперидин, де азетидин, піролідин, та піперидин кожен є необов'язково заміщеним C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкілом.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (II), або її фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>3</sup> представляє собою метил.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (II), або її фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>3</sup> представляє собою 3-7 членний гетероциклоалкіл, де 3-7 членний гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеним одним, двома або трьома R<sup>15</sup> групами.

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (II), або її фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>3</sup> представляє собою піперидин, необов'язково заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкілом.

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (II), або її фармацевтично прийнятної солі, де Q є відсутнім.

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (II), або її фармацевтично прийнятної солі, де Q представляє собою O.

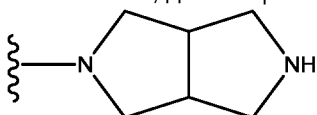
Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (II), або її фармацевтично прийнятної солі, де Q представляє собою NR<sup>9</sup>.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (II), або її фармацевтично прийнятної солі, де m є 0.

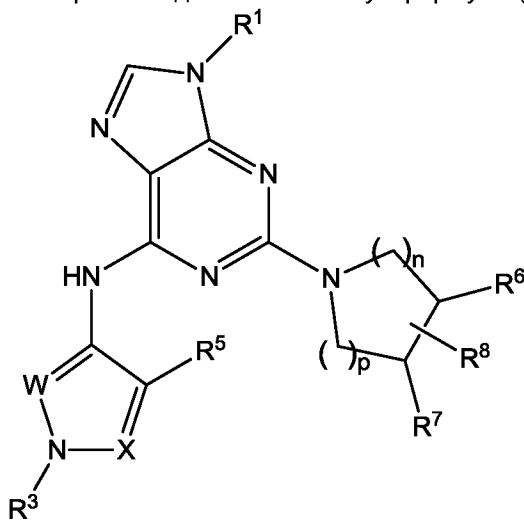
Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (II), або її фармацевтично прийнятної солі, де m є 1.

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (II), або її фармацевтично прийнятної солі, де кільце B представляє собою 3-10 членний гетероциклоалкіл.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (II), або її фармацевтично прийнятної солі, де кільце B представляє собою



Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з варіантів здійснення сполук формули (II), яка має формулу (IIa):



(IIa),

де

n є 0, 1, або 2; та

p є 0, 1, або 2.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIa), або її фармацевтично прийнятної солі, де n є 0.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIa), або її фармацевтично прийнятної солі, де n є 1.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIa), або її фармацевтично прийнятної солі, де p є 1.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIa), або її фармацевтично прийнятної солі, де n є 1 та p є 1.

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIa), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^6$  та  $R^8$  кожен незалежно представляє собою водень, галоген,  $C_1$ - $C_3$  алкіл, або  $C_1$ - $C_3$  алкокси.

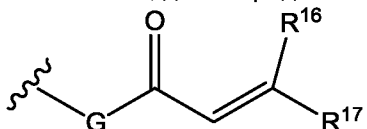
Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIa), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^6$  представляє собою водень, фтор, метил, або метокси.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIa), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^6$  представляє собою фтор.

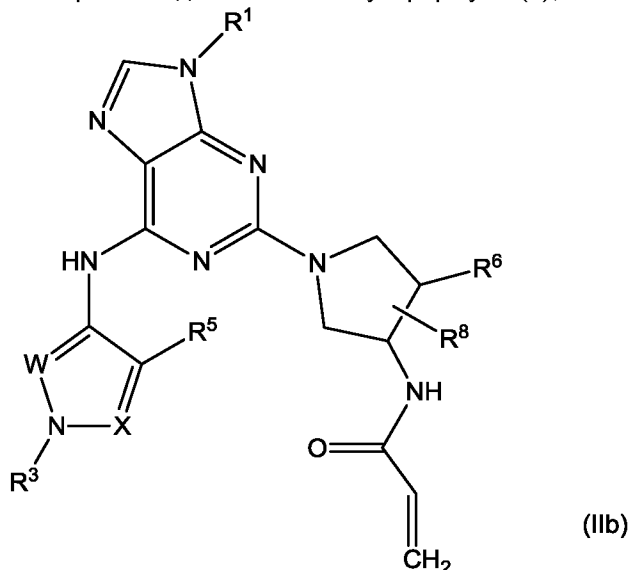
Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIa), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^8$  представляє собою водень, фтор, або метил.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIa), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^8$  представляє собою метил.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIa), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^7$  представляє собою



Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з варіантів здійснення сполук формули (II), яка має формулу (IIb):



Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIb), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^6$  та  $R^8$  кожен незалежно представляє собою водень, галоген,  $C_1$ - $C_3$  алкіл, або  $C_1$ - $C_3$  алкокси.

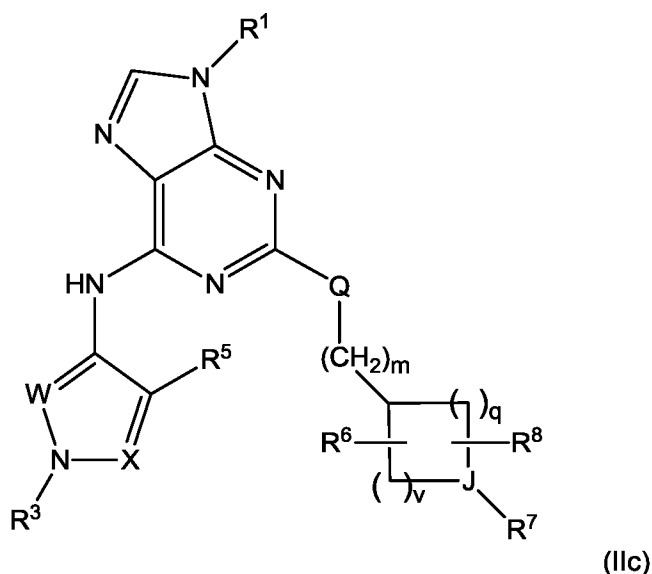
Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIb), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^6$  представляє собою водень, фтор, метил, або метокси.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIb), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^6$  представляє собою фтор.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIb), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^8$  представляє собою водень, фтор, або метил.

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIb), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^8$  представляє собою метил.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з варіантів здійснення сполук формули (II), де  $m \in 0$ , яка має формулу (IIc):



де

J представляє собою C або N;

q ∈ 0, 1, 2, або 3; та

v ∈ 0, 1, 2, або 3,

за умови, що q та v обидва не можуть бути 0.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIc), або її фармацевтично прийнятної солі, де J представляє собою C.

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIc), або її фармацевтично прийнятної солі, де J представляє собою N.

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIc), або її фармацевтично прийнятної солі, де q ∈ 1.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIc), або її фармацевтично прийнятної солі, де q ∈ 2.

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIc), або її фармацевтично прийнятної солі, де q ∈ 3.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIc), або її фармацевтично прийнятної солі, де v ∈ 1.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIc), або її фармацевтично прийнятної солі, де q ∈ 1 та v ∈ 1.

Мбудь-яким варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIc), або її фармацевтично прийнятної солі, де q ∈ 2 та v ∈ 1.

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIc), або її фармацевтично прийнятної солі, де q ∈ 3 та v ∈ 1.

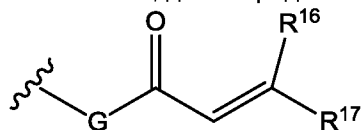
Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIc), або її фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>6</sup> представляє собою водень, галоген, або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIc), або її фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>6</sup> представляє собою водень, фтор, або метокси.

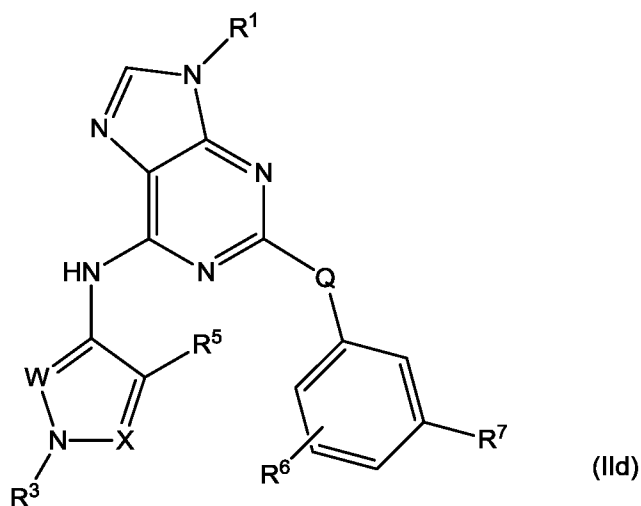
Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIc), або її фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>8</sup> представляє собою водень або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкіл.

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIc), або її фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>8</sup> представляє собою водень або метил.

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIc), або її фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>7</sup> представляє собою



Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з варіантів здійснення сполук формули (II), де m ∈ 0, яка має формулу (IIId):

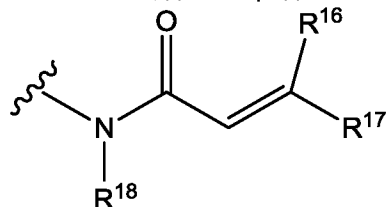


де

Q представляє собою O або NR<sup>9</sup>.

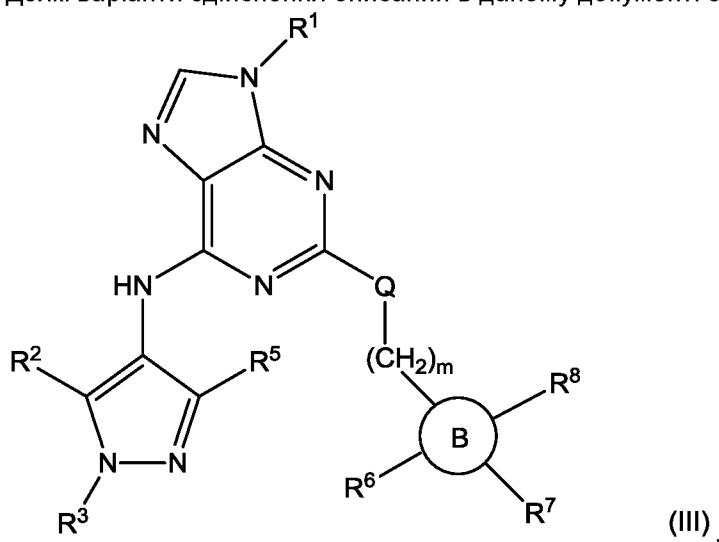
Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIId), або її фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>6</sup> відсутнє.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIId), або її фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>7</sup> представляє собою



Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIId), або її фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> та R<sup>18</sup> представляють собою водень.

Деякі варіанти здійснення описаний в даному документі стосуються сполуки формули (III):



де

R<sup>1</sup> представляє собою водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкіл, 4-6 членний гетероциклоалкіл, або 4-6 членний гетероарил, де C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл є необов'язково заміщеним одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси та C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, де додатково C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкіл, 4-6 членний гетероциклоалкіл та 4-6 членний гетероарил кожен незалежно є необов'язково заміщеним одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, яка складається з C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкіл, гідрокси, та C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси;

R<sup>2</sup> та R<sup>5</sup> кожен незалежно представляє собою водень, галоген, ціано, дифторметил, трифторметил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкініл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>

циклоалкіл, або 4-6 членний гетероциклоалкіл, де  $C_1-C_6$  алкіл є необов'язково заміщеним одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси,  $C_1-C_6$  алкокси, та  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,

за умови, що, щонайменше, один з  $R^2$  або  $R^5$  представляє собою водень;

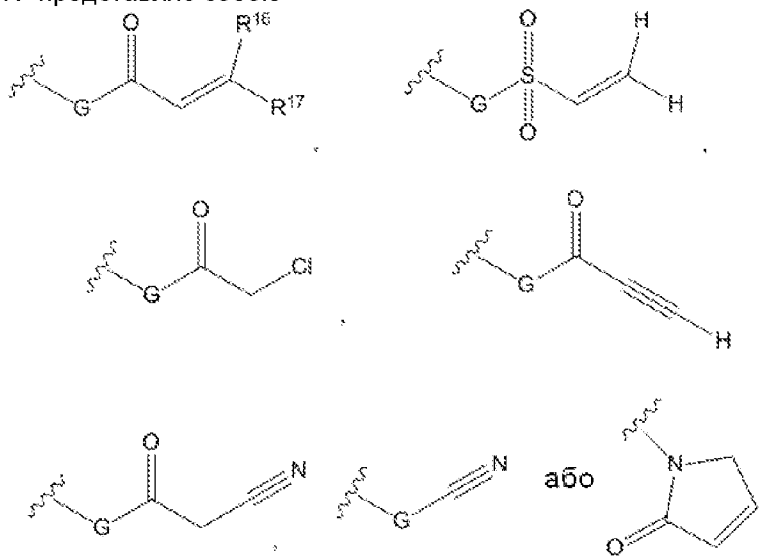
$R^3$  відсутній, або представляє собою водень, галоген,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкініл,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_3-C_7$  циклоалкіл, або 3-7 членний гетероциклоалкіл, де  $C_1-C_6$  алкіл та  $C_1-C_6$  алкокси кожен є необов'язково заміщеним одним, двома або трьома  $R^{14}$  групами, та де додатково  $C_3-C_7$  циклоалкіл та 3-7 членний гетероциклоалкіл кожен є необов'язково заміщеним одним, двома або трьома  $R^{15}$  групами;

Q відсутній, або представляє собою O, S або  $NR^9$ ;

кільце B відсутнє, або представляє собою  $C_3-C_{10}$  циклоалкіл, 3-10 членний гетероциклоалкіл,  $C_6-C_{10}$  арил або 5-12 членний гетероарил;

$R^6$  та  $R^8$  кожен незалежно або відсутній, або представляє собою, водень, галоген, ціано, гідрокси, дифторметил, трифторметил,  $C_1-C_3$  алкіл,  $C_1-C_3$  алкокси, або  $C_3-C_5$  циклоалкіл, де  $C_1-C_3$  алкіл є необов'язково заміщеним гідрокси, дифторметилом, трифторметилом,  $C_1-C_3$  алкокси або  $C_3-C_5$  циклоалкілом;

$R^7$  представляє собою



G відсутній, коли місце приєднання  $R^7$  в кільці B є атомом азоту, та G представляє собою  $-NR^{18}$ , коли кільце B відсутнє або коли місце приєднання  $R^7$  в кільці B є атомом вуглецю;

$R^9$ ,  $R^{12}$  та  $R^{13}$  кожен незалежно представляють собою водень або  $C_1-C_3$  алкіл;

$R^{10}$  та  $R^{11}$  кожен незалежно представляють собою водень або  $C_1-C_6$  алкіл; або  $R^{10}$  та  $R^{11}$  разом з азотом, до якого вони є приєднаними, можуть утворювати 4-7 членне гетероциклоалкільне кільце, коли  $R^{10}$  та  $R^{11}$  кожен представляють собою  $C_1-C_3$  алкіл, де утворене 4-7 членне гетероциклоалкільне кільце є необов'язково заміщеним однією, двома, трьома або чотирма  $R^{15}$  групами;

кожен  $R^{14}$  незалежно представляє собою галоген, ціано,  $C_1-C_3$  алкіл, гідрокси,  $C_1-C_6$  алкокси,  $-N(R^{19})(R^{20})$ ,  $-CON(R^{21})(R^{22})$ , або 3-7 членний гетероциклоалкіл, де 3-7 членний гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеним однією, двома, трьома або чотирма  $R^{15}$  групами;

кожен  $R^{15}$  незалежно представляє собою галоген,  $C_1-C_3$  алкіл, гідрокси,  $C_1-C_6$  алкокси,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ , або  $-N(CH_3)_2$ ;

$R^{16}$  та  $R^{17}$  кожен незалежно представляють собою водень або  $C_1-C_6$  алкіл, де  $C_1-C_6$  алкіл є необов'язково заміщеним  $-N(R^{23})(R^{24})$ ,

за умови, що  $R^{16}$  та  $R^{17}$  можуть утворювати  $C_3-C_5$  циклоалкільне кільце;

$R^{18}$  представляє собою водень або  $C_1-C_3$  алкіл;

кожен  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  та  $R^{24}$  незалежно представляє собою водень або  $C_1-C_3$  алкіл; та  $m$  є 0, 1 або 2, за умови, що коли кільце B відсутнє,  $m$  є 2; або

її фармацевтично прийнятної солі.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (III), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^1$  представляє собою  $C_1-C_6$  алкіл або  $C_3-C_6$  циклоалкіл, де  $C_1-C_6$  алкіл є необов'язково заміщеним гідрокси, де додатково  $C_3-C_6$  циклоалкіл є необов'язково заміщеним  $C_1-C_3$  алкілом.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (III), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^1$  представляє собою метил, етил, ізопропіл, або трет-бутил.

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (III), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^1$  представляє собою циклобутил не обов'язково заміщені  $C_1-C_3$  алкілом.

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (III), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^2$  представляє собою водень, метил, диформетил, або метокси.

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (III), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^2$  представляє собою водень або метил.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (III), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^5$  представляє собою водень,  $C_1-C_6$  алкіл, або  $C_1-C_6$  алкокси.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (III), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^5$  представляє собою водень, метил, або метокси.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (III), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^2$  та  $R^5$  представляють собою водень.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (III), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^3$  представляє собою  $C_1-C_6$  алкіл або 3-7 членний гетероциклоалкіл, де  $C_1-C_6$  алкіл є не обов'язково заміщеним однією або двома  $R^{14}$  групами, де додатково 3-7 членний гетероциклоалкіл є не обов'язково заміщеним  $C_1-C_3$  алкілом.

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (III), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^3$  представляє собою азетидин, піролідин, або піперидин, де азетидин, піролідин, та піперидин кожен є не обов'язково заміщеним  $C_1-C_3$  алкілом.

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (III), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^3$  представляє собою метил.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (III), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^3$  представляє собою 3-7 членний гетероциклоалкіл, де 3-7 членний гетероциклоалкіл є не обов'язково заміщеним одним, двома або трьома  $R^{15}$  групами.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (III), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^3$  представляє собою піперидин, не обов'язково заміщений  $C_1-C_3$  алкілом.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (III), або її фармацевтично прийнятної солі, де Q є відсутнім.

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (III), або її фармацевтично прийнятної солі, де Q представляє собою O.

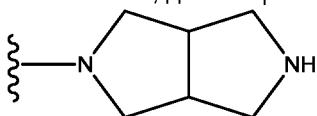
Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (III), або її фармацевтично прийнятної солі, де Q представляє собою  $NR^9$ .

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (III), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $m \in 0$ .

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (III), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $m \in 1$ .

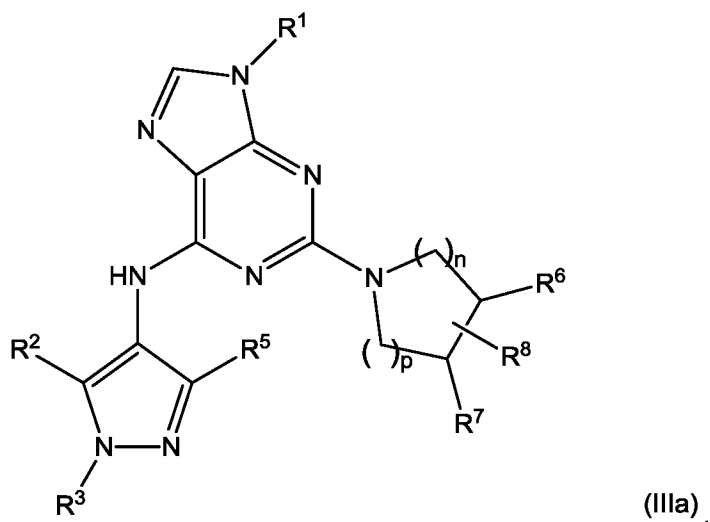
Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (III), або її фармацевтично прийнятної солі, де кільце B представляє собою 3-10 членний гетероциклоалкіл.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (III), або її фармацевтично прийнятної солі, де кільце B представляє собою



Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з варіантів здійснення сполук формули (III), яка має формулу (IIIa):





де  
 $n \in 0, 1, \text{ або } 2$ ; та  
 $p \in 0, 1, \text{ або } 2$ .

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIIa), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $n \in 0$ .

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIIa), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $n \in 1$ .

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIIa), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $p \in 1$ .

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIIa), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $n \in 1$  та  $p \in 1$ .

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIIa), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^6$  та  $R^8$  кожен незалежно представляють собою водень, галоген,  $C_1$ - $C_3$  алкіл, або  $C_1$ - $C_3$  алкокси.

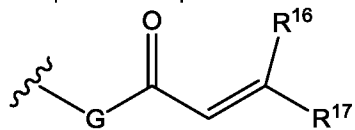
Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIIa), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^6$  представляє собою водень, фтор, метил, або метокси.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIIa), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^6$  представляє собою фтор.

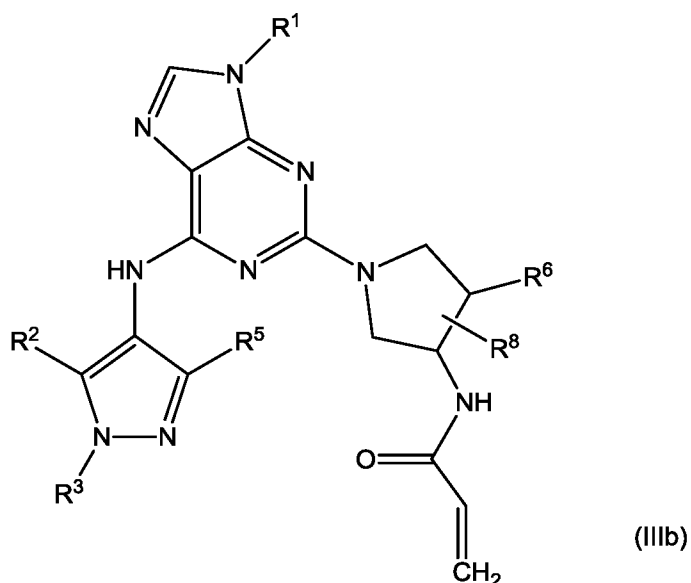
Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIIa), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^8$  представляє собою водень, фтор, або метил.

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIIa), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^8$  представляє собою метил.

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIIa), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^7$  представляє собою



Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з варіантів здійснення сполук формули (III), яка має формулу (IIIb):



Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIIb), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^6$  та  $R^8$  кожен незалежно представляють собою водень, галоген,  $C_1$ - $C_3$  алкіл, або  $C_1$ - $C_3$  алкокси.

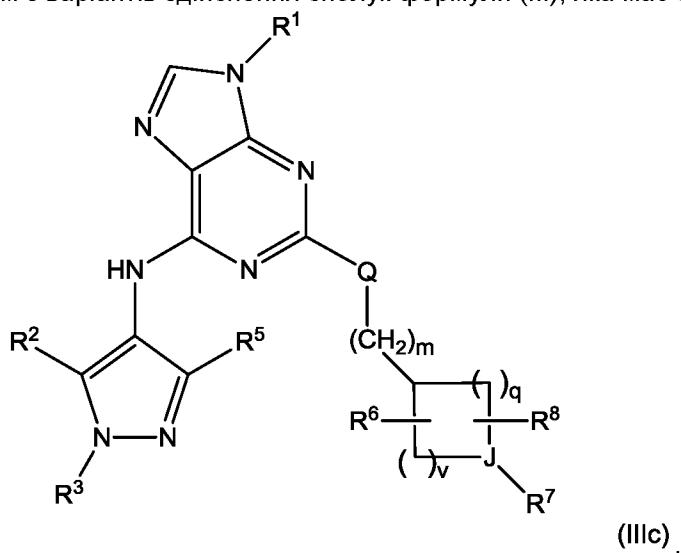
Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIIb), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^6$  представляє собою водень, фтор, метил, або метокси.

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIIb), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^6$  представляє собою фтор.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIIb), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^8$  представляє собою водень, фтор, або метил.

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIIb), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^8$  представляє собою метил.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з варіантів здійснення сполук формули (II), яка має формулу (IIIc):



де

J представляє собою C або N;

$q \in 0, 1, 2$ , або 3; та

$v \in 0, 1, 2$ , або 3,

за умови, що  $q$  та  $v$  обидва не можуть бути 0.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIIc), або її фармацевтично прийнятної солі, де J представляє собою C.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIIc), або її фармацевтично прийнятної солі, де J представляє собою N.

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIIc), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $q \in 1$ .

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIIc), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $q \in 2$ .

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIIc), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $q \in 3$ .

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIIc), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $v \in 1$ .

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIIc), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $q \in 1$  та  $v \in 1$ .

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIIc), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $q \in 2$  та  $v \in 1$ .

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIIc), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $q \in 3$  та  $v \in 1$ .

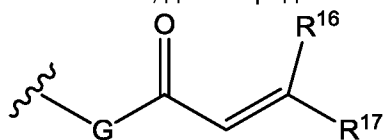
Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIIc), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^6$  представляє собою водень, галоген, або  $C_1$ - $C_3$  алкокси.

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIIc), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^6$  представляє собою водень, фтор, або метокси.

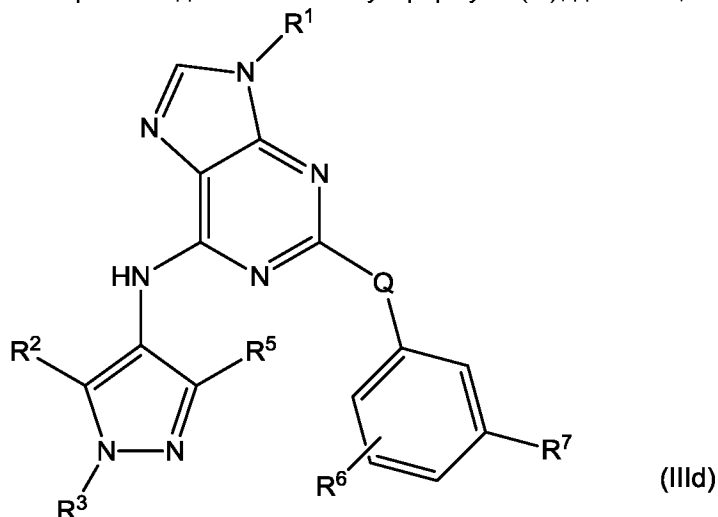
Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIIc), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^8$  представляє собою водень або  $C_1$ - $C_3$  алкіл.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIIc), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^8$  представляє собою водень або метил.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIIc), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^7$  представляє собою



Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з варіантів здійснення сполук формули (III), де  $m \in 0$ , яка має формулу (IIIId):

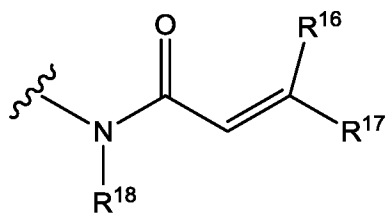


де

Q представляє собою O або  $NR^9$ .

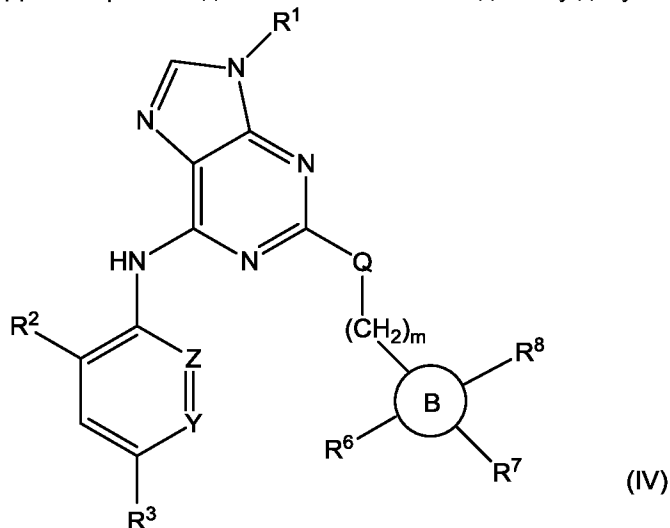
Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIIId), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^6$  є відсутнім.

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IIIId), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^7$  представляє собою



Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (III d), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  та  $R^{18}$  представляють собою водень.

Деякі варіанти здійснення описаний в даному документі стосуються сполуки формули (IV):



де

$Y$  представляє собою  $CR^4$  або  $N$ ;

$Z$  представляє собою  $CH$  або  $N$ ,

за умови, що  $Y$  та  $Z$  обидва не можуть бути  $N$ ;

$R^1$  представляє собою водень,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_2$ - $C_6$  алкеніл,  $C_2$ - $C_6$  алкініл,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкіл, 4-6 членний гетероциклоалкіл, або 4-6 членний гетероарил, де  $C_1$ - $C_6$  алкіл є необов'язково заміщеним одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси та  $C_1$ - $C_3$  алкокси, де додатково  $C_3$ - $C_6$  циклоалкіл, 4-6 членний гетероциклоалкіл, та 4-6 членний гетероарил кожен незалежно є необов'язково заміщеним одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, яка складається з  $C_1$ - $C_3$  алкілу, гідрокси та  $C_1$ - $C_3$  алкокси;

$R^2$  представляє собою водень, галоген, ціано, дифторметил, трифторметил,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_2$ - $C_6$  алкеніл,  $C_2$ - $C_6$  алкініл,  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $C_3$ - $C_5$  циклоалкіл, або 4-6 членний гетероциклоалкіл, де  $C_1$ - $C_6$  алкіл є необов'язково заміщеним одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$  алкокси та  $-N(R^{12})(R^{13})$ ;

$R^3$  представляє собою водень, галоген,  $C_1$ - $C_6$  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 та  $C_1$ - $C_6$  алкокси кожен є необов'язково заміщеним одним, двома або трьома  $R^{14}$  групами, та де додатково  $C_3$ - $C_7$  циклоалкіл та 3-7 членний гетероциклоалкіл кожен є необов'язково заміщеним одним, двома або трьома  $R^{15}$  групами;

$R^4$  представляє собою водень, галоген,  $C_1$ - $C_6$  алкіл або  $C_3$ - $C_6$  циклоалкіл,

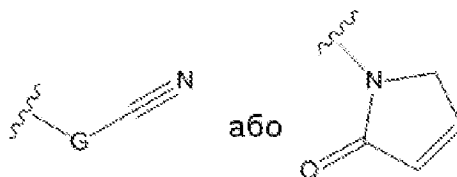
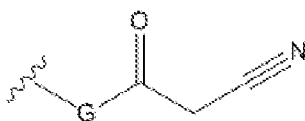
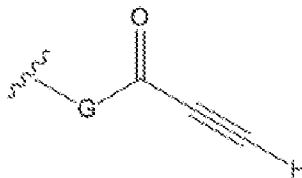
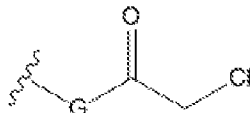
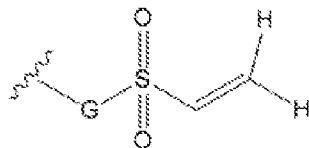
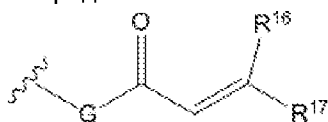
де  $R^3$  та  $R^4$  можуть утворювати  $C_5$ - $C_7$  циклоалкільне кільце або 5-7 членне гетероциклоалкільне кільце, де додатково  $C_5$ - $C_7$  циклоалкільне кільце та 5-7 членне гетероциклоалкільне кільце кожен незалежно є необов'язково заміщеним одним, двома або трьома  $R^{14}$  групами;

$Q$  відсутній, або представляє собою  $O$ ,  $S$  або  $NR^9$ ;

кільце  $B$  відсутній, або представляє собою  $C_3$ - $C_{10}$  циклоалкіл, 3-10 членний гетероциклоалкіл,  $C_6$ - $C_{10}$  арил або 5-12 членний гетероарил;

$R^6$  та  $R^8$  кожен незалежно або відсутній, або представляє собою, водень, галоген, ціано, гідрокси, дифторметил, трифторметил,  $C_1$ - $C_3$  алкіл,  $C_1$ - $C_3$  алкокси, або  $C_3$ - $C_5$  циклоалкіл, де  $C_1$ - $C_3$  алкіл є необов'язково заміщеним гідрокси, дифторметилом, трифторметилом,  $C_1$ - $C_3$  алкокси або  $C_3$ - $C_5$  циклоалкілом;

R<sup>7</sup> представляє собою



G відсутній, коли місце приєднання R<sup>7</sup> в кільці B є атомом азоту, та G представляє собою -NR<sup>18</sup>-, коли кільце B відсутнє або коли місце приєднання R<sup>7</sup> в кільці B є атомом вуглецю;

R<sup>9</sup>, R<sup>12</sup> та R<sup>13</sup> кожен незалежно представляють собою водень або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкіл;

R<sup>10</sup> та R<sup>11</sup> кожен незалежно представляють собою водень або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл; або R<sup>10</sup> та R<sup>11</sup> разом з азотом, до якого вони є приєднаними, можуть утворювати 4-7 членне гетероциклоалکیلне кільце, де 4-7 членне гетероциклоалکیلне кільце є необов'язково заміщеним однією, двома, трьома або чотирма R<sup>15</sup> групами;

кожен R<sup>14</sup> незалежно представляє собою галоген, ціано, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкіл, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, -N(R<sup>19</sup>)(R<sup>20</sup>), -CON(R<sup>21</sup>)(R<sup>22</sup>), або 3-7 членний гетероциклоалкіл, де 3-7 членний гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеним однією, двома, трьома або чотирма R<sup>15</sup> групами;

кожен R<sup>15</sup> незалежно представляє собою галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкіл, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, або -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>16</sup> та R<sup>17</sup> кожен незалежно представляють собою водень або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, де C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл є необов'язково заміщеним -N(R<sup>23</sup>)(R<sup>24</sup>),

за умови, що R<sup>16</sup> та R<sup>17</sup> можуть утворювати C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> циклоалکیلне кільце;

R<sup>18</sup> представляє собою водень або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкіл;

кожен R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, та R<sup>24</sup> незалежно представляє собою водень або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкіл; та m є 0, 1 або 2, за умови, що коли кільце B відсутнє, m є 2; або

її фармацевтично прийнятної солі.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IV), або її фармацевтично прийнятної солі, де Y представляє собою CR<sup>4</sup>.

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IV), або її фармацевтично прийнятної солі, де Z представляє собою CH.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IV), або її фармацевтично прийнятної солі, де Y представляє собою CR<sup>4</sup>, та Z представляє собою CH.

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IV), або її фармацевтично прийнятної солі, де Y представляє собою CR<sup>4</sup>, та Z представляє собою N.

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IV), або її фармацевтично прийнятної солі, де Y представляє собою N, та Z представляє собою CH.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IV), або її фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>1</sup> представляє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкіл, де C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл є необов'язково заміщеним гідрокси, де додатково C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкіл є необов'язково заміщеним C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкілом.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IV), або її фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>1</sup> представляє собою метил, етил, ізопропіл, або трет-бутил.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IV), або її фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>1</sup> представляє собою циклобутил, необов'язково заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкілом.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IV), або її фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>3</sup> представляє собою 3-7 членний гетероциклоалкіл, де 3-7 членний гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеним одним, двома або трьома R<sup>15</sup> групами.

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IV), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^3$  представляє собою піперидин, необов'язково заміщений  $C_1$ - $C_3$  алкілом.

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IV), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^3$  представляє собою піперазин, необов'язково заміщений  $C_1$ - $C_3$  алкілом.

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IV), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^3$  представляє собою піперазин, необов'язково заміщений метилом.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IV), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^3$  представляє собою 4-метилпіперазин.

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IV), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^2$  представляє собою водень, галоген, трифторметил,  $C_1$ - $C_6$  алкіл, або  $C_1$ - $C_6$  алкокси.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IV), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^2$  представляє собою водень, фтор, трифторметил, метил, або метокси.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IV), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^2$  представляє собою водень.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IV), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^4$  представляє собою водень.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IV), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^4$  представляє собою водень, галоген, або  $C_1$ - $C_3$  алкіл.

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IV), або її фармацевтично прийнятної солі, де Q є відсутнім.

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IV), або її фармацевтично прийнятної солі, де Q представляє собою O.

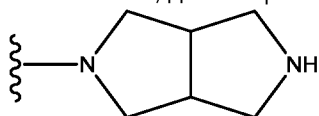
Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IV), або її фармацевтично прийнятної солі, де Q представляє собою  $NR^9$ .

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IV), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $m \in 0$ .

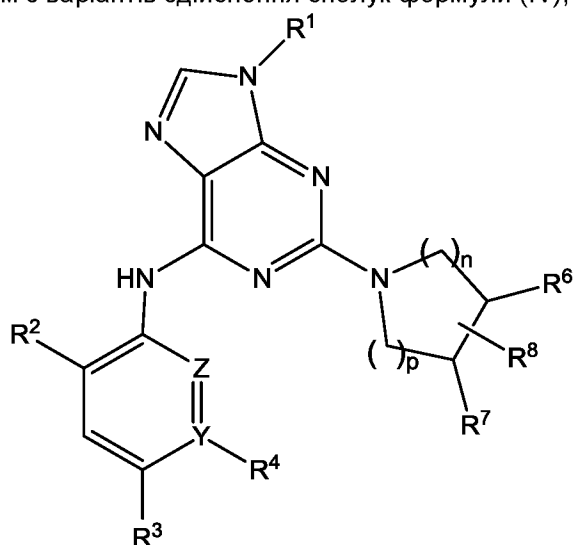
Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IV), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $m \in 1$ .

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IV), або її фармацевтично прийнятної солі, де кільце B представляє собою 3-10 членний гетероциклоалкіл.

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IV), або її фармацевтично прийнятної солі, де кільце B представляє собою



Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з варіантів здійснення сполук формули (IV), яка має формулу (IVa):



(IVa)

де  
 $n \in 0, 1, \text{ або } 2$ ; та  
 $p \in 0, 1, \text{ або } 2$ .

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IVa), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $n \in 0$ .

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IVa), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $n \in 1$ .

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IVa), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $p \in 1$ .

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IVa), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $n \in 1$ , та  $p \in 1$ .

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IVa), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^6$  та  $R^8$  кожен незалежно представляють собою водень, галоген,  $C_1$ - $C_3$  алкіл, або  $C_1$ - $C_3$  алкокси.

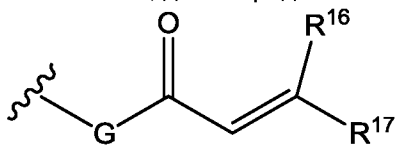
Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IVa), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^6$  представляє собою водень, фтор, метил, або метокси.

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IVa), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^6$  представляє собою фтор.

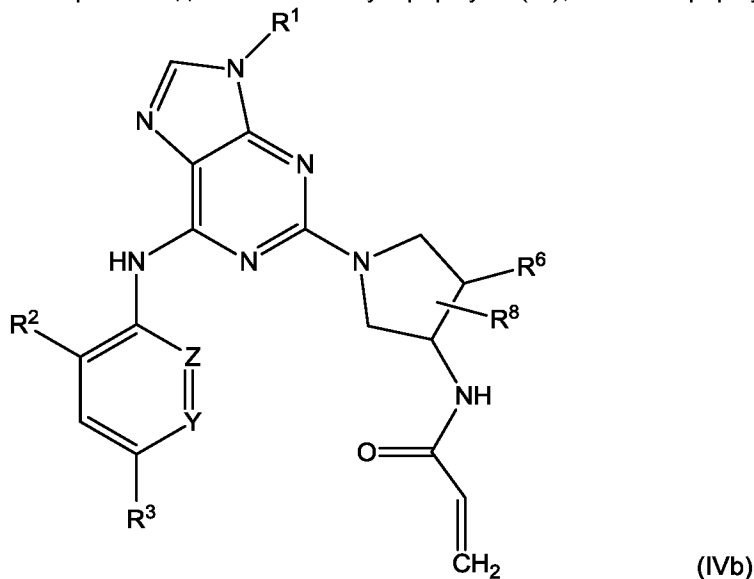
Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IVa), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^8$  представляє собою водень, фтор, або метил.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IVa), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^8$  представляє собою метил.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IVa), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^7$  представляє собою



Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з варіантів здійснення сполук формули (IV), яка має формулу (IVb):



Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IVb), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^6$  та  $R^8$  кожен незалежно представляють собою водень, галоген,  $C_1$ - $C_3$  алкіл, або  $C_1$ - $C_3$  алкокси.

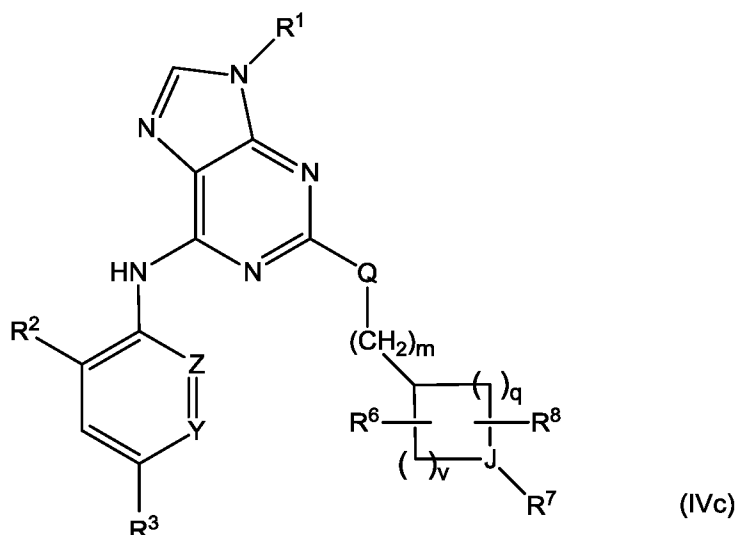
Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IVb), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^6$  представляє собою водень, фтор, метил, або метокси.

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IVb), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^6$  представляє собою фтор.

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IVb), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^8$  представляє собою водень, фтор, або метил.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IVb), або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^8$  представляє собою метил.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з варіантів здійснення сполук формули (IV), яка має формулу (IVc):



де

J представляє собою C або N;

q ∈ 0, 1, 2, або 3; та

v ∈ 0, 1, 2, або 3,

за умови, що q та v обидва не можуть бути 0.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IVc), або її фармацевтично прийнятної солі, де J представляє собою C.

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IVc), або її фармацевтично прийнятної солі, де J представляє собою N.

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IVc), або її фармацевтично прийнятної солі, де q ∈ 1.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IVc), або її фармацевтично прийнятної солі, де q ∈ 2.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IVc), або її фармацевтично прийнятної солі, де q ∈ 3.

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IVc), або її фармацевтично прийнятної солі, де v ∈ 1.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IVc), або її фармацевтично прийнятної солі, де q ∈ 1, та v ∈ 1.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IVc), або її фармацевтично прийнятної солі, де q ∈ 2, та v ∈ 1.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IVc), або її фармацевтично прийнятної солі, де q ∈ 3, та v ∈ 1.

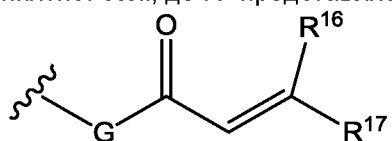
Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IVc), або її фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>6</sup> представляє собою водень, галоген, або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси.

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IVc), або її фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>6</sup> представляє собою водень, фтор, або метокси.

Більш важливі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IVc), або її фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>8</sup> представляє собою водень або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкіл.

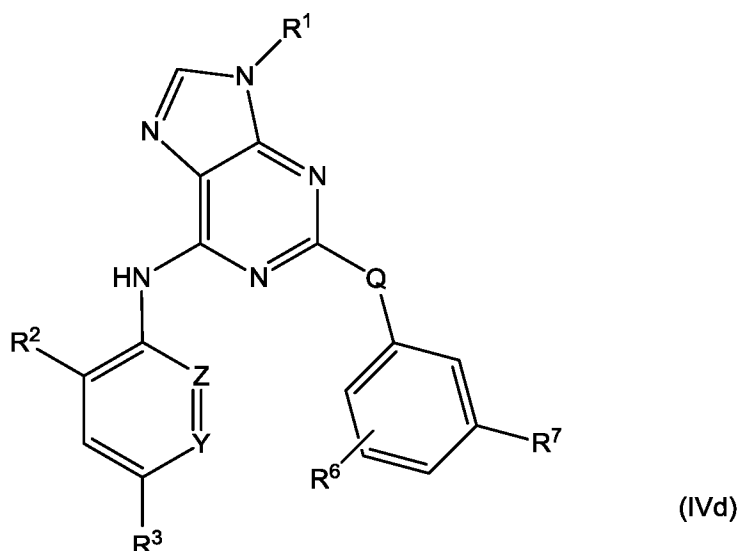
Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IVc), або її фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>8</sup> представляє собою водень або метил.

Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IVc), або її фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>7</sup> представляє собою



Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки або фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з варіантів здійснення сполук формули (IV), де m ∈ 0, яка має формулу (IVd):



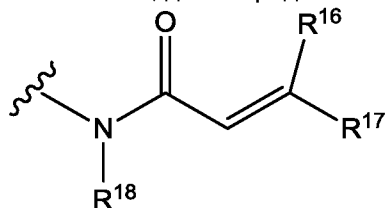


де

Q представляє собою O або NR<sup>9</sup>.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IVd), або її фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>6</sup> відсутній.

Деякі варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IVd), або її фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>7</sup> представляє собою



Наступні варіанти здійснення стосуються сполуки формули (IVd), або її фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> та R<sup>18</sup> представляють собою водень.

В деяких варіантах здійснення, сполуку вибирають з:

(S)-N-(1-(9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідін-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідін-3-іл)акриламід;

N-(3-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)окси)феніл)акриламід трифторацетату;

(S)-N-(1-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідін-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(6-((3-метокси-1-(1-метилазетидин-3-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-метил-9H-пурин-2-іл)піролідін-3-іл)акриламід;

1-(3-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону;

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(6-((3-метокси-1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-метил-9H-пурин-2-іл)піролідін-3-іл)акриламід;

N-(1-(9-(трет-бутил)-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)-3-метилазетидин-3-іл)акриламід;

(S)-N-(1-(9-(трет-бутил)-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідін-3-іл)акриламід;

N-(1-(9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурин-2-іл)-3-метилпіролідін-3-іл)акриламід;

(S)-N-(1-(9-ізопропіл-6-((3-метокси-1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідін-3-іл)акриламід;

N-(1-(9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурин-2-іл)-3-метилазетидин-3-іл)акриламід;

N-(1-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)-3-метилазетидин-3-іл)акриламід;

N-((транс)-3-((9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурин-2-іл)окси)циклобутил)акриламід;

(S)-N-(1-(9-циклобутил-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід;

1-((цис)-5-(9-етил-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)проп-2-ен-1-ону;

1-((цис)-5-(6-((1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-ізопропіл-9H-пурин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)проп-2-ен-1-ону;

1-((цис)-5-(9-(трет-бутил)-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)проп-2-ен-1-ону;

1-((транс)-3-фтор-4-((9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурин-2-іл)аміно)піролідин-1-іл)проп-2-ен-1-ону;

1-((транс)-3-фтор-4-((9-метил-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурин-2-іл)аміно)піролідин-1-іл)проп-2-ен-1-ону;

1-((цис)-5-(9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)проп-2-ен-1-ону;

N-(3-((9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурин-2-іл)окси)феніл)акриламід;

N-(1-(9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурин-2-іл)азетидин-3-іл)акриламід;

N-(1-(9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурин-2-іл)азетидин-3-іл)-N-метилакриламід;

1-((цис)-5-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)проп-2-ен-1-ону;

(R)-1-(3-((9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурин-2-іл)окси)піролідин-1-іл)проп-2-ен-1-ону;

(R)-1-(3-((9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурин-2-іл)аміно)піролідин-1-іл)проп-2-ен-1-ону;

N-((транс)-3-((9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурин-2-іл)аміно)циклобутил)-N-метилакриламід;

N-((транс)-3-((9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурин-2-іл)окси)циклобутил)-N-метилакриламід;

1-((транс\*)-3-фтор-4-((9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)аміно)піролідин-1-іл)проп-2-ен-1-ону;

N-(1-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)азетидин-3-іл)-N-метилакриламід;

1-(3-((9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)аміно)-3-метилазетидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону;

1-((цис)-5-(9-метил-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)проп-2-ен-1-ону;

1-((цис)-5-(9-метил-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)проп-2-ен-1-ону;

(S)-N-(1-(9-етил-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід;

(S)-N-(1-(9-ізопропіл-6-((4-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід;

(S)-N-(1-(6-((1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-ізопропіл-9H-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід;

(S)-N-(1-(9-метил-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід;

N-(1-(9-ізопропіл-6-((1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)-3-метилазетидин-3-іл)акриламід;

(S)-N-(1-(6-((4-(4-етилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9-ізопропіл-9H-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід;

(S)-N-(1-(9-ізопропіл-6-((1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід;

N-(1-(6-((1-(2-(диметиламіно)етил)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-ізопропіл-9H-пурин-2-іл)-3-метилазетидин-3-іл)акриламід;

(S)-N-(1-(6-((1-(2-(диметиламіно)етил)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-ізопропіл-9H-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід;

N-(1-(9-ізопропіл-6-((1-(1-метилпіролідин-3-іл)-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)-3-метилазетидин-3-іл)акриламід;

N-((3S)-1-(9-ізопропіл-6-((1-(1-метилпіролідин-3-іл)-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід;

(S)-N-(1-(9-(2-гідроксиетил)-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід;

N-(транс)-1-(9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)-4-метоксипіролідин-3-іл)акриламід;

N-((3S)-1-(9-(1-гідроксипропан-2-іл)-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід;

N-((3R,4S)-1-(9-(трет-бутил)-6-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)-4-фторпіролідин-3-іл)акриламід;

N-((цис\*)-1-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)-4-метоксипіролідин-3-іл)акриламід;

N-((3S,4R)-1-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)-4-метилпіролідин-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-1-(9-(трет-бутил)-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)-4-фторпіролідин-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-ізопропіл-6-((3-метокси-1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-1-(9-(трет-бутил)-6-((3-метокси-1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)-4-фторпіролідин-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-ізопропіл-6-((3-метил-1-(1-метилпіролідин-3-іл)-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід;

N-(1-(9-етил-6-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)-3-метилазетидин-3-іл)акриламід;

(R)-1-(3-((9-ізопропіл-6-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)окси)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону;

1-(транс)-3-фтор-4-((9-ізопропіл-6-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)аміно)піролідин-1-іл)проп-2-ен-1-ону;

(R)-1-(3-((9-ізопропіл-6-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)окси)піролідин-1-іл)проп-2-ен-1-ону;

(S)-N-(1-(6-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9-(1-метилциклопропіл)-9Н-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-1-(6-((1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9-ізопропіл-9Н-пурин-2-іл)-4-фторпіролідин-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-1-(9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)-4-метоксипіролідин-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-1-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)-4-метоксипіролідин-3-іл)акриламід;

1-((цис)-5-(9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)-3а-метоксигексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)проп-2-ен-1-ону;

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-ізопропіл-6-((3-метил-1-(1-метилпіролідин-3-іл)-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід;

1-((3R,4R)-3-(((9-ізопропіл-6-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)окси)метил)-4-метоксипіролідин-1-іл)проп-2-ен-1-ону;

N-((3S,4S)-1-(6-((1-(2-(диметиламіно)етил)-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9-ізопропіл-9Н-пурин-2-іл)-4-фторпіролідин-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-1-(9-(трет-бутил)-6-((1-(2-(диметиламіно)етил)-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)-4-фторпіролідин-3-іл)акриламід;

N-((S)-1-(9-ізопропіл-6-((1-((S)-1-метилпіролідин-3-іл)-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-1-(9-(трет-бутил)-6-((1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)-4-фторпіролідин-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-ізопропіл-6-((1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-ізопропіл-6-((3-метокси-1-((R)-1-метилпіролідин-3-іл)-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід;

1-(цис-3а-фтор-5-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)проп-2-ен-1-ону;

(R)-N-(4,4-дифтор-1-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідін-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-1-(9-етил-6-((3-метокси-1-(1-метилпіролідін-3-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)-4-фторпіролідін-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-1-(6-((1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-етил-9H-пурин-2-іл)-4-фторпіролідін-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-1-(9-етил-6-((3-метокси-1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)-4-фторпіролідін-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-1-(6-((3-етил-1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-ізопропіл-9H-пурин-2-іл)-4-фторпіролідін-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(6-((3-метокси-1-(1-метилпіролідін-3-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-метил-9H-пурин-2-іл)піролідін-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-1-(9-етил-6-((3-метил-1-(1-метилпіролідін-3-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)-4-фторпіролідін-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-метил-6-((3-метил-1-(1-метилпіролідін-3-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідін-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-1-(6-((1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-метил-9H-пурин-2-іл)-4-фторпіролідін-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(6-((1-(2-гідроксипропіл)-3-метокси-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-метил-9H-пурин-2-іл)піролідін-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(6-((1-(2-гідроксипропіл)-3-метокси-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-ізопропіл-9H-пурин-2-іл)піролідін-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-ізопропіл-6-((5-метил-1-((R)-1-метилпіролідін-3-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідін-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-1-(9-етил-6-((1-(2-гідроксипропіл)-3-метокси-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)-4-фторпіролідін-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-ізопропіл-6-((3-метокси-1-((S)-1-метилпіролідін-3-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідін-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-1-(6-((1-етил-3-метокси-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-метил-9H-пурин-2-іл)-4-фторпіролідін-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-1-(6-((4-(4-диметиламіно)піперидин-1-іл)феніл)аміно)-9-ізопропіл-9H-пурин-2-іл)-4-фторпіролідін-3-іл)акриламід; та

N-((3R,4R)-1-(6-((4-(4-диметиламіно)піперидин-1-іл)-2-метоксифеніл)аміно)-9-ізопропіл-9H-пурин-2-іл)-4-фторпіролідін-3-іл)акриламід, або

її фармацевтично прийнятної солі.

В певних варіантах здійснення, сполуку вибирають з:

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(6-((3-метокси-1-(1-метилазетидин-3-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-метил-9H-пурин-2-іл)піролідін-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(6-((3-метокси-1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-метил-9H-пурин-2-іл)піролідін-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-ізопропіл-6-((3-метокси-1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідін-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-1-(9-етил-6-((3-метокси-1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)-4-фторпіролідін-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-метил-6-((3-метил-1-(1-метилпіролідін-3-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідін-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-1-(6-((1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-метил-9H-пурин-2-іл)-4-фторпіролідін-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-ізопропіл-6-((3-метокси-1-((S)-1-метилпіролідін-3-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідін-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-1-(6-((1-етил-3-метокси-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-метил-9H-пурин-2-іл)-4-фторпіролідін-3-іл)акриламід;

N-((3R,4R)-1-(6-((4-(4-диметиламіно)піперидин-1-іл)феніл)аміно)-9-ізопропіл-9H-пурин-2-іл)-4-фторпіролідін-3-іл)акриламід; та

N-((3R,4R)-1-(6-((4-(4-диметиламіно)піперидин-1-іл)-2-метоксифеніл)аміно)-9-ізопропіл-9H-пурин-2-іл)-4-фторпіролідін-3-іл)акриламід, або

її фармацевтично прийнятної солі.

Деякі варіанти здійснення стосуються фармацевтичної композиції, яка містить сполуку за будь-яким з варіантів здійснення сполук формули (I), формули (II), формули (III) або формули

(IV), або їх фармацевтично прийнятних солей, та фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

Інші варіанти здійснення стосуються комбінації сполуки за будь-яким з варіантів здійснення сполук формули (I), формули (II), формули (III) або формули (IV), або їх фармацевтично прийнятних солей, з протипухлинним агентом, для лікування раку.

Більш важливі варіанти здійснення стосуються способу лікування ненормального клітинного росту у ссавців, який включає введення ссавцю такої кількості композиції за будь-яким з варіантів здійснення сполук формули (I), формули (II), формули (III) або формули (IV), або їх фармацевтично прийнятної солі, яка є ефективною в лікуванні ненормального клітинного росту.

Наступні варіанти здійснення стосуються способу лікування ненормального клітинного росту у ссавців, який включає введення ссавцю такої кількості сполуки за будь-яким з варіантів здійснення сполук формули (I), формули (II), формули (III) або формули (IV), або їх фармацевтично прийнятної солі, яка є ефективною в лікуванні ненормального клітинного росту.

Додаткові варіанти здійснення стосуються способу лікування ненормального клітинного росту, де ненормальний клітинний ріст представляє собою рак.

Наступні варіанти здійснення стосуються способу лікування раку, де рак є вибраним з групи, яка складається з базально-клітинного раку, медуллобластомного раку, раку печінки, рабдоміосаркоми, раку легені, раку кістки, раку підшлункової залози, раку шкіри, раку голови або шиї, шкірної або внутрішньоочної меланоми, раку матки, раку яєчників, раку прямої кишки, раку анальної області, раку шлунка, раку товстої кишки, раку молочної залози, раку матки, карциноми фаллопієвих труб, карциноми ендометрія, карциноми шийки матки, карциноми піхви, раку вульви, хвороби Ходжкіна, раку стравоходу, раку тонкої кишки, раку ендокринної системи, раку щитоподібної залози, раку паращитоподібної залози, раку надниркової залози, саркоми м'яких тканин, раку уретри, раку пеніса, раку передміхурової залози хронічного або гострого лейкозу, лімфоцитарних лімфом, раку сечового міхура, раку нирки або сечоводу, нирково-клітинної карциноми, карциноми ниркової миски, неоплазми центральної нервової системи, лімфоми основної центральної нервової системи, пухлини хребта, гліоми стовбура мозку та аденоми гіпофізу або комбінації одного або більше з перерахованих вище видів раку.

Наступні варіанти здійснення стосуються способу лікування раку легені, де рак легені представляє собою недрібноклітинний рак легені.

Детальний опис винаходу

Наступні скорочення можуть використовуватися в даному документі: водн. (водний); Вос (трет-бутоксикарбоніл); Вос<sub>2</sub>O (ди-трет-бутилдикарбонат); прибіл. (приблизно); CBZ-Cl (карбобензилоксихлорид); DAST ((діетиламіно)сульфуру трифторид); DBAD (добензилазодикарбоксилат); ДХМ (дихлорметан); ДЕА (діетиламін); ДІЕА (діізопропілетиламін); ДІПЕА (N, N-діізопропілетиламін); ДМАП (4-диметиламінопіридин); ДМФ (диметилформамід); ДМСО (диметилсульфоксид); drpf (1,1'-біс(дифенілфосфоніл)фероцен); EDC (1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодімід); е.н. (енантиомерний надлишок); екв. (еквівалент); Et (етил); EtOH (етанол); EtOAc (етилацетат); FBS (фетальна бичача сироватка); HOAc (оцтова кислота); HOBT (гідроксибензотриазол); ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія); год. (година або години); iPrOH (ізопропіловий спирт); iPrOAc (ізопропілацетат); LAN (літію алюмогідрат); РХ-МС (рідинна хроматографія-мас-спектрокопія); МС з низькою роздільною здатністю (мас-спектрометрія з низькою роздільною здатністю); mCPBA (мета-хлорпероксибензойна кислота); Me (метил); MeOH (метанол); хв. (хвилина або хвилини); МТБЕ (метил трет-бутиловий етер); N (нормальний); Н/Д (недоступний); nBuLi (н-бутиллітій); nBuOH (н-бутиловий спирт); Н/В (не визначали); NMM (N-метилморфолін); ЯМР (ядерно-магнітний резонанс); Pd/C (паладій на вугіллі); Ph (феніл); PRMI (Roswell Park Memorial Institute); к.т. (кімнатна температура); нас. (насичений); SFC (хроматографія з надкритичною рухомою фазою); ТЕА (триетиламін); трет-РентОН (трет-пентиловий спирт); ТФО (трифторацетат); ТГФ (тетрагідрофуран); ТШХ (тонкошарова хроматографія); TsOH (тозилова кислота)); та УЕРХ (ультраєфективна рідинна хроматографія).

Термін "галоген", як використовується в даному документі, стосується атому фтору, хлору, броду або йоду або фтору, хлору, броду або йоду. Крім того, термін "галоген" стосується F, Cl, Br або I. Мається на увазі, що терміни фтор, флуор та F, наприклад, є еквівалентними в даному документі.

Термін "алкіл", як використовується в даному документі, стосується насиченого моновалентного вуглеводневого радикалу, який містить, в певних варіантах здійснення, від одного до шести, або від одного до трьох атомів вуглецю, який має лінійні або розгалужені фрагменти. Термін "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл" стосується алкільного радикалу, який містить від одного до шести атомів вуглецю, який має лінійні або розгалужені фрагменти. Термін "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл"

включає в межах свого визначення терміни "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкіл" та "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл". Приклади алкільних груп включають, але не обмежуються цим, 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, тощо.

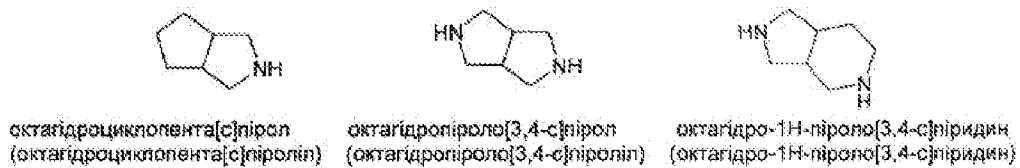
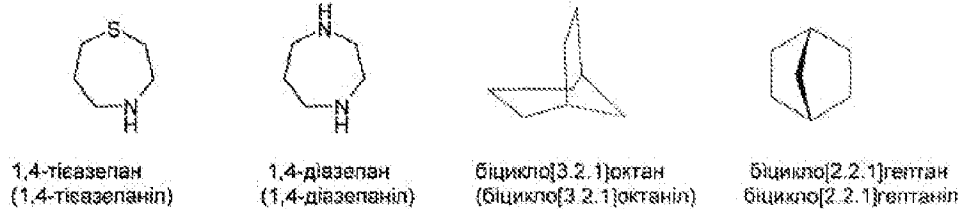
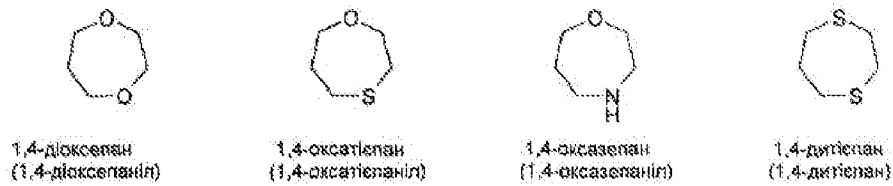
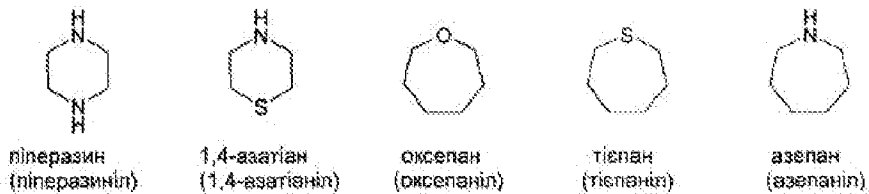
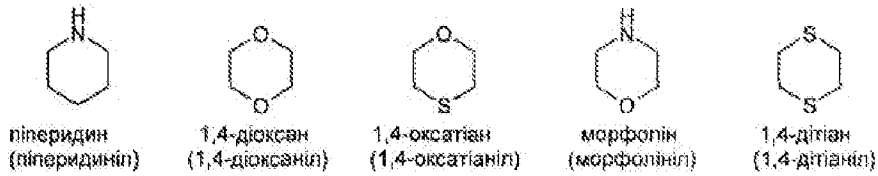
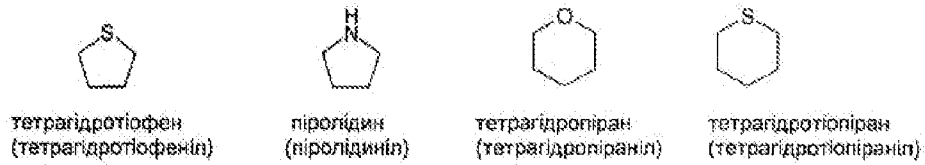
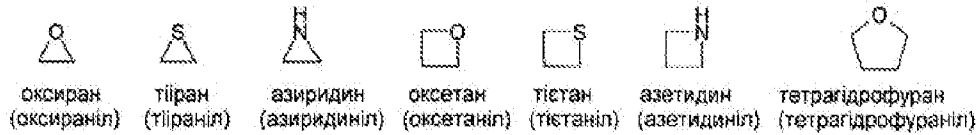
Термін "алкеніл", як використовується в даному документі, стосується насиченого моновалентного вуглеводневого радикала, який містить, в певних варіантах здійснення, від двох до шести атомів вуглецю, який має, щонайменше, один вуглець-вуглець подвійний зв'язок. Алкенільні радикали включають як лінійні, так і розгалужені фрагменти. Термін "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкеніл", стосується алкенільного радикалу, який містить від двох до шести атомів вуглецю, який має лінійні або розгалужені фрагменти. Подвійний зв'язок може або не може бути точкою приєднання до іншої групи. Алкенільні групи включають, але не обмежуються цим, етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 2-метил-2-пропеніл, бутеніл, пентеніл, 3-гексеніл, тощо.

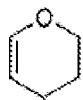
Термін "алкініл", як використовується в даному документі, стосується насиченого моновалентного вуглеводневого радикалу, який містить, в певних варіантах здійснення, від двох до шести атомів вуглецю, який має, щонайменше, один вуглець-вуглець потрійний зв'язок. Алкініл радикали включають як лінійні, так і розгалужені фрагменти. Термін "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкініл", стосується алкінільного радикала, який містить від двох до шести атомів вуглецю, який має лінійні або розгалужені фрагменти. Потрійний зв'язок може або не може бути точкою приєднання до іншої групи. Алкінільні групи включають, але не обмежуються цим, етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 2-метил-2-пропініл, бутиніл, пентиніл, 3-гексиніл, тощо.

Термін "алкокси", як використовується в даному документі, стосується алкільного радикалу, який є з'єднаним простим зв'язком з атомом кисню. Точка приєднання алкокси радикала до молекули є через атом кисню. Алкокси радикал може зображуватись як алкіл-О-. Термін "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси", стосується алкокси радикалу, який містить від одного до шести атомів вуглецю, який має лінійні або розгалужені фрагменти. Термін "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси" включає, в межах свого визначення, термін "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси". Алкокси групи, включають, але не обмежуються цим, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, гексилокси, тощо.

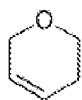
Термін "циклоалкіл", як використовується в даному документі, стосується неароматичної, моноциклічної, анельованої або місточкової біциклічної або трициклічної карбоциклічної кільцевої групи, яка містить, в певних варіантах здійснення, від трьох до десяти атомів вуглецю. Як використовується в даному документі, циклоалкільна група може необов'язково містити один або два подвійні зв'язки. Термін "циклоалкіл" також включає спіро циклоалкільні групи, включаючи багатокільцеві системи, з'єднані одним атомом. Терміни "C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкіл", "C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкіл", "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкіл", "C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> циклоалкіл", "C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> циклоалкіл" та "C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкіл" містять від трьох до десяти, від трьох до семи, від трьох до шести, від трьох до п'яти, від трьох до чотирьох, та від п'яти до семи атомів вуглецю, відповідно. Циклоалкільні групи включають, але не обмежуються цим, циклопропіл, циклобутіл, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, циклогексеніл, октагідропенталеніл, октагідро-1H-інденіл, біцикло[2.2.1]гептаніл, біцикло[3.2.1]октаніл, біцикло[5.2.0]нонаніл, адамантіл, тощо.

Термін "гетероциклоалкіл", як використовується в даному документі, стосується неароматичної, моноциклічної, анельованої або місточкової біциклічної або трициклічної, або спіроциклічної кільцевої групи, яка містить, в певних варіантах здійснення, загалом від трьох до десяти кільцевих атомів, в якій від одного до чотирьох кільцевих атомів є гетеро атомами, незалежно вибраними з азоту, кисню та сірки, та, де атом сірки необов'язково може бути окисненим одним або двома атомами кисню, де останні кільцеві атоми є вуглецем, за умови, що такі кільцеві системи не може містити два сусідніх атоми кисню або два сусідніх атоми сірки. Гетероциклоалкільне кільце, крім того, може бути заміщеним оксо (=O) групою на будь-якому доступному атомі вуглецю. Кільця, крім того, можуть мати один або більше подвійних зв'язків. Більш того, такі групи можуть бути зв'язаними з залишком сполук за варіантами здійснення, розкритими в даному документі, через або атом вуглецю, або через гетероатом, якщо можливо. Терміни "3-10 членний гетероциклоалкіл", "3-7 членний гетероциклоалкіл", та "4-6 членний гетероциклоалкіл" містять від трьох до десяти, від трьох до семи, та від трьох до шести атомів вуглецю, відповідно. Приклади гетероциклоалкільних груп включають, але не обмежуються цим:

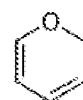




3,4-дигідро-2H-піран  
(3,4-дигідро-2H-піранін)



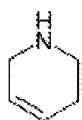
5,6-дигідро-2H-піран  
(5,6-дигідро-2H-піранін)



2H-піран  
(2H-піранін)



1,2,3,4-тетрагідропіридин  
(1,2,3,4-тетрагідропіридиніл)



1,2,5,6-тетрагідропіридин  
(1,2,5,6-тетрагідропіридиніл)

Термін "арил", як використовується в даному документі, стосується групи, похідної ароматичного вуглеводню, який містить в певних варіантах здійснення, від шести до десяти атомів вуглецю. Термін "C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил" містить від шести до десяти атомів вуглецю. Приклади таких груп включають, але не обмежується цим, феніл та нафтил. Термін "арил", крім того, включає анельовані поліциклічні ароматичні кільцеві системи, в яких ароматичне кільце є анельоване з одним або більше кільцями. Приклади включають, але не обмежується цим, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрацил та 2-антрацил. Крім того, включеними в межі обсягу терміну "арил", як використовується в даному документі, є група, в якій ароматичне кільце є анельованим з одним або більше неароматичними кільцями, такими як в інданілі, фенантридинілі або тетрагідронафтілі, де радикал або точка приєднання знаходиться на ароматичному кільці.

Термін "гетероарил", як використовується в даному документі, стосується ароматичної моноциклічної або біциклічної гетероциклічної групи, яка всього має від 5 до 12 атомів в своєму кільці, та який містить від 2 до 9 атомів вуглецю та від одного до чотирьох гетероатомів, де кожен є незалежно вибраним з азоту, кисню та сірки, за умови, що кільце зазначеної групи не містить два сусідніх атоми кисню або два сусідніх атоми сірки. Терміни "5-12 членний гетероарил", "4-6 членний гетероарил", та "3-5 членний гетероарил" включає від п'яти до дванадцяти, від чотирьох до шести кільцевих атомів, та від трьох до п'яти кільцевих атомів, відповідно. Гетероарильні групи включають бензо-анельовані кільцеві системи. Приклади гетероарильних груп включають, але не обмежується цим, піроліл, фурил, тіеніл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, триазоліл, оксадіазоліл, фуразаніл, тіадіазоліл, тіазоліл, тетразоліл, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, триазиніл, індоліл, ізоіндоліл, індолізиніл, бензофураніл, бензотіофеніл, індазоліл, бензімідазоліл, бензохазоліл, фуро[3,2-b]піридиніл, бензотіазоліл, бензофуразаніл, пуриніл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл, цинолініл, фталазиніл, піридо[3,4-d]піримідиніл, птеридиніл, тощо.

Крім того, включеними в межі обсягу терміну "5-12 членний гетероарил", як використовується в даному документі, є бензо-анельований ненасичений азот-вмісний гетероцикли, які стосуються гетероциклічної групи, в якій гетероатомне кільце є анельованим з одним або більше ароматичними кільцями. Приклади включають, але не обмежується цим, індолініл, ізоіндолініл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, тощо.

Термін "лікування", як використовується в даному документі, якщо не вказано інше, означає сприяння позитивній динаміці, полегшення, пригнічення розвитку або запобігання розладу або стану, до якого цей термін застосовується, або одного або декількох симптомів такого розладу або стану. Термін "лікування", як використовується в даному документі, якщо не вказано інше, стосується акту лікування, як "лікування", що визначається безпосередньо вище.

Як використовується в даному документі, "ефективна" кількість стосується кількості речовини, агента, сполуки або композиції, яка є в достатній кількості, щоб в результаті призвести до зменшення вираженості симптомів захворювання, збільшення частоти та тривалості безсимптомних періодів захворювання, або попередження погіршення або інвалідності внаслідок хворобливого пошкодження - або у вигляді одиної дози або відповідно до багатодозованої схеми прийому, самостійно або в комбінації з іншими агентами або речовинами. Кваліфікований фахівець в даній галузі буде здатний визначити такі кількості ґрунтуючись на таких чинниках, як розмір суб'єкта, вираженість симптомів захворювання у суб'єкта, та конкретна композиція або вибраний шлях введення. Суб'єкт може бути людиною або є ссавцем не людиною (наприклад, кролик, щур, миша, мавпа або інший нижчого порядку примат).



Варіанти здійснення, розкриті в даному документі, включають мічені ізотопами сполуки, які є ідентичними тим, які описуються формулою (I), формулою (II), формулою (III) або формулою (IV), але за винятком того, що один або більше атомів є заміщеними на атом, який має атомну масу або масове число, відмінні від атомної маси або масового числа, що, як правило, зустрічається в природі. Приклади ізотопів, які можуть бути включені в сполуки з варіантів здійснення, розкритих в даному документі, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору та хлору, такі як, але не обмежуються цим,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ , та  $^{36}\text{Cl}$ , відповідно. Сполуки, описані в даному документі, та фармацевтично прийнятні солі зазначених сполук, які містять зазначені вище ізотопи та/або ізотопи інших атомів знаходяться в межах обсягу представлених варіантів здійснення. Деякі мічені ізотопами сполуки з варіантів здійснення, розкриті в даному документі, наприклад, ті, в яких радіоактивні ізотопи, такі як  $^3\text{H}$  та  $^{14}\text{C}$ , що включені, є корисними в лікарському засобі та/або в аналізах розподілу субстрату в тканинах. Тритій, тобто,  $^3\text{H}$ , та вуглець-14, тобто,  $^{14}\text{C}$ , ізотопи є особливо переважними внаслідок простоти їх отримання та здатності до виявлення. Крім того, заміщення на більш важкі ізотопи, такі як дейтерій, тобто,  $^2\text{H}$ , може надати деякі терапевтичні переваги в результаті більш високої метаболічної стабільності, наприклад, підвищений *in vivo* періоду напіввиведення або знижені необхідні дозування та, внаслідок цього, може бути переважним в деяких обставинах. Мічені ізотопами сполуки з варіантів здійснення, розкритих в даному документі, як правило, можуть бути отримані шляхом здійснення процедур, розкритих в схемах та/або в прикладах та отриманнях нижче, шляхом заміщення легкодоступними міченими ізотопами реагента на не мічений ізотопами реагент.

Деякі варіанти здійснення стосуються фармацевтично прийнятних солей сполук, описаних в даному документі. Фармацевтично прийнятні солі сполук, описані в даному документі, включають їх кислотно-адитивні та основно-адитивні солі.

Деякі варіанти здійснення також стосуються фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей сполук, описаних в даному документі. Прийнятні кислотно-адитивні солі утворюються з кислот, які утворюють нетоксичні солі. Необмежуючі приклади прийнятних кислотно-адитивних солей, тобто, солей які містять фармакологічно прийнятні аніони, включають, але не обмежується цим, ацетатні, кислі цитратні, адипатні, аспартатні, бензоатні, безилатні, бікарбонат/карбонатні, бісульфат/сульфатні, бітарtratні, боратні, камзілатні, цитратні, цикламатні, едисилатні, есилатні, етансульфонатні, форміатні, фумаратні, глюцептатні, глюконатні, глюкуронатні, гексафторфосфатні, гібензатні, гідрохлорид/хлоридні, гідробромід/бромідні, гідройодид/йодидні, ізетіонатні, лактатні, малатні, малеатні, малонатні, мезилатні, метансульфонатні, метилсульфатні, нафтилатні, 2-напсилатні, нікотинатні, нітратні, оротатні, оксалатні, пальміатні, памоатні, фосфат/гідрофосфат/дигідрофосфатні, піроглютаматні, сахаратні, стеаратні, сукцинатні, танатні, тартратні, *p*-толуолсульфонатні, тозилатні, трифторацетатні та ксинафоатні солі.

Додаткові варіанти здійснення стосуються основно-адитивних солей сполук, описаних в даному документі. Прийнятна основно-адитивні солі утворюються з основ, які утворюють нетоксичні солі. Необмежуючі приклади прийнятних основних солей включають солі алюмінію, аргініну, бензатину, кальцію, холіну, діетиламіну, діоламіну, гліцину, лізину, магнію, меглуміну, оламіну, калію, натрію, трометаміну та цинку.

Сполуки, описані в даному документі, які є основними за своєю природою, здатні утворювати велику різноманітність солей з різними неорганічними та органічними кислотами. Кислоти, які можуть використовуватися для отримання фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей таких основних сполук, описаних в даному документі, є тими, які утворюють нетоксичні кислотно-адитивні солі, наприклад, солі, що містять фармакологічно прийнятні аніони, такі як гідрохлоридні, гідробромідні, гідройодидні, нітратні, сульфатні, бісульфатні, фосфатні, кислі фосфатні, ізонікотинатні, ацетатні, лактатні, саліцилатні, цитратні, кислі цитратні, тартратні, пантотенатні, бітарtratні, аскорбатні, сукцинатні, малеатні, гентизинатні, фумаратні, глюконатні, глюкуронатні, сахаратні, форміатні, бензоатні, глутаматні, метансульфонатні, етансульфонатні, бензолсульфонатні, *p*-толуолсульфонатні та памоатні [тобто, 1,1'-метилен-біс-(2-гідрокси-3-нафтоатні)] солі. Сполуки, описані в даному документі, які включають основний фрагмент, такий як аміногрупа, можуть утворювати фармацевтично прийнятні солі з різними амінокислотами, на додаток до кислот, зазначених вище.

Хімічні основи, які можуть використовуватися як реагенти для отримання фармацевтично прийнятних основних солей даних сполук, описаних в даному документі, які є кислотними за своєю природою є такими, що утворюють нетоксичні основні солі з такими сполуками. Такі нетоксичні основні солі включають, але не обмежується цим, солі, отримані з таких фармакологічно прийнятних катіонів, таких як катіони лужних металів (наприклад, калію та

натрію) та катіони лужноземельних металів (наприклад, кальцію та магнію), адитивні солі амонію або розчинних у воді амінів, таких як N-метилглюкамін-(меглумін), та нижчого алканоламонію та інші основні солі фармацевтично прийнятних органічних амінів.

Сполуки з варіантів здійснення, описаних в даному документі, включають всі стереоізомери (наприклад, цис- та транс- ізомери) та всі оптичні ізомери сполук, описаних в даному документі (наприклад, R та S енантіомери), а також рацемічні, діастереомерні та інші суміші таких ізомерів. У той час як всі стереоізомери є включеними в обсяг нашої формули винаходу, кваліфікованому фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що конкретні стереоізомери можуть бути переважними.

В деяких варіантах здійснення, сполуки, описані в даному документі можуть існувати в декількох таутомерних формах, в тому числі енольній та імінній формі, та кето та енаміновій формі, та геометричних ізомерах та їх суміші. Всі такі таутомерні форми є включеними в межі обсягу представлених варіантів здійснення. Таутомери існують у вигляді сумішей таутомерного набору в розчині. У твердій формі, як правило, один таутомер превалює. Навіть якщо один таутомер може бути описаним, представлені варіанти здійснення включають всі таутомери представлених сполук.

Представлені варіанти здійснення також включають атропізомери сполук описаних в даному документі. Атропізомери відносяться до сполук, які можуть бути розділені на ротаційно обмежені ізомери.

Крім того, можуть утворюватися напівсолі кислот та основ, наприклад, гемісульфатні та гемікальцієві солі.

Для огляду прийнятних солей, дивіться Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Способи отримання фармацевтично прийнятних солей сполук, описаних в даному документі, є відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі.

Термін "сольват" використовується в даному документі для того, щоб описати молекулярний комплекс, який містить сполуку, описану в даному документі та одну або більше молекул фармацевтично прийнятного розчинника, наприклад, етанолу.

Сполуки, описані в даному документі можуть також існувати в несольватованих та сольватованих формах. Відповідно, деякі варіанти здійснення стосуються гідратів та сольватів сполук, описаних в даному документі.

Сполуки, описані в даному документі, які містять один або декілька асиметричних атомів вуглецю можуть існувати у вигляді двох або більше стереоізомерів. Коли сполука, описана в даному документі містить алкенільну або алкеніленову групу, можливими є геометричні цис/транс (або Z/E) ізомери. Коли структурні ізомери є взаємоперетворюваними через низький енергетичний бар'єр, може відбуватися таутомерна ізомерія ("таутомерія"). Це може приймати форму протонної таутомерії в сполуках, описаних в даному документі, які містять, наприклад, іміно, кето або оксимну групу, або так званої валентної таутомерії в сполуках, які містять ароматичний фрагмент. Одна сполука може демонструвати більш ніж один тип ізомерії.

Включеними в межі обсягу представлених варіантів здійснення є всі стереоізомери, геометричні ізомери та таутомерні форми сполук, описаних в даному документі, в тому числі сполуки, які демонструють більше ніж один тип ізомерії, та суміші одного або більше з них. Крім того, включеними є кислотно-адитивні або основні солі, в яких противоіон є оптично активним, наприклад, d-лактат або l-лізин, або рацемічним, наприклад, dl-тарtrat або dl-аргінін.

Цис/транс-ізомери можуть бути розділені застосовуючи звичайні способи, добре відомі кваліфікованим фахівцям в даній галузі техніки, наприклад, хроматографію та фракційну кристалізацію.

Традиційні способи отримання/виділення індивідуальних енантіомерів включають хіральний синтез з відповідного оптично чистого попередника або розділення рацемату (або рацемату солі або похідної) з використанням, наприклад, хіральної високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

Альтернативно, рацемат (або рацемічний попередник) можуть піддавати взаємодії з відповідною оптично активною сполукою, наприклад, спиртом, або, у випадку, коли сполука, описана в даному документі, містить кислотний або основний фрагмент, основу або кислоту, таку як 1-фенілетиламін або винну кислоту. Отримана в результаті суміш діастереомерів може бути розділена з використанням хроматографії та/або фракційної кристалізації та один або обидва діастереоізомери можуть бути перетворені у відповідний чистий енантіомер(и) за способами, добре відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі.

"Ненормальний клітинний ріст", як використовується в даному документі, якщо не вказано інше, стосується клітинного росту який не залежить від нормальних регуляторних механізмів

(наприклад, втрата контактного інгібування). Це включає ненормальний ріст: (1) пухлинних клітин (пухлин), які проліферують за рахунок експресії мутантної тирозинкінази або надекспресії рецепторної тирозинкінази; (2) доброякісних та злоякісних клітин інших проліферативних захворювань, при яких відбувається активація аберрантної тирозинкінази; (3) будь-яких пухлин, які проліферують за рахунок рецепторних тирозинкіназ; (4) будь-яких пухлин, які проліферують за рахунок активації аберрантної серин/треонінкінази; та (5) доброякісних та злоякісних клітин інших проліферативних захворювань, при яких відбувається активація серин/треонінкінази.

Наступні варіанти здійснення стосуються способів лікування ненормального клітинного росту у ссавців. Додаткові варіанти здійснення стосуються способу лікування ненормального клітинного росту у ссавців, який включає введення ссавцю такої кількості сполуки, описаної в даному документі, яка є ефективною в лікуванні ненормального клітинного росту.

В інших варіантах здійснення, ненормальний клітинний ріст представляє собою рак.

В деяких варіантах здійснення, рак вибирають з групи, яка складається з раку легенів, раку кістки, раку підшлункової залози, раку шкіри, раку голови або шиї, шкірної або внутрішньоочної меланому, раку матки, раку яєчників, раку прямої кишки, раку анальної області, раку шлунка, раку товстої кишки, раку молочної залози, раку матки, карциноми фаллопієвих труб, карциноми ендометрія, карциноми шийки матки, карциноми піхви, карциноми вульви, хвороби Ходжкіна, раку стравоходу, раку тонкої кишки, раку ендокринної системи, раку щитоподібної залози, раку паращитоподібної залози, раку надниркової залози, саркоми м'яких тканин, раку уретри, раку пеніса, раку передміхурової залози, хронічного або гострого лейкозу, лімфоцитарної лімфоми, раку сечового міхура, раку нирки або сечоводу, нирково-клітинної карциноми, карциноми ниркової миски, неоплазми центральної нервової системи (ЦНС), первинної лімфоми ЦНС, пухлини хребта, гліоми стовбуру мозку, аденоми гіпофізу, або поєднання двох або більше із зазначених вище видів раку.

Додаткові варіанти здійснення стосуються способів лікування солідних ракових пухлин у ссавців. Деякі варіанти здійснення стосуються лікування солідних ракових пухлин у ссавців, що включає введення ссавцю такої кількості сполуки, описаної в даному документі, яка є ефективною в лікуванні зазначеної солідної ракової пухлини.

В інших варіантах здійснення, солідна ракова пухлина є раком молочної залози, легені, товстої кишки, мозку, передміхурової залози, шлунка, підшлункової залози, яєчників, шкіри (меланома), ендокринної системи, матки, сім'яників або сечового міхура.

Інші варіанти здійснення стосуються способу лікування раку легені. Наступні варіанти здійснення стосуються способу лікування недрібноклітинного раку легені. Ще наступні варіанти здійснення стосуються способу лікування недрібноклітинного раку легені, який є резистентним до лікування гефітинібом або ерлотинібом.

Наступні варіанти здійснення стосуються способів лікування ненормального клітинного росту у ссавців, які включають введення зазначеному ссавцю такої кількості сполуки, описаної в даному документі, яка є ефективною в лікуванні ненормального клітинного росту в комбінації з протипухлинним агентом. Протипухлинний агент може бути вибраним з групи, яка складається з інгібіторів мітозу, алкілюючих агентів, антиметаболітів, інтеркалюючих антибіотиків, інгібіторів факторів росту, опромінення, інгібіторів клітинного циклу, ферментів, інгібіторів топоізомерази, модифікаторів біологічної відповіді, антитіл, цитотоксичних агентів, антигормонів та антиандрогенів.

Інші варіанти здійснення стосуються комбінації сполуки формули (I), формули (II), формули (III) або формули (IV) або її фармацевтично прийнятної солі з протипухлинним агентом, для лікування раку. Протипухлинний агент може бути вибраним з групи, яка складається з інгібіторів мітозу, алкілюючих агентів, антиметаболітів, інтеркалюючих антибіотиків, інгібіторів факторів росту, опромінення, інгібіторів клітинного циклу, ферментів, інгібіторів топоізомерази, модифікаторів біологічної відповіді, антитіл, цитотоксичних агентів, антигормонів та антиандрогенів.

Більш важливі варіанти здійснення стосуються фармацевтичних композицій для лікування ненормального клітинного росту у ссавців, які містять таку кількість сполуки, описаної в даному документі, яка є ефективною в лікуванні ненормального клітинного росту, та фармацевтично прийнятний носій.

Додаткові варіанти здійснення стосуються способу лікування ненормального клітинного росту у ссавців, включаючи людину, який включає введення зазначеному ссавцю такої кількості сполуки, описаної в даному документі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвата, гідрата або проліків, яка є ефективною в лікуванні ненормального клітинного росту. В одному варіанті здійснення даного способу, ненормальний клітинний ріст представляє собою рак, включаючи, але не обмежуючись цим, рак легенів, рак кістки, рак підшлункової залози, рак

шкіри, рак голови або шиї, шкірну або внутрішньоочну меланому, рак матки, рак яєчників, рак прямої кишки, рак анальної області, рак шлунка, рак товстої кишки, рак молочної залози, рак матки, карциному фаллопієвих труб, карциному ендометрія, карциному шийки матки, карциному піхви, карциному вульви, хворобу Ходжкіна, рак стравоходу, рак тонкої кишки, рак ендокринної системи, рак щитоподібної залози, рак парашитоподібної залози, рак надниркової залози, саркому м'яких тканин, рак уретри, рак пеніса, рак передміхурової залози, хронічний або гострий лейкоз, лімфоцитарну лімфому, рак сечового міхура, рак нирки або сечоводу, нирково-клітинну карциному, карциному ниркової миски, неоплазму центральної нервової системи (ЦНС), первинну лімфому ЦНС, пухлину хребта, гліому стовбуру мозку, аденому гіпофізу або поєднання двох або більше із зазначених вище видів раку. В одному варіанті здійснення спосіб включає введення ссавцю такої кількості сполуки, описаної в даному документі, яка є ефективною в лікуванні зазначеної солідної ракової пухлини. В одному переважному варіанті здійснення солідна пухлина є раком молочної залози, легені, товстої кишки, мозку, передміхурової залози, шлунка, підшлункової залози, яєчників, шкіри (меланома), ендокринної системи, матки, сім'яників або сечового міхура.

В іншому варіанті здійснення зазначеного способу вказаний ненормальний клітинний ріст є доброякісним проліферативним захворюванням, включаючи, але не обмежуючись цим, псоріаз, доброякісну гіпертрофію передміхурової залози або рестеноз.

Деякі варіанти здійснення стосуються способу лікування ненормального клітинного росту у ссавців, який включає введення зазначеному ссавцю такої кількості сполуки, описаної в даному документі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвата, гідрата або проліків, яка є ефективною в лікуванні ненормального клітинного росту в комбінації з протипухлинним агентом. Протипухлинний агент може бути вибраним з групи, яка складається з інгібіторів мітозу, алкілюючих агентів, антиметаболітів, інтеркалюючих антибіотиків, інгібіторів факторів росту, інгібіторів клітинного циклу, ферментів, інгібіторів топоізомерази, модифікаторів біологічної відповіді, антитіл, цитотоксичних агентів, антигормонів та антиандрогенів.

Додаткові варіанти здійснення стосуються фармацевтичних композицій для лікування ненормального клітинного росту у ссавців, включаючи людину, яка містить таку кількість сполуки, описаної в даному документі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвата, гідрата або проліків, яка є ефективною в лікуванні ненормального клітинного росту, та фармацевтично прийнятний носій. В одному варіанті здійснення зазначеної композиції, зазначений ненормальний клітинний ріст представляє собою рак, включаючи, але не обмежуючись цим, рак легені, рак кістки, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови або шиї, шкірну або внутрішньоочну меланому, рак матки, рак яєчників, рак прямої кишки, рак анальної області, рак шлунка, рак товстої кишки, рак молочної залози, рак матки, карциному фаллопієвих труб, карциному ендометрія, карциному шийки матки, карциному піхви, карциному вульви, хворобу Ходжкіна, рак стравоходу, рак тонкої кишки, рак ендокринної системи, рак щитоподібної залози, рак парашитоподібної залози, рак надниркової залози, саркому м'яких тканин, рак уретри, рак пеніса, рак передміхурової залози, хронічний або гострий лейкоз, лімфоцитарну лімфому, рак сечового міхура, рак нирки або сечоводу, нирково-клітинну карциному, карциному ниркової миски, неоплазму центральної нервової системи (ЦНС), первинну лімфому ЦНС, пухлини хребта, гліому стовбуру мозку, аденому гіпофізу або поєднання двох або більше із зазначених вище видів раку. В іншому варіанті здійснення зазначеної фармацевтичної композиції, вказаний ненормальний клітинний ріст є доброякісним проліферативним захворюванням, включаючи, але не обмежуючись цим, псоріаз, доброякісну гіпертрофію передміхурової залози або рестеноз.

Наступні варіанти здійснення стосуються способу лікування ненормального клітинного росту у ссавців, який включає введення зазначеному ссавцю такої кількості сполуки, описаної в даному документі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвата або гідрата, яка є ефективною в лікуванні ненормального клітинного росту в комбінації з протипухлинним агентом. Протипухлинний агент може бути вибраним з групи, яка складається з інгібіторів мітозу, алкілюючих агентів, антиметаболітів, інтеркалюючих антибіотиків, інгібіторів факторів росту, інгібіторів клітинного циклу, ферментів, інгібіторів топоізомерази, модифікаторів біологічної відповіді, антитіл, цитотоксичних агентів, антигормонів та антиандрогенів. Деякі варіанти здійснення розглядають фармацевтичну композицію для лікування ненормального клітинного росту, де композиція включає сполуку, описану в даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або гідрат, яка є ефективною в лікуванні ненормального клітинного росту, та інший протипухлинний агент. Протипухлинний агент може бути вибраним з групи, яка складається з інгібіторів мітозу, алкілюючих агентів, антиметаболітів, інтеркалюючих антибіотиків, інгібіторів факторів росту, інгібіторів клітинного циклу, ферментів, інгібіторів

топоізомерази, модифікаторів біологічної відповіді, антитіл, цитотоксичних агентів, антигормонів та антиандрогенів.

Проте, більш важливі варіанти здійснення стосуються способу лікування розладу, пов'язаного з ангіогенезом у ссавців, включаючи людину, який включає введення зазначеному ссавцю такої кількості сполуки, описаної в даному документі, як визначено вище, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвата, гідрата або проліків, яка є ефективною в лікуванні зазначеного розладу в комбінації з одним або більше протипухлинними агентами, наведеними вище. Такі розлади включають ракові пухлини, такі як меланома; очні розлади, такі як вікова дегенерація жовтої плями, синдром передбачуваного очного гістоплазмозу, та неоваскуляризацію сітківки через проліферативну діабетичну ретинопатію; ревматоїдний артрит; розлади втрати кісткової тканини, такі як остеопороз, хвороба Педжета, гуморальна гіперкальціємія при злоякісних новоутвореннях, гіперкальціємія через метастази пухлин в кістку, та остеопороз, індукований лікуванням глюкокортикоїдами; коронарний рестеноз; та деякі мікробні інфекції, включаючи ті, які пов'язані з мікробними патогенами, вибраними з аденовірусу, хантавірусів, *Borrelia burgdorferi*, *Yersinia* spp., *Bordetella pertussis*, та *Streptococcus* групи А.

Деякі варіанти здійснення стосуються способу (та фармацевтичної композиції для) лікування ненормального клітинного росту у ссавців, який включає введення такої кількості сполуки, описаної в даному документі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвата або гідрата, в комбінації з такою кількістю однієї або декількох речовин, вибраних з антиангіогенезних агентів, інгібіторів сигнальної трансдукції (наприклад, способи інгібування, за якими регуляторні молекули, які регулюють основні процеси клітинного росту, диференціювання та виживання, що відбувається всередині клітини), та антипроліферативних агентів, кількості яких разом є ефективними в лікуванні зазначеного ненормального клітинного росту.

Протиангіогенезні агенти, такі як інгібітори MMP-2 (матричної металопротеїнази 2), інгібітори MMP-9 (матричної металопротеїнази 9), та інгібітори СОХ-II (циклооксигенази II), можуть використовувати в поєднанні зі сполукою, описаною в даному документі, в способах та фармацевтичних композиціях, описаних в даному документі. Приклади прийнятних інгібіторів СОХ-II включають CELEBREX™ (целекоксиб), Vextra (вальдекоксиб), паракоксиб, Vioxx (рофекоксиб) та Arcoxia (еторикоксиб). Приклади прийнятних інгібіторів матричної металопротеїнази є розкритими в WO 96/33172 (опублікованій 24 жовтня 1996), WO 96/27583 (опублікованій 7 березня 1996), Європейській заявці на патент No. 97304971.1 (поданій 8 липня 1997), Європейській заявці на патент No. 99308617.2 (поданій 29 жовтня 1999), WO 98/07697 (опублікованій 26 лютого 1998), WO 98/03516 (опублікованій 29 січня 1998), WO 98/34918 (опублікованій 13 серпня 1998), WO 98/34915 (опублікованій 13 серпня 1998), WO 98/33768 (опублікованій 6 серпня 1998), WO 98/30566 (опублікованій 16 липня 1998), Європейській патентній публікації 606,046 (опублікованій 13 липня 1994), Європейській патентній публікації 931,788 (опублікованій 28 липня 1999), WO 90/05719 (опублікованій 31 травня 1990), WO 99/52910 (опублікованій 21 жовтня 1999), WO 99/52889 (опублікованій 21 жовтня 1999), WO 99/29667 (опублікованій червня 17 1999), міжнародній заявці РСТ No. РСТ/ІВ98/01113 (поданій 21 липня 1998), Європейській заявці на патент No. 99302232.1 (поданій 25 березня 1999), заявці на патент Великобританії за номером 9912961.1 (поданій 3 червня 1999), попередній заявці Сполучених Штатів No. 60/148,464 (поданій 12 серпня 1999), патенті Сполучених Штатів 5,863,949 (виданого 26 січня 1999), патенті Сполучених Штатів 5,861,510 (виданого 19 січня 1999), та Європейській патентній публікації 780,386 (опублікованій 25 червня 1997), всі з яких є включеними в даний документ у вигляді посилання у всій своїй повноті. Переважні інгібітори MMP-2 та MMP-9 є такими, що мають незначну або не мають активності ангібування MMP-1. Більш переважними є ті, які селективно інгібують MMP-2 та/або MMP-9 в порівнянні 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 та MMP-13).

Деякі конкретні приклади інгібіторів MMP, прийнятних в комбінації з сполуками, описаними в даному документі є AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, та наступні сполуки:

3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїлциклопентил)аміно]пропіонову кислоту;

гідроксиамід 3-екзо-3-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксиамід (2R,3R)1-[4-(2-хлор-4-фторбензилокси)бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метилпіперидин-2-карбонової кислоти;

гідроксиамід 4-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти;

3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїлциклобутил)аміно]пропіонову кислоту;  
гідроксиамід 4-[4-(4-хлорфенокси)бензолсульфоніламіно]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти;  
гідроксиамід 3-[4-(4-хлорфенокси)бензолсульфоніламіно]тетрагідропіран-3-карбонової кислоти;  
гідроксиамід (2R,3R)1-[4-(4-фтор-2-метилбензилокси)бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метилпіперидин-2-карбонової кислоти;  
3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїл-1-метилетил)аміно]пропіонову кислоту;  
3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(4-гідроксикарбамоїлтетрагідропіран-4-іл)аміно]пропіонову кислоту;  
гідроксиамід 3-екзо-3-[4-(4-хлорфенокси)бензолсульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;  
гідроксиамід 3-ендо-3-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти; та  
гідроксиамід 3-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти;  
та фармацевтично прийнятні солі та сольвати зазначених сполук.

Інгібітори VEGF, наприклад, сутент та акситиніб, можуть також поєднувати зі сполуками, описаними в даному документі. Інгібітори VEGF є описаними, наприклад, в заявці WO 99/24440 (опублікованій 20 травня 1999), міжнародній заявці PCT PCT/IB99/00797 (поданій 3 травня 1999), в заявці WO 95/21613 (опублікованій 17 серпня 1995), WO 99/61422 (опублікованій 2 грудня 1999), патенті Сполучених Штатів 5,834,504 (виданого 10 листопада 1998), WO 98/50356 (опублікованій 12 листопада 1998), патенті Сполучених Штатів 5,883,113 (виданого 16 березня 1999), патенті Сполучених Штатів 5,886,020 (виданого 23 березня 1999), патенті Сполучених Штатів 5,792,783 (виданого 11 серпня 1998), патенті США № US 6,653,308 (виданого 25 листопада 2003), WO 99/10349 (опублікованій 4 березня 1999), WO 97/32856 (опублікованій 12 вересня 1997), WO 97/22596 (опублікованій 26 червня 1997), WO 98/54093 (опублікованій 3 грудня 1998), WO 98/02438 (опублікованій 22 січня 1998), WO 99/16755 (опублікованій 8 квітня 1999), та WO 98/02437 (опублікованій 22 січня 1998), всі з яких є включеними в даний документ у вигляді посилання у всій своїй повноті. Іншими прикладами деяких специфічних інгібіторів VEGF є IM862 (Cytran Inc. of Kirkland, Washington, USA); авастин, анти-VEGF моноклональне антитіло Genentech, Inc. of South San Francisco, California; та ангіозим, синтетичний рибозим від Ribozyme (Boulder, Colorado) та Chiron (Emeryville, California).

Інгібітори рецепторів ErbB2, такі як GW-282974 (Glaxo Wellcome plc), та моноклональні антитіла AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. of The Woodlands, Texas, USA) та 2B-1 (Chiron), можуть вводитись в комбінації зі сполукою, описаною в даному документі. Такі інгібітори erbB2 включають Herceptin, 2C4, та пертузумаб. Такі інгібітори erbB2 включають ті, які описані в WO 98/02434 (опублікованій 22 січня 1998), WO 99/35146 (опублікованій 15 липня 1999), WO 99/35132 (опублікованій 15 липня 1999), WO 98/02437 (опублікованій 22 січня 1998), WO 97/13760 (опублікованій 17 квітня 1997), WO 95/19970 (опублікованій 27 липня 1995), патенті Сполучених Штатів 5,587,458 (виданого грудня 24, 1996), та патенті Сполучених Штатів 5,877,305 (виданого 2 березня 1999), кожен з яких є включеним в даний документ у вигляді посилання у всій своїй повноті. Інгібітори рецепторів ErbB2 прийнятні в варіанті здійснення, описаному в даному документі, є також описаними в попередній заявці Сполучених Штатів № 60/117,341, поданій 27 січня 1999, та в попередній заявці Сполучених Штатів № 60/117,346, поданій 27 січня 1999, обидва з яких є включеними в даний документ у вигляді посилання у всій своїй повноті. Інші інгібітори рецепторів erbB2 включають TAK-165 (Takeda) та GW-572016 (Glaxo-Wellcome).

Різні інші сполуки, такі як похідні стиролу, також, як було показано, мають здатність інгібувати тирозинкінази, та деякі інгібітори тирозинкінази були ідентифіковані як інгібітори рецептора erbB2. Зовсім недавно, п'ять європейських патентних публікацій, а саме: EP 0 566 226 A1 (опублікованій 20 жовтня 1993), EP 0 602 851 A1 (опублікованій 22 червня 1994), EP 0 635 507 A1 (опублікованій 25 січня 1995), EP 0 635 498 A1 (опублікованій 25 січня 1995), та EP 0 520 722 A1 (опублікованій 30 грудня 1992), стосуються деяких біциклічних похідних, зокрема похідних хіназоліну, як мають протиракові властивості, які є результатом їх інгібуючих властивостей щодо тирозинкінази. Крім того, міжнародна заявка на патент WO 92/20642 (опублікована 26 листопада 1992), стосується деяких біс-моно та біциклічних арильних та гетероарильних сполук як інгібіторів тирозинкінази, які є корисними в інгібуванні ненормальної

клітинної проліферації. Міжнародні патентні заявки WO96/16960 (опублікована 6 червня 1996), WO 96/09294 (опублікована 6 березня 1996), WO 97/30034 (опублікована 21 серпня 1997), WO 98/02434 (опублікована 22 січня 1998), WO 98/02437 (опублікована 22 січня 1998) та WO 98/02438 (опублікована 22 січня 1998), також стосуються заміщених біциклічних гетероароматичних похідних, таких як інгібітори тирозинкінази, які є прийнятними для тієї самої цілі. Інші патентні заявки, які стосуються протиракових сполук, представляють собою міжнародні патентні заявки WO00/44728 (опублікована 3 серпня 2000), EP 1029853A1 (опублікована 23 серпня 2000) та WO01/98277 (опублікованій 12 грудня 2001) всі з яких є включеними в даний документ у вигляді посилання у всій своїй повноті.

Інгібітори рецептора епідермального фактора росту (EGFR) можуть вводитись в комбінації зі сполукою за представленим винаходом. Такі інгібітори EGFR включають гефінитиб, ерлотиніб, ікотиніб, афатиніб та дакомітиніб. Інгібітори моноклонального антитіла EGFR, такі як цетуксимаб, також можуть комбінуватися зі сполукою за представленим винаходом.

Інгібітори c-Met можуть вводитись в комбінації зі сполукою за представленим винаходом. Такі інгібітори c-Met включають кр ізотиніб та ARQ-197. Інгібітори моноклонального антитіла c-Met, такі як METMab, також можуть комбінуватися зі сполукою за представленим винаходом.

Інгібітори програмувана загибель клітин 1 (PD-1) можуть вводитись в комбінації зі сполукою за представленим винаходом. Такі анти PD-1 імунно-онкологічні агенти включають анти-PD-1 моноклональні антитіла, ніволумаб та пембролізумаб.

Інші антипроліферативні агенти, які можуть використовуватися спільно зі сполуками, описаними в даному описі, включають інгібітори ферменту фарнезилпротеїнтрансферази та інгібітори рецепторної тирозинкінази PDGFR, включаючи сполуки, розкриті та заявлені в наступних заявках на патент Сполучених Штатів: 09/221946 (поданій 28 грудня 1998); 09/454058 (поданій 2 грудня 1999); 09/501163 (поданій 9 лютого 2000); 09/539930 (поданій 31 березня 2000); 09/202796 (поданій 22 травня 1997); 09/384339 (поданій 26 серпня 1999); та 09/383755 (поданій 26 серпня 1999); та сполуки, розкриті та заявлені в наступних попередніх заявках на патент Сполучених Штатів: 60/168207 (поданій 30 листопада 1999); 60/170119 (поданій 10 грудня 1999); 60/177718 (поданій 21 січня 2000); 60/168217 (поданій 30 листопада 1999), та 60/200834 (поданій 1 травня 2000). Кожна із зазначених вище заявок на патент та попередніх заявок на патент є включеною в даний документ у вигляді посилання у всій своїй повноті.

Сполука, описана в даному документі, також може використовуватися з іншими агентами, застосовуваними в лікуванні ненормального клітинного росту або раку, включаючи, але не обмежуючись цим, агенти, здатні посилювати протипухлинні імунні відповіді, такі як антитіла CTLA4 (цитотоксичний лімфоцитарний антиген 4), та інші агенти, здатні блокувати CTLA4; та антипроліферативні агенти, такі як інші інгібітори фарнезилпротеїнтрансферази, наприклад інгібітори фарнезилпротеїнтрансферази, описані в посиланнях, наведених в розділі "Передумови створення винаходу" вище. Специфічні антитіла CTLA4, які можуть бути використані в представлених варіантах здійснення включають ті, які описані в попередній заявці Сполучених Штатів 60/113,647 (поданій 23 грудня 1998), яка є включеною в даний документ у вигляді посилання у всій своїй повноті.

Сполуку, описану в даному документі, можуть застосовувати у вигляді самостійного способу терапії або може включати одну або більше інших протипухлинних речовин, наприклад, тих, які вибрані з, наприклад, інгібіторів мітозу, наприклад вінбластину; алкілюючих агентів, наприклад, цисплатину, оксаліплатину, карбоплатину та циклофосфаміду; антиметаболітів, наприклад 5-фторурацилу, капецитабину, цитозинарабінозиду та гідроксисечовини, або, наприклад, одного з переважних антиметаболітів, розкритих в Європейській заявці на патент No. 239362, такого як N-(5-[N-(3,4-дигідро-2-метил-4-оксохіназолін-6-ілметил)-N-метиламіно]-2-теніол)-L-глутамова кислота; інгібітори факторів росту; інгібіторів клітинного циклу; інтеркалюючих антибіотиків, наприклад адриаміцину та блеоміцину; ферментів, наприклад, інтерферону; та антигормонів, наприклад антиестрогенів, таких як Nolvadex (тамоксифен) або, наприклад, антиандрогенів, таких як Casodex (4'-ціано-3-(4-фторфенілсульфоніл)-2-гідрокси-2-метил-3'-(трифторметил)пропіоналід).

Сполуки, описані в даному документі, можуть використовуватися самостійно або в комбінації з одним або більше з різноманітності протиракових агентів або допоміжних засобів для догляду. Наприклад, сполуки, описані в даному документі, можуть використовуватися з цитотоксичними агентами, наприклад, одним або більше елементами, вибраними з групи, що складається з камптотецину, іринотекану HCl (Камптозар), едотекарину, СУ-11248, епірубіцину (Ellence), доцетакселу (Таксотер), паклітакселу, ритуксимабу (Ритуксан), бевацизумабу (Авастину), мезілату імаїнібу (Gleevac), ербітуксу, гефітинібу (Iressa), а також їх комбінації. Деякі варіанти здійснення також розглядають використання сполук, описаних в даному

документі, разом з гормональною терапією, наприклад, екземестаном, (Aromasin), лупроном, анастрозолом (Аримидекс), тамоксифену цитратом (Nolvadex), Trelstar та їх комбінацією. Крім того, деякі варіанти здійснення передбачають сполуку, описану в даному документі, самостійно або в комбінації з одним або більше допоміжних засобів для догляду, наприклад, продукту, вибраного з групи, яка складається з філграстиму (Neupogen), ондансетрону (Зофрану), фрагміну, Procrit, Aloxi, Emend, або їх комбінації. Таке комбіноване лікування може бути досягнуто шляхом одночасного, послідовного або роздільного введення індивідуальних компонентів лікування.

Сполуки, описані в даному документі, можуть використовуватися з протипухлинними агентами, алкілюючими агентами, антиметаболітами, антибіотиками, рослинних похідних протипухлинних агентів, похідних камптотецину, інгібіторів тирозинкінази, антитіл, інтерферонів, та/або модифікаторів біологічної відповіді. У зв'язку з цим, наступним є не обмежуючий перелік прикладів вторинних агентів, які можуть використовуватися зі сполуками, описаними в даному документі.

Алкілюючі агенти включають, але не обмежується цим, мустарген N-оксид, циклофосфамід, іфосфамід, мелфалан, бусульфан, мітобронітол, карбоквон, тіотепу, ранімустин, німустин, темозоломід, AMD-473, альтретамін, AP-5280, апазихон, бросталіцин, бендамустин, кармустин, естрамустин, фотемустин, глүфосфамід, іфосфамід, KW-2170, мафосфамід та мітолактол; координаційні платинові алкілюючі сполуки включають, але не обмежується цим, цисплатин, карбоплатин, ептаплатин, лобаплатин, недаплатин, оксалиплатин або сатрплатин.

Антиметаболіти включають, але не обмежується цим, метотрексат, 6-меркаптопурину рибозід, меркаптопурин, 5-фторурацил (5-ФУ) самостійно або в комбінації з лейковорином, тегафуром, UFT, доксифлуридином, кармофуром, цитарабіном, окфосфатом цитарабіну, еноцитабіном, S-1, гемцитабіном, флударабіном, 5-азацитидином, капецитабіном, кладрибіном, клофарабіном, децитабіном, ефлорнітином, етинілцитидином, цітозину рабінозідом, гідроксисечовиною, TS-1, мелфаланом, неларабіном, нолатрекседом, окфосфатом, динатрію преметрекседом, пентостатином, пелітрексолом, ралтитрекседом, триапіном, триметрексатом, відарабіном, вінкрістином, винорелбіном; або наприклад, одним з переважних антиметаболітів, описаних в Європейській заявці на патент No. 239362, таким як N-(5-[N-(3,4-дигідро-2-метил-4-оксохіназолін-6-ілметил)-N-метиламіно]-2-теніол)-L-глутамінова кислота.

Антибіотики включають, але не обмежується цим: акларубіцин, актиноміцин D, амрубіцин, аннаміцин, блеоміцин, даунорубіцин, доксорубіцин, елсамітруцин, епірубіцин, галарурубіцин, ідарубіцин, мітоміцин C, неморубіцин, неокарциностантин, пепломіцин, пірарубіцин, ребеккаміцин, стимуламер, стрептозоцин, вальрубіцин або зиностантин.

Агенти гормональної терапії, наприклад, екземестан (Aromasin), лупрон, анастрозол (Аримидекс), доксеркальциферол, фадрозол, форместан, антиестрогени, такі як тамоксифену цитрат (Nolvadex) та фулвестрант, трелстар, тореміфен, ралоксифен лазофоксифен, летрозол (Фемара), або антиандрогени, такі як бікалутамід, флутамід, мифепристон, нілутамід, Casodex® (4'-ціано-3-(4-фторфенілсульфоніл)-2-гідрокси-2-метил-3'-(трифторметил)пропіоналід) та їх комбінації.

Рослинного походження протипухлинні речовини включають, наприклад, ті, які вибрані з інгібіторів мітозу, наприклад винбластину, доцетакселу (Таксотер) та паклітакселу.

Інгібуючі агенти цитотоксичної топоізомерази включають один або більше агентів, вибраних з групи, яка складається з акларубіцину, амонафіду, белотекану, камптотецину, 10-гідроксикамптотецину, 9-амінокамптотецину, дифломотекану, іринотекану HCl (Камптозар), едотекарину, епірубіцину (Ellence), етопозиду, ексатекану, гіматекану, лутротекану, мітоксантрон, пірарубіцину, піксатрону, рубітекану, собузоксану, SN-38, тафлупозиду та топотекану, та їх комбінацій.

Імунологічні агенти включають інтерферони та численні інші посилюючі імунітет агенти. Інтерферони включають інтерферон альфа, інтерферон альфа-2а, інтерферон, альфа-2b, інтерферон бета, інтерферон гама-1а або інтерферон гама-n1. Інші агенти включають PF3512676, філграстим, лентинан, сизофілан, TheraCys, убенімекс, WF-10, алдеслейкін, алетмузумаб, BAV-002, дакарбазин, даклізумаб, денілейкін, гемтузумабу озогаміцин, ібритумомаб, імівімод, ленограстим, лентинан, вакцину проти меланома (Corixa), молграмостим, OncoVAX-CL, сарграмостим, тасонермін, теклейкін, тималазин, тозитумомаб, вірулизин, Z-100, епратузумаб, мітумомаб, ореговомаб, пемтумомаб, провенге.

Модифікатори біологічної відповіді представляють собою агенти, які модифікують захисні механізми живих організмів або біологічні відповіді, такі як виживання, ріст або диференціювання клітин тканини, щоб направити їх таким чином, щоб мати протипухлинну активність. Такі агенти включають хрестин, лентинан, сизофіран, піцибаніл або убенімекс.



Інші протипухлинні агенти включають алітретиноін, ампліген, атрасентан, бексаротен, бортезоміб, бозентан, кальцитріол, ексисулінд, финастерид, фотемустин, ібандронову кислоту, мілтефозин, мітоксантрон, L-аспарагіназу, прокарбазин, дакарбазин, гідроксикарбамід, пегаспаргазу, пентостатин, тазаротен, TLK-286, велкад, тарцеву або третіноін.

Інші антиангіогенні сполуки включають ацитретин, фенретинід, талідомід, золедронову кислоту, ангіостатин, аплідін, цилегтід, комбретастатин А-4, ендостатин, галофугінон, ребімастат, ремоваб, ревлімід, скваламін, україн та вітаксин.

Координаційні сполуки платини включають, але не обмежується цим, цисплатин, карбоплатин, недаплатин або оксалиплатин.

Похідні камптотецину включають, але не обмежується цим, камптотецин, 10-гідроксикамптотецин, 9-амінокамптотецин, іринотекан, SN-38, едотекарин та топотекан.

Інгібітори тирозинкінази включають, наприклад, Iressa та SU5416.

Антитіла включають, наприклад, герцептин, ербітукс, авастин та ритуксимаб.

Інтерферони включають, наприклад, інтерферон альфа, інтерферон альфа-2а, інтерферон, альфа-2b, інтерферон бета, інтерферон гама-1а та інтерферон гама-n1.

Модифікатори біологічної відповіді, включають агенти, які модифікують захисні механізми живих організмів або біологічні відповіді, такі як виживання, ріст або диференціювання клітин тканини, щоб направити їх таким чином, щоб мати протипухлинну активність. Такі агенти включають хрестин, лентинан, сизофіран, піцибаніл або убенімекс.

Інші протипухлинні агенти включають, наприклад, мітоксантрон, L-аспарагіназу, прокарбазин, дакарбазин, гідроксикарбамід, пентостатин та третіноін. Крім того, інгібітори R3K та RAS-орієнтовані способи лікування раку, можуть бути поєднаними зі сполуками, описаними в даному документі.

Деякі варіанти здійснення, крім того, стосуються фармацевтичної композиції яка містить сполуку формули (I), формули (II), формули (III) або формули (IV), або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, як визначено в даному документі раніше, в поєднанні з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

Наступні варіанти здійснення стосуються фармацевтичної композиції, яка містить суміш сполуки формули (I), формули (II), формули (III) або формули (IV), або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, як визначено в даному документі раніше, з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

Для зазначених вище терапевтичних застосувань доза, яка вводиться, буде, звичайно, варіювати в залежності від використовуваної сполуки, способу введення, необхідного лікування та зазначеного розладу. Добова доза сполуки формули (I), формули (II), формули (III) або формули (IV), або її фармацевтично прийнятної солі, може знаходитись в діапазоні від 1 мг до 1 г, переважно від 1 мг до 250 мг, більш переважно, від 10 мг до 100 мг.

Представлені варіанти здійснення також включають композиції з пролонгованим вивільненням.

Введення сполук, описаний в даному документі (далі "активна(і) сполука(и)") може бути здійснено будь-яким способом, який забезпечує доставку сполук до місця дії. Дані способи включають пероральні способи, інтрадуоденальні способи, парентеральну ін'єкцію (включаючи внутрішньовенну, підшкірну, внутрішньом'язову, внутрішньосудинну ін'єкцію або інфузію), місцеве та ректальне введення.

Активну сполуку можуть застосовувати у вигляді самостійної терапії або можуть включати одну або більше інших протипухлинних речовин, наприклад, ті, які вибрані з, наприклад, інгібіторів мітозу, наприклад вінбластину; алкілюючих агентів, наприклад, цисплатину, оксалиплатину, карбоплатину та циклофосфаміду; антиметаболітів, наприклад 5-фторурацилу, цитозинарабінозиду та гідроксисечовини, або, наприклад, одного з переважних антиметаболітів, розкритих в Європейській заявці на патент No. 239362, такого як N-(5-[N-(3,4-дигідро-2-метил-4-оксохіназолін-6-ілметил)-N-метиламіно]-2-теноїл)-L-глутамова кислота; інгібіторів факторів росту; інгібіторів клітинного циклу; інтеркалюючих антибіотиків, наприклад адриаміцину та блеомицину; ферментів, наприклад, інтерферону; та антигормонів, наприклад антиестрогенів, таких як Nolvadex (тамоксифен) або, наприклад, антиандрогенів, таких як Casodex (4'-ціано-3-(4-фторфенілсульфоніл)-2-гідрокси-2-метил-3'-(трифторметил)пропіонанілід). Такі комбіновані лікування можуть бути досягнуті шляхом одночасного, послідовного або роздільного введення індивідуальних компонентів лікування.

Фармацевтична композиція може, наприклад, бути у формі, прийнятній для перорального введення у вигляді таблетки, капсули, пігулки, порошку, препаратів з уповільненим вивільненням, розчину, суспензії, для парентерального введення у вигляді стерильного розчину, суспензії або емульсії, для місцевого введення у вигляді мазі або крему, або для

ректального введення у вигляді супозиторію. Фармацевтична композиція може бути в стандартних лікарських формах, придатних для одноразового введення точних доз. Фармацевтична композиція буде включати загальноприйнятий фармацевтичний носій або ексципієнт та сполуку, описану в даному документі, у вигляді активного інгредієнта. Крім того, вона може включати інші медичні або фармацевтичні агенти, носії, ад'юванти, тощо.

Ілюстративні форми для парентерального введення включають розчини або суспензії активних сполук в стерильних водних розчинах, наприклад, водних розчинах пропіленгліколю або глюкози. Такі лікарські форми можуть бути прийнятними буферними, якщо є необхідність.

Відповідні фармацевтичні носії включають інертні розріджувачі або наповнювачі, воду та різні органічні розчинники. Фармацевтичні композиції можуть, якщо є необхідність, містити додаткові інгредієнти, такі як ароматизатори, зв'язуючі речовини, ексципієнти, тощо. Таким чином, для перорального введення таблетки, які містять різні ексципієнти, такі як лимонна кислота, можуть використовуватися разом з різними розпушувачами, такими як крохмаль, альгінова кислота та деякі комплексні силікати, та зі зв'язуючими агентами, такими як сахароза, желатин та аравійська камедь. Крім того, змащувальні агенти, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію та тальк, часто є потрібними в цілях таблетування. Тверді композиції подібного типу можуть також використовуватися в м'яких та твердих наповнених желатинових капсулах. Переважні матеріали для цього включають лактозу або молочний цукор та поліетиленгліколи з високою молекулярною масою. Коли водні суспензії або еліксири є потрібними для перорального введення, активна сполука в них може бути поєднана з різними підсолоджувачами або ароматизуючими агентами, забарвлюючими речовинами або барвниками та, якщо є необхідність, емульгуючими агентами або суспендуючими агентами, разом з розріджувачами, такими як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин, або їх комбінаціями.

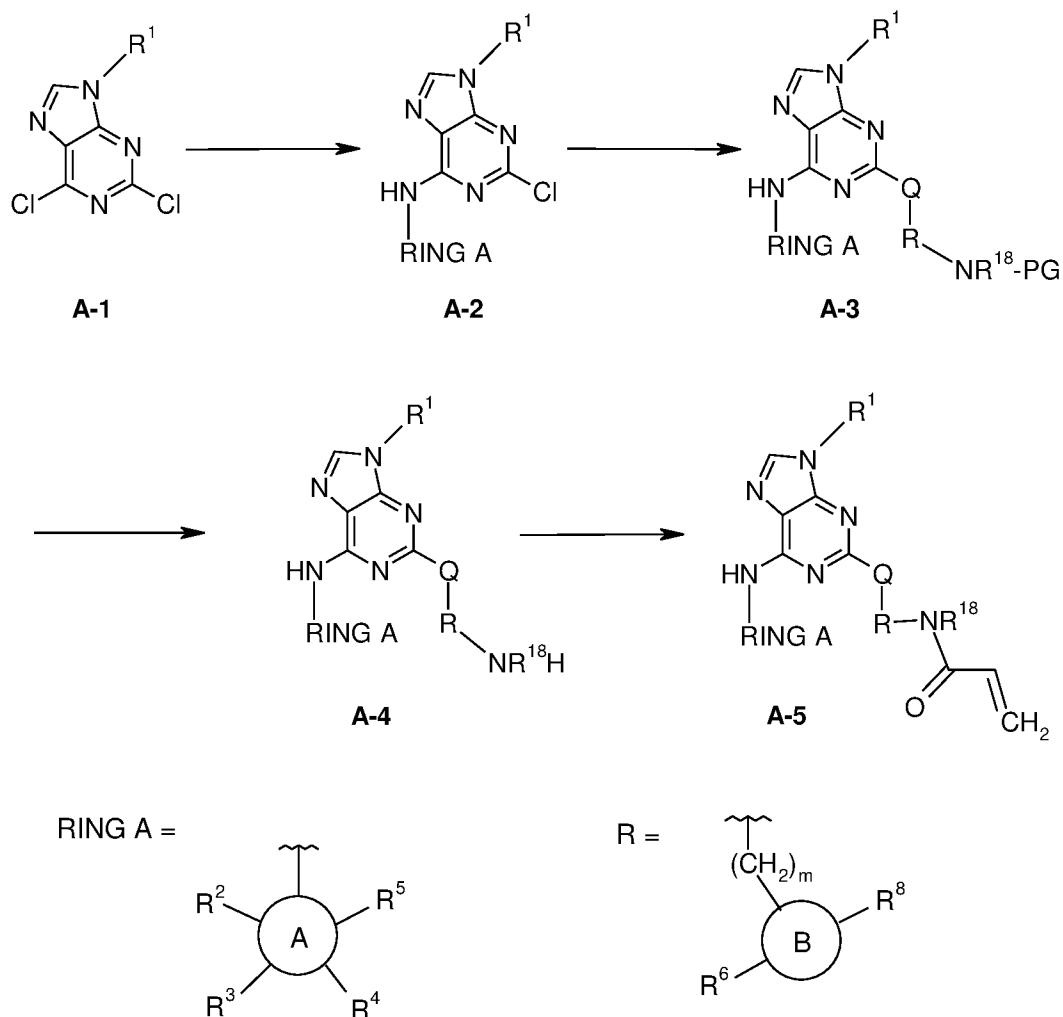
Приклади та отримання представлені нижче, додатково ілюструють та служать прикладами сполук, описаних в даному документі, та способів отримання таких сполук. Обсяг варіантів здійснення, описаних в даному документі, не обмежуються будь-яким чином наступними прикладами та отриманнями. В наступних прикладах, молекули з одним хіральним центром, якщо не вказано інше, існують у вигляді рацемічної суміші. Молекули з двома або більше хіральною центрами, якщо не вказано інше, існують у вигляді рацемічної суміші діастереомерів. Окремі енантіомери/діастереомери можуть бути отримані за способами, відомими кваліфікованим фахівцям в даній галузі з рівня техніки.

В наведених прикладах сольові форми за необхідності виділяли як наслідок додавання рухомої фази підчас ВЕРХ при хроматографічної очистці. У цих випадках, солі, такі як форміат, трифтороацетат та ацетат виділяли та досліджували без подальшої обробки. Слід брати до уваги, що кваліфікований фахівець в даній галузі зможе отримати вільну основу використовуючи стандартну методологію (наприклад, з використанням іонообмінних колонок, або виконуючи прості основні екстракції з використанням м'якої водної основи).

Загалом, сполуки, описані в даному документі можуть отримувати за способами, відомими в хімічній галузі, зокрема, в світлі даного опису, який міститься в даному документі. Деякі способи виробництва сполук, описаних в даному документі, є передбаченими як додаткові ознаки варіантів здійснення, та є проілюстрованими в схемах реакцій, наведених нижче, та в експериментальній частині.

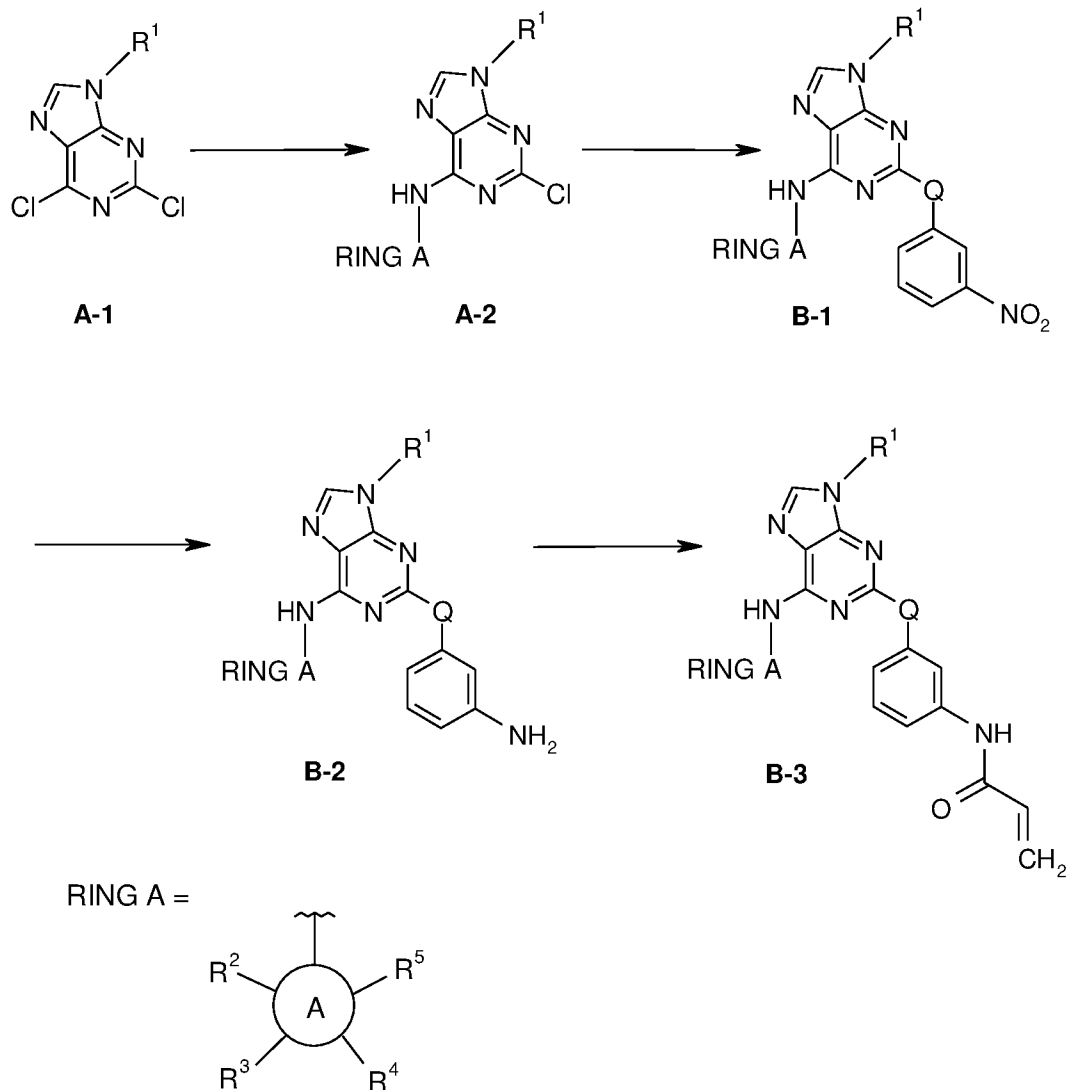
Якщо не вказано інакше, змінні в схемах А-F мають ті ж значення, як визначено в даному описі.

Схема А:



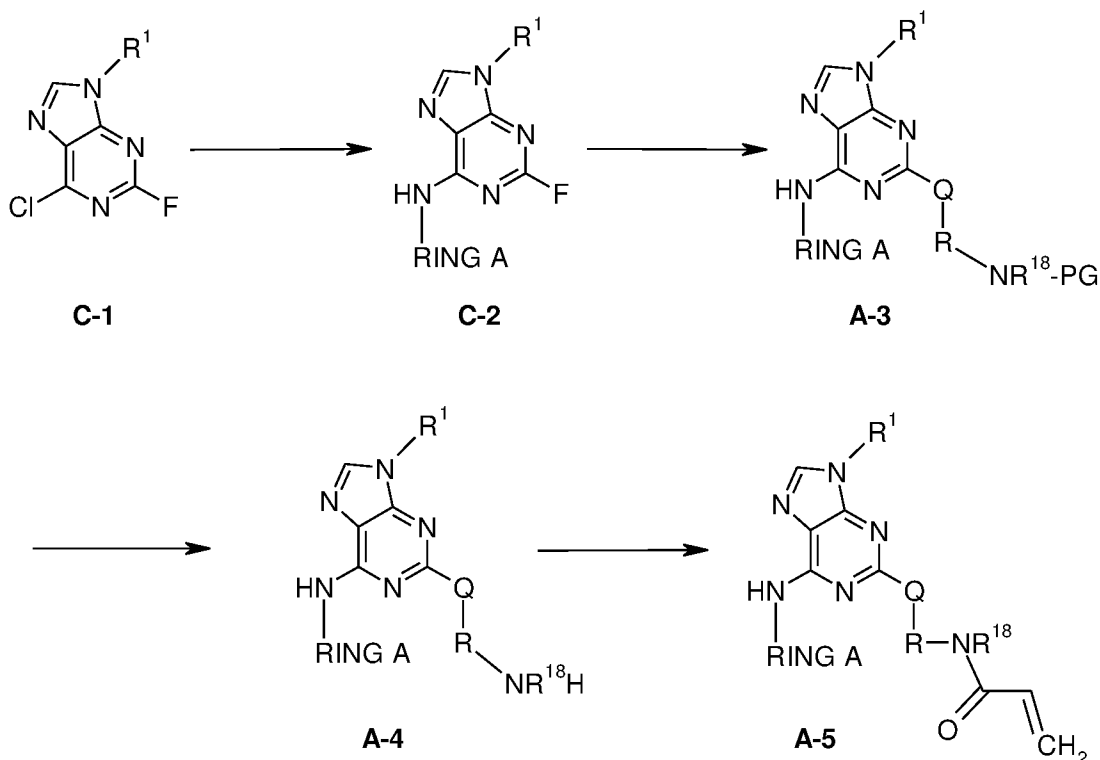
Як проілюстровано на Схемі А, 2,6-дихлор-9Н-пуринову похідну А-1 піддають нуклеофільному ароматичному заміщенню, яке є визначеним як заміщення реакційноздатного ароматичного галогеніду на нуклеофіл, та, як правило, в даному документі називають як  $S_NAr$  реакції.  $S_NAr$  реакції є або опосередкованими кислотою, такі як обробка відповідним аміногетероциклом в присутності прийнятної кислоти, такої як ТФО або НСІ, сіллю аміногетероциклу, в прийнятному розчиннику, такому як іPrOH, або опосередкованими основою, такі як обробка відповідним аміногетероциклом в присутності прийнятної основи, такої як ДІПЕА, в прийнятному розчиннику, такому як nBuOH, отримуючи 2-хлорпурин А-2. Наступне заміщення хлору, застосовуючи паладій опосередковану методику, або обробка в  $S_NAr$  умовах дає заміщений пурин А-3. Зняття захисту (видалення захисної групи) в стандартних умовах, відомих в даній галузі з рівня техніки, дає А-4. Ацилювання або ацилхлоридом або спосіб амідного сполучення з відповідною кислотою дає А-5.

Схема В:

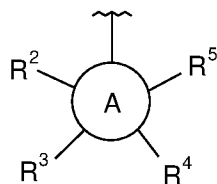


Як проілюстровано на Схемі В, 2,6-дихлор-9H-пуринову похідну А-1 піддають  $S_NAr$  реакціям.  $S_NAr$  реакції є або опосередкованими кислотою, такі як обробка відповідним аміногетероциклом в присутності прийнятної кислоти, такої як ТФО або HCl, сіллю аміногетероциклу, в прийнятному розчиннику, такому як iPrOH, або опосередкованими основою, такі як обробка відповідним аміногетероциклом в присутності прийнятної основи, такої як ДІПЕА, в прийнятному розчиннику, такому як nBuOH, отримуючи 2-хлорпурин А-2. Наступне заміщення хлору аніліном, застосовуючи паладій опосередковану методику, або феноксидом (утворюється з використанням прийнятної основи, такої як гідрид натрію в ТГФ) дає заміщений пурин В-1. Нітровідновлення в стандартних умовах, відомих в даній галузі з рівня техніки, дає В-2. Ацилювання або ацилхлоридом або за способом амідного сполучення з відповідною кислотою дає В-3.

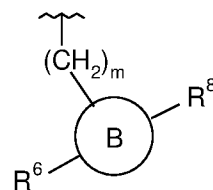
Схема С:



RING A =

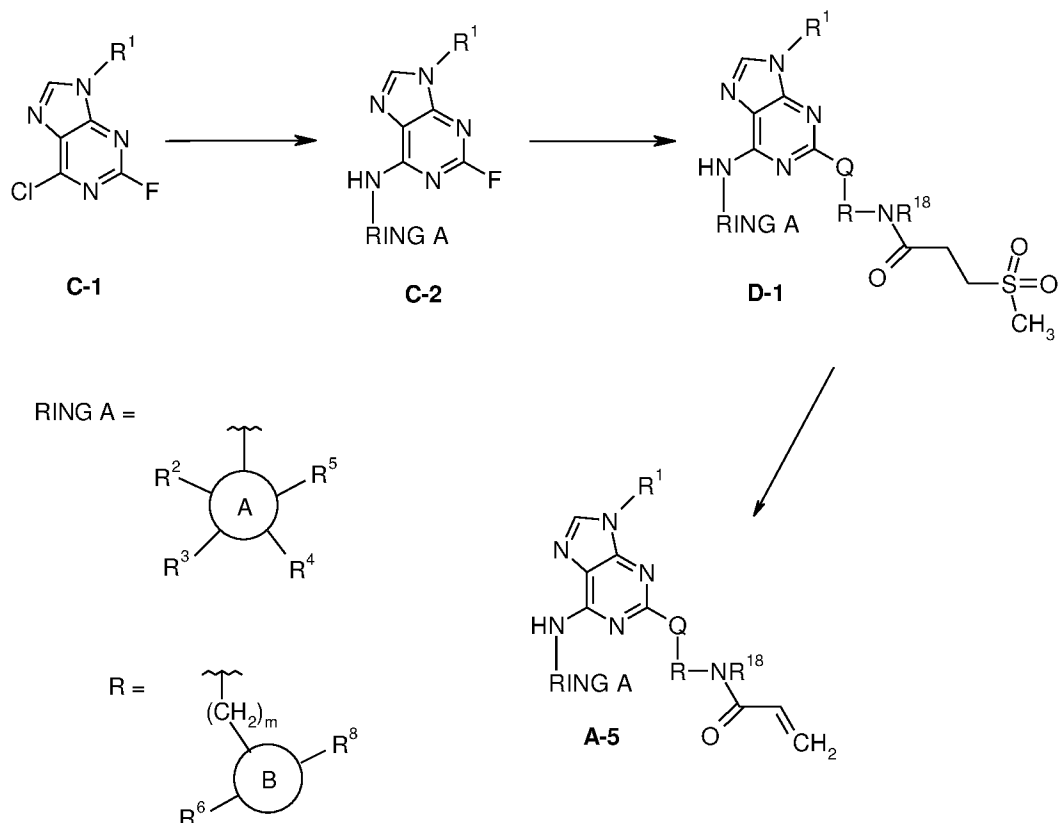


R =



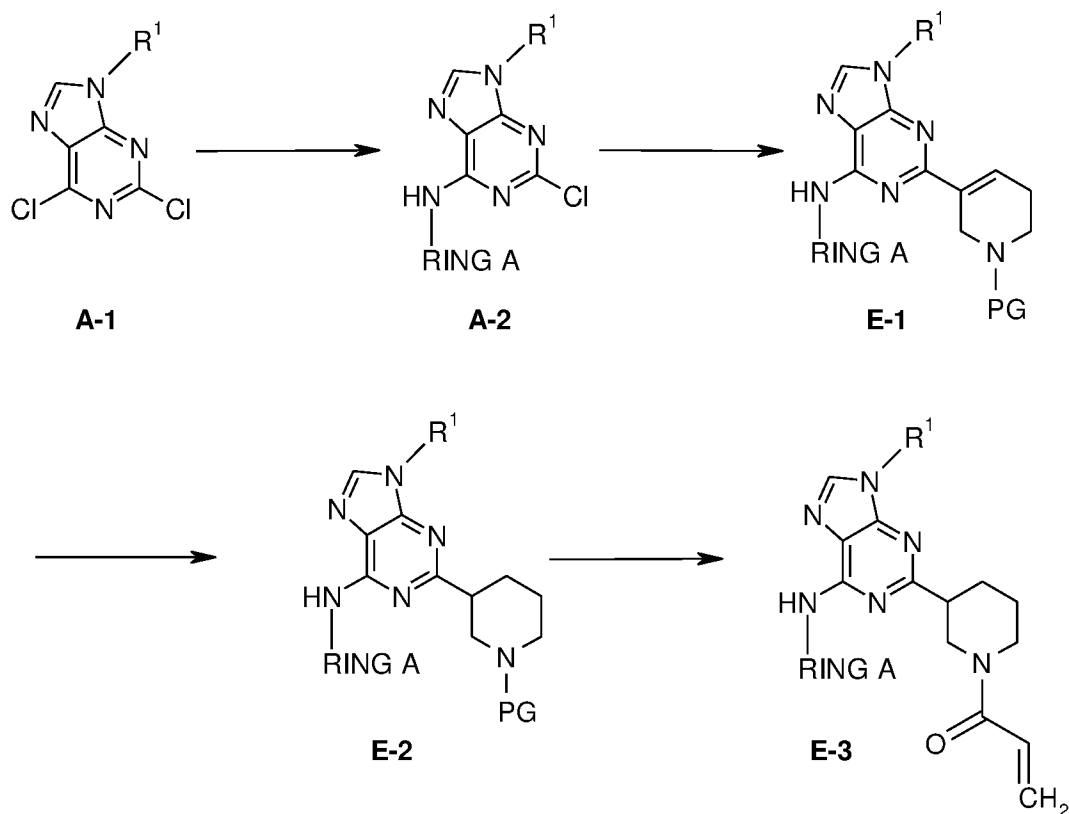
Як проілюстровано на Схемі С, 2-фтор-6-хлор-9Н-пуринову похідну C-1 піддають S<sub>N</sub>Ar реакціям. S<sub>N</sub>Ar реакції є або опосередкованими кислотою, такі як обробка відповідним аміногетероциклом в присутності прийнятної кислоти, такої як ТФО або НСІ, сіллю аміногетероциклу, в прийнятному розчиннику, такому як іPrOH, або опосередкованими основою, такі як обробка відповідним аміногетероциклом в присутності прийнятної основи, такої як ДІПЕА, в прийнятному розчиннику, такому як nBuOH, дає 2-фторпурин C-2. Наступна обробка в S<sub>N</sub>Ar умовах дає заміщений пурин A-3. Зняття захисту (видалення захисної групи) в стандартних умовах, відомих в даній галузі з рівня техніки, дає A-4. Ацилювання або ацилхлоридом або спосіб амідного сполучення з відповідною кислота дає A-5.

Схема D:

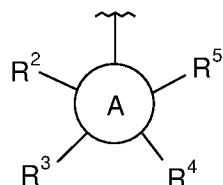


Як проілюстровано на Схемі д, 2-фтор-6-хлор-9Н-пуринову похідну C-1 піддають  $S_NAr$  реакціям.  $S_NAr$  реакції є або опосередкованими кислотою, такі як обробка відповідним аміногетероциклом в присутності прийнятної кислоти, такої як ТФО або HCl, сіллю аміногетероциклу, в прийнятному розчиннику, такому як iPrOH, або опосередкованими основою, такі як обробка відповідним аміногетероциклом в присутності прийнятної основи, такої як ДІПЕА, в прийнятному розчиннику, такому як nBuOH, отримуючи 2-фторпурин C-2. Подальше  $S_NAr$  із захищеним акриламідом у вигляді сульфону дає заміщений пурин D-1. Альтернативно, кільце А з C-2 містить захищений амін або спирт, з яких знімають захист в стандартних умовах, відомих в даній галузі з рівня техніки, та, в деяких випадках, можуть бути модифікованими шляхом алкілування або відновного амінування перед другою стадією  $S_NAr$ . Обробка прийнятною основою, такою як калію трет-бутоксид в результаті призводить до видалення сульфону, що дає A-5.

Схема Е:

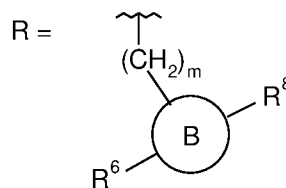
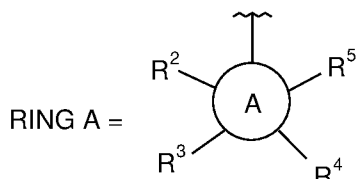
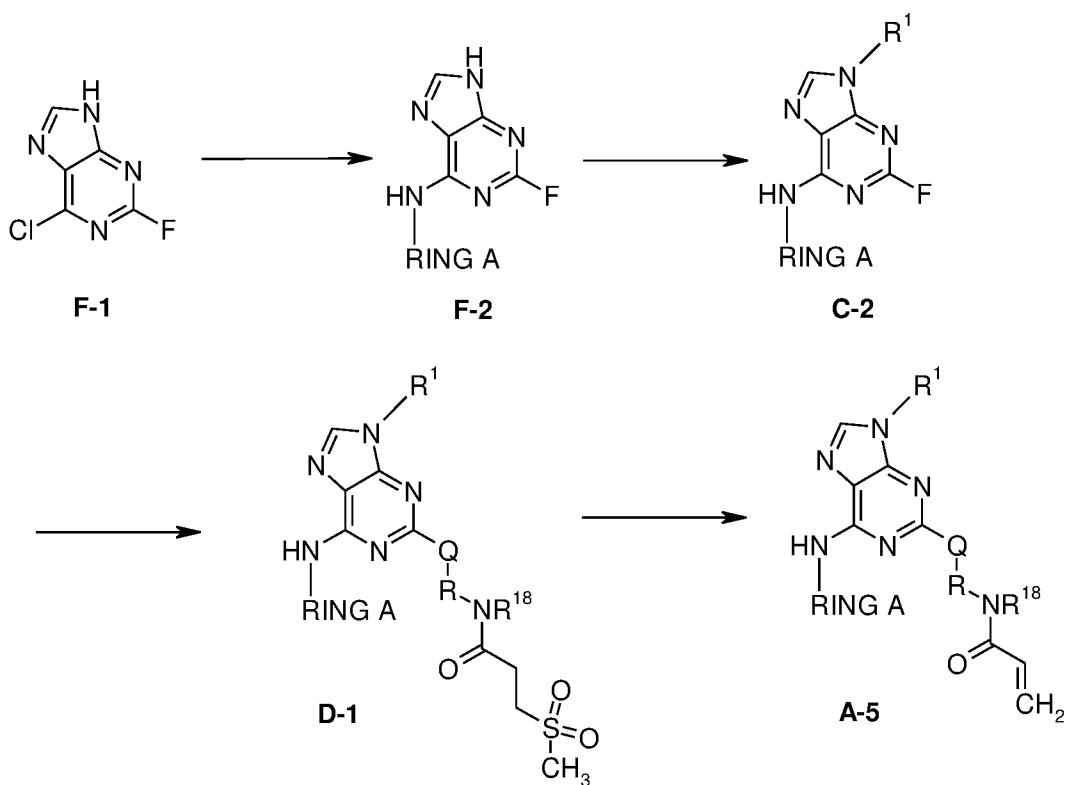


RING A =



Як проілюстровано на Схемі E, 2,6-дихлор-9H-пуринову похідну A-1 піддають S<sub>N</sub>Ar реакціям. S<sub>N</sub>Ar реакції є або опосередкованими кислотою, такі як обробка відповідним аміногетероциклом в присутності прийнятної кислоти, такої як ТФО або HCl, сіллю аміногетероциклу, в прийнятному розчиннику, такому як iPrOH, або опосередкованими основою, такі як обробка відповідним аміногетероциклом в присутності прийнятної основи, такої як ДІПЕА, в прийнятному розчиннику, такому як nBuOH, отримуючи 2-фторпурин A-2. Наступне заміщення хлору, застосовуючи паладій опосередковану методику, таку як взаємодія з відповідним бороновим складним ефіром або кислотою, дає заміщений пурин E-1. Відновлення проміжної сполуки, застосовуючи стандартні умови, відомі в даній галузі з рівня техніки, дає карбоцикл E-2, з наступним зняттям захисту (видалення захисної групи) в стандартних умовах, відомих в даній галузі з рівня техніки, та ацилювання або ацилхлоридом або за способом амідного сполучення з відповідною кислотою, отримуючи E-3.

Схема F:

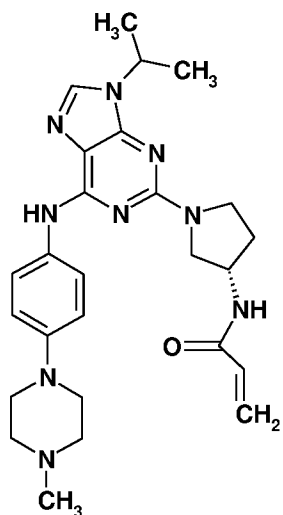


Як проілюстровано на Схемі F, 6-хлор-2-фтор-9H-пурін F-1 піддають  $S_NAr$  реакції.  $S_NAr$  реакції є або опосередкованими кислотою, такі як обробка відповідним аміногетероциклом в присутності прийнятної кислоти, такої як ТФО або HCl, сіллю аміногетероциклу, в прийнятному розчиннику, такому як iPrOH, або опосередкованими основою, такі як обробка відповідним аміногетероциклом в присутності прийнятної основи, такої як ДІПЕА, в прийнятному розчиннику, такому як nBuOH, отримуючи 2-фторпуринову похідну F-2. Алкілування пуринового ядра або алкілгалогенідом або діалкілсульфатом дає C-2. Подальше  $S_NAr$  із захищеним акриламідом у вигляді сульфону дає заміщений пурін D-1. Альтернативно, кільце A з C-2 містить захищений амін або спирт, з яких знімають захист в стандартних умовах, відомих в даній галузі з рівня техніки, та, в деяких випадках, можуть бути модифікованими шляхом алкілування або відновного амінування перед другою стадією  $S_NAr$ . Обробка прийнятною основою, такою як калію трет-бутоксид в результаті призводить до видалення сульфону, що дає A-5.

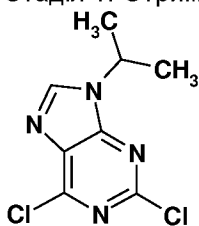
Приклади

Приклад 1 (Схема A): Отримання (S)-N-(1-(9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурін-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід





Стадія 1: Отримання 2,6-дихлор-9-ізопропіл-9Н-пурину

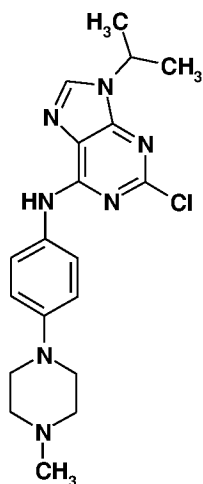


У 500 мл круглодонну колбу завантажували 2,6-дихлор-9Н-пурін (1,89 г, 10 ммоль), ізопропанол (3,1 мл, 40 ммоль, 4 мол. екв.), ТГФ (150 мл), та трифенілфосфін (полістирол-зв'язаний, ~3 ммоль/г, 6,7 г, або приблизно 20 ммоль завантажують) та отриману в результаті суміш перемішували та охолоджували на водяній бані в атмосфері азоту. Розчин DBAD (4,85 г, 20 ммоль) в ТГФ (50 мл) додавали по краплям за допомогою крапельної воронки протягом 30 хв., та отриману в результаті реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 20 год. Смолу видаляли фільтруванням та добре промивали етилацетатом. Об'єднані фільтрати випаровували, отримуючи світло-жовту тверду речовину, яку чистили застосовуючи флеш колоночну хроматографію (завантажували сухий, застосовуючи систему діоксид кремнію/ДХМ) з градієнтом 0 – 50 % етилацетату в гептанах, отримуючи:

1. Названий продукт: 2,6-дихлор-9-ізопропіл-9Н-пурін (2,81 г, який містив DBAD спів-продукт, 0,9 мол. екв. як визначено за  $^1\text{H}$  ЯМР).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.ч. 8,86 (с, 1 Н) 4,71-4,94 (м, 1 Н) 1,55 (д,  $J=6,85$  Гц, 6 Н) з 1,39 (с, 16 Н для DBAD спів-продукту).  $m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_4$  231,1 (M+H) $^+$  з Cl ізотопним типом.

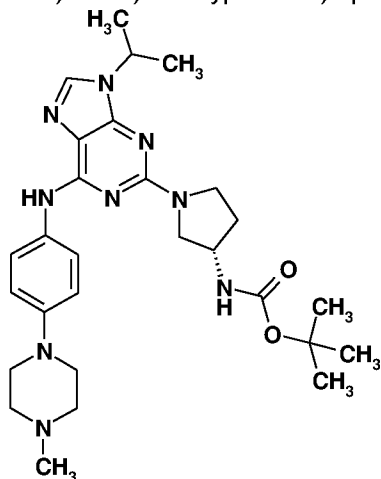
2. Інший основний регіоізомер: 2,6-дихлор-7-ізопропіл-7Н-пурін (229 мг, 10 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.ч. 9,06 (с, 1 Н) 5,13 (дт,  $J=13,36$ , 6,71 Гц, 1 Н) 1,59 (д,  $J=6,72$  Гц, 6 Н).  $m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_4$  231,1 (M+H) $^+$  з Cl ізотопним типом.

Стадія 2: Отримання 2-хлор-9-ізопропіл-N-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)-9Н-пурін-6-аміну



До реакційної ємності додавали 2,6-дихлор-9-ізопропіл-9H-пурин (який містить 6,3 ммоль), 4-(4-метилпіперазин-1-іл)анілін (1,2 г, 6,3 ммоль), ізопропанол (32 мл, 0,2 М), та ТФО (1 мл, 13 ммоль). Реакційну ємність закривали, перемішували та нагрівали при 78 °С (температура блоку) протягом 20 год. Леткі речовини видаляли, отримуючи темний залишок. Додавали нас. водн. розчин  $\text{NaHCO}_3$  (40 мл). Темна смолиста тверда речовина випадала в осад. Етилацетат (2 × 120 мл) та ДХМ (2 × 80 мл) використовували, щоб екстрагувати продукт. Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випаровували, отримуючи темний залишок, який чистили на діоксиді кремнію з градієнтом від 100 % етилацетату до 10 % аміаку (7 N в метанолі) - 90 % етилацетату, отримуючи названий продукт у вигляді світло-жовтої твердої речовини (2,1 г, 86 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.ч. 10,04 (с, 1 H) 8,38 (с, 1 H) 7,61 (д,  $J=8,56$  Гц, 2 H) 6,93 (д,  $J=8,93$  Гц, 2 H) 4,71 (дт,  $J=13,39, 6,63$  Гц, 1 H) 3,10 (ш с, 4 H) 2,45 (м,  $J=4,16$  Гц, 4 H) 2,22 (с, 3 H) 1,52 (д,  $J=6,72$  Гц, 6 H).  $m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClN}_7$  386,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> з Cl ізотопним типом. Регіохімія продукту також була підтверджена низькомолекулярною рентгенівською кристалографією.

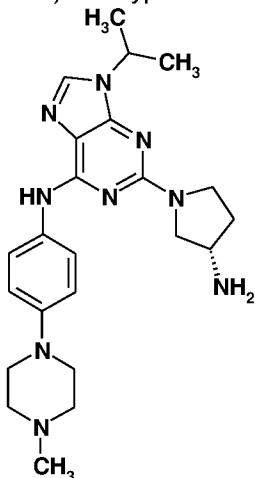
Стадія 3: Отримання (S)-трет-бутил (1-(9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідін-3-іл)карбамату



Суміш 2-хлор-9-ізопропіл-N-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)-9H-пурин-6-аміну (2,32 г, 6 ммоль), трет-бутилового складного ефіру (S)-піролідін-3-іл-карбамінової кислоти (1,45 г, 7,8 ммоль, 1,3 мол. екв.), та  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (7,82 г, 24 ммоль, 4 мол. екв.) в трет-пентилловому спирті (60 мл, 0,1 М) дегазували, застосовуючи азот. Додавали хлор(ди-2-норборнілфосфіно)(2-диметиламінометилфероцен-1-іл)паладію(II) (CAS # 614753-51-4, 375 мг, 0,6 ммоль, 0,1 мол. екв.), та суміш дегазували протягом 1 додаткової хвилини. Ємність закривали, перемішували та нагрівали при 100 °С (температура блоку) протягом 20 год. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли водою (25 мл) та етилацетатом (150 мл), та органічний шар відокремлювали. Водний шар екстрагували додатковим етилацетатом (50 мл), та об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випаровували, отримуючи залишок, який чистили, застосовуючи флеш хроматографію на діоксиді кремнію з градієнтом від 50 % гептан-50 % етилацетат до 100 % етилацетату та потім до 10 % аміаку (7 N в метанолі)-90 % етилацетату, отримуючи названий продукт у вигляді світло-жовтої твердої речовини (3,20 г, 99 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}$

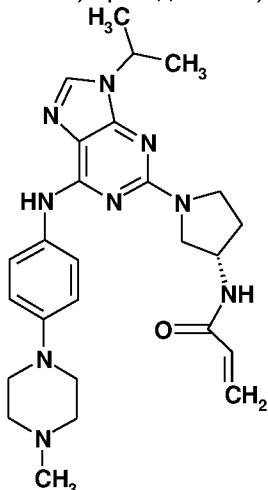
d6)  $\delta$  м.ч. 9,14 (с, 1 H) 7,90 (с, 1 H) 7,85 (д,  $J=9,05$  Гц, 2 H) 7,14 (д,  $J=5,01$  Гц, 1H) 6,87 (д,  $J=9,17$  Гц, 2 H) 4,61 (квін,  $J=6,72$  Гц, 1 H) 4,05-4,27 (м, 2 H) 3,60-3,80 (м, 2 H) 3,50 (дт,  $J=10,55$ , 7,08 Гц, 1 H) 3,35 (дд,  $J=10,82$ , 4,83 Гц, 1 H) 3,02-3,11 (м, 4 H) 2,40-2,48 (м, 4 H) 2,22 (с, 3 H) 1,79-1,92 (м, 1 H) 1,50 (д,  $J=6,85$  Гц, 6 H) 1,40 (с, 9 H).  $m/z$  (APCI+) для  $C_{28}H_{41}N_9O_2$  536,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 4: Отримання (S)-2-(3-амінопіролідін-1-іл)-9-ізопропіл-N-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)-9H-пурин-6-аміну



До розчину (S)-трет-бутил (1-(9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідін-3-іл)карбамату (1,40 г, 2,61 ммоль) в ДХМ (30 мл) додавали ТФО (2,11 мл, 21 ммоль). Реакційну ємність закривали та перемішували протягом 3 годин. Леткі речовини потім видаляли та додавали метанол (50 мл) та водний LiOH (2 М, 20 мл), та суміш перемішували протягом 16 год. Леткі речовини видаляли, отримуючи білий твердий залишок. Додавали воду (30 мл) та суміш піддавали дії ультразвуку, отримуючи білу суспензію. Тверду речовину збирали фільтруванням та сушили, отримуючи названий продукт у вигляді білої твердої речовини (1,26 г, 111 % вихід, ~90 % чистота). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.ч. 9,10 (ш с, 1 H) 7,76-7,94 (м, 3 H) 6,87 (д,  $J=8,80$  Гц, 2 H) 4,60 (дт,  $J=13,33$ , 6,66 Гц, 1 H) 3,58-3,72 (м, 2 H) 3,51 (дд,  $J=10,64$ , 5,99 Гц, 2 H) 3,06 (ш с, 4 H) 2,45 (ш с, 4 H) 2,22 (с, 3 H) 1,95-2,10 (м, 2 H) 1,58-1,73 (м, 3 H) 1,50 (д,  $J=6,72$  Гц, 6 H).  $m/z$  (APCI+) для  $C_{23}H_{33}N_9$  436,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 5: Отримання (S)-N-(1-(9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідін-3-іл)акриламід



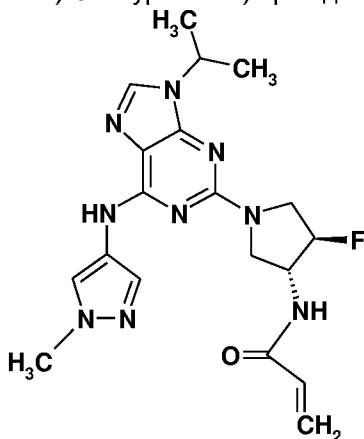
(S)-2-(3-Амінопіролідін-1-іл)-9-ізопропіл-N-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)-9H-пурин-6-амін (315 мг, 0,7 ммоль) розчиняли в ДХМ:трет-пентиловому спирті (15 мл:1,5 мл), та додавали нас. водн. розчин  $NaHCO_3$  (6 мл) однією порцією. Двофазну суміш інтенсивно перемішували, та однією порцією додавали акрилоїлхлорид (90 мкл, 1,1 ммоль, 1,5 мол. екв.), та отриману в результаті суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли ДХМ (30 мл), та органічний шар відокремлювали, та продукт екстрагували додатковим ДХМ:трет-пентиловий спирт (9:1, 30 мл). Об'єднані органічні шари сушили над  $Na_2SO_4$  та випаровували, отримуючи залишок, який чистили, застосовуючи флеш хроматографію на діоксиді кремнію з градієнтом від 100 % етилацетату до 100 % етанолу,

отримуючи сирий продукт чистотою ~90 %. Даний сирий продукт розтирали з сумішшю етилацетат:гептан (4:1, 15 мл). Отриману в результаті білу тверду речовину збирали фільтруванням, промивали сумішшю етилацетат:гептан (4:1, 10 мл) та сушили, отримуючи названий продукт у вигляді білої твердої речовини (118 мг, 33 % вихід, ~ 95 % чистота).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.ч. 9,16 (с, 1 H) 8,36 (д,  $J=6,72$  Гц, 1 H) 7,91 (с, 1 H) 7,85 (д,  $J=8,80$  Гц, 2 H) 6,87 (д,  $J=8,93$  Гц, 2 H) 6,18-6,34 (м, 1 H) 6,03-6,15 (м, 1 H) 5,59 (дд,  $J=9,96, 2,02$  Гц, 1 H) 4,62 (дт,  $J=13,33, 6,54$  Гц, 1 H) 4,43 (д,  $J=5,14$  Гц, 1 H) 3,71-3,87 (м, 1 H) 3,63 (дт,  $J=12,62, 6,46$  Гц, 2 H) 3,43 (дд,  $J=11,25, 3,30$  Гц, 1 H) 3,07 (м,  $J=4,65$  Гц, 4 H) 2,45 (м,  $J=4,40$  Гц, 4 H) 2,22 (с, 4 H) 1,89 (дд,  $J=11,37, 5,87$  Гц, 1 H) 1,51 (д,  $J=6,72$  Гц, 6 H).  $m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_9\text{O}$  490,2 (M+H) $^+$ .

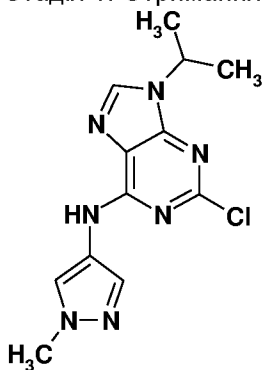
Альтернативне отримання (S)-N-(1-(9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід

(S)-2-(3-Амінопіролідин-1-іл)-9-ізопропіл-N-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)-9H-пурин-6-амін (436 мг, 1 ммоль) суспендували в ДМФ (3,3 мл). Додавали ДІПЕА (0,53 мл, 3 ммоль, 3 мол. екв.) та акрилову кислоту (73 мкл, 1,05 ммоль, 1,05 мол. екв.), отримуючи суспензію. Пропілфосфоновий ангідрид (CAS 68957-94-8, 50 % в ДМФ, 0,7 мл, 1,2 ммоль, 1,2 мол. екв.) додавали однією порцією. Реакційну суміш трохи нагрівали, отримуючи розчин. Через 15 хв., додавали водний розчин  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1 М, 2 мл, 2 ммоль) та перемішували протягом 30 хв. Додавали воду (10 мл) та етилацетат (50 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали водою (3  $\times$  10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випаровували, отримуючи світло-жовту піноподібну тверду речовину, яку чистили, застосовуючи SFC (колонка ZymorSpher HADP 150  $\times$  21,2 мм внутрішній діаметр, 5 мкм частинки. Модифікатор: етанол. Градієнт 21 % (утримання 2 хв.) до 24 % (утримання 1 хв.) при 1,5 % на хв. Швидкість потоку (58 мл/хв.), отримуючи названий продукт (167 мг, 34 % вихід, >95 % чистота).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.ч. 9,17 (с, 1 H) 8,36 (д,  $J=6,85$  Гц, 1 H) 7,91 (с, 1 H) 7,85 (д,  $J=9,05$  Гц, 2 H) 6,87 (д,  $J=9,05$  Гц, 2 H) 6,19-6,32 (м, 1 H) 6,05-6,16 (м, 1 H) 5,59 (дд,  $J=10,09, 2,38$  Гц, 1 H) 4,62 (квін,  $J=6,72$  Гц, 1 H) 4,34-4,48 (м, 1 H) 3,76 (дд,  $J=11,31, 6,30$  Гц, 1 H) 3,54-3,70 (м, 2 H) 3,43 (дд,  $J=11,19, 3,85$  Гц, 1 H) 2,93-3,14 (м, 4 H) 2,39-2,47 (м, 4 H) 2,22 (с, 3 H) 2,12-2,20 (м, 1 H) 1,83-1,95 (м, 1 H) 1,51 (д,  $J=6,72$  Гц, 6 H).  $m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_9\text{O}$  490,4 (M+H) $^+$ .

Приклад 2 (Схема А): Отримання N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід



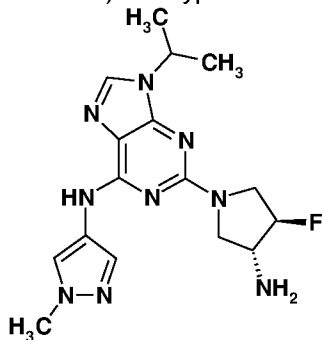
Стадія 1: Отримання 2-хлор-9-ізопропіл-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-9H-пурин-6-аміну



2,6-Дихлор-9-ізопропіл-9H-пурин (1,16 г, 5 ммоль), що отримували на стадії 1 з Прикладу 1, змішували з 4-аміно-1-метилпіразолом (1,02 г, 10 ммоль) та ДІПЕА (1,74 мл, 10 ммоль) в  $n\text{BuOH}$  (33 мл) та перемішували, та нагрівали при 100  $^\circ\text{C}$  (температура блоку) протягом 1 год.

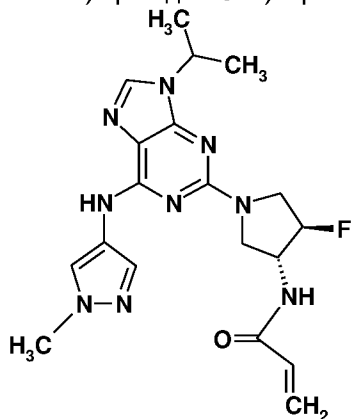
Реакційну суміш охолоджували, та леткі речовини видаляли в вакуумі, отримуючи темний залишок. Додавали етилацетат (120 мл), та суміш промивали нас. водн. розчином  $\text{NaHCO}_3$  (3 × 30 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випаровували, отримуючи темний залишок. Даний залишок розчиняли в етилацетаті, пропускали через тонкий шар силікагелю, та елюювали сумішшю 90 % етилацетат-10 % аміак (7 N в метанолі). Елюент випаровували, отримуючи названу сполуку у вигляді темної твердої речовини (1,43 г, 98 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) δ м.ч. 10,41 (ш с, 1 H) 8,38 (с, 1 H) 8,00 (с, 1 H) 7,68 (с, 1 H) 4,71 (квін,  $J=6,72$  Гц, 1 H) 3,84 (с, 3 H) 1,52 (д,  $J=6,72$  Гц, 6 H).  $m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClN}_7$  292,1 з Cl ізотопним типом  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

Стадія 2: Отримання 2-((транс)-3-аміно-4-фторпіролідін-1-іл)-9-ізопропіл-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-9H-пурін-6-аміну



До розчину 2-хлор-9-ізопропіл-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-9H-пурін-6-аміну (292 мг, 1,00 ммоль) та бензилу [(3,4-транс)-4-фторпіролідін-3-іл]карбамату (357 мг, 1,5 ммоль) в трет-пентанолі (10 мл) додавали  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,32 г, 4 ммоль). Реакційну суміш дегазували, застосовуючи азот протягом 2 хв. та потім додавали каталізатор хлор(ди-2-норборнілфосфіно)(2-диметиламінометилфероцен-1-іл)паладію(II) (CAS # 614753-51-4, 60 мг, 0,1 ммоль). Реакційну ємність закривали, перемішували та нагрівали при 100 °C (температура блоку) протягом 20 год. Етанол (40 мл) додавали до реакційної суміші, та будь-які нерозчинні речовини видаляли фільтруванням. Фільтрат потім піддавали гідрогенуванню, застосовуючи 10 % Pd/C (120 мг) та водень з балону протягом 20 год. Каталізатор відфільтровували, та фільтрат випаровували, отримуючи темний залишок, який чистили застосовуючи флеш хроматографію (з градієнтом від 50 % етилацетат-50 % гептан до 100 % етилацетат, та потім до 10 % аміак (7 N) в метанолі-90 % етилацетат). Фракції, які містять названий продукт, випаровували, отримуючи сирий залишок, який використовували на наступній стадії.

Стадія 3: Отримання N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурін-2-іл)піролідін-3-іл)акриламід



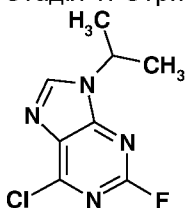
Сирий 2-((транс)-3-аміно-4-фторпіролідін-1-іл)-9-ізопропіл-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-9H-пурін-6-амін (умовно 1 ммоль припл.) розподіляли між ДХМ (30 мл) та нас. водн. розчином  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) та інтенсивно перемішували. Акрилоїлхлорид (121 мкл, 1,5 ммоль) додавали однією порцією, та суміш перемішували протягом 30 хв. Суміш потім розбавляли ДХМ (50 мл), та органічний шар відокремлювали, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випаровували, отримуючи темний залишок, який піддавали хіральній SFC очистці, щоб розділити два транс енантіомери (Chiralpak AD-H 21,2 × 250 мм 5 мкм колонка. Елюювали 30 % EtOH (200 міцність спирту) в  $\text{CO}_2$  підтримуючи 38 °C при 100 барах, ~60,0 мл/хв., УФ детектування на  $\lambda=260$  нм. Пік 1(-) елюється на 3,99-4,68 хв. Пік 2(+) елюється 5,80-6,38 хв.). Отримали:

N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід; (абсолютну стереохімію останнього визначали, застосовуючи низькомолекулярну кристалографію ключових інтермедіатів), 30,26 мг, 7 % вихід (за 3 стадії), ~99 % е.н., 90 % чистота. Оптичне обертання:  $[\alpha]_{D22} = +28,9^\circ$  (с 0,09, EtOH).  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, ДМСО-17 мм)  $\delta$  м.ч. 9,65 (ш с, 1 H) 8,50 (д,  $J=6,97$  Гц, 1 H) 8,00 (с, 1 H) 7,92 (с, 1 H) 7,69 (с, 1 H) 6,20-6,29 (м, 1 H) 6,08-6,18 (м, 1 H) 5,63 (д,  $J=10,82$  Гц, 1 H) 5,03-5,25 (м, 1 H) 4,43-4,70 (м, 2 H) 3,88 (ш с, 2 H) 3,82 (с, 3 H) 3,70 (д,  $J=10,45$  Гц, 2 H) 1,50 (д,  $J=6,42$  Гц, 6 H).  $m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_9\text{O}$  414,1 (M+H)<sup>+</sup>.

N-((3S,4S)-4-фтор-1-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід, 36,7 мг, 9 % вихід (за 3 стадії), >99 % е.н., 95 % чистота. Оптичне обертання:  $[\alpha]_{D22} = -19,06^\circ$  (с 0,08, EtOH).  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, ДМСО-17мм)  $\delta$  м.ч. 9,65 (ш с, 1 H) 8,50 (д,  $J=6,42$  Гц, 1 H) 8,00 (с, 1 H) 7,92 (с, 1 H) 7,69 (с, 1 H) 6,19-6,29 (м, 1 H) 6,11-6,18 (м, 1 H) 5,63 (д,  $J=11,92$  Гц, 1 H) 5,08-5,22 (м, 1 H) 4,46-4,69 (м, 2 H) 3,88 (ш с, 2 H) 3,82 (с, 3 H) 3,64-3,79 (м, 2 H) 1,50 (д,  $J=6,79$  Гц, 6 H).  $m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_9\text{O}$  414,1 (M+H)<sup>+</sup>.

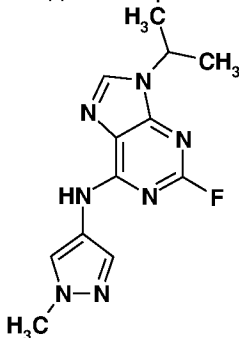
Альтернативний спосіб для прикладу 2 (Схема С): Отримання N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід

Стадія 1: Отримання 6-хлор-2-фтор-9-ізопропіл-9H-пурину



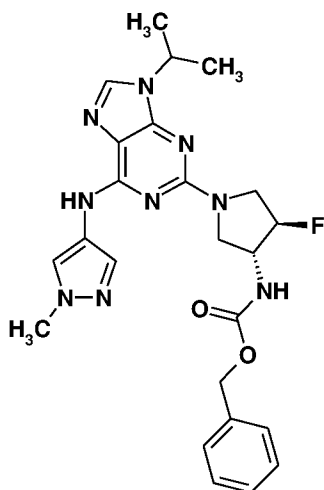
Розчин 6-хлор-2-фтор-9H-пурину (616 мг, 3,57 ммоль) в ТГФ (18 мл) охолоджували на бані вода-крига в атмосфері азоту, та додавали іPrOH (858 мг, 14,3 ммоль), трифенілфосфін, полімерзв'язаний (2,38 г, 7,14 ммоль, ~3 ммоль/г), та ди-трет-бутил азодикарбоксилат (1,730 г, 7,14 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 16 год. Тверду смолисту речовину видаляли та добре промивали етилацетатом (50 мл). Фільтрат концентрували в вакуумі, отримуючи світло-жовтий твердий залишок. Це потім вивантажували на діоксид кремнію та чистили, застосовуючи флеш хроматографію (елювання 30-50 % етилацетатом в гептанах), отримуючи названий продукт у вигляді білої твердої речовини (445 мг, 58 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.ч. 8,83 (с, 1 H) 4,72-4,92 (м, 1 H) 1,57 (д,  $J=6,85$  Гц, 6 H).  $m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_8\text{H}_8\text{FN}_4\text{Cl}$  217,10, 215,10 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 2: Отримання 2-фтор-9-ізопропіл-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-9H-пурин-6-аміну



Суміш 6-хлор-2-фтор-9-ізопропіл-9H-пурину (215 мг, 1 ммоль), 1-метил-1H-піразол-4-аміну (116 мг, 1,2 ммоль) в nBuOH (5 мл, 0,2 M) та ДІПЕА (0,7 мл, 4 ммоль) перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 днів. РХ-МС показав основний названий продукт  $M+1=276,2$  ат. од. маси. Даний сирий продукт використовували на наступній стадії без виділення.

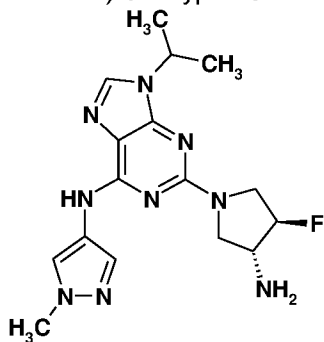
Стадія 3: Отримання бензил ((3R,4R)-4-фтор-1-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)карбамату



До зазначеного вище розчину сирого 2-фтор-9-ізопропіл-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-9H-пурін-6-аміну додавали бензил [(3R,4R)-4-фторпіролідін-3-іл]карбамат (238 мг, 1 ммоль). Отриманий в результаті розчин нагрівали при 100 °С (температура блоку) та перемішували протягом 14 год. Після охолодження, леткі речовини видаляли, та залишок чистили, застосовуючи флеш хроматографію (елювання з градієнтом від 100 % гептану до 100 % етилацетату та потім до 10 % аміаку (7 N в метанолі-90 % етилацетату), отримуючи названу сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини (402 мг, 82 % вихід (за 2 стадії)). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 9,62 (с, 1 H) 7,98 (с, 1 H) 7,91 (с, 1 H) 7,80 (д, J=5,75 Гц, 1 H) 7,71 (с, 1 H) 7,27-7,41 (м, 5 H) 4,98-5,30 (м, 3 H) 4,55-4,68 (м, 1 H) 4,16-4,34 (м, 1 H) 3,76-3,96 (м, 6 H) 3,64-3,71 (м, 1 H) 1,50 (д, J=6,72 Гц, 6 H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. -178,93 (ш с, 1 F). m/z (APCI+) для C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>9</sub>O<sub>2</sub> 494,2 (M+H)<sup>+</sup>. Хіральну чистоту визначали як зазначено нижче (використовуючи рацемічний знажок для порівняння):

Колонка Chiralcel OD-H 4,6 × 100 мм з градієнтою 5-60 % MeOH/ДЕА в СО<sub>2</sub> протягом 3 хвилин при 120 бар, 4 мл/хв. Названий зразок показує співвідношення ~88 (2,50 хв.):12 (2,75 хв.), ~76 % е.н. [α]<sub>D</sub><sub>22</sub> = +15,6° (с 0,17, EtOH).

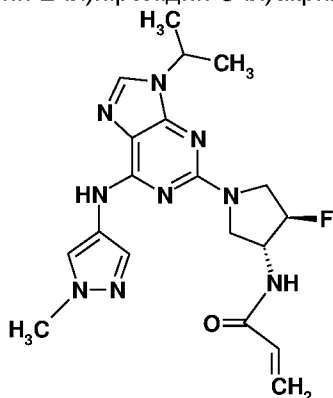
Стадія 4: Отримання 2-((3R,4R)-3-аміно-4-фторпіролідін-1-іл)-9-ізопропіл-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-9H-пурін-6-аміну



Суміш бензил ((3R,4R)-4-фтор-1-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурін-2-іл)піролідін-3-іл)карбамату (390 мг, 0,8 ммоль), амонію форміату (514 мг, 8 ммоль) в етанолі (20 мл) дегазували протягом 3 хв. та потім додавали 10 %-Pd/C (50 мг). Реакційну суміш перемішували та обережно нагрівали до кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 45 хв. Каталізатор видаляли фільтруванням та добре промивали етанолом (40 мл). Об'єднані рідини концентрували, отримуючи залишок, до якого додавали воду (5 мл) та екстрагували сумішшю ДХМ-ізопропанол (9:1, 2 × 70 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим NaHCO<sub>3</sub> (5 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та випаровували, отримуючи названу сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини (272 мг, 96 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 9,58 (с, 1 H) 8,00 (с, 2 H) 7,90 (с, 2 H) 7,73 (с, 1 H) 4,89-5,08 (м, 1 H) 4,56-4,66 (м, 1 H) 3,86-4,00 (м, 1 H) 3,81-3,85 (м, 3 H) 3,58-3,80 (м, 3 H) 3,53 (д, J=11,13 Гц, 1 H) 1,51 (д, J=6,72 Гц, 6 H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. -177,42 (с, 1 F). m/z (APCI+) для C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>9</sub> 360,2 (M+H)<sup>+</sup>. Хіральну чистоту визначали як зазначено нижче (використовуючи рацемічний знажок для порівняння):

Колонка Chiralcel OD-H 4,6 × 100 мм з градієнтом 5-60 % MeOH/ДЕА в СО<sub>2</sub> протягом 3 хв. при 120 бар, 4 мл/хв. Названий зразок показав співвідношення ~86 (2,04 хв.):14 (2,21 хв.), ~72 % е.н. [α]<sub>D</sub><sub>22</sub> = +4,5° (с 0,14, EtOH).

Стадія 5: Отримання N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід

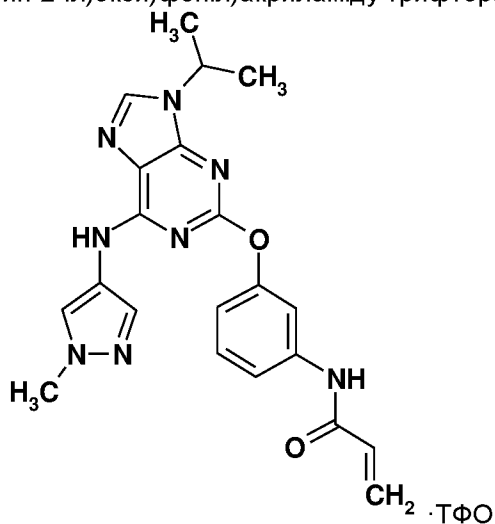


Суміш 2-((3R,4R)-3-аміно-4-фторпіролідин-1-іл)-9-ізопропіл-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-9H-пурин-6-аміну (260 мг, 85 % чистота, скореговано 0,62 ммоль) в ДХМ:трет-ПентОН (20 мл: 2 мл) та нас. водн. розчині  $\text{NaHCO}_3$  (6 мл) перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 5 хв. Додавали акрилоїлхлорид (60 мкл, 0,74 ммоль, 1,2 мол. екв.) та продовжували перемішування протягом 30 хв. Органічний шар відокремлювали, та водний шар екстрагували переважно ДХМ:трет-ПентОН (2 × 20 мл: 2 мл). Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випаровували, отримуючи залишок; хіральну чистоту визначали як зазначено нижче:

Колонка Chiralpak AD-H 4,6 × 250 мм, 30 % EtOH при 140 бар, 3 мл/хв. (~80 % е.н.,  $[\alpha]_{\text{D}22} = +17,1^\circ$  (с 1,0, EtOH)).

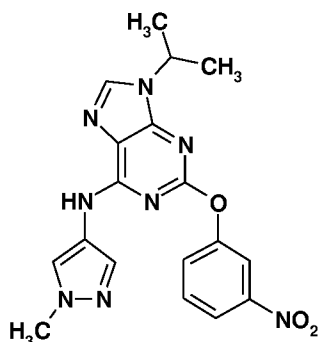
Названий продукт додатково чистили, використовуючи хіральну SFC (препаративний спосіб: колонка Chiralpak AD-H (5 мк) 21,2 × 250 мм, 36 °С, елюювали 30 % EtOH (клас ВЕРХ, 200 міцність) в  $\text{CO}_2$  підтримували при 100 бар, 60,0 мл/хв.), отримуючи названу сполуку у вигляді білої твердої речовини (124 мг, 49 % вихід) >99 % е.н. з оптичним обертанням  $[\alpha]_{\text{D}22} = +47,8^\circ$  (с 0,13 EtOH).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.ч. 9,65 (с, 1 H) 8,48 (д,  $J=6,48$  Гц, 1 H) 8,00 (с, 1 H) 7,93 (с, 1 H) 7,71 (с, 1 H) 6,09-6,30 (м, 2 H) 5,59-5,66 (м, 1 H) 5,06-5,25 (м, 1 H) 4,63 (квін,  $J=6,76$  Гц, 1 H) 4,50 (дт,  $J=11,65$ , 5,85 Гц, 1 H) 3,85-3,96 (м, 2 H) 3,83 (с, 3 H) 3,71 (д,  $J=11,86$  Гц, 2 H) 1,51 (д,  $J=6,72$  Гц, 6 H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.ч. -177,73 (с, 1 F).  $m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_9\text{O}$  414,1 (M+H) $^+$ .

Приклад 3 (Схема В): Отримання N-(3-((9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)окси)феніл)акриламід трифторацетату



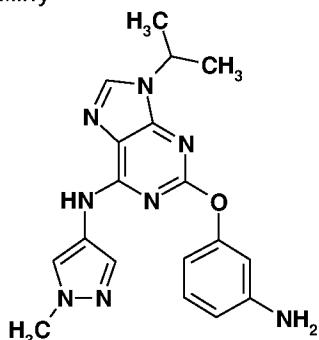
Стадія 1: Отримання 9-ізопропіл-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3-нітрофенокси)-9H-пурин-6-аміну:





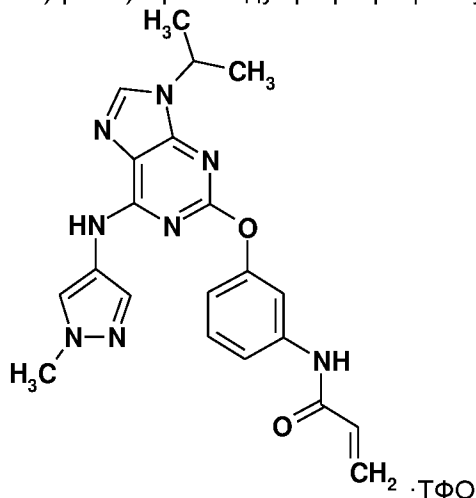
До розчину 3-нітрофенолу (143 мг, 1,03 ммоль) в ДМФ (15 мл) повільно додавали гідрид натрію (56 мг, 1,4 ммоль), та суміш перемішували при к.т. протягом 30 хв. Повільно додавали 2-хлор-9-ізопропіл-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-9H-пурин-6-амін (200 мг, 0,69 ммоль), що отримували на стадії 1 Прикладу 2. Після додавання, суміш перемішували при 110 °С протягом ночі. Охолоджену реакційну суміш виливали у воду (100 мл) та екстрагували EtOAc (2 × 30 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували, та залишок чистили, застосовуючи флеш колоночну хроматографію (MeOH: EtOAc=1:10), отримуючи названу сполуку (50 мг, 18 % вихід) у вигляді світло-жовтої олії.

Стадія 2: Отримання 2-(3-амінофенокси)-9-ізопропіл-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-9H-пурин-6-аміну



Суміш 9-ізопропіл-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(3-нітрофенокси)-9H-пурин-6-аміну (50 мг, 0,14 ммоль), Fe (39 мг, 0,7 ммоль), NH<sub>4</sub>Cl (75 мг, 1,4 ммоль) в EtOAc (10 мл) та воді (10 мл) перемішували при к.т. протягом ночі. Суміш фільтрували, та фільтрат екстрагували EtOAc (2 × 10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували, отримуючи сирій продукт (46 мг, 100 % вихід), який використовували на наступній стадії безпосередньо без додаткової очистки.

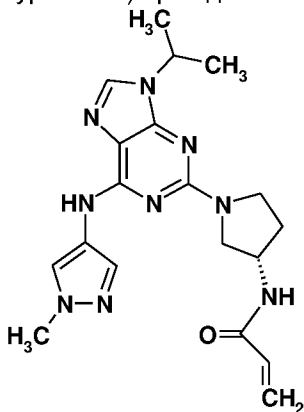
Стадія 3: Отримання N-(3-((9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)окси)феніл)акриламід у трифторацетаті



До розчину 2-(3-амінофенокси)-9-ізопропіл-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-9H-пурин-6-аміну (46 мг, 0,14 ммоль) в EtOAc (10 мл) додавали нас. водн. розсин Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 мл), та суміш перемішували при к.т. протягом 10 хв. Потім по краплям додавали акрилоїлхлорид (15,2 мг, 0,17 ммоль), та суміш перемішували при к.т. протягом 1 год. Суміш потім екстрагували EtOAc (2 × 10

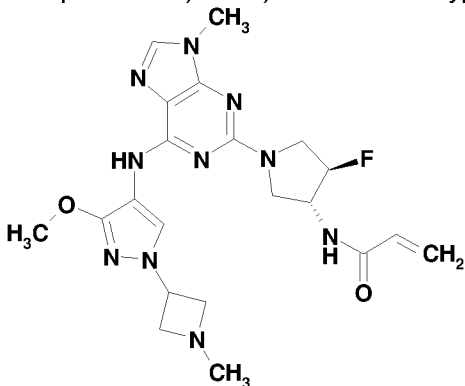
мл), та об'єднані органічні шари промивали водою (10 мл), насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували. Сирий продукт чистили використовуючи препаративну ВЕРХ, отримуючи названу сполуку (15 мг, 26 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.ч. 10,38 (с, 1H), 10,18 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,62-7,63 (д, 2H), 7,44-7,49 (т, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,94-6,96 (д, 1H), 6,41-6,45 (т, 1H), 6,23-6,27 (д, 1H), 5,75-5,78 (д, 1H), 4,67-4,70 (м, 1H), 3,56 (с, 3H), 1,53-1,54 (д, 6H).  $m/z$  для  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_2$  419,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 4 (Схема D): Отримання (S)-N-(1-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід



До розчину 6-хлор-2-фтор-9-ізопропіл-9H-пурину (200 мг, 0,932 ммоль), що отримували на стадії 1 альтернативного способу Прикладу 2, в  $n\text{BuOH}$ , (4,66 мл) додавали 1-метил-1H-піразол-4-амін (109 мг, 1,12 ммоль) та ДІПЕА (482 мг, 3,73 ммоль), та суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 6 год., одержуючи сирий 2-фтор-9-ізопропіл-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-9H-пурин-6-амін. Потім до реакційної суміші додавали (S)-3-(метилсульфоніл)-N-(піролідин-3-іл)пропанамід гідрохлорид (289 мг, 1,12 ммоль) та нагрівали при 100 °C протягом 16 год. РХ-МС показав проміжну сполуку, яка не провзаємодіяла, тому реакційну суміш нагрівали при 110 °C протягом додаткових 24 год. Реакційну суміш потім охолоджували до температури навколишнього середовища та додавали калію трет-бутоксид (3,73 мл, 3,73 ммоль), та отриману в результаті суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 30 хв. Додавали воду, та реакційну суміш екстрагували ДХМ (3 × 50 мл), потім водний шар екстрагували етилацетатом (2 × 50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували, вивантажували на діоксид кремнію та чистили, застосовуючи флеш хроматографію, використовуючи 0-20 %  $\text{EtOH/EtOAc}$ , отримуючи названу сполуку (290 мг, 78 % вихід) у вигляді рожевої твердої речовини,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.ч. 9,56 (с, 1H) 8,38 (д,  $J=6,72$  Гц, 1H) 7,97 (с, 1H) 7,89 (с, 1H) 7,75 (с, 1H) 6,20-6,34 (м, 1H) 6,05-6,18 (м, 1H) 5,60 (дд,  $J=10,03, 2,32$  Гц, 1H) 4,56-4,73 (м, 1H) 4,43 (ш с, 1H) 3,76-3,92 (м, 4H) 3,68 (д,  $J=5,14$  Гц, 2H) 3,43-3,51 (м, 1H) 2,15-2,28 (м, 1H) 1,87-1,99 (м, 1H) 1,51 (д,  $J=6,85$  Гц, 6H).  $m/z$  для  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_9\text{O}$  397,25 та 396,30 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 5 (Схема D): Отримання N-((3R,4R)-4-фтор-1-(6-((3-метокси-1-(1-метилазетидин-3-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-метил-9H-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід



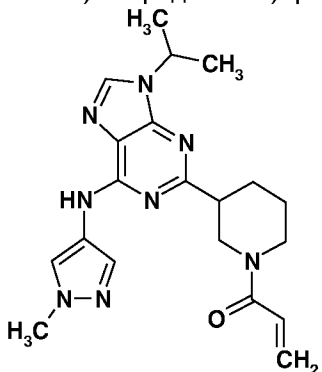
ТФО (4 мл) додавали до розчину сирого трет-бутил 3-(4-((2-((3R,4R)-3-фтор-4-(3-(метилсульфоніл)пропанамідо)піролідин-1-іл)-9-метил-9H-пурин-6-іл)аміно)-3-метокси-1H-піразол-1-іл)азетидин-1-карбоксилату (теоретичний 0,63 ммоль, 1,00 екв.) (отримували, застосовуючи загальний спосіб, проілюстрований в Прикладі 4) в ДХМ (50 мл). Після

перемішування протягом 1 год., реакційну суміш концентрували насухо та використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

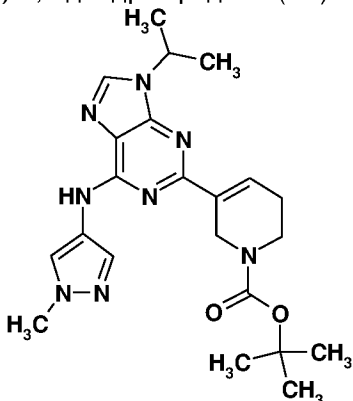
До розчину аміну, утвореного вище в MeOH (15 мл), додавали діізопропілетиламін (300 мкл, 1,81 ммоль, 2,87 екв.), та водний розчин формальдегіду (150 мкл, 2,02 ммоль, 3,21 екв., 37 % за масою), та реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища. Через 15 хв., додавали NaBH<sub>4</sub> (65,0 мг, 1,72 ммоль, 2,72 екв.), та реакційну суміш перемішували протягом 11 год. РХ-МС аналіз показав, що реакція не завершилась та додавали додаткові порції водного розчину формальдегіду (500 мкл, 6,73 ммоль, 10,7 екв., 37 % за масою) та NaBH<sub>4</sub> (250 мг, 6,61 ммоль, 10,5 екв.). Через додаткову 1 год., реакційну суміш концентрували та використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

До перемішаного розчину сирого N-метилазетидину, утвореного вище, в ТГФ (25 мл) додавали розчин калію трет-бутоксида (2,50 мл, 2,50 ммоль, 3,97 екв., 1 M). Через 2 год., реакційну суміш обробляли оцтовою кислотою (200 мкл) та концентрували. Залишок суспендували в ДМСО, чистили, застосовуючи хроматографію зі оберненою фазою, використовуючи колонку Xbridge Prep C18 (250 мм x 30 мм x 5 мкм), елюючи градієнтом 5 % ацетонітрилу у воді (0,1 % HOAc) до 25 % ацетонітрилу у воді (0,1 % HOAc), та ліофілізували, отримуючи названу сполуку (53,7 мг, 16 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 8,20 (ш с, 1H) 8,14 (ш с, 1H) 7,71 (ш с, 1H) 6,24 (дд, J=10,0, 16,0 Гц, 1H) 6,14 (д, J=16,0 Гц, 1H) 5,60 (д, J=9,3 Гц, 1H) 5,16 (д, J=51,0 Гц, 1H) 4,80 (ш с, 1H) 4,58-4,41 (м, 1H) 3,99-3,77 (м, 7H) 3,72-3,55 (м, 6H). m/z (APCI+) для C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>10</sub>O<sub>2</sub> 471,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 6 (Схема E): Отримання (-)-1-(3-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону



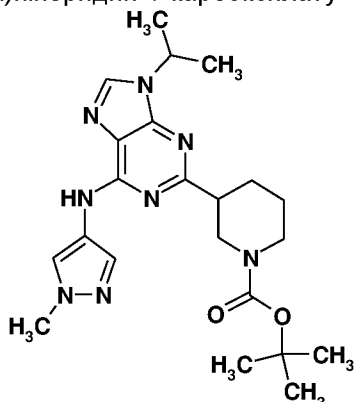
Стадія 1: Отримання трет-бутил 3-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату



Суміш 2-хлор-9-ізопропіл-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-9H-пурин-6-аміну (600 мг, 2 ммоль), що отримували на стадії 1 Прикладу 2, трет-бутил 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату (700 мг, 2,3 ммоль, 1,1 мол. екв.), трикалію фосфату (1,11 г, 5,1 ммоль, 2,5 мол. екв.), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (75 мг, 0,1 ммоль, 0,05 мол. екв.) в діоксані (10 мл) та воді (5 мл) дегазували, перемішували та нагрівали при 80 °C (використовуючи мікрохвильове випромінювання при нормальному рівні абсорбції) протягом 30 хв. Реакційну суміш потім розбавляли етилацетатом (120 мл), промивали насиченим сольовим розчином (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та випаровували, отримуючи залишок, який чистили, застосовуючи флеш хроматографію з градієнтами від 50 % етилацетат-50 % гептан до 100 % етилацетату та потім до 10 % аміак (7 N в метанолі)-90 % етилацетат, отримуючи названий продукт у вигляді червоної твердої речовини (901 мг, 100 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 9,89 (с, 1

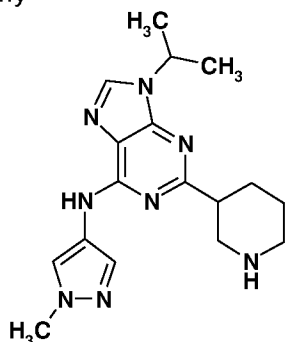
H) 8,29 (с, 1 H) 8,00 (ш с, 1 H) 7,79 (ш с, 1 H) 7,22 (ш с, 1 H) 4,77 (дт, J=13,39, 6,76 Гц, 1 H) 4,45 (ш с, 2 H) 3,84 (с, 3 H) 3,50 (т, J=5,38 Гц, 2 H) 2,36 (д, J=3,18 Гц, 2 H) 1,57 (д, J=6,72 Гц, 6 H) 1,44 (с, 9 H). m/z (APCI+) для C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> 439,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 2: Отримання трет-бутил 3-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піперидин-1-карбоксилату



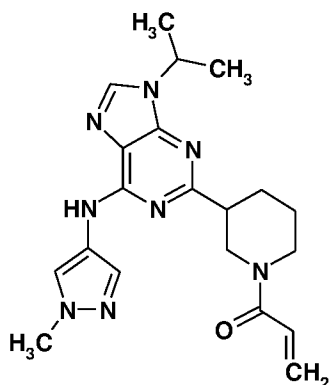
Розчин трет-бутил 3-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилате (821 мг, 1,87 ммоль) в етанолі (35 мл) дегазували, застосовуючи азот, та до нього додавали 10 %-Pd/C (150 мг), та амонію форміат (650 мг, 10 ммоль). Отриману в результаті суміш перемішували та нагрівали при 60 °C протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, та каталізатор видаляли фільтруванням. Фільтрат випаровували, отримуючи залишок, до якого додавали етилацетат (100 мл), та розчин промивали водою (30 мл), насиченим сольовим розчином (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та випаровували, отримуючи залишок, який чистили, застосовуючи флеш хроматографію з градієнтом від 100 % гептану до 100 % етилацетату, отримуючи названу сполуку (620 мг), яку використовували на наступній стадії.

Стадія 3: Отримання 9-ізопропіл-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(піперидин-3-іл)-9H-пурин-6-аміну



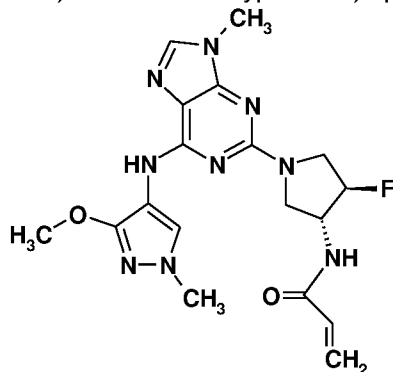
До розчину трет-бутил 3-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піперидин-1-карбоксилату (620 мг) в ДХМ (15 мл) додавали ТФО (1,2 мл). Отриманий в результаті розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1 год. Леткі речовини видаляли, отримуючи сиру названу сполуку, яку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія 4: Отримання (-)-1-(3-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону

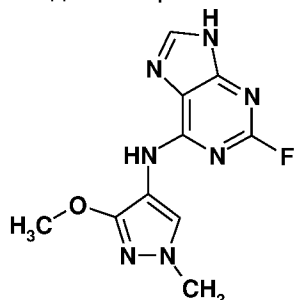


До 9-ізопропіл-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(піперидин-3-іл)-9H-пурін-6-аміну з попередньої реакції додавали нас. водн. розчин  $\text{NaHCO}_3$  (12 мл) та етилацетат (30 мл). Суміш перемішували протягом 10 хв., та додавали акрилоїлхлорид (148 мкл, 1,8 ммоль) та перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 15 хв. Органічний шар відокремлювали, та водний шар екстрагували етилацетатом (30 мл). Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випаровували, отримуючи піноподібну тверду речовину (600 мг), яку піддавали хіральній SFC очистці, щоб розділити два енантіомера (колонка Chiralcel OJ-H 4,6 × 250 мм, 20 % EtOH, 140 бар, 3,0 мл/хв.). Пік 1(+) елюювали на 3,18 хв. Пік 2 (-), що є названим продуктом елюювали на 5,03 хв.) (86,4 мг, ~98 % е.н., 16 % вихід за 3 стадії).  $[\alpha]_{\text{D}22} = -76,0^\circ$  (с 0,14, EtOH).  $^1\text{H}$  ЯМР (700 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.ч. 9,87 (ш с, 1 H) 8,28 (ш с, 1 H) 7,96-8,13 (м, 1 H) 7,74 (д,  $J=7,26$  Гц, 1 H) 6,76-6,91 (м, 1 H) 5,99-6,17 (м, 1 H) 5,53-5,75 (м, 1 H) 4,69-4,84 (м, 2 H) 4,03-4,30 (м, 2 H) 3,84 (с, 3 H) 2,74-3,02 (м, 2 H) 2,11-2,28 (м, 1 H) 1,75-2,01 (м, 2 H) 1,54 (д,  $J=2,64$  Гц, 7 H).  $m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}$  395,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Приклад 7 (Схема F): Отримання N-((3R,4R)-4-фтор-1-(6-((3-метокси-1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-метил-9H-пурін-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід



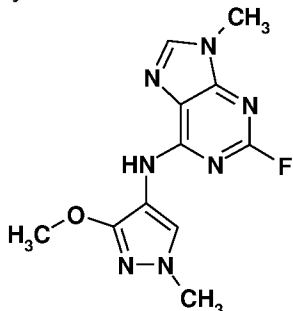
Стадія 1: Отримання 2-фтор-N-(3-метокси-1-метил-1H-піразол-4-іл)-9H-пурін-6-аміну



Суспензію 6-хлор-2-фтор-9H-пурину (5,49 г, 31,8 ммоль, 1,00 екв.), 3-метокси-1-метил-1H-піразол-4-аміну гідрохлориду (6,60 г, 40,34 ммоль, 1,26 екв.), та N,N-діізопропілетиламіну (16,6 мл, 95,5 ммоль, 3,00 екв.) в ДМСО (31,8 мл) перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 19 год. Реакційну суміш потім концентрували в вакуумі при 50 °С, виливали у воду (250 мл), та інтенсивно перемішували при 0 °С протягом 1 год. Отримані в результаті тверді речовини відфільтровували, промивали крижаною водою (20 мл), та сушили протягом 16 год. при 50 °С, отримуючи названу сполуку (7,26 г, 87 % вихід, 96 % чистота) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.ч. 13,03 (ш с, 1 H) 9,21

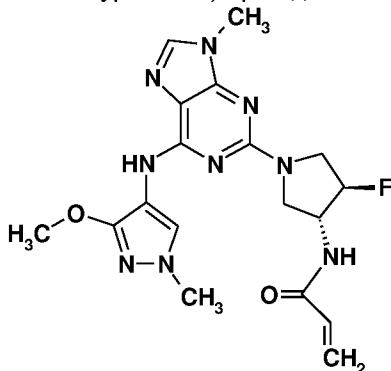
(ш с, 1 H) 8,18 (ш с, 1 H) 7,74 (ш с, 1 H) 3,81 (ш с, 3 H) 3,71 (с, 3 H).  $m/z$  (APCI+) для  $C_{10}H_{11}FN_7O$  264,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 2: Отримання 2-фтор-N-(3-метокси-1-метил-1H-піразол-4-іл)-9-метил-9H-пурин-6-аміну



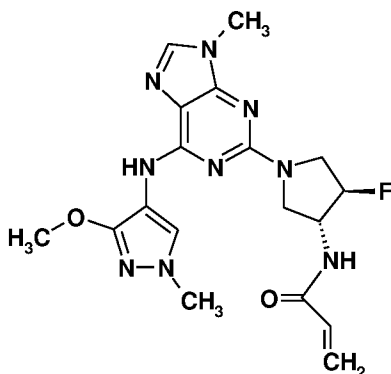
До інтенсивно перемішуваної суспензії 2-фтор-N-(3-метокси-1-метил-1H-піразол-4-іл)-9H-пурин-6-аміну (7,25 г, 27,5 ммоль, 1,00 екв.) та калію карбонату (7,61 г, 55,1 ммоль, 2,00 екв.) в 1,4-діоксані (92,0 мл), по краплям додавали диметил сульфат (2,90 мл, 30,3 ммоль, 1,10 екв.) протягом 3 хв. Через 4 год., до реакційної суміші додавали додаткові порції 1,4-діоксану (50,0 мл), калію карбонату (3,80 г, 27,5 ммоль, 1,00 екв.) та диметилсульфату (1,00 мл, 10,4 ммоль, 0,30 екв.). Через додаткові 16 год. реакційну суміш концентрували в вакуумі, розбавляли водою (120 мл), та перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1 год. Отримані в результаті тверді речовини фільтрували, промивали водою (20 мл), та сушили протягом 16 год. при 60 °С, отримуючи названу сполуку (6,42 г, 84 % вихід, >95 % чистота) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 9,23 (ш с, 1 H) 8,13 (ш с, 1 H) 7,67 (с, 1 H) 3,78 (с, 3 H) 3,70 (с, 3 H) 3,69 (ш с, 3 H).  $m/z$  (APCI+) для  $C_{11}H_{13}FN_7O$  278,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 3: Отримання N-((3R,4R)-4-фтор-1-(6-((3-метокси-1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-метил-9H-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід

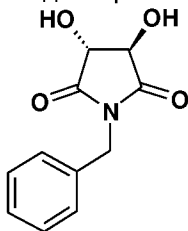


До перемішуваної суспензії 2-фтор-N-(3-метокси-1-метил-1H-піразол-4-іл)-9-метил-9H-пурин-6-аміну (554 мг, 2,00 ммоль, 1,00 екв.) та N-((3R,4R)-4-фторпіролідин-3-іл)-3-(метилсульфоніл)пропанамід (500 мг, 2,10 ммоль, 1,05 екв.) в ДМСО (4,2 мл) додавали N,N-діізопропілетиламін (0,83 мл, 5,00 ммоль, 2,50 екв.). Реакційну суміш потім нагрівали при 100 °С протягом 16 год., охолоджували до температури навколишнього середовища, розбавляли ТГФ (4 мл), та обробляли трет-бутоксидом калію (4,00 мл, 1 М в ТГФ, 2,00 екв.). Через 1 год., до реакційної суміші додавали додаткову порцію трет-бутоксиду калію (0,50 мл, 1 М в ТГФ, 0,25 екв.). Через додаткову 1 год., реакційну суміш виливали в фосфатний буфер (50 мл, рН=7) та воду (50 мл), та екстрагували етилацетатом (5 × 40 мл). Об'єднані органічні шари об'єднували, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), та концентрували при зниженому тиску. Даний сирий продукт потім розчиняли в етилацетаті (40 мл) при 60 °С та потім обробляли гептанами (20 мл), до точки, коли розчин ставав каламутним, та давали охолонути до температури навколишнього середовища та потім до 0 °С. Через 16 год. при 0 °С, отримані в результаті тверді речовини фільтрували та сушили при температурі навколишнього середовища, отримуючи названу сполуку (620,5 мг, 75 % вихід) у вигляді білого порошку. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 8,44 (д, J=6,5 Гц, 1 H) 7,97 (с, 1 H) 7,82 (с, 1 H) 7,78 (с, 1 H) 6,23 (дд, J=10,0, 17,0 Гц, 1 H) 6,14 (дд, J=2,8, 17,0 Гц, 1 H) 5,62 (дд, J=2,8, 10,0 Гц, 1 H) 5,12 (д, J=51,0 Гц, 1 H) 4,46 (тд, J=6,0, 11,9 Гц, 1 H) 3,88-3,6 (м, 4 H) 3,82 (с, 3 H) 3,71 (с, 3 H) 3,62 (с, 3 H).  $m/z$  (APCI+) для  $C_{18}H_{23}FN_9O_2$  416,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 7A (Схема F): Отримання N-((3R,4R)-4-фтор-1-(6-((3-метокси-1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-метил-9H-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід

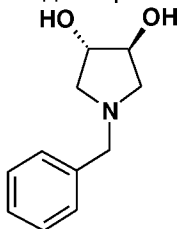


Стадія отримання 1A: Отримання (3R,4R)-1-бензил-3,4-дигідроксипіролідин-2,5-діону



Суміш ксилолу, (1,2 л), бензиламіну (120 г, 1,10 моль, 1,0 екв.) та L-(+)-винної кислоти (173 г, 1,15 моль, 1,05 екв.) нагрівали при 135 °С протягом 12 год. (температура сорочки ємності). По завершенні реакції, суміш охолоджували до 65 °С та додавали MeOH (120 мл, 1 об.). Отриману в результаті суміш перемішували протягом 1 год., та отриману в результаті суспензію охолоджували до 20 °С з наступним додаванням EtOAc (480 мл). Перемішування продовжували при 10 °С протягом 2 год. Сирий продукт виділяли фільтруванням та промивали EtOAc (120 мл) та сушили на фільтрі. Сирий продукт потім завантажували в MeOH (480 мл) та обережно нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 1 год., потім охолоджували до 20 °С та гранулювали протягом 1 год. Суспензію фільтрували та осад промивали MeOH (240 мл) та сушили, отримуючи названу сполуку (191 г, 864 ммоль, 79 %) у вигляді білої гранульованої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 7,38-7,30 (м, 2 H) 7,30-7,22 (м, 3 H) 6,32 (ш с, 1 H) 4,59 (д, J=14,8 Гц, 1 H) 4,53 (д, J=14,8 Гц, 1 H) 4,40 (ш д, J=4,3 Гц, 2 H). m/z (EI<sup>+</sup>) для C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub> 221,0 (M)<sup>+</sup>.

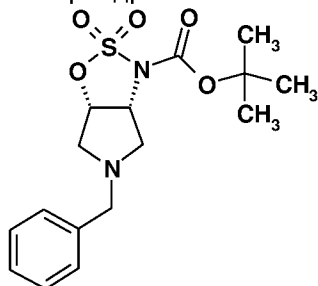
Стадія отримання 2A: Отримання (3S,4S)-1-бензилпіролідин-3,4-діолу



До суміші (3R,4R)-1-бензил-3,4-дигідроксипіролідин-2,5-діону (44 г, 199 ммоль, 1,0 екв.) та ТГФ (176 мл) при 20 °С (температура сорочки ємності) додавали комплекс боран-тетрагідрофурану (1,0 моль/л) в ТГФ (800 мл, 800 ммоль, 1,0 моль/л, 4,0 екв.) з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру від 20 °С до 25 °С. Протягом 1 год., температуру сорочки лінійно підвищували до 60 °С та потім підтримували протягом 1 год. По завершенню, реакційну суміш охолоджували до 30 °С та гасили шляхом по краплям повільного додавання до суміші MeOH (97 мл, 12 екв.) з такою швидкістю, щоб контролювати газовиділення. Реакційну суміш потім нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником та концентрували до невеликого об'єму перемішування. Розчинник реакційної суміші ТГФ потім замінювали на MeOH з постійним зміщенням об'єму (всього 1,5 л). Після того як вміст ТГФ був зменшений до менше, ніж 1 мас. %, MeOH замінювали на EtOAc з постійним зміщенням об'єму (всього 1,5 л), щоб зменшити вміст MeOH до менше, ніж 1 мас. %. Загальний об'єм EtOAc потім корегували до приблизно 250 мл (6 об.) та потім охолоджували до 5 °С, щоб кристалізувати продукт. Бажаний продукт виділяли фільтруванням, промивали холодним EtOAc (88 мл) та сушили, отримуючи названу сполуку (27,0 г, 140 ммоль, 70 %). Другу порцію продукту виділяли шляхом концентрування об'єднаного фільтрату, та корж промивали до половини об'єму, який потім охолоджували до 5 °С, фільтрували та промивали холодним EtOAc (50 мл), отримуючи додаткову кількість названої

сполуки (4,5 г, 23 ммоль, 12 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.ч. 7,33-7,26 (м, 4 Н) 7,25-7,20 (м, 1 Н) 4,48 (д,  $J=4,8$  Гц, 2 Н) 3,38-3,31 (м, 2 Н), 3,57 (д,  $J=13,0$  Гц, 1 Н) 3,46 (д,  $J=13,0$  Гц, 1 Н) 2,74 (дд,  $J=9,4, 5,9$  Гц, 2 Н) 2,30 (дд,  $J=9,4, 4,4$  Гц, 2 Н).  $m/z$  (EI+) для  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$  194,2 (M+H) $^+$ .

Стадія отримання 3A: Отримання трет-бутилового складного ефіру (3aR,6aS)-5-бензил-2,2-діоксотетрагідро-1-окса-2 $\lambda^6$ -тіа-3-5-діазапентален-3-карбонової кислоти

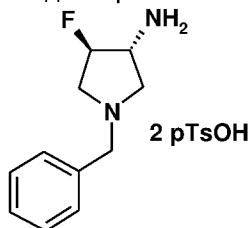


До 5 л реактора із сорочкою (Реактор 1) додавали 1,4-діоксан (1,8 л), (3S, 4S)-1-бензилпіролідін-3,4-діол (180 г, 0,932 моль, 1,0 екв.) та TEA (792 мл, 5,68 моль, 6,1 екв.), та отриману в результаті суміш перемішували при 10 °С.

До 2 л реактора із сорочкою (Реактор 2) додавали 1,4-діоксан (1,6 л) та хлорсульфонізоціанат (596 г, 2,80 моль, 3,0 екв.), та отриманий в результаті розчин охолоджували до 10 °С. Розчин трет-бутанолу (211 г, 2,85 моль, 3,05 екв.) в 1,4-діоксані (180 мл) додавали протягом 45 хв., в той же час підтримуючи температуру від 10 °С до 20 °С, та отриманий в результаті розчин потім перемішували протягом 15 хв. при 10 °С.

Розчин в Реакторі 2 переносили в Реактор 1 протягом 50 хв., в той же час контролюючи температуру в середині Реактору 1 від 10 °С до 20 °С. Після того, як додавання завершували, температуру сорочки підвищували до 20 °С, та отриману в результаті суміш перемішували протягом 16 год. Колм УЕРХ аналіз підтвердив, що біс-алкілований проміжний продукт повністю утворився (контрольний показник < 3 % моноалкілованої проміжної сполуки), всю партію фільтрували, та фільтрат переносили в чистий реактор. Залишковий TEA-HCl корж промивали діоксаном (300 мл), та промивні рідини об'єднували з фільтратом. Отриманий в результаті діоксановий розчин потім нагрівали до 80 °С та витримували протягом 3 год. Після відбору проб щодо завершення реакції (<1 % залишку проміжної сполуки), партію дистилювали (температура дефлектора = 80 °С) при парціальному вакуумі (400 мбар) до менше ніж половини об'єму. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (2 л) та промивали двічі водою (2 × 2 л). Суміш потім промивали 0,5 N розчином бікарбонату натрію (2 л) та потім сушили над натрію сульфат (360 г, 2 мас. екв.) та фільтрували в чистий сухий реактор. EtOAc розчин концентрували при парціальному вакуумі до приблизно 400 мл загального об'єму, що в результаті призводить до утворення густої суспензії. Суміш охолоджували до 0 °С та перемішували протягом 1 год., та потім фільтрували та промивали холодним EtOAc (200 мл) та потім сушили в вакуумній шафі при 40 °С, отримуючи 173 г названої сполуки. Другу партію продукту виділяли шляхом концентрування фільтрату та потім охолодження, гранулювання та фільтрування, отримуючи додаткові 28,4 г бажаного продукту. Всього, названу сполуку виділяли з 61 % виходом (201 г, 568 ммоль).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.ч. 7,37-7,29 (м, 4 Н) 7,29-7,23 (м, 1 Н) 5,36 (дд,  $J=7,3, 3,8$  Гц, 1 Н) 4,79-4,73 (м, 1 Н) 4,48 (д,  $J=4,8$  Гц, 2 Н) 3,38-3,31 (м, 2 Н), 3,70 (д,  $J=13,4$  Гц, 1 Н) 3,62 (д,  $J=13,4$  Гц, 1 Н) 3,13-2,99 (м, 2 Н) 2,48-2,40 (м, 2 Н) 1,46 (с, 9 Н).  $m/z$  (EI+) для  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  355,2 (M+H) $^+$ .

Стадія отримання 4A: Отримання (3R,4R)-1-бензил-4-фторпіролідін-3-аміну біс-тозилату

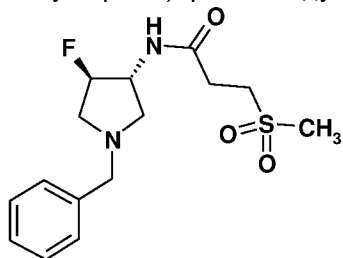


Розчин 1M тетрабутиламонію фторид в ТГФ (1,27 л, 1,27 моль, 2,5 екв.) та трет-бутилового складного ефіру (3aR,6aS)-5-бензил-2,2-діоксотетрагідро-1-окса-2 $\lambda^6$ -тіа-3-5-діазапентален-3-карбонової кислоти (180 г, 0,508 моль, 1,0 екв.) нагрівали при 60 °С (температура сорочки) протягом 2 год. По завершенні реакції, суміш частково дистилювали в вакуумі, щоб видалити ТГФ. Після концентрування до невеликого перемішаного об'єму, ТГФ заміщували на EtOAc (2 × 500 мл). Знову після зменшення до невеликого перемішаного об'єму, завантажували EtOAc



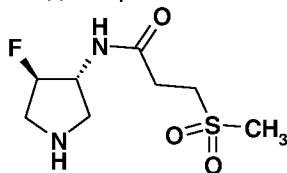
(3,6 л) та п-толуолсульфонової кислоти моногідрат (396 г, 2,10 моль, 4,1 екв.) та нагрівали при 80 °С протягом 2 год. Суміш охолоджували до 10 °С протягом 1,5 год., та потім гранулювали при 10 °С протягом 2 год. Твердий продукт фільтрували та промивали EtOAc (2 × 900 мл), та сушили при 50 °С в вакуумній шафі протягом 12 год. Названу сполуку виділяли як стабільну на повітрі кристалічну тверду речовину з 83 % виходом (231 г, 419 ммоль). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ м.ч. 7,69-7,61 (м, 4 H) 7,56-7,42 (м, 5 H) 7,36-7,29 (м, 4 H) 5,65-5,49 (м, 1 H) 4,47 (ш с, 2 H) 4,37-4,23 (м, 1 H) 4,15 (ддд, J=12,8, 8,2, 1,4 Гц, 1 H) 3,88 (дд, J=19,1, 1,2 Гц, 1 H), 3,74 (ддд, J=33,2, 14,0, 5,5 Гц, 1 H) 3,44 (дд, J=12,8, 8,2 Гц, 1 H) 2,34 (с, 6 H). m/z (EI<sup>+</sup>) для C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub> 194,8 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія отримання 5A: N-((3R,4R)-1-бензил-4-фторпіролідін-3-іл)-3-(метилсульфоніл)пропанаміду



Суспензію 1,1'-карбонілдіімідазолу (73,0 г, 441 ммоль, 1,1 екв.) в ацетонітрилі (3,3 л) перемішували при 20 °С до отримання прозорого розчину. Потім додавали 3-(метилсульфоніл)пропанову кислоту (67,0 г, 440 ммоль, 1,1 екв.), та суміш перемішували при 25 °С протягом 3 год. Додавали (3R, 4R)-1-бензил-4-фторпіролідін-3-амін біс-тозилат (220 г, 400 ммоль, 1,0 екв.) та суміш перемішували при 25 °С протягом 16 год., отримуючи в результаті тонку білу суспензію. Тверді речовини відфільтровували, та корж спів-продукту промивали ацетонітрилом (600 мл). Розчин ацетонітрилу потім концентрували до невеликого перемішаного об'єма та потім завантажували в EtOAc (2,0 л), та промивали 1 N водним розчином бікарбонату натрію (1,3 л). Водний шар знову екстрагували EtOAc (500 мл), та об'єднані EtOAc шари промивали водою (1,0 л). Отриманий в результаті EtOAc розчин дистильовали, щоб видалити приблизно 2,0 л дистилату, та потім заміщували на 2-пропанол в атмосферних умовах до підвищення температури в середині до 78 °С, в той же час, підтримуючи загальний об'єм 2 л. Партію потім охолоджували до 20 °С та гранулювали при 20 °С протягом 12 год., отримуючи в результаті продукт кристалізації. Бажаний продукт виділяли фільтруванням та корж промивали 2-пропанолом (600 мл), потім сушили в сушильній шафі при 40 °С при зниженому тиску протягом 12 год. Названу сполуку (108 г, 308 ммоль) виділяли з 77 % виходом. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 8,36 (ш д, J=7,0 Гц, 1 H) 7,37-7,29 (м, 4 H) 7,29-7,23 (м, 1 H) 4,90 (ддт, J=53,4, 5,3, 2 × 1,7 Гц, 1 H) 4,25 (дддд, J=26,4, 13,9, 7,0, 1,4 Гц, 1 H) 3,61 (д, J=13,2 Гц, 1 H) 3,57 (д, J=13,2 Гц, 1 H) 3,36-3,28 (м, 2 H) 3,03 (дд, J=9,3, 7,5 Гц, 1 H) 2,97 (с, 3 H) 2,80 (дд, J=24,0, 11,6 Гц, 1 H) 2,66 (ддд, J=30,6, 11,6, 5,3 Гц, 1 H) 2,57 (тд, 2 × 7,7, 1,4 Гц, 2 H) 2,18 (дд, J=9,4, 6,7 Гц, 1 H). m/z (EI<sup>+</sup>) для C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 329,7 (M+H)<sup>+</sup>.

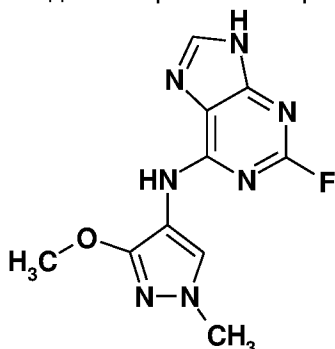
Стадія отримання 6A: N-((3R,4R)-4-фторпіролідін-3-іл)-3-(метилсульфоніл)пропанаміду



До реактора Парра додавали N-((3R,4R)-1-бензил-4-фторпіролідін-3-іл)-3-(метилсульфоніл)пропанамід (86,5 г, 263 ммоль, 1,0 екв.), паладію гідроксид (20 % на вугіллі, 2,59 г, 3,69 ммоль, 3 мас./мас. %) та MeOH (430 мл). Реактор продували три рази азотом (50 фунт/кв. дюйм) та потім продували три рази воднем (20 фунт/кв. дюйм). Реактор нагрівали при 50 °С та потім підтримували тиск 50 фунт/кв. дюйм, в той же час перемішуючи на 1200 об./хв. Речовину гідрогенували протягом 7 год., та потім охолоджували до 20 °С, та продували азотом. Суміш фільтрували, щоб видалити каталізатор, та корж промивали MeOH (173 мл). Об'єднаний фільтрат та промивні концентрували до приблизно 200 мл з наступним додаванням МТБЕ (200 мл) та потім концентрували до невеликого перемішаного об'єма. Додавали додатковий МТБЕ (200 мл), та отриману в результаті густу суспензію гранулювали при 20 °С протягом 16 год. Бажаний продукт виділяли фільтруванням, промивали МТБЕ (300 мл) та потім сушили в сушильній шафі при 40 °С протягом 12 год. Названу сполуку виділяли з 90 % виходом (53,3 г, 224 ммоль) у вигляді білої кристалічної твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 8,15 (ш д, J=6,8 Гц, 1 H) 4,96-4,78 (м, 1 H) 4,14-4,01 (м, 1 H) 3,32 (дд, J=8,0, 7,3 Гц, 2 H) 3,13 (дд,

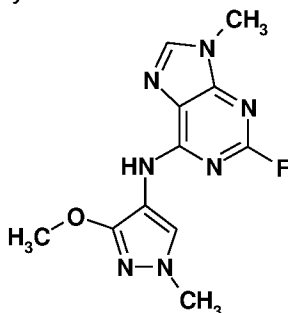
$J=11,8, 6,8$  Гц, 1 H) 3,01-2,93 (м, 1 H) 2,98 (с, 3 H) 2,88 (д,  $J=3,0$  Гц, 1 H) 2,60 (ш с, 1 H) 2,5 7-2,52 (м, 3 H).  $m/z$  (EI+) для  $C_8H_{15}FN_2O_3S$  239,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 1: Отримання 2-фтор-N-(3-метокси-1-метил-1H-піразол-4-іл)-9H-пурин-6-аміну



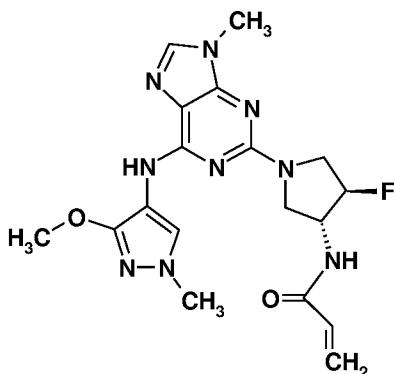
Суспензію з 6-хлор-2-фтор-9H-пурину (88 % вміст речовини, 5,90 кг, 30,20 моль, 1,00 екв.), 3-метокси-1-метил-1H-піразол-4-аміну гідрохлориду (98 % вміст речовини, 5,55 кг, 33,22 моль, 1,10 екв.), та бікарбонату натрію (10,1 кг, 120,81 моль, 4,00 екв.) в EtOAc (106 л) перемішували при 50 °C протягом 12 год. Реакційну суміш потім охолоджували до 20 °C, гранулювали протягом 1 год., фільтрували, та тверді речовини промивали EtOAc (18 л) та сушили на фільтрі. Сирий продукт завантажували знову в реактор та суспендували у воді (106 л) та перемішували при 35 °C протягом 2 год. Отриману в результаті густу суспензію охолоджували до 20 °C, та бажаний продукт виділяли фільтруванням, та корж промивали водою (30 л) та потім EtOAc (30 л) та сушили протягом 16 год. при 50 °C, отримуючи названу сполуку (6,26 кг, 23,8 моль, 79 % вихід) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 13,03 (ш с, 1 H) 9,21 (ш с, 1 H) 8,18 (ш с, 1 H) 7,74 (ш с, 1 H) 3,81 (ш с, 3 H) 3,71 (с, 3 H).  $m/z$  (APCI+) для  $C_{10}H_{11}FN_7O$  264,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 2: Отримання 2-фтор-N-(3-метокси-1-метил-1H-піразол-4-іл)-9-метил-9H-пурин-6-аміну



До 100 д реактору, обладненого лужним скруббером, додавали 2-метилтетрагідрофуран (44,0 л), 2-фтор-N-(3-метокси-1-метил-1H-піразол-4-іл)-9H-пурин-6-амін (2,20 кг, 8,36 моль, 1,00 екв.) та трьохосновний фосфат калію (7,10 кг, 33,43 ммоль, 4,00 екв.). Отриману в результаті суміш перемішували при 5 °C, та додавали диметилсульфат (1,42 кг, 11,28 моль, 1,35 екв.), та отриману в результаті суміш перемішували при 5 °C протягом 1 год. Реакційну суміш нагрівали від 5 °C до 15 °C протягом 2 год., та потім утримували при 15 °C протягом 20 год. Реакційну суміш охолоджували до 5 °C та гасили водою (44,0 л), в той ж час підтримуючи температуру в середині нижче 10 °C. Суміш потім нагрівали при 50 °C протягом 2 год., та потім охолоджували до 10 °C та гранулювали протягом 2 год. Продукт виділяли фільтруванням та промивали водою (11,0 л) та потім 2-метилтетрагідрофураном (11,0 л). Корж сушили в вакуумі при 40 °C протягом 8 год., отримуючи названу сполуку (1,99 кг, 7,18 моль, 86 % вихід) у вигляді майже білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 9,23 (ш с, 1 H) 8,13 (ш с, 1 H) 7,67 (с, 1 H) 3,78 (с, 3 H) 3,70 (с, 3 H) 3,69 (ш с, 3 H).  $m/z$  (APCI+) для  $C_{11}H_{13}FN_7O$  278,2 (M+H)<sup>+</sup>.

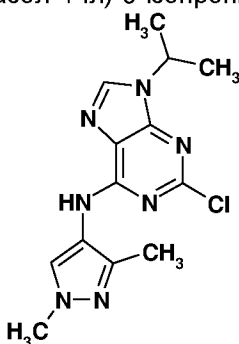
Стадія 3: Отримання N-((3R,4R)-4-фтор-1-(6-((3-метокси-1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-метил-9H-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід



До 200 л реактора Хастеллой, нагрітого до 40 °С додавали сульфолан (22,4 л) та N-((3R,4R)-4-фторпіролідін-3-іл)-3-(метилсульфоніл)пропанамід (4,03 кг, 16,9 моль, 1,05 екв.) та перемішували отриману в результаті суміш доки всі тверді речовини не розчинилися. До даного розчину додавали 2-фтор-N-(3-метокси-1-метил-1H-піразол-4-іл)-9-метил-9H-пурін-6-амін (4,47 кг, 16,1 моль, 1,00 екв.) та N,N-діізопропілетиламін (8,50 л, 48,7 моль, 3,0 екв.) та суміш нагрівали при 115 °С протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до 30 °С, та додавали розчин гідроксиду калію (2,26 кг, 40,3 моль, 2,5 екв.) у воді (44,7 л). Після перемішування протягом 4 год., реакційну суміш охолоджували до 20 °С, додавали воду (44,7 л), та отриману в результаті суміш гранулювали протягом 12 год. Сирий продукт виділяли на Нутч-фільтрі та промивали водою (27 л), та потім сушили в атмосфері азоту на фільтрі. Реактор чистили та потім завантажували воду (35,8 л) та ацетон (53,6 л). Корж сирого продукту завантажували знову в реактор та нагрівали до 60 °С доки всі тверді речовини не розчинилися. Партію потім охолоджували до 40 °С, та потім переносили в 100 л реактор без плям, застосовуючи в лінії 10 мкм фільтр. 200 л реактор, лінію та фільтр промивали ацетоном (5 л) та відправляли в 100 л реактор. Партію концентрували при температурі сорочки, встановленій на 70 °С при парціальному вакуумі до вмісту ацетону менше, ніж 5 мас. %, як визначено застосовуючи газову хроматографію у вільному просторі над продуктом. Партію потім охолоджували до 20 °С та гранулювали протягом 4 год. Продукт фільтрували, промивали водою (18 л) та сушили в вакуумній шафі при 55 °С протягом 8 год. Названу сполуку (3,942 кг, 9,49 моль, 59 %) виділяли у вигляді білої кристалічної твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 8,44 (д, J=6,5 Гц, 1 H) 7,97 (с, 1 H) 7,82 (с, 1 H) 7,78 (с, 1 H) 6,23 (дд, J=10,0, 17,0 Гц, 1 H) 6,14 (дд, J=2,8, 17,0 Гц, 1 H) 5,62 (дд, J=2,8, 10,0 Гц, 1 H) 5,12 (д, J=51,0 Гц, 1 H) 4,46 (тд, J=6,0, 11,9 Гц, 1 H) 3,88-3,6 (м, 4 H) 3,82 (с, 3 H), 3,71 (с, 3 H), 3,62 (с, 3 H). m/z (APCI+) для C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>9</sub>O<sub>2</sub> 416,3 (M+H)<sup>+</sup>.

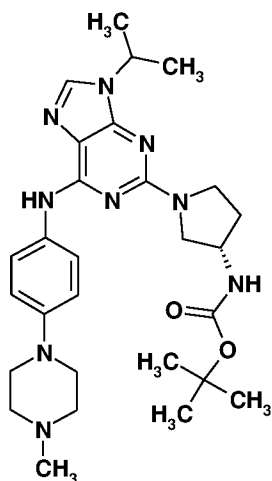
Альтернативні умови для зазначених вище загальних схем:

Схема А: Опосередкована кислотою S<sub>n</sub>Ar з HCl сіллю. Отримання 2-хлор-N-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-9-ізопропіл-9H-пурін-6-аміну



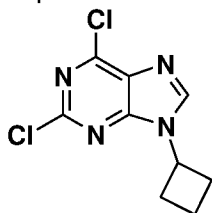
До розчину 2,6-дихлор-9-ізопропіл-9H-пурину (421 мг, 1,82 ммоль), що отримували на стадії Прикладу 1, в iPrOH (9 мл) в 20 мл мікрохвильовій ємності додавали 1,3-диметил-1H-піразол-4-аміну гідрохлорид (300 мг, 2,19 ммоль), та суміш нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 130 °С протягом 1,5 год. Білий осад, що утворився в реакційній ємності збирали, отримуючи названу сполуку (424 мг, 72 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 9,87 (ш с, 1 H) 8,65 (ш с, 1 H) 7,82 (с, 1 H) 4,62-4,85 (м, 1 H) 3,79 (с, 3 H) 2,12 (с, 3 H) 1,53 (д, J=6,72 Гц, 6 H). m/z (APCI+) для C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>7</sub> 306,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Схема А: Опосередкована основою S<sub>n</sub>Ar. Отримання (S)-трет-бутил (1-(9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурін-2-іл)піролідін-3-іл)карбамату

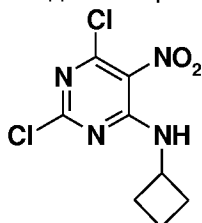


Суміш 2-хлор-9-ізопропіл-N-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)-9H-пурин-6-аміну (200 мг, 0,52 ммоль), що отримували на стадії 2 Прикладу 1, та (S)-трет-бутил піролідін-3-ілкарбамат (290 г, 1,56 ммоль) в nBuOH (10 мл) в запаяній пробірці перемішували при 120 °С протягом 48 год. ТШХ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH=10/1) показала, що деяка кількість вихідної речовини залишилася. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, отримуючи сирий продукт, який чистили, застосовуючи флеш хроматографію (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH=50/1 to 10/1), отримуючи названу сполуку (250 мг, 90 % вихід) у вигляді коричневої смоли.

Отримання 1: Отримання 2,6-дихлор-9-циклобутил-9H-пурину

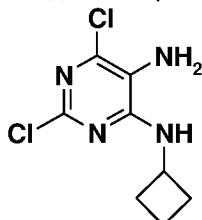


Стадія 1: Отримання 2,6-дихлор-N-циклобутил-5-нітропіримідин-4-аміну



Циклобутанамін (0,485 мл, 5,68 ммоль) в iPrOH (20 мл) додавали до розчину 2,4,6-трихлор-5-нітропіримідину (1,29 г, 5,65 ммоль) в iPrOH (40 мл) при -78 °С по краплям, застосовуючи крапельну воронку. Після завершення додавання, суміші давали нагрітися до к.т. протягом 30 хв., потім додавали ДІЕА (0,940 мл, 5,66 ммоль), та суміш перемішували при к.т. протягом 10 хв. Розчинник видаляли при зниженому тиску та сушили, отримуючи названу сполуку у вигляді світло-жовтої олії, яку використовували без очистки.

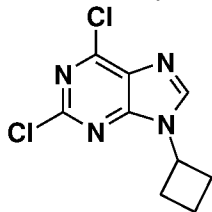
Стадія 2: Отримання 2,6-дихлор-N<sup>4</sup>-циклобутилпіримідин-4,5-діаміну



Порошок Fe (631 мг, 11,3 ммоль) додавали до розчину 2,6-дихлор-N-циклобутил-5-нітропіримідин-4-аміну (сирий, 5,65 ммоль) в HOAc (5 мл), та суміш перемішували при к.т. протягом 30 хв. Суміш фільтрували через Celite®, та леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Отриманий в результаті залишок розбавляли EtOAc (80 мл) та промивали водою (80 мл), нас. розчином NaHCO<sub>3</sub> (80 мл) та насиченим сольовим розчином (80 мл). Органічний шар

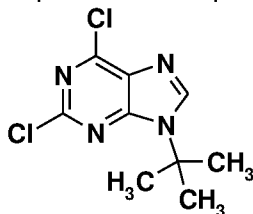
сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували, отримуючи названу сполуку у вигляді коричневої олії, яку використовували без очистки.  $m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4$  233,15/235,10 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадія 3: Отримання 2,6-дихлор-9-циклобутил-9H-пурину



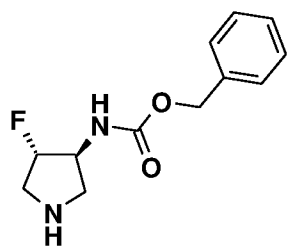
2,6-Дихлор-N<sup>4</sup>-циклобутилпиримідин-4,5-діамін (сирий, 5,65 ммоль) в діетоксиметилацетат (8 мл) перемішували та нагрівали при 80 °C протягом 16 год. Суміш охолоджували до к.т., розбавляли EtOAc (80 мл) та промивали водою (80 мл), нас. розчином  $\text{NaHCO}_3$  (80 мл) та насиченим сольовим розчином (80 мл). Органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували. Сирий продукт чистили, застосовуючи флеш хроматографію, елюючи 20-50 % EtOAc/гептани, отримуючи названу сполуку у вигляді майже білої твердої речовини (727 мг, 53 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.ч. 8,95 (1 H, с) 5,07 (1 H, квін,  $J=8,56$  Гц) 2,59-2,77 (2 H, м) 2,42-2,50 (2 H, м) 1,71-1,96 (2 H, м);  $m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_4$  243,10 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Отримання 2: Отримання 9-(трет-бутил)-2,6-дихлор-9H-пурину

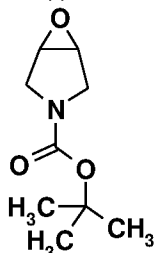


До суспензії 2,6-дихлор-9H-пурину (8,00 г, 40 ммоль, 1,00 екв.) та  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (96,2 г, 677 ммоль, 16,0 екв.) в трет-бутанолі (380 мл) додавали концентровану  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (11,3 мл, 211 ммоль, 5 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 120 °C з інтенсивним перемішуванням при кип'ятінні зі зворотним холодильником [Обережно: Виділення газу]. Протягом наступних 10 год., до реакційної суміші додавали декількома порціями додатковий  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (26 мл),  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (75 г), та трет-бутанол (350 мл). Після додаткових 6 год. нагрівання, реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, гасили  $\text{NaHCO}_3$ (нас.), який додавали порціями [Обережно: Виділення газу], та розбавляли водою (300 мл) та EtOAc (300 мл). Шари розділяли, та водний шар додатково екстрагували EtOAc (2 × 300 мл). Об'єднані органічні шари промивали нас. водн. розчином  $\text{NaHCO}_3$  та насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), та концентрували при зниженому тиску. Сиру реакційну суміш чистили, застосовуючи флеш хроматографію, елюючи градієнтом 0 – 50 % EtOAc в гептані, отримуючи названу сполуку (4,09 г, 40 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.ч. 8,73 (с, 1H) 1,73 (с, 9H).  $m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4$  245,1/247,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Отримання 3: Отримання бензил [(3,4-транс)-4-фторпіролідин-3-іл]карбамату

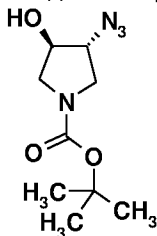


Стадія 1: Отримання трет-бутил 6-окса-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилату



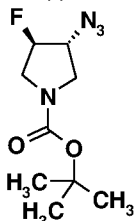
До перемішаного розчину трет-бутил 2,5-дигідро-1Н-пірол-1-карбоксилату (130 г, 0,77 моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,8 л) додавали порціями тСРВА (233 г, 1,15 моль) при 5 °С. Після додавання, отриману в результаті суміш нагрівали до к.т. та перемішували протягом ночі. Отриману в результаті тверду речовину відфільтровували, та фільтрат промивали нас. водн. розчином  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  до рН=7-8, потім промивали нас. водн. розчином  $\text{NaHCO}_3$  (3 × 200 мл) та насиченим сольовим розчином (0,2 л). Органічний шар концентрували, та залишок дистильовали при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (110 г, 77 % вихід) у вигляді світло-жовтої рідини. Використовували як є на наступній стадії.

Стадія 2: Отримання (транс)-трет-бутил 3-азидо-4-гідроксипіролідін-1-карбоксилату



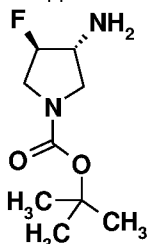
До перемішаного розчину трет-бутил 6-окса-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилату (110 г, 0,595 моль) в суміші MeOH/вода (1200 мл/200 мл) додавали  $\text{NaN}_3$  (77,6 г, 1,19 моль) та  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (32 г, 0,598 моль). Отриману в результаті суміш перемішували при 60 °С протягом ночі. Додавали  $\text{NaOH}$  (0,5 N, 200 мл), та суміш концентрували, щоб видалити MeOH. Залишок екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 400 мл), та об'єднані органічні екстракти промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , та потім концентрували, отримуючи названу сполуку у вигляді жовтої рідини (кількісний вихід). Використовували як є на наступній стадії.

Стадія 3: Отримання (транс)-трет-бутил 3-азидо-4-фторпіролідін-1-карбоксилату



До розчину (транс)-трет-бутил 3-азидо-4-гідроксипіролідін-1-карбоксилату (120 г, 0,44 моль, 5/6 чистота, який містить ДХМ) в ДХМ (1,2 л) при -78 °С додавали по краплям DAST (141 г, 0,88 моль) в ДХМ (200 мл). Після додавання, суміш перемішували при -78 °С протягом 1 год., потім нагрівали до к.т. та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш повільно виливали в нас. розчин  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 л), потім фазу ДХМ промивали водою (1 л), нас. розчином  $\text{NaCl}$  та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Концентрували та чистили, застосовуючи флеш хроматографію (петролейний ефір/EtOAc 20/1~10/1), отримуючи названу сполуку (48 г, 48 % вихід) у вигляді світло-жовтої олії.

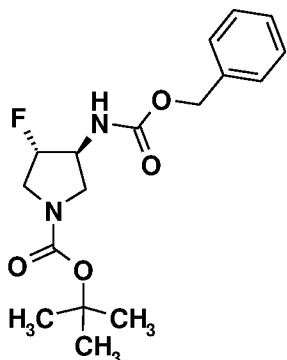
Стадія 4: Отримання трет-бутил (3,4-транс)-3-аміно-4-фторпіролідін-1-карбоксилату



До перемішаного розчину (транс)-трет-бутил 3-азидо-4-фторпіролідін-1-карбоксилату (45 г, 0,196 моль) в ТГФ (0,5 л) порціями додавали  $\text{PPh}_3$  (67,5 г, 0,25 моль) при 0-5 °С. Отриману в результаті суміш нагрівали до к.т. та перемішували протягом 2 год. Додавали 50 мл води, та отриману в результаті суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш потім охолоджували та концентрували, щоб видалити леткі речовини. Залишок розбавляли EtOAc (0,2 л), та промивали нас. розчином лимонної кислоти (200 мл). Водний шар промивали EtOAc (2 × 50 мл), потім регулювали рН до 7-8 нас. водн. розчином  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , та екстрагували EtOAc (5 × 100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували, потім сушили в вакуумі, отримуючи названу сполуку (22,28 г, 56 % вихід) у вигляді світло-жовтої олії, яка ставала

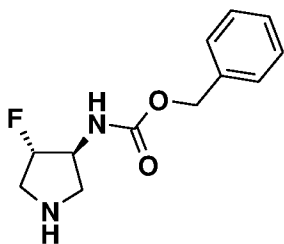
твердою речовиною при стоянні.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.ч. 4,65-4,45 (д, 1H), 3,65-3,49 (м, 1H), 3,48-3,35 (м, 3H), 3,21-3,12 (д, 1H), 1,73 (ш с, 2H), 1,39 (с, 9H).  $m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2$  149,07 (M+H-56)+.

Стадія 5: Отримання трет-бутил (3,4-транс)-3-[[бензилокси]карбоніл]аміно}-4-фторпіролідин-1-карбоксилату



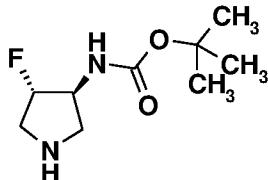
Розчин трет-бутил (3,4-транс)-3-аміно-4-фторпіролідин-1-карбоксилату (408 мг, 2 ммоль) в ДХМ (20 мл) охолоджували на бані крига/вода. Додавали ДІПЕА (0,38 мл, 2,2 ммоль) та СВЗ-Cl (0,3 мл, 2 ммоль), та отриманий в результаті розчин закривали, перемішували на холодній бані та поступово давали нагрітися до к.т. протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли ДХМ (30 мл) та додавали нас. водн. розчин  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали нас. водн. розчином  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , та випаровували, отримуючи безбарвний залишок, який чистили застосовуючи флеш хроматографію (градієнт від 100 % гептану до 50 % етилацетату-50 % гептану), отримуючи названий продукт у вигляді безбарвної олії (635 мг, 94 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. 7,27-7,47 (м, 5 H) 5,12 (ш с, 2 H) 4,28 (ш с, 1 H) 3,31-3,79 (м, 3 H) 1,47 (с, 9 H).  $m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_4$  239,2 (M+H)<sup>+</sup> (вихідна мол. маса мінус Вос група).

Стадія 6: Отримання бензил [(транс)-4-фторпіролідин-3-іл]карбамату

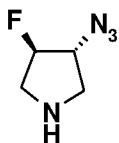


До розчину трет-бутил (3,4-транс)-3-[[бензилокси]карбоніл]аміно}-4-фторпіролідин-1-карбоксилату (630 мг, 1,9 ммоль) в ДХМ (19 мл) додавали ТФО (0,56 мл, 5,6 ммоль, 3 мол. екв.) та отриману в результаті реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 год. Леткі речовини видаляли, отримуючи безбарвний залишок, який потім розподіляли в ДХМ (80 мл) та нас. водн. розчином  $\text{NaHCO}_3$  (15 мл). Органічний шар відокремлювали, та продукт екстрагували ще ДХМ (30 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випаровували, отримуючи названий продукт у вигляді безбарвної олії (427 мг, 96 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. 7,30-7,42 (м, 5 H) 4,92-5,19 (м, 3 H) 4,06-4,34 (м, 1 H) 3,46 (дд,  $J=11,68, 6,54$  Гц, 1 H) 3,04-3,30 (м, 2 H) 2,80 (д,  $J=10,88$  Гц, 1 H) 2,33 (ш с, 2 H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. -75,62 (с, 1 F).  $m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2$  239,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Отримання 4: Отримання трет-бутил ((3R,4R)-4-фторпіролідин-3-іл)карбамату

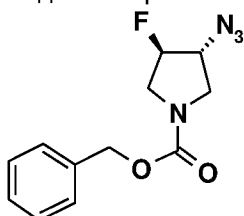


Стадія 1: Отримання (транс)-3-азидо-4-фторпіролідину



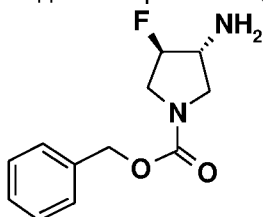
До розчину (транс)-трет-бутил 3-азидо-4-фторпіролідин-1-карбоксилату (25 г, 109 ммоль), що отримували на стадії 3 Отримання 3, в EtOAc (100 мл) додавали HCl/EtOAc (50 мл) при 0-5 °С. Потім суміш перемішували при к.т. протягом 4 год. Тверду речовину фільтрували та промивали петролейним ефіром /EtOAc (2:1, 40 мл), отримуючи названу сполуку (18 г) у вигляді сірої твердої речовини, яку безпосередньо використовували на наступній стадії.

Стадія 2: Отримання (транс)-бензил 3-азидо-4-фторпіролідин-1-карбоксилату



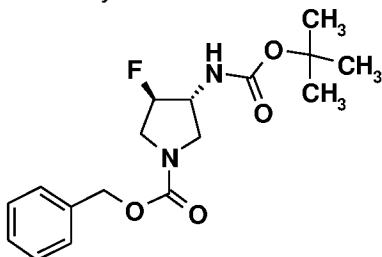
До перемішуваної суміші з (транс)-3-азидо-4-фторпіролідину (18 г) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 мл) додавали ДІПЕА (35 г, 0,27 моль, 2,5 екв.), потім по краплям додавали CBZ-Cl (22 г, 0,13 моль) при 0-5 °С. Після додавання, отриману в результаті суміш перемішували при к.т. протягом ночі. Суміш промивали нас. водн. розчином NH<sub>4</sub>Cl (150 мл), нас. водн. розчином NaHCO<sub>3</sub> (3 × 40 мл) та насиченим сольовим розчином (40 мл). Органічний шар концентрували та чистили на колонці (петролейний ефір/EtOAc=10:1~5:1), отримуючи названу сполуку (30 г, ~100 % вихід за дві стадії, яка містить залишок EtOAc та ДХМ) у вигляді світло-жовтої олії.

Стадія 3: Отримання (транс)-бензил 3-аміно-4-фторпіролідин-1-карбоксилату



До перемішуваного розчину (транс)-бензил 3-азидо-4-фторпіролідин-1-карбоксилату (30 г, 0,114 моль) в ТГФ (0,3 л) порціями додавали PPh<sub>3</sub> (33 г, 0,126 моль) при 0-5 °С. Отриману в результаті суміш потім нагрівали до к.т. та перемішували протягом 2 год. Потім додавали 30 мл води, та отриману в результаті суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрували, та залишок розбавляли EtOAc (0,2 л) та екстрагували нас. розчином лимонної кислоти (4 × 100 мл). Об'єднані водні екстракти промивали EtOAc (3 × 50 мл), потім регулювали рН до 8 нас. водн. розчином K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, та екстрагували ДХМ (4 × 100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували, потім сушили в вакуумі, отримуючи названу сполуку у вигляді світло-жовтої олії, яка ставала твердою речовиною при стоянні, отримуючи майже білу тверду речовину (16 г, 59 % вихід).

Стадія 4: Отримання (3R,4R)-бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-4-фторпіролідин-1-карбоксилату



До розчину (транс)-бензил 3-аміно-4-фторпіролідин-1-карбоксилату (16 г, 0,067 моль) в ДХМ (0,15 л) додавали ДІПЕА (16 г, 0,124 моль) та Вос<sub>2</sub>O (18 г, 0,083 моль) при 0-5 °С, та отриману в результаті суміш перемішували при к.т. протягом ночі. Суміш потім промивали нас. розчином NH<sub>4</sub>Cl (3 × 50 мл), нас. розчином NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували та чистили,

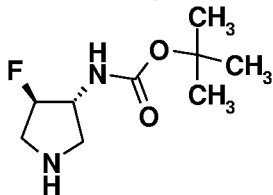


застосовуючи флеш хроматографію на силікагелі (петролейний ефір/ЕtОAc=3:1), отримуючи рацемічний продукт (19,40 г, 86 % вихід) у вигляді світло-жовтої олії (яка ставала твердою речовиною при стоянні, даючи білу тверду речовину).  $m/z$  (APCI+) для  $C_{17}H_{23}FN_2O_4$  361,01 (M+23)<sup>+</sup>. Енантіомери розділяли, використовуючи колонку chiralcel OJ-H 21,2 × 250 мм 5 мкм (36 °C) Елюент 14 % MeOH в CO<sub>2</sub> підтримуючи 100 бар, швидкість потоку 60 мл/хв., зразок ~35 мг/мл в MeOH, 1,0 мл/впор.;

(3R,4R)-бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-4-фторпіролідин-1-карбоксилат; >99 % е.н. (+); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,30-7,43 (м, 5 H) 5,15 (с, 2 H) 4,91-5,12 (м, 1 H) 4,10-4,72 (м, 2 H) 3,57-3,84 (м, 3 H) 3,38-3,55 (м, 1 H) 1,45 (с, 9 H); [α]<sub>D</sub> = +22,3° (с 0,26, MeOH).

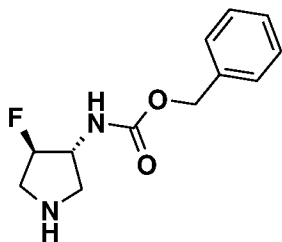
(3S,4S)-бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-4-фторпіролідин-1-карбоксилат; ~99 % е.н. (-); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,30-7,43 (м, 5 H) 5,15 (с, 2 H) 4,92-5,13 (м, 1 H) 4,12-4,62 (м, 2 H) 3,57-3,86 (м, 3 H) 3,38-3,54 (м, 1 H) 1,45 (с, 9 H). [α]<sub>D</sub> = -29,4° (с 0,16, MeOH).

Стадія 5: Отримання трет-бутил ((3R, 4R)-4-фторпіролідин-3-іл)карбамату

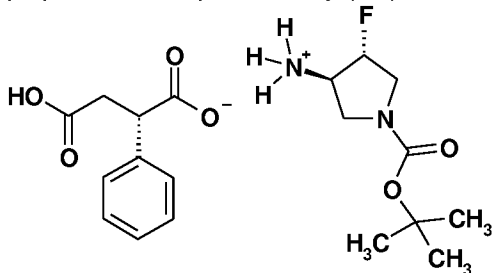


До розчину (3R,4R)-бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-4-фторпіролідин-1-карбоксилату (3,0 г, 8,8 ммоль) в MeOH (50 мл) додавали вологий Pd/C (0,3 г, 10 %) в атмосфері азоту. Суспензію дегазували в вакуумі та продували воднем три рази. Отриману в результаті суміш перемішували при к.т. в атмосфері водень з балону протягом 3 год. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат концентрували, отримуючи названу сполуку (1,6 г, 88 % вихід) у вигляді світло-жовтої олії, яка ставала твердою при стоянні.

Отримання 5: Отримання бензил [(3R,4R)-4-фторпіролідин-3-іл]карбамату

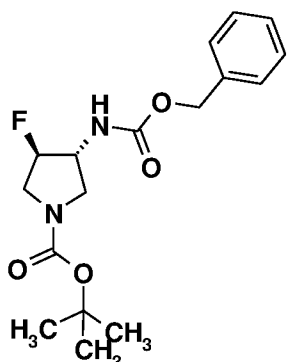


Стадія 1: Отримання (2S)-2-фенілбутандіонової кислоти - трет-бутил (3R, 4R)-3-аміно-4-фторпіролідин-1-карбоксилату (1:1)



Суміш з трет-бутил (3,4-транс)-3-аміно-4-фторпіролідин-1-карбоксилату (транс-рацемічний, 500 мг, 2,45 ммоль) та (S)-(+)-фенілбурштинової кислоти (> 99 % (CAS 4036-30-0, 480 мг, 2,45 ммоль) в етанолі (24,5 мл, 0,1 м) перемішували та нагрівали при 80 °C (температура блоку) протягом 30 хв. Отриманий в результаті розчин видаляли з гарячої плити та давали постояти при температурі навколишнього середовища. Через 16 год. отримані в результаті кристали збирали фільтруванням, промивали етанолом (2 мл) та сушили, отримуючи названий продукт (500 мг, 51 % вихід) у вигляді білої твердої речовини з е.н. 95 % (колонка Chiralpak AY-H 4,6 × 250 мм, 6 % ізопропанол при 140 бар, 4 мл/хв.). Даний продукт, як визначали, є (R, R) енантіомером, ґрунтуючись на рентгенівській структурі протилежного енантіомера (S, S), який був відокремлений від (R)-(-)-фенілбурштинової кислоти. [α]<sub>D</sub>22 = + 96,5° (с 0,08, EtOH). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 7,50 (ш с, 2 H) 7,19-7,36 (м, 5 H) 4,76-4,95 (м, 1 H) 3,86 (дд, J=9,90, 4,89 Гц, 1 H) 3,32-3,71 (м, 4 H) 3,15 (д, J=10,88 Гц, 1 H) 2,91 (дд, J=16,75, 9,90 Гц, 1 H) 2,54 (дд, J=16,75, 4,89 Гц, 1 H) 1,40 (с, 9 H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. -178,71-178,28 (м, 1 F).  $m/z$  (APCI+) для  $C_{19}H_{27}FN_2O_6$  105,3 для вихідного аміну (M+H)<sup>+</sup>.

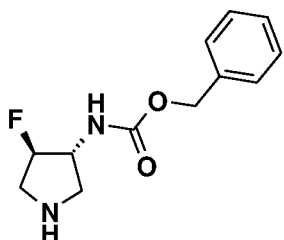
Стадія 2: Отримання трет-бутил (3R,4R)-3-[[бензилокси]карбоніл]аміно}-4-фторпіролідін-1-карбоксилату



Розчин (2S)-2-фенілбутандіонової кислоти - трет-бутил (3R, 4R)-3-аміно-4-фторпіролідін-1-карбоксилату (1:1) (500 мг, 1,2 ммоль) в ДХМ (20 мл) охолоджували на бані крига/вода. Додавали ДІПЕА (0,69 мл, 4 ммоль, 3,3 мол. екв.), потім СВЗ-СІ (185 мкл, 1,26 ммоль, 1,05 мол. екв.). Отриманий в результаті реакційний розчин закривали, перемішували на холодній бані та давали нагрітися до к.т. та перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли ДХМ (30 мл) та промивали нас. водн. розчином  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , та випаровували, отримуючи безбарвний залишок, який чистили, застосовуючи флеш хроматографію (елюювання з градієнтом від 100 % гептану до 50 % етилацетату-50 % гептану), отримуючи названу сполуку у вигляді безбарвний олії (388 мг, 96 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. 7,30-7,42 (м, 5 H) 5,12 (ш с, 2 H) 4,74-5,04 (м, 1 H) 4,28 (ш с, 1 H) 3,28-3,80 (м, 4 H) 1,47 (с, 9 H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. -180,76 - -178,52 (м, 1 F).  $m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_4$  239,2 (M+H)<sup>+</sup>. Хіральну чистоту визначали як зазначено нижче (використовуючи рацемічну речовину для порівняння):

Колонка Chiralcel OJ-H 4,6 × 250 мм; 10 % MeOH при 140 бар, 3 мл/хв. ~ 76 % е.н.;  $[\alpha]_{\text{D}_{20}} = +14,3^\circ$  (S 0,4, EtOH).

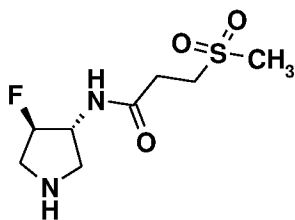
Стадія 3: Отримання бензил [(3R,4R)-4-фторпіролідін-3-іл]карбамату



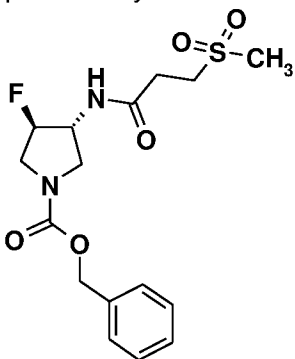
До розчину трет-бутил (3R,4R)-3-[[бензилокси]карбоніл]аміно}-4-фторпіролідін-1-карбоксилату (380 мг, 1,2 ммоль) в ДХМ (20 мл) додавали ТФО (0,34 мл, 3,4 ммоль, 3 мол. екв.). Отриману в результаті реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 год. Додавали ще ТФО (0,34 мл, 3,4 ммоль, 3 мол. екв.) та продовжували перемішування при температурі навколишнього середовища протягом додаткових 2 год. Леткі речовини видаляли, отримуючи безбарвний залишок. Додавали ДХМ (30 мл) та водний розчин  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1 M, 5 мл). Органічний шар відокремлювали, екстрагували далі ДХМ (30 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випаровували, отримуючи названу сполуку у вигляді безбарвної смоли (246 мг, 92 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. 7,29-7,43 (м, 5 H) 4,80-5,21 (м, 4 H) 4,07-4,28 (м, 1 H) 3,46 (ш с, 1 H) 2,96-3,30 (м, 2 H) 2,74 (ш с, 1 H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. -72,38 (с, 1 F).  $m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2$  239,2 (M+H)<sup>+</sup>. Хіральну чистоту визначали як зазначено нижче (використовуючи рацемічний зразок для порівняння):

Колонка Chiralpak AD-H 4,6 × 100 мм; 40 % MeOH/ДЕА при 120 бар, 4мл/хв. ~75 % е.н.  $[\alpha]_{\text{D}_{22}} = -3,3^\circ$  (S 0,24, MeOH).

Отримання 6: Отримання N-((3R,4R)-4-фторпіролідін-3-іл)-3-(метилсульфоніл)пропанаміду



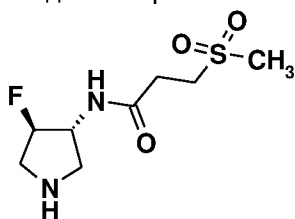
Стадія 1: Отримання (3R,4R)-бензил 3-фтор-4-(3-(метилсульфоніл)пропанамідо)піролідін-1-карбоксилату



До розчину (3R,4R)-бензил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-4-фторпіролідін-1-карбоксилату, що отримували на стадії 4 Отримання 4, (2,00 г, 5,91 ммоль, 1,00 екв.) в дихлорметані (30 мл) додавали трифтороцтову кислоту (1,4 мл, 18,3 ммоль, 3,10 екв.). Через 2,5 год., додавали додаткову порцію трифтороцтової кислоти (3,0 мл, 39,2 ммоль, 6,63 екв.). Через додаткові 3 год., реакційну суміш концентрували в вакуумі (1 мм Hg) до сиропу, та даний сирий продукт у вигляді трифторацетатної солі використовували без додаткової очистки.

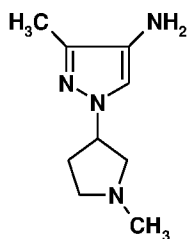
Отриману вище речовину розчиняли в дихлорметані (20 мл) та обробляли 4-метилморфоліном (3,0 мл, 27,2 ммоль, 4,61 екв.), 3-(метилсульфоніл)пропановою кислотою (1,20 г, 7,89 ммоль, 1,34 екв.), та гідрохлоридом N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду (1,30 г, 6,78 ммоль, 1,15 екв.). Після перемішування при температурі навколишнього середовища протягом 20 год., реакційну суміш розбавляли дихлорметаном (50 мл) та нас. водн. розчином NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Шари розділяли, та водний шар екстрагували дихлорметаном (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари об'єднували, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), та концентрували при зниженому тиску. Сиру реакційну суміш чистили, застосовуючи флеш хроматографію, елюючи градієнтом 3-10 % EtOH в EtOAc, отримуючи названу сполуку (1,56 г, 70,9 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 8,43 (д, J=6,2 Гц, 1 H) 7,38 (д, J=4,4 Гц, 4 H) 7,37-7,28 (м, 1 H) 5,10 (с, 2 H) 5,08-4,91 (м, 1 H) 4,29 (ш с, 1 H) 3,72-3,50 (м, 3 H) 3,40 (дд, J=5,2, 11,6 Гц, 1 H) 3,36-3,30 (м, 2 H) 2,97 (с, 3 H) 2,60-2,53 (м, 2 H). m/z (APCI+) для C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S 373,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 2: Отримання N-((3R,4R)-4-фторпіролідін-3-іл)-3-(метилсульфоніл)пропанаміду

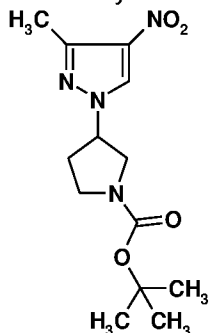


Барботовану азотом суспензію (3R,4R)-бензил 3-фтор-4-(3-(метилсульфоніл)пропанамідо)піролідін-1-карбоксилату (2,80 г, 7,52 ммоль, 1,00 екв.) та 10 % Pd/C (300 мг) в етанолі (250 мл) перемішували в атмосфері водню (1 атм) протягом 16 год. Реакційну суміш потім барботували азотом та фільтрували через шар Celite®. Celite® was промивали додатковою кількістю етанолу (50 мл). Об'єднані фільтрати концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (1,75 г, 98 % вихід, 95 % чистота) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 8,13 (д, J=6,7 Гц, 1 H) 4,73-5,02 (м, 1 H) 3,99-4,20 (м, 1 H) 3,32 (т, J=7,6 Гц, 2 H) 3,14 (дд, J=11,7, 6,8 Гц, 2 H) 2,94-3,01 (м, 4 H) 2,87-2,91 (м, 1 H) 2,52-2,59 (м, 3 H). m/z (APCI+) для C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 239,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Отримання 7: Отримання 3-метил-1-(1-метилпіролідін-3-іл)-1H-піразол-4-аміну

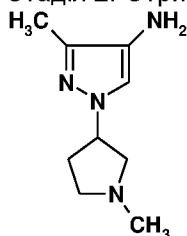


Стадія 1: Отримання трет-бутил-3-(3-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)піролідин-1-карбоксилату



До розчину 3-метил-4-нітро-1H-піразолу (3,0 г, 23,6 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-3-гідроксипіролідин-1-карбоксилату (4,42 г, 23,6 ммоль, 1,00 екв.), та трифенілфосфіну (6,19 г, 23,6 ммоль, 1,00 екв.) в ТГФ (60 мл) по краплям додавали розчин діетилазодикарбоксилату (4,34 мл, 23,6 ммоль, 1,00 екв.) в ТГФ (10 мл) протягом 30 хв. Реакційній суміші давали перемішуватись при температурі навколишнього середовища протягом 20 год. та потім концентрували. Сиру реакційну суміш чистили, застосовуючи повторювану флеш хроматографію на силікагелі, елюючи градієнтом 0-35 % EtOAc в гептані, отримуючи названу сполуку (2,48 г, 35 % вихід) у вигляді безбарвної олії, яка легко елюювалась на два структурні ізомери.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 8,15 (с, 1 H) 4,80 (квін,  $J=5,7$  Гц, 1 H) 3,83 (дд,  $J=6,0$ , 12,0 Гц, 1 H) 3,79-3,45 (м, 3 H) 2,52 (с, 3 H) 2,38 (кв,  $J=7,0$  Гц, 2 H) 1,46 (с, 9 H).  $m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$  197,2 (M+H) $^+$ .

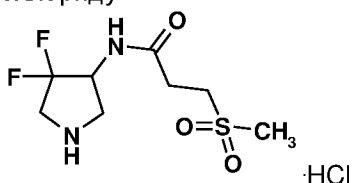
Стадія 2: Отримання 3-метил-1-(1-метилпіролідин-3-іл)-1H-піразол-4-аміну



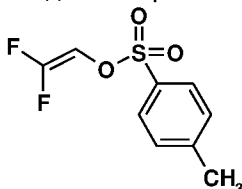
В продукту сильним струменем азоту круглодонну колбу завантажували трет-бутил-3-(3-метил-4-нітро-1H-піразол-1-іл)піролідин-1-карбоксилат (980 мг, 3,31 ммоль, 1,00 екв.), 10 % Pd/C (400 мг) та метанол (35 мл). Реакційну суміш продували воднем протягом 5 хв. потім інтенсивно перемішували в атмосфері водню протягом 12 год. Реакційну суміш потім продували азотом, фільтрували через Celite<sup>®</sup>, концентрували, та піддавали азеотропній перегонці з толуолом (2 × 20 мл), отримуючи світло-червону олію, яку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

До розчину отриманого вище аміну в ТГФ (13 мл) по краплям додавали розчин LAN (13,0 мл, 13,0 ммоль, 4,00 екв., 1 M в ТГФ) протягом 5 хв. Через 15 хв., додавали додаткову кількість ТГФ (20 мл) для полегшення перемішування. Через 24 год., реакційну суміш розташовували на бані з температурою навколишнього середовища та обробляли послідовно водою (1 мл), 1 M водн. Розчином NaOH (1 мл) та водою (3 мл). Після перемішування протягом 30 хв. реакційну суміш розбавляли EtOAc (50 мл) та фільтрували. Отримані в результаті тверді речовини промивали додатково порцією EtOAc (20 мл) та об'єднані тверді речовини концентрували. Сиру реакційну суміш чистили, застосовуючи флеш хроматографію на силікагелі, елюючи градієнтом 0-5 % 7 N метанольного аміаку / ДХМ, отримуючи названу сполуку (113 мг, 19 % вихід) у вигляді безбарвної олії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.ч. 7,00 (с, 1 H) 4,59 (тдд,  $J=4,8$ , 7,3, 9,5 Гц, 1 H) 3,55 (ш с, 2 H) 2,74-2,61 (м, 2 H) 2,57 (дд,  $J=5,0$ , 9,5 Гц, 1 H) 2,41 (дт,  $J=6,2$ , 8,4 Гц, 1 H) 2,25 (с, 3 H) 2,24-2,17 (м, 1 H) 1,97 (с, 3 H) 1,96-1,85 (м, 1 H).  $m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_4$  181,2 (M+H) $^+$ .

Отримання 8: Отримання N-(4,4-дифторпіролідин-3-іл)-3-(метилсульфоніл)пропанаміду гідрохлориду

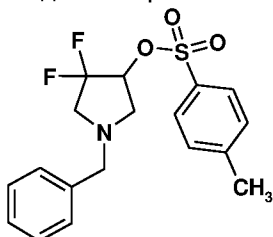


Стадія 1: Отримання 2,2-дифторетеніл-4-метилбензолсульфонату



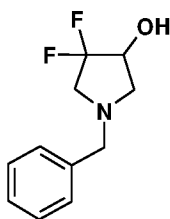
В 3-горлу колбу з якорем магнітної мішалки (висушені в сушильній шафі), холодильником, що охолоджується водою, та внутрішнім термометром додавали 2,2,2-трифторетил-4-метилбензолсульфонат (25,4 г, 100 ммоль), потім ТГФ (333 мл, 0,3 м). Суміш перемішували та охолоджували в бані ацетон/суха крига (температура в середині  $-78^{\circ}\text{C}$ ). додавали nBuLi (10 М в гексанах, 20 мл, 200 ммоль), застосовуючи шприць протягом 10 хв. з температурою в середині приблизно  $-65^{\circ}\text{C}$ . Реакційна суміш приймала темний колір та її перемішували при  $-78^{\circ}\text{C}$  протягом 20 хв. Суміш з води (50 мл) та ТГФ (50 мл) додавали по краплям за допомогою крапельної воронки, щоб погасити реакційну суміш (температура в середині підтримували на приблизно  $-70^{\circ}\text{C}$ ). Суміш нагрівали до температури навколишнього середовища, та додавали етилацетат (400 мл). Органічний шар відокремлювали, та водний шар екстрагували етилацетатом (2 x 80 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випаровували, отримуючи темну олію (29,3 г), яку чистили на діоксиді кремнію (220 г колонка, 60 мл/хв.) з градієнтами від 100 % гептану до 40 % етилацетату-60 % гептану, отримуючи названий продукт у вигляді безбарвної олії (22,73 г, 97 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. 7,83 (д,  $J=8,31$  Гц, 2 H) 7,39 (д,  $J=8,19$  Гц, 2 H) 6,09 (дд,  $J=14,31, 3,91$  Гц, 1 H) 2,48 (с, 3 H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. -92,88 - -88,40 (м, 1 F) -110,58 - -107,12 (м, 1 F). Названий продукт неіонізувався в РХ-МС.

Стадія 2: Отримання 1-бензил-4,4-дифторпіролідин-3-іл-4-метилбензолсульфонату



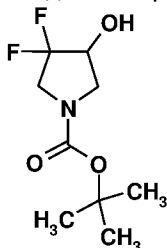
До 250 мл колби додавали 2,2-дифторетеніл-4-метилбензолсульфонат (14,0 г, 60 ммоль) та чистий N-бензил-1-метокси-N-[(триметилсиліл)метил]метанамін (61 мл, 240 ммоль, 4 мол. екв.). Колбу продували сильним струменем азоту, простір заповнювали атмосферою азоту, оснащували холодильником, що охолоджується водою, потім розташовували в попередньо нагрітій бані (при  $130^{\circ}\text{C}$ ) та перемішували протягом 5 хв. Обережно додавали ТФО (0,6 мл, 6 ммоль, 0,1 мол. екв.) протягом ~5 хв. ОБЕРЕЖНО: утворювалися дим та леткі речовини під час додавання ТФО. Перемішування та нагрівання продовжували протягом 30 хв. Леткі речовини видаляли, отримуючи залишок. Додавали ТЕА (0,6 мл, ~6 ммоль), щоб забезпечити вільну основу. Сиру речовину чистили на діоксиді кремнію (220 г, 60 мл/хв.) з градієнтами від 100 % гептану до 20 % етилацетату-80 % гептану, отримуючи названий продукт у вигляді світло-жовтої олії (21,85 г, 100 % вихід, >85 % чистота).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. 7,81 (д,  $J=8,31$  Гц, 2 H) 7,29-7,36 (м, 5 H) 7,23-7,26 (м, 2 H) 4,76-4,92 (м, 1 H) 3,61 (д,  $J=9,66$  Гц, 2 H) 3,20 (дд,  $J=10,39, 6,72$  Гц, 1 H) 2,97-3,12 (м, 1 H) 2,71-2,84 (м, 1 H) 2,66 (ддд,  $J=10,45, 6,30, 1,47$  Гц, 1 H) 2,45 (с, 3 H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. -100,41 - -97,15 (м, 1 F) -111,60 - -107,32 (м, 1 F). m/z (APCI+) для  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$  368,1 (M+H)+.

Стадія 3: Отримання 1-бензил-4,4-дифторпіролідин-3-олу



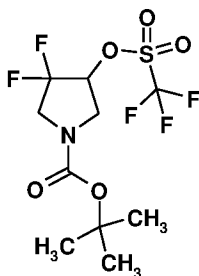
До 250 мл 3-горлої колби, оснащеної якорем магнітної мішалки, холодильником, що охолоджується водою, та внутрішнім термометром, додавали 1-бензил-4,4-дифторпіролідін-3-іл-4-метилбензолсульфонат (10,6 г, 25 ммоль після корегування щодо чистоти) та метанол (80 мл). Суміш перемішували в атмосфері азоту, та охолоджували на бані крига/вода (температура в середині приблизно 10 °С). Магнієві ошурки (3 г, 123 ммоль, 5 мол. екв.) додавали невеликими порціями. Після того як додали Mg, колбу видаляли з бані, щоб дати температурі в середині піднятися до 20 °С. РХ-МС реакційної суміші показав, що основні вихідні речовини все ще залишилися. Реакційну суміш залишали перемішуватися та через 1 год. температура в середині становила 30 °С (температуру в середині досягала 40 °С протягом короткого періоду часу, та потім реакційна суміш починала охолоджуватись). Через 4 год., температура в середині зменшувалась до приблизно 23 °С, та РХ-МС показала, що реакція завершилась з невеликою кількістю залишкового твердого Mg. Реакційну суміш охолоджували на водяній бані, та повільно додавали воду (5 мл). Температура в середині зростала до приблизно 30 °С протягом декількох хвилин. Суміш затвердівала. Повільно додавали водний HCl (6 N, 30 мл всього). Тверда речовина стала розчинною (рН становив приблизно 6). Леткі речовини видаляли до мінімального об'єму та додавали водний KOH, щоб регулювати рН до 8, та суміш екстрагували ДХМ (3 × 200 мл). Органічний шар був каламутним та випаровували до залишку. Етилацетат (300 мл) додавали та давало тонку суспензію, яку перемішували при к.т. протягом ночі. Нерозчинну речовину видаляли фільтруванням, та фільтрат випаровували, отримуючи коричневої олії (7,9 г). ТШХ показав Rf 0,6 (основний) в 50 % гептані-50 % етилацетаті. Сиру речовину чистили на діоксиді кремнію (120 г) з градієнтами від 100 % гептану до 30 % етилацетату-70 % гептану, отримуючи названий продукт у вигляді світло-жовтої олії (4,64 г, 89 % вихід, ~90 % чистота). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,27-7,39 (м, 5 H) 4,17-4,29 (м, 1 H) 3,56-3,75 (м, 2 H) 3,08 (ддд, J=10,15, 5,93, 0,79 Гц, 1 H) 2,86-3,02 (м, 2 H) 2,62 (ддд, J=10,15, 4,89, 2,45 Гц, 1 H) 2,31 (ш с, 1 H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. -102,24 - -98,98 (м, 1 F) -115,46 - -111,80 (м, 1 F). m/z (APCI+) для C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>NO 214,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 4: Отримання трет-бутил 3,3-дифтор-4-гідроксипіролідін-1-карбоксилату



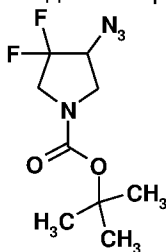
До 500 мл колби додавали 1-бензил-4,4-дифторпіролідін-3-ол (4,6 г, 21,6 ммоль), етанол (200 мл) та Вос ангідрид (5,65 г, 26 ммоль, 1,2 мол. екв.). Отриманий в результаті розчин дегазували азотом протягом 5 хв. Додавали 20 % Pd(OH)<sub>2</sub> на вугіллі (500 мг), та отриману в результаті суміш перемішували в атмосфері водню (використовували 2 балони) при температурі навколишнього середовища протягом 20 год. Реакційну суміш дегазували азотом. Каталізатор видаляли фільтруванням. Фільтрат випаровували, отримуючи безбарвну олію, яку чистили на діоксиді кремнію (40 г) з градієнтами від 100 % гептану до 30 % етилацетату-70 % гептану, отримуючи названий продукт у вигляді безбарвної олії (3,97 г, 82 % вихід, >95 % чистота). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 4,20-4,32 (м, 1 H) 3,63-3,82 (м, 3 H) 3,39-3,58 (м, 1 H) 2,52 (д, J=3,67 Гц, 1 H) 1,47 (с, 9 H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. -110,98 - -107,93 (м, 1 F) -125,43 - -121,77 (м, 1 F). m/z (APCI+) для C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> 124,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 5: Отримання трет-бутил 3,3-дифтор-4-[[трифторметил]сульфоніл]оксипіролідін-1-карбоксилату



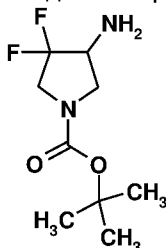
Розчин трет-бутил 3,3-дифтор-4-гідроксипіролідін-1-карбоксилату (3,4 г, 15,2 ммоль) в ДХМ (152 мл) охолоджували до  $-10^{\circ}\text{C}$  (температура бані, метанол/крига) в атмосфері азоту та додавали піридин (6,2 мл, 76 ммоль, 5 мол. екв.), трифторметансульфоновий ангідрид (1 М в ДХМ, 38 мл, 38 ммоль, 2,5 мол. екв.) додавали за допомогою крапельної воронки протягом 30 хв. Розчин переходив з безбарвного до світло-коричневого /жовтого, та перемішували на холодній бані протягом наступних 30 хв. Реакційну суміш гасили водним розчином лимонно-кислотного буферу (0,5 М, використовували приблизно 30 мл), отримуючи рН 4,5. Органічний шар відокремлювали, екстрагували ще ДХМ (50 мл), та об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випаровували, отримуючи названий продукт у вигляді червоної олії (5,56 г, 96 % вихід,  $\sim 95\%$  чистота).  $^1\text{H}$  ЯМР показав присутність піридину (0,3 мол. екв.).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. 5,18 (д,  $J=1,96$  Гц, 1 H) 3,65-4,01 (м, 4 H) 1,49 (с, 9 H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. -75,59 - -72,94 (м, 2 F) -78,39 (с, 1 F) -109,56 - -105,09 (м, 1 F) -122,17 - -117,49 (м, 1 F). Названий продукт був недостатньо стабільним в умовах РХ-МС.

Стадія 6: Отримання трет-бутил 4-азидо-3,3-дифторпіролідін-1-карбоксилату



Трет-бутил 3,3-дифтор-4-[(трифторметил)сульфоніл]оксипіролідін-1-карбоксилат (5,56 г, 15,2 ммоль) розчиняли в ДМФ (20 мл) та охолоджували на крижаній бані в атмосфері азоту. Повільно додавали тетрабутиламонію азид (ТВА- $\text{N}_3$ , 4,8 г, 17 ммоль, 1,1 мол. екв.) в ДМФ (15 мл) протягом 15 хв. за допомогою крапельної воронки. Реакційну суміш перемішували на холодній бані та давали поступово нагрітися до температури навколишнього середовища. Через 16 год., реакційну суміш розбавляли МТБЕ (300 мл), промивали нас. водн. розчином  $\text{NaHCO}_3$  (2  $\times$  30 мл), та насиченим сольовим розчином (2  $\times$  30 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випаровували, отримуючи залишок. Даний сирий продукт чистили на діоксиді кремнію (40 г) з градієнтами від 100 % гептану до 20 % етилацетату-80 % гептану, отримуючи названий продукт у вигляді безбарвної олії (3,02 г, 80 % вихід,  $>95\%$  чистота).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. 4,06 (дтд,  $J=8,86, 5,41, 5,41, 3,91$  Гц, 1 H) 3,65-3,83 (м, 3 H) 3,36-3,57 (м, 1 H) 1,47 (с, 9 H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. -106,10 - -102,44 (м, 1 F) -120,14 - -116,68 (м, 1 F).  $m/z$  (ESI+) для  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$  149(невеликий)/123 (M+H)+.

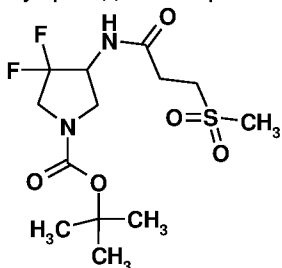
Стадія 7: Отримання трет-бутил 4-аміно-3,3-дифторпіролідін-1-карбоксилату



Розчин трет-бутил 4-азидо-3,3-дифторпіролідін-1-карбоксилату (3,01 г, 12,1 ммоль) в етанолі (300 мл) дегазували азотом та додавали 20 % Pd/C (300 мг). Отриману в результаті суміш перемішували в атмосфері водню (балон) протягом 16 год. Каталізатор видаляли фільтруванням. Фільтрат випаровували, отримуючи названий продукт у вигляді олії (2,63 г, 98 % вихід,  $>85\%$  чистота).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. 3,73-3,87 (м, 2 H) 3,69 (д,  $J=10,64$  Гц, 1 H) 3,50-3,62 (м, 1 H) 3,13 (д,  $J=6,85$  Гц, 1 H) 1,45-1,48 (м, 9 H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,

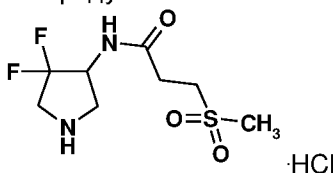
хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. -115,05 - -110,78 (м, 1 F) -120,95 - -117,90 (м, 1 F).  $m/z$  (APCI+) для  $C_9H_{16}F_2N_2O_2$  123 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 8: Отримання трет-бутил 3,3-дифтор-4-[[3-(метилсульфоніл)пропанойл]аміно]піролідин-1-карбоксилат



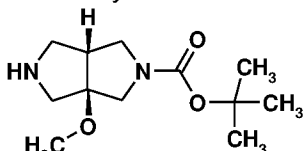
До реакційної колби додавали трет-бутил 4-аміно-3,3-дифторпіролідин-1-карбоксилат (1,36 г, 6,12 ммоль), 3-(метилсульфоніл)пропанову кислоту (1,02 г, 6,73 ммоль, 1,1 мол. екв.), ДХМ (31 мл, 0,4 м), NMM (1,35 мл, 12,2 ммоль, 2 мол. екв.), НОВт (1,31 г, 9,2 ммоль, 1,5 мол. екв.) та EDC-HCl (1,85 г, 9,2 ммоль, 1,5 мол. екв.). Отриману в результаті суспензію перемішували при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли ДХМ (80 мл), промивали водним розчином  $NaHCO_3$  (2 × 30 мл), та органічний шар сушили над  $Na_2SO_4$  та випаровували, отримуючи залишок, який чистили застосовуючи флеш хроматографію на діоксиді кремнію, елюючи градієнтами від 100 % гептану до 100 % етилацетату, отримуючи названий продукт у вигляді білої піноподібної твердої речовини (1,65 г, 76 % вихід, >95 % чистота).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. 6,45 (ш с, 1 H) 4,68-4,89 (м, 1 H) 3,94 (дд,  $J=10,70, 8,62$  Гц, 1 H) 3,62-3,86 (м, 2 H) 3,43 (т,  $J=7,15$  Гц, 2 H) 3,18 (ш с, 1 H) 2,97 (с, 3 H) 2,84 (тд,  $J=7,15, 1,96$  Гц, 2 H) 1,47 (с, 9 H).  $^{19}F$  ЯМР (376 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  м.ч. -112,79 - -110,52 (м, 1 F) -114,51 - -113,30 (м, 1 F).  $m/z$  (APCI+) для  $C_{13}H_{22}F_2N_2O_5S$  257,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 9: Отримання N-(4,4-дифторпіролідин-3-іл)-3-(метилсульфоніл)пропанаміду гідрохлориду

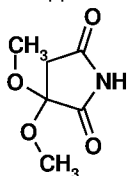


До розчину трет-бутил 3,3-дифтор-4-[[3-(метилсульфоніл)пропанойл]аміно]-піролідин-1-карбоксилат (1,60 г, 4,5 ммоль) в ацетонітрилі (45 мл) додавали HCl (4 М в діоксані, 4,5 мл, 18 ммоль, 4 мол. екв.). Отриманий в результаті розчин переходив у білу суспензію через 1 год., та перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 год. Леткі речовини видаляли насухо, отримуючи білу тверду речовину, яку суспендували в етиловому ефірі (100 мл). Білу тверду речовину збирали фільтруванням, промивали ефіром (20 мл) та сушили, отримуючи названий продукт у вигляді білої твердої речовини (1,26 г, 96 % вихід, >95 % чистота, припускається 1 HCl сіль).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  м.ч. 9,99 (ш с, 2 H) 8,75 (ш с, 1 H) 4,71-4,95 (м, 1 H) 3,58-3,89 (м, 3 H) 3,28-3,43 (м, 2 H) 3,16 (т,  $J=10,88$  Гц, 2 H) 2,99 (с, 3 H) 2,67 (т,  $J=7,58$  Гц, 2 H).  $^{19}F$  ЯМР (376 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  м.ч. -108,27 - -107,26 (м, 1 F) -109,70 - -108,82 (м, 1 F).  $m/z$  (APCI+) для  $C_8H_{14}F_2N_2O_3S$  257,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Отримання 9: Отримання трет-бутил (+/-)-цис-3a-метоксигексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилату



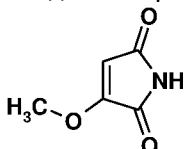
Стадія 1: Отримання 3,3-диметоксипіролідин-2,5-діону





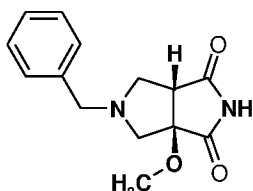
Бром (24,8 г, 154 ммоль) додавали по краплям до розчину малеїміду (10 г, 103 ммоль) в MeOH (400 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 16 год., та потім концентрували в вакуумі. Додавали натрій (9,6 г, 412 ммоль) до MeOH (400 мл) при 0 °С. Після того, як натрій розчинився, сиру речовину в MeOH (200 мл) додавали по краплям. Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом ночі. Суміш нейтралізували шляхом повільного додавання 6 М HCl, та потім розподіляли між водою та EtOAc (100 мл). Водний шар промивали EtOAc (2 × 100 мл), та потім об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> та концентрували, отримуючи названу сполуку (12,3 г, 75 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

Стадія 2: Отримання 3-метокси-1Н-пірол-2,5-діону



До розчину 3,3-диметоксипіролідін-2,5-діону (12,3 г, 77 ммоль) в толуолі (500 мл) додавали TsOH·воду (1,46 г, 7,7 ммоль). Насадку Діна-Старка під'єднували та реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. ТШХ (петролейний ефір/EtOAc=1/1) показав, що реакція завершилась. Суміш концентрували та чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (від петролейного ефіру/ EtOAc=2/1 до петролейного ефіру/ EtOAc=1/1), отримуючи 3-метокси-1Н-пірол-2,5-діон (6,9 г, 70 % вихід) у вигляді оранжевої твердої речовини.

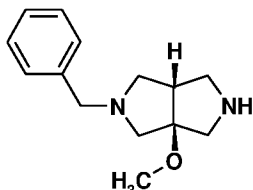
Стадія 3: Отримання (+/-)-цис-5-бензил-3а-метокситетрагідропіроло[3,4-с]пірол-1,3(2Н,3аН)-діону



Примітка: отримання виконували в 5 паралельних партіях.

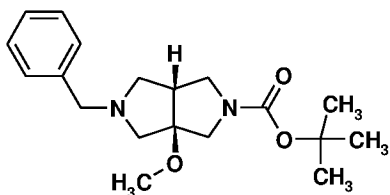
До розчину 3-метокси-1Н-пірол-2,5-діону (3 г, 24 ммоль) та ТФО (0,34 г, 3 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 мл) повільно додавали розчин N-(метоксиметил)-N-(триметилсилілметил)бензиламіну (14,2 г, 48 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл) з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру реакції в середині < 2 °С. Отриманий в результаті розчин повільно нагрівали до температури навколишнього середовища та перемішували протягом ночі. ТШХ (петролейний ефір/EtOAc=1/1) показав, що реакція завершилась. Об'єднані п'ять партій реакційної суміші розбавляли насиченим розчином бікарбонату натрію (100 мл), та органічні фази сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрували та чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (від петролейного ефіру/ EtOAc=10/1 до петролейного ефіру/ EtOAc=1/1), отримуючи названий продукт (18 г, для 5 партій, 58 % вихід) у вигляді світло-жовтої олії, яку додатково чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ, отримуючи чистий названий продукт (4,5 г, 14,6 % вихід) у вигляді олії.

Стадія 4: Отримання (+/-)-цис-2-бензил-3а-метоксіоктагідропіроло[3,4-с]піролу



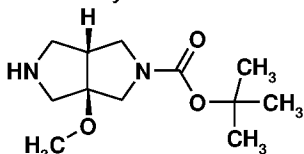
До розчину (+/-)-цис-5-бензил-3а-метокситетрагідропіроло[3,4-с]пірол-1,3(2Н,3аН)-діону (4,5 г, 17 ммоль) в ТГФ (200 мл) додавали розчин ЛАН (35 мл, 35 ммоль, 1 М в ТГФ) при 0 °С. Отриману в результаті суміш перемішували при 45 °С протягом ночі. ТШХ (петролейний ефір/EtOAc=1/1) показала, що реакція завершилась. Суміш гасили водою (3 мл) та фільтрували. Фільтрат концентрували, отримуючи сиру названу сполуку (3,7 г, сирого), яку безпосередньо використовували на наступній стадії.

Стадія 5: Отримання (+/-)-цис-трет-бутил 5-бензил-3а-метоксигексагідропіроло [3,4-с]пірол-2(1Н)-карбоксилату



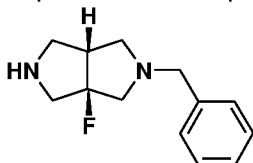
До розчину (+/-)-цис-2-бензил-3а-метоксіоктагідропіроло[3,4-с]піролу (3,7 г, сирого) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (150 мл) додавали  $\text{Woc}_2\text{O}$  (7,63 г, 35 ммоль),  $\text{Et}_3\text{N}$  (7,07 г, 70 ммоль) та ДМАП (0,43 г, 3,5 ммоль). Отриману в результаті суміш перемішували при 45 °С протягом трьох днів. Суміш концентрували та чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (від петролейного ефіру/  $\text{EtOAc}$ =20/1 до петролейного ефіру/  $\text{EtOAc}$ =2/1), отримуючи названу сполуку (1,5 г, 26 % вихід за дві стадії) у вигляді червоної олії.

Стадія 6: Отримання (+/-)-цис-трет-бутил 3а-метоксигексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилату

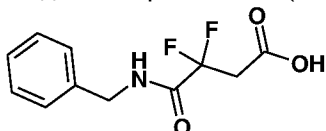


До розчину (+/-)-цис-трет-бутил 5-бензил-3а-метоксигексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилату (1,5 г, 4,5 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (100 мл) додавали  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (300 мг) в атмосфері азоту. Суспензію дегазували в вакуумі та продували воднем три рази. Суміш перемішували при 40-50 °С в атмосфері водню (45 фунт/кв. дюйм) протягом ночі. ТШХ (петролейний ефір/ $\text{EtOAc}$ =2/1) показала, що реакція завершилась. Суміш фільтрували, концентрували та чистили, застосовуючи колоночну хроматографію ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ =15/1), отримуючи названу сполуку (454 мг, 41 % вихід) у вигляді жовтої смоли.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,95 (ш с, 2 H), 3,51-3,78 (м, 3 H), 3,36-3,50 (м, 2 H), 3,14-3,35 (м, 4 H), 2,83-3,08 (м, 2 H), 2,75 (ш с, 1 H), 1,45 (с, 9 H).  $m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$  [ $\text{M}-56+\text{H}$ ] $^+$ .

Отримання 10: Отримання (+/-)-цис-2-бензил-3а-фтороктагідропіроло[3,4-с]піролу

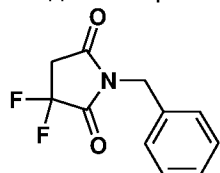


Стадія 1: Отримання 4-(бензиламіно)-3,3-дифтор-4-оксобутанової кислоти



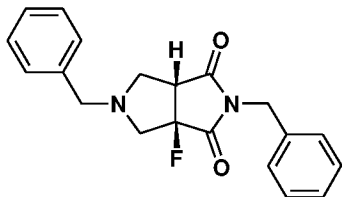
До розчину 2,2-дифторбуруштинової кислоти (2,15 г, 14,0 ммоль) в  $i\text{PrOAc}$  (23 мл) додавали трифтороцтовий ангідрид (2,34 мл, 16,7 ммоль) однією порцією при температурі навколишнього середовища. Реакційний розчин перемішували при 50 °С протягом 2 год. Реакційному розчину давали охолонути до 5 °С на крижаній бані. Бензиламін (2,29 мл, 20,9 ммоль) додавали по краплям, в той же час температуру реакційної суміші підтримували нижче 20 °С. Розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 год. Реакційну суміш гасили водою (10 мл), потім насичений розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  до рН 8-9. Відокремлену органічну фазу відкидали. Водну фазу підкислювали 6 N  $\text{HCl}$  до рН 1 та екстрагували  $\text{EtOAc}$  (2 × 100 мл). Об'єднану органічну фазу промивали 2 N  $\text{HCl}$ , насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$  фільтрували та концентрували. Проміжну сполуку переносили без додаткової очистки (2,89 г, 56,8 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 7,28-7,42 (м, 5 H) 7,14-7,21 (м, 1 H) 6,77 (ш с, 1 H) 4,54 (д,  $J=5,87$  Гц, 2 H) 3,39 (т,  $J=14,18$  Гц, 2 H).

Стадія 2: Отримання 1-бензил-3,3-дифторпіролідін-2,5-діону



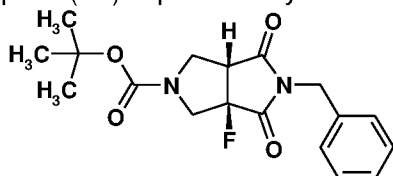
До розчину сирого 4-(бензиламіно)-3,3-дифтор-4-оксобутанової кислоти в  $i\text{PrOAc}$  (40 мл),  $\text{SOCl}_2$  (2,04 мл, 27,9 ммоль, 2 екв.) додавали при температурі навколишнього середовища. Реакційний розчин перемішували при 55 °C протягом 4 год. Реакційну суміш охолоджували до 0-5 °C. Напів насичений сольовий розчин (50 мл) повільно додавали, щоб загасити надлишок  $\text{SOCl}_2$ . Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином (70 мл) та 2 М  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (приблизно 50 мл) до  $\text{pH}=8-9$ , екстрагували двічі  $\text{EtOAc}$ . Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), органічну фазу сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували. Сирий залишок розбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та фільтрували, щоб видалити осад. Концентруваний фільтрат чистили, застосовуючи колоночну хроматографію та елюювали сумішшю 2-20 %  $\text{EtOAc}$ /гептан, отримувачи названу сполуку у вигляді безбарвної олії (1,74 г, 65 %)  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 7,30-7,43 (м, 5 H) 4,76 (с, 2 H) 3,18 (т,  $J=12,53$  Гц, 2 H).

Стадія 3: Отримання (+/-)-цис-2,5-добензил-3а-фтортетрагідропіроло[3,4-с]пірол-1,3(2H,3aH)-діону



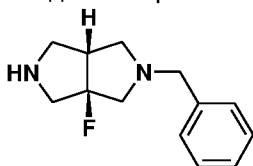
До розчину 1-бензил-3,3-дифторпіролідін-2,5-діону (325 мг, 1,44 ммоль) в ацетонітрилі (3,6 мл), додавали  $\text{LiF}$  (56 мг, 1,50 екв.) та якір магнітної мішалки. Реакційну суміш піддавали дії ультразвуку протягом 2,5 год. при к.т. додавали  $N$ -(Метоксиметил)- $N$ -(триметилсилілметил)бензиламін (0,4 мл, 1,59 ммоль, 1,10 екв.) та  $\text{LiF}$  (37 мг, 1,44 ммоль, 1 екв.) та продовжували обробку ультразвуком протягом 0,5 год. Реакційну суміш концентрували, та сіль видаляли фільтруванням. Сирий залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію, та елюювали сумішшю 2-20 %  $\text{EtOAc}$ /гептан та додатково чистили 2-10 %  $\text{EtOAc}$ /гептан. Бажані фракції мали слабку ультрафіолетову активність, але візуалізувались при фарбуванні  $\text{KMnO}_4$ . Названу сполуку виділяли у вигляді жовтої олії (196 мг, 40 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.ч. 7,10-7,43 (м, 10 H) 4,57-4,75 (м, 2 H) 3,63 (с, 2 H) 3,56-3,65 (м, 1 H) 3,33-3,41 (м, 1 H) 3,13 (д,  $J=9,29$  Гц, 1 H) 2,74 (дд,  $J=9,35, 7,03$  Гц, 1 H) 2,57-2,70 (м, 1 H).  $m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{O}_2$  339,20 (M+H) $^+$ .

Стадія 4: Отримання (+/-)-цис-трет-бутил 5-бензил-3а-фтор-4,6-діоксогексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилату



До продуктового азотом розчину (+/-)-цис-2,5-добензил-3а-фтортетрагідропіроло[3,4-с]пірол-1,3(2H, 3aH)-діону (195 мг, 0,576 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (3 мл) додавали 20 %  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (60 мг). Реакційну суміш вивантажували та заповнювали воднем три рази, потім додавали  $\text{Woc}_2\text{O}$  (151 мг, 0,691 ммоль, 1,2 екв.). Реакційну суміш вивантажували та заповнювали знову воднем, потім пропускали водень (балонний). Через 1,5 год. додавали додаткові 20 %  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (40 мг) та перемішували протягом 18 год. Реакційну суміш фільтрували та промивали  $\text{MeOH}$ . Фільтрат концентрували та завантажували в колонку, елюючи 2-25 %  $\text{EtOAc}$ /гептан, отримуючи названу сполуку (160 мг, 80 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.ч. 7,25-7,39 (м, 3 H) 7,21 (д,  $J=7,34$  Гц, 2 H) 4,62 (с, 2 H) 3,89-4,08 (м, 2 H) 3,60-3,83 (м, 3 H) 1,37 (с, 9 H).  $m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_4\text{-C}_2\text{H}_9\text{O}_5$  249,20 (M+H-Woc) $^+$ .

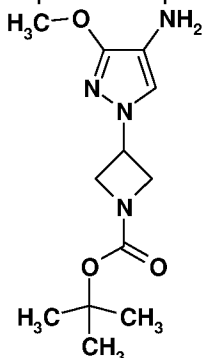
Стадія 5: Отримання (+/-)-цис-2-бензил-3а-фтороктагідропіроло[3,4-с]піролу



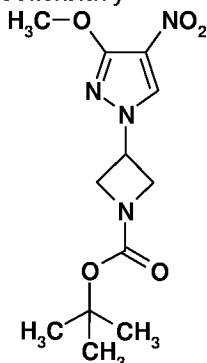
(+/-)-цис-трет-бутил-5-бензил-3а-фтор-4,6-діоксогексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат (160 мг, 0,459 ммоль) розчиняли в ТГФ (4,5 мл), та додавали  $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$  (0,174 мл, 1,84 ммоль, 4,00 екв.) при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш

перемішували при 55 °С протягом 1,5 год. Легка суспензія утворювалась під час реакції. Реакційну суміш потім охолоджували до 0 °С та гасили по краплям сухим MeOH (2 мл), потім концентрованою HCl до pH=4. Реакційний розчин перемішували при 0-10 °С протягом 1 год. Температуру підвищували до 55 °С протягом 1,5 год., потім охолоджували до к.т. та перемішували протягом 20 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, розбавляли MeOH, нейтралізували шляхом пропускання через SCX колонку з MeOH та потім 7 N NH<sub>3</sub>/MeOH та отримували вільний амін. Названий продукт використовували без додаткової очистки (100 мг, сирого) m/z (APCI+) для C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub> 221,25 (M+H)<sup>+</sup>.

Отримання трет-бутил 3-(4-аміно-3-метокси-1H-піразол-1-іл)азетидин-1-карбоксилату

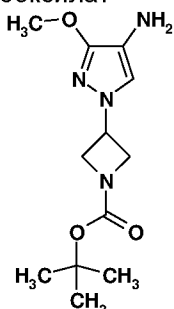


Стадія 1: Отримання трет-бутил 3-(3-метокси-4-нітро-1H-піразол-1-іл)азетидин-1-карбоксилату



До охолодженої (0 °С) суспензії 3-метокси-4-нітро-1H-піразолу (1,00 г, 6,99 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-3-гідроксипіролідин-1-карбоксилату (2,12 г, 12,2 ммоль, 1,75 екв.), та зв'язаного з полістиролом трифенілфосфіну (4,06 г, 12,2 ммоль, 1,75 екв., 3 ммоль/грам) в ТГФ (45 мл) по краплям додавали діетилазодикарбоксилат (2,42 мл, 13,0 ммоль, 1,90 екв.) протягом 3 хв. Реакційній суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 15 год. Реакційну суміш потім розбавляли EtOAc (60 мл), фільтрували та фільтрат концентрували. Сиру реакційну суміш чистили, застосовуючи флеш хроматографію на силікагелі, елюючи градієнтом 0 – 60 % EtOAc в гептані, отримуючи названу сполуку (1,52 г, 72,9 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 8,12 (с, 1H) 4,87 (тт, J=5,6, 7,5 Гц, 1H) 4,40-4,28 (м, 4H) 4,09 (с, 3H) 1,48 (с, 9H). m/z (APCI+) для C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 198,9 (M+H)<sup>+</sup>.

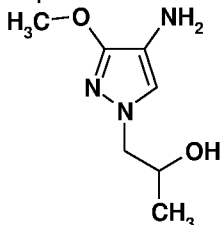
Стадія 2: Отримання трет-бутил 3-(4-аміно-3-метокси-1H-піразол-1-іл)азетидин-1-карбоксилат



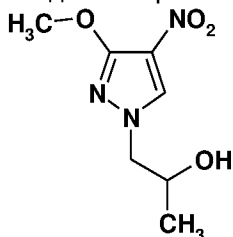
В круглодонну колбу, продуту сильним струменем азоту, завантажували трет-бутил 3-(3-метокси-4-нітро-1H-піразол-1-іл)азетидин-1-карбоксилат (188 мг, 0,63 ммоль, 1,00 екв.), 10 %

Pd/C (100 мг) та метанол (10 мл). Реакційну суміш барботували воднем протягом 5 хв., потім інтенсивно перемішували в атмосфері водню протягом 18 год. Реакційну суміш потім барботували азотом, фільтрували через Celite®, концентрували, та піддавали азеотропній перегонці з толуолом (2 × 20 мл), отримуючи олію, яку використовували без додаткової очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.ч. 7,04 (с, 1H), 4,82 (тт,  $J=5,4, 7,9$  Гц, 1H), 4,15 (т,  $J=8,3$  Гц, 2H), 4,04-3,95 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,44 (ш с, 2H), 1,40 (с, 9H).  $m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}$  169,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Отримання 11: Отримання 1-(3-метокси-4-аміно-1H-піразол-1-іл)пропан-2-олу

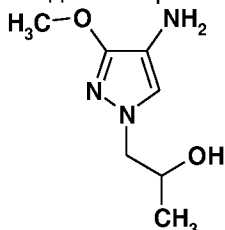


Стадія 1: Отримання 1-(3-метокси-4-нітро-1H-піразол-1-іл)пропан-2-олу



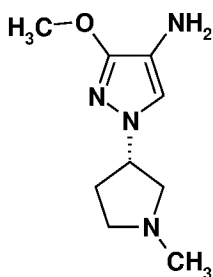
До суспензії 3-метокси-4-нітро-1H-піразолу (2,00 г, 14,0 ммоль, 1,00 екв.) та карбонату цезію (13,7 г, 41,9 ммоль, 3,0 екв.) додавали 1-бром-2-пропанол (2,70 мл, 22,4 ммоль, 1,60 екв., 70 % чистота), та реакційну суміш нагрівали при 60 °С. Через 3,5 год., додавали додаткову порцію 1-бром-2-пропанолу (2,70 мл, 22,4 ммоль, 1,60 екв., 70 % чистота). Після додаткових 12 год., реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища та розбавляли водою (100 мл) та EtOAc (50 мл). Шари розділяли, та водну фазу екстрагували EtOAc (4 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (50 мл) та насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), концентрували, та чистили, застосовуючи флеш хроматографію на силікагелі, елюючи градієнтом 0 – 50 % EtOAc в гептані, отримуючи названу сполуку (945 мг, 34 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 8,09 (с, 1H), 4,32-4,22 (м, 1H), 4,06 (с, 3H), 4,05 (дд,  $J=5,0, 13,0$  Гц, 1H), 3,87 (дд,  $J=8,0, 13,0$  Гц, 1H), 2,60 (ш с, 1H), 1,29 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H).  $m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4$  201,9 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадія 2: Отримання 1-(3-метокси-4-аміно-1H-піразол-1-іл)пропан-2-олу

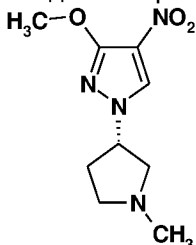


В круглодонну колбу, продуту сильним струменем азоту, завантажували 1-(3-метокси-4-нітро-1H-піразол-1-іл)пропан-2-ол (345 мг, 1,72 ммоль, 1,00 екв.), 10 % Pd/C (200 мг) та метанол (20 мл). Реакційну суміш барботували воднем протягом 10 хв., потім інтенсивно перемішували в атмосфері водню протягом 14 год. Реакційну суміш потім барботували азотом, фільтрували через Celite®, та концентрували, отримуючи названу сполуку у вигляді олії, яку використовували без додаткової очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.ч. 6,92 (с, 1H) 4,70 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H) 3,89-3,77 (м, 1H) 3,74 (с, 3H) 3,73-3,55 (м, 2H) 0,97 (д,  $J=6,2$  Гц, 3H).  $m/z$  (APCI+) для  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$  172,3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Отримання 12: Отримання (S)-3-метокси-1-(1-метилпіролідін-3-іл)-1H-піразол-4-аміну

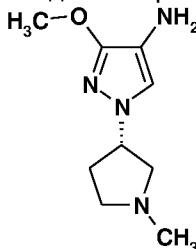


Стадія 1: Отримання (S)-3-метокси-1-(1-метилпіролідін-3-іл)-4-нітро-1H-піразолу



До суспензії 3-метокси-4-нітро-1H-піразолу (2,00 г, 14,0 ммоль, 1,00 екв.), (R)-1-метилпіролідін-3-олу (1,56 г, 15,4 ммоль, 1,10 екв.), та зв'язаного з полістиролом трифенілфосфіну (6,53 г, 19,6 ммоль, 1,40 екв., 3 ммоль/грам) в ТГФ (140 мл) по краплям додавали розчин ди-трет-бутилазодикарбоксилату (4,51 г, 19,6 ммоль, 1,40 екв.) в ТГФ (25 мл) протягом 5 хв. Реакційній суміші давали перемішуватись протягом 18 год. Реакційну суміш потім розбавляли EtOAc (100 мл), фільтрували, та фільтрат концентрували. Сиру реакційну суміш чистили застосовуючи флеш хроматографію на силікагелі, елюючи градієнтом 50 – 100 % EtOAc в гептані потім до 10 % 7 N метанольного аміаку / EtOAc, отримуючи названу сполуку (2,39 г, 80 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 8,69 (с, 1H), 4,84-4,72 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,86-2,75 (м, 2H), 2,72 (дд, J=7,0, 10,0 Гц, 1H), 2,40 (дт, J=6,2, 8,4 Гц, 1H), 2,36-2,29 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,16-2,06 (м, 1H). m/z (APCI+) для C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 227,2 (M+H)<sup>+</sup>.

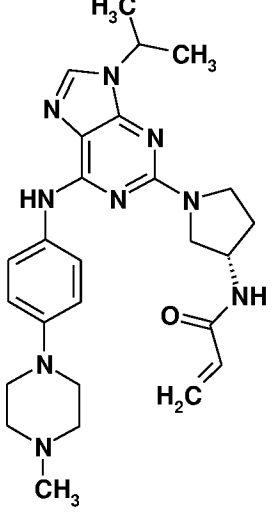
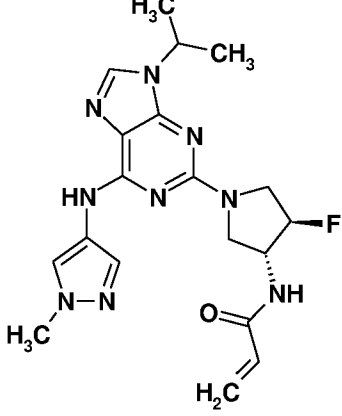
Стадія 2: Отримання (S)-3-метокси-1-(1-метилпіролідін-3-іл)-1H-піразол-4-аміну

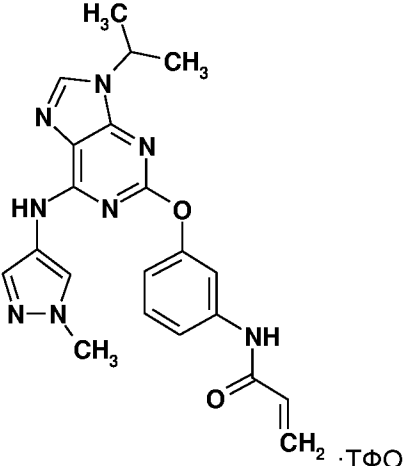
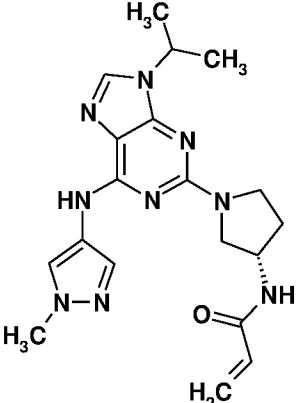
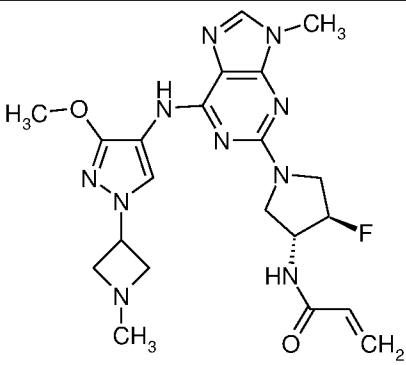


В круглодонну колбу, продуту сильним струменем азоту, завантажували (S)-3-метокси-1-(1-метилпіролідін-3-іл)-4-нітро-1H-піразол (300 мг, 1,33 ммоль, 1,00 екв.), 10 % Pd/C (200 мг) та метанол (20 мл). Реакційну суміш барботували воднем протягом 10 хв., потім інтенсивно перемішували в атмосфері водню протягом 16 год. Реакційну суміш потім барботували азотом, фільтрували через Celite®, та концентрували, отримуючи олію, яку використовували без додаткової очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 6,99 (с, 1H), 4,51 (тдд, J=4,8, 7,3, 9,3 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,36 (ш с, 2H), 2,71-2,61 (м, 2H), 2,57 (дд, J=4,8, 9,5 Гц, 1H), 2,40 (дт, J=6,5, 8,3 Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,23-2,14 (м, 1H), 1,94-1,84 (м, 1H). m/z (APCI+) для C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O 197,3 (M+H)<sup>+</sup>.

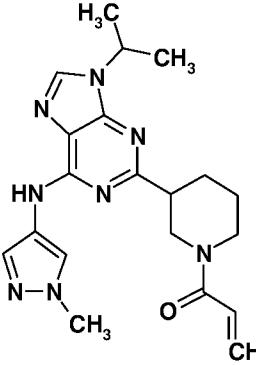
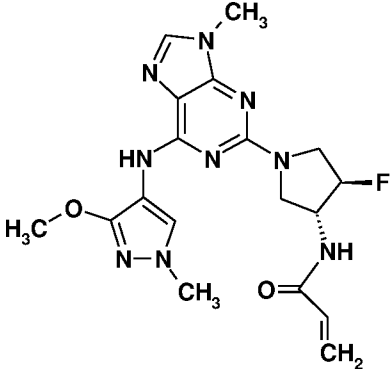
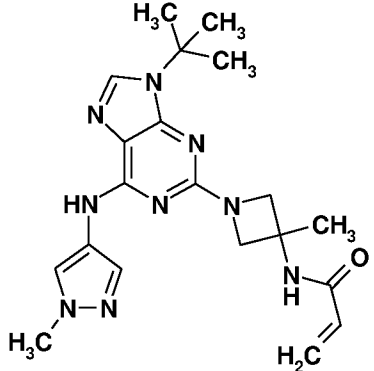
Наступні приклади здійснювали з некритичними змінами або замінами в проілюстрованих процедурах, які будуть зрозумілими кваліфікованому фахівцю в даній галузі.

Таблиця 1

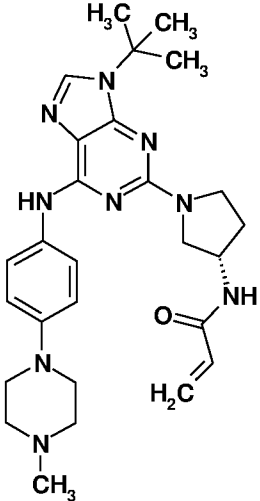
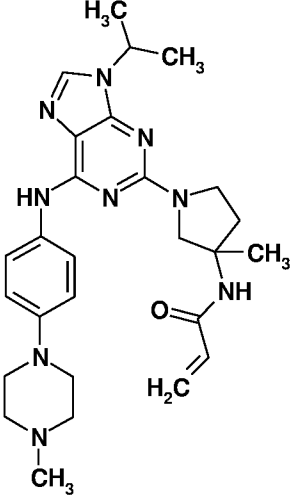
№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
1 (Схема А)	 <p>(S)-N-(1-(9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9Н-пурін-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід</p>	490,2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 9,16 (с, 1 H) 8,36 (д, J=6,72 Гц, 1 H) 7,91 (с, 1 H) 7,85 (д, J=8,80 Гц, 2 H) 6,87 (д, J=8,93 Гц, 2 H) 6,18-6,34 (м, 1 H) 6,03-6,15 (м, 1 H) 5,59 (дд, J=9,96, 2,02 Гц, 1 H) 4,62 (дт, J=13,33, 6,54 Гц, 1 H) 4,43 (д, J=5,14 Гц, 1 H) 3,71-3,87 (м, 1 H) 3,63 (дт, J=12,62, 6,46 Гц, 2 H) 3,43 (дд, J=11,25, 3,30 Гц, 1 H) 3,07 (м, J=4,65 Гц, 4 H) 2,45 (м, J=4,40 Гц, 4 H) 2,22 (с, 4 H) 1,89 (дд, J=11,37, 5,87 Гц, 1 H) 1,51 (д, J=6,72 Гц, 6 H)
2 (Схеми А та С)	 <p>N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурін-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід</p>	414,1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, ДМСО-17мм) δ м.ч. 9,65 (ш с, 1 H) 8,50 (д, J=6,97 Гц, 1 H) 8,00 (с, 1 H) 7,92 (с, 1 H) 7,69 (с, 1 H) 6,20-6,29 (м, 1 H) 6,08-6,18 (м, 1 H) 5,63 (д, J=10,82 Гц, 1 H) 5,03-5,25 (м, 1 H) 4,43-4,70 (м, 2 H) 3,88 (ш с, 2 H) 3,82 (с, 3 H) 3,70 (д, J=10,45 Гц, 2 H) 1,50 (д, J=6,42 Гц, 6 H)

№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
3 (Схема В)	 <p>N-(3-((9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурін-2-іл)окси)феніл)акриламід трифторацетат</p>	419,0 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 10,38 (с, 1H), 10,18 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,62-7,63 (д, 2H), 7,44-7,49 (т, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,94-6,96 (д, 1H), 6,41-6,45 (q, 1H), 6,23-6,27 (д, 1H), 5,75-5,78 (д, 1H), 4,67-4,70 (м, 1H), 3,56 (с, 3H), 1,53-1,54 (д, 6H)
4 (Схема D)	 <p>(S)-N-(1-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурін-2-іл)піролідін-3-іл)акриламід</p>	396,3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 9,56 (с, 1H) 8,38 (д, J=6,72 Гц, 1H) 7,97 (с, 1H) 7,89 (с, 1H) 7,75 (с, 1H) 6,20-6,34 (м, 1H) 6,05-6,18 (м, 1H) 5,60 (дд, J=10,03, 2,32 Гц, 1H) 4,56-4,73 (м, 1H) 4,43 (ш с, 1H) 3,76-3,92 (м, 4H) 3,68 (д, J=5,14 Гц, 2H) 3,43-3,51 (м, 1H) 2,15-2,28 (м, 1H) 1,87-1,99 (м, 1H) 1,51 (д, J=6,85 Гц, 6H)
5 (Схема D)	 <p>N-((3R,4R)-4-фтор-1-(6-((3-метокси-1-(1-метилазетидин-3-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-метил-9H-пурін-2-іл)піролідін-3-іл)акриламід</p>	471,2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 8,20 (ш с, 1H), 8,14 (ш с, 1H), 7,71 (ш с, 1H), 6,24 (дд, J=10,0, 16,0 Гц, 1H), 6,14 (д, J=16,0 Гц, 1H), 5,60 (д, J=9,3 Гц, 1H), 5,16 (д, J=51,0 Гц, 1H), 4,80 (ш с, 1H), 4,58-4,41 (м, 1H), 3,99-3,77 (м, 7H), 3,72-3,55 (м, 6H)

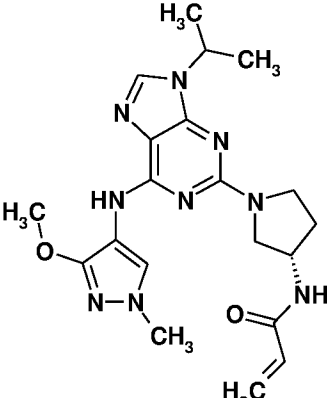
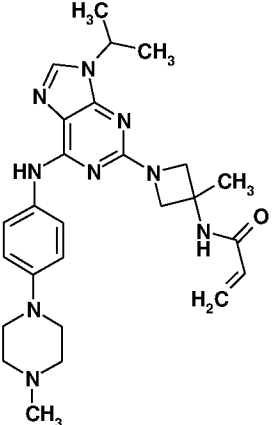
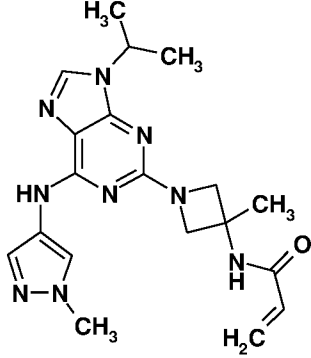


№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
6 (Схема E)	 <p>1-(3-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурін-2-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он (один енантіомер з невідомою абсолютною стереохімією)</p>	395,1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (700 МГц, ДМСО-17мм) δ м.ч. 9,87 (ш с, 1 H) 8,28 (ш с, 1 H) 7,96-8,13 (м, 1 H) 7,74 (д, J=7,26 Гц, 1 H) 6,76-6,91 (м, 1 H) 5,99-6,17 (м, 1 H) 5,53-5,75 (м, 1 H) 4,69-4,84 (м, 2 H) 4,03-4,30 (м, 2 H) 3,84 (с, 3 H) 2,74-3,02 (м, 2 H) 2,11-2,28 (м, 1 H) 1,75-2,01 (м, 2 H) 1,54 (д, J=2,64 Гц, 7 H)
7 (Схема F)	 <p>N-((3R,4R)-4-фтор-1-(6-((3-метокси-1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-метил-9H-пурін-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід</p>	416,1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 8,44 (д, J=6,5 Гц, 1 H) 7,97 (с, 1 H) 7,82 (с, 1 H) 7,78 (с, 1 H) 6,23 (дд, J=10,0, 17,0 Гц, 1 H) 6,14 (дд, J=2,8, 17,0 Гц, 1 H) 5,62 (дд, J=2,8, 10,0 Гц, 1 H) 5,12 (д, J=51,0 Гц, 1 H) 4,46 (тд, J=6,0, 11,9 Гц, 1 H) 3,88-3,6 (м, 4 H) 3,82 (с, 3 H) 3,71 (с, 3 H) 3,62 (с, 3 H)
8 (Схема A)	 <p>N-(1-(9-(трет-бутил)-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурін-2-іл)-3-метилазетидин-3-іл)акриламід</p>	410,2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, ДМСО-17мм) δ м.ч. 9,66 (с, 1 H) 8,56 (с, 1 H) 7,96 (с, 1 H) 7,85 (с, 1 H) 7,70 (с, 1 H) 6,15-6,25 (м, 1 H) 6,04-6,13 (м, 1 H) 5,54-5,64 (м, 1 H) 4,12 (д, J=8,44 Гц, 2 H) 3,94 (д, J=7,52 Гц, 2 H) 3,81 (с, 3 H) 1,68 (с, 9 H) 1,60 (с, 3 H)

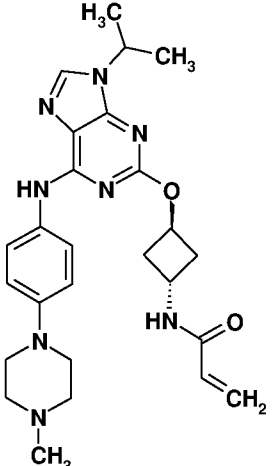
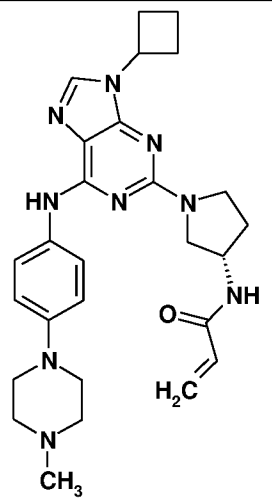
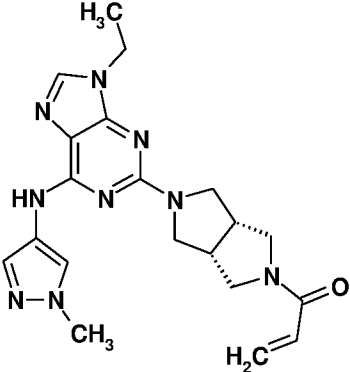
Таблиця 1

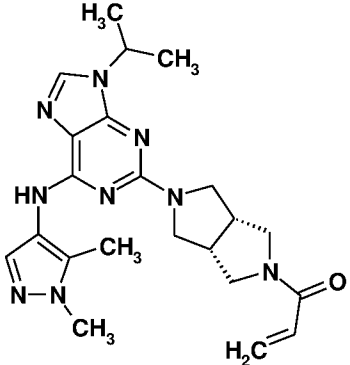
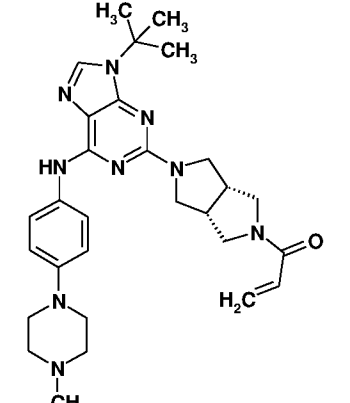
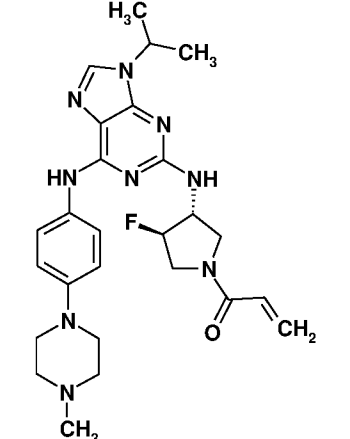
№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
9 (Схема А)	 <p>(S)-N-(1-(9-(трет-бутил)-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід</p>	504,2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, ДМСО-17мм) δ м.ч. 9,17 (с, 1 H) 8,40 (д, J=6,60 Гц, 1 H) 7,85 (д, J=8,25 Гц, 2 H) 7,83 (с, 1 H) 6,88 (д, J=8,99 Гц, 2 H) 6,19-6,29 (м, 1 H) 6,06-6,15 (м, 1 H) 5,53-5,64 (м, 1 H) 4,44 (д, J=4,77 Гц, 1 H) 3,76 (дд, J=11,28, 6,51 Гц, 1 H) 3,57-3,68 (м, 2 H) 3,07 (ш с, 4 H) 2,45 (ш с, 4 H) 2,22 (с, 4 H) 1,85-1,95 (м, 1 H) 1,70 (с, 9 H)
10 (Схема А)	 <p>N-(1-(9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)-3-метилпіролідин-3-іл)акриламід (*один енантіомер з невідомою абсолютною стереохімією)</p>	504,2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, ДМСО-17мм) δ м.ч. 9,19 (с, 1 H) 8,05-8,21 (м, 1 H) 7,92 (с, 1 H) 7,87 (д, J=8,62 Гц, 2 H) 6,89 (д, J=8,99 Гц, 2 H) 6,21-6,36 (м, 1 H) 6,09 (д, J=1,83 Гц, 1 H) 5,47-5,62 (м, 1 H) 4,55-4,70 (м, 1 H) 3,84-4,00 (м, 1 H) 3,54-3,69 (м, 2 H) 3,47-3,52 (м, 1 H) 3,08 (ш с, 4 H) 2,46 (т, J=4,58 Гц, 4 H) 2,38-2,43 (м, 1 H) 2,23 (с, 3 H) 1,92-2,00 (м, 1 H) 1,51 (д, J=6,79 Гц, 6 H) 1,49 (с, 3 H)

Таблиця 1

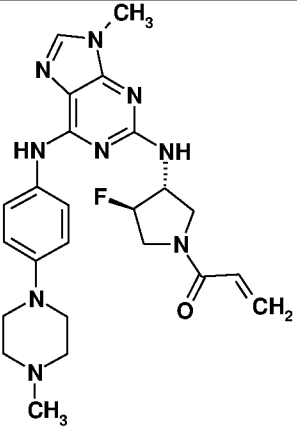
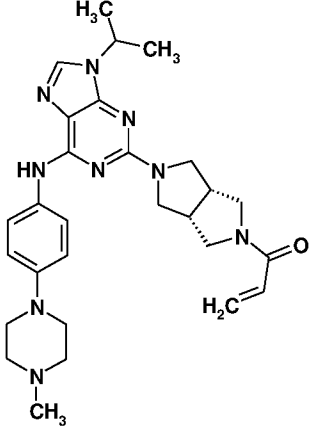
№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
11 (Схема А)	 <p>(S)-N-(1-(9-ізопропіл-6-((3-метокси-1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурін-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід</p>	426,1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, ДМСО-17мм) δ м.ч. 8,35-8,43 (м, 1 H) 7,87-7,94 (м, 2 H) 7,75-7,84 (м, 1 H) 6,21-6,31 (м, 1 H) 6,06-6,16 (м, 1H) 5,55-5,63 (м, 1 H) 4,55-4,67 (м, 1 H) 4,32-4,46 (м, 1 H) 3,83 (с, 3 H) 3,71-3,76 (м, 1 H) 3,70 (с, 3 H) 3,56-3,64 (м, 2 H) 3,44-3,48(м, 1H) 2,13-2,22 (м, 1 H) 1,83-1,93 (м, 1H) 1,50 (д, J=6,79 Гц, 6 H)
12 (Схема А)	 <p>N-(1-(9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурін-2-іл)-3-метилазетидин-3-іл)акриламід</p>	490,2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, ДМСО-17мм) δ м.ч. 9,31 (с, 1 H) 8,57 (с, 1 H) 7,99 (с, 1 H) 7,82 (д, J=8,99 Гц, 2 H) 6,88 (д, J=8,99 Гц, 2 H) 6,18-6,26 (м, 1 H) 6,03-6,13 (м, 1 H) 5,55-5,63 (м, 1 H) 4,57-4,66 (м, 1 H) 4,11 (д, J=8,44 Гц, 2 H) 3,91 (с, 2 H) 3,05-3,11 (м, 4 H) 2,42-2,48 (м, 4 H) 2,22 (с, 3 H) 1,58 (с, 3 H) 1,50 (д, J=6,79 Гц, 6 H)
13 (Схема А)	 <p>N-(1-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурін-2-іл)-3-метилазетидин-3-іл)акриламід</p>	396,1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, ДМСО-17мм) δ м.ч. 9,61-9,78 (м, 1 H) 8,21-8,38 (м, 1 H) 7,97 (д, J=4,95 Гц, 2 H) 7,71 (с, 1 H) 6,17-6,30 (м, 1 H) 6,11 (д, J=2,02 Гц, 1 H) 5,55-5,66 (м, 1 H) 4,50-4,68 (м, 1 H) 4,15 (д, J=8,07 Гц, 2 H) 3,91-4,02 (м, 2 H) 3,82 (с, 3 H) 1,60 (с, 3 H) 1,43-1,52 (м, 6 H)

Таблиця 1

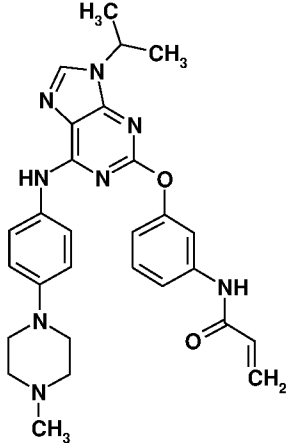
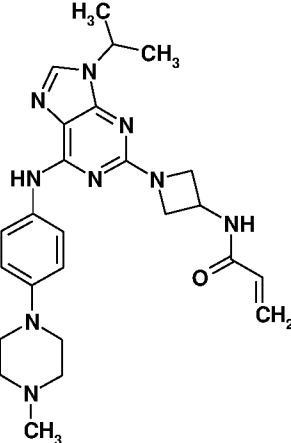
№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
14 (Схема А)	 <p data-bbox="411 853 890 943">N-((транс)-3-((9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9Н-пурін-2-іл)окси)циклобутил)акриламід</p>	491,6 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 9,61 (с, 1 H) 8,51 (д, J=6,60 Гц, 1 H) 8,13 (с, 1 H) 7,70 (д, J=8,80 Гц, 2 H) 6,88 (д, J=8,93 Гц, 2 H) 6,18-6,32 (м, 1 H) 6,05-6,14 (м, 1 H) 5,61 (дд, J=10,03, 1,83 Гц, 1 H) 5,17-5,31 (м, 1 H) 4,57-4,71 (м, 1 H) 4,27-4,40 (м, 1 H) 3,02-3,12 (м, 4 H) 2,37-2,48 (м, 8 H) 2,22 (с, 3 H) 1,52 (д, J=6,72 Гц, 6 H)
15 (Схема А)	 <p data-bbox="411 1451 890 1541">(S)-N-(1-(9-циклобутил-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9Н-пурін-2-іл)піролідін-3-іл)акриламід</p>	502,2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 9,28 (1 H, с) 8,40 (1 H, д, J=6,97 Гц) 8,03 (1 H, с) 7,90 (2 H, д, J=8,93 Гц) 6,93 (2 H, д, J=9,05 Гц) 6,19-6,34 (1 H, м) 6,05-6,17 (1 H, м) 5,60 (1 H, дд, J=9,90, 2,32 Гц) 4,88 (1 H, т, J=8,44 Гц) 4,44 (1 H, д, J=5,01 Гц) 3,77 (1 H, дд, J=11,25, 6,24 Гц) 3,54-3,71 (2 H, м) 3,45 (1 H, дд, J=11,00, 3,30 Гц) 3,27-3,38 (7 H, м) 3,22 (2 H, ш с) 2,67 (2 H, т, J=10,33 Гц) 2,56-2,63 (2 H, м) 2,36-2,47 (2 H, м) 2,11-2,27 (1 H, м) 1,67- 1,99 (3 H, м)
16 (Схема А)	 <p data-bbox="411 1921 890 2042">1-((цис)-5-(9-етил-6-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)проп-2-ен-1-он</p>	408,2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 9,62 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 6,56- 6,63 (р, 1H), 6,11-6,16 (дд, 1H), 5,65-5,68 (дд, 1H), 4,02-4,08 (м, 2H), 3,82-3,86 (м, 6H), 3,69- 3,75 (м, 1H), 3,55-3,59 (м, 1H), 3,33-3,47 (м, 3H), 2,99-3,08 (м, 2H), 1,37-1,41 (т, 3H)

№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
17 (Схема А)	 <p>1-((цис)-5-(6-((1,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9-ізопропіл-9Н-пурін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)проп-2-ен-1-он</p>	436,3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ м.ч. 7,96 (с, 1Н), 7,58 (с, 1Н), 6,44-6,40 (м, 2Н), 5,71-5,68 (м, 1Н), 4,70 (м, 1Н), 3,95-3,85 (м, 7Н), 3,67-6,54 (м, 4Н), 3,11-3,04 (м, 2Н), 2,32 (с, 3Н), 1,59-1,55 (м, 6Н)
18 (Схема А)	 <p>1-((цис)-5-(9-(трет-бутил)-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9Н-пурін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)проп-2-ен-1-он</p>	530,4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 9,15 (с, 1Н) 7,86 (д, J=8,8 Гц, 2Н) 7,83 (с, 1Н) 6,89 (д, J=8,7 Гц, 2Н) 6,58 (дд, J=10,4, 16,8 Гц, 1Н) 6,12 (д, J=16,8 Гц, 1Н) 5,65 (д, J=10,3 Гц, 1Н) 3,74-3,91 (м, 3Н) 3,68 (дд, J=7,6, 12,5 Гц, 1Н) 3,55 (дд, J=4,6, 10,4 Гц, 1Н) 3,33-3,49 (м, 4Н) 3,09 (ш с, 5Н) 2,91-3,02 (м, 1Н) 2,27 (ш с, 3Н) 1,70 (с, 9Н). (примітка: деякі піки сховані за розчинником)
19 (Схема А)	 <p>1-((транс)-3-фтор-4-((9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9Н-пурін-2-іл)аміно)піролідин-1-іл)проп-2-ен-1-он</p>	509,2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, ДМСО-17мм) δ м.ч. 9,27 (ш с, 1Н) 7,95 (с, 1Н) 7,79 (т, J=8,99 Гц, 2Н) 6,93-7,06 (м, 1Н) 6,85 (д, J=8,80 Гц, 2Н) 6,58 (дт, J=16,78, 10,68 Гц, 1Н) 6,16 (ддд, J=16,74, 4,81, 2,48 Гц, 1Н) 5,64-5,74 (м, 1Н) 5,16-5,37 (м, 1Н) 4,55-4,66 (м, 1Н) 4,37-4,52 (м, 1Н) 3,88-4,00 (м, 1Н) 3,79-3,87 (м, 1Н) 3,61-3,76 (м, 2Н) 3,01-3,08 (м, 4Н) 2,39-2,47 (м, 4Н) 2,21 (с, 3Н) 1,51 (д, J=6,42 Гц, 6Н)

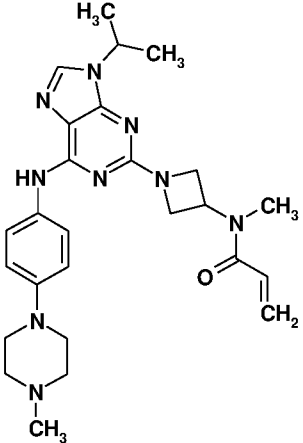
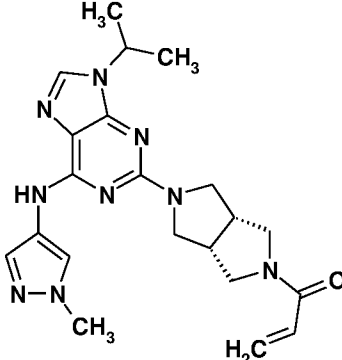
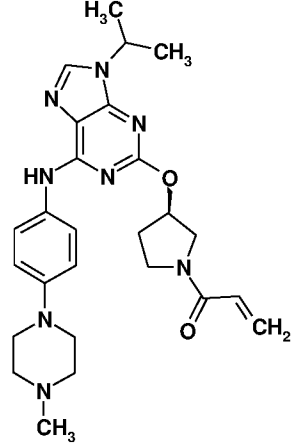
Таблиця 1

№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
20 (Схема А)	 <p data-bbox="408 808 887 925">1-((транс)-3-фтор-4-((9-метил-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)аміно)піролідин-1-іл)проп-2-ен-1-он</p>	480,1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, ДМСО-17мм) δ м.ч. 9,29 (ш с, 1 Н) 7,85 (с, 1 Н) 7,81 (дд, J=8,99, 7,34 Гц, 2 Н) 6,95-7,20 (м, 1 Н) 6,86 (д, J=8,99 Гц, 2 Н) 6,59 (дт, J=16,69, 10,18 Гц, 1 Н) 6,18 (ддд, J=16,78, 4,86, 2,38 Гц, 1 Н) 5,71 (ддд, J=10,22, 5,27, 2,48 Гц, 1 Н) 5,20-5,36 (м, 1 Н) 4,41-4,59 (м, 1 Н) 3,80-4,01 (м, 2 Н) 3,66-3,76 (м, 2 Н) 3,62 (с, 3 Н) 3,02-3,11 (м, 4 Н) 2,42-2,48 (м, 4 Н) 2,22 (с, 3 Н)
21 (Схема А)	 <p data-bbox="408 1368 887 1485">1-((цис)-5-(9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)проп-2-ен-1-он</p>	516,4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 9,16 (с, 1 Н) 7,91 (с, 1 Н) 7,85 (д, J=9,05 Гц, 2 Н) 6,88 (д, J=9,17 Гц, 2 Н) 6,58 (дд, J=16,87, 10,39 Гц, 1 Н) 6,12 (дд, J=16,75, 2,45 Гц, 1 Н) 5,65 (дд, J=10,27, 2,32 Гц, 1 Н) 4,61 (дт, J=13,48, 6,77 Гц, 1 Н) 3,74-3,89 (м, 4 Н) 3,68 (дд, J=12,72, 7,70 Гц, 1 Н) 3,54 (дд, J=10,33, 5,44 Гц, 1 Н) 3,34-3,46 (м, 4 Н) 3,03-3,14 (м, 4 Н) 2,40-2,47 (м, 4 Н) 2,23 (с, 3 Н) 1,50 (д, J=6,72 Гц, 6 Н)

Таблиця 1

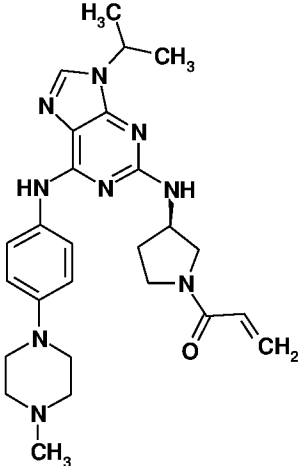
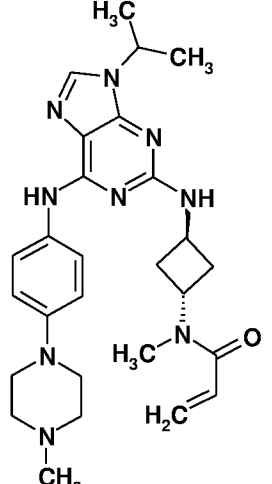
№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
22 (Схема В)	 <p data-bbox="408 824 887 972">N-(3-((9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9Н-пурін-2-іл)окси)феніл)акриламід (виділяли у вигляді солі мурашиної кислоти)</p>	513,3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 10,33 (с, 1Н), 9,78 (с, 1Н), 8,21-8,24 (д, 2Н), 7,58-7,62 (т, 2Н), 7,44-7,47 (д, 2Н), 7,39-7,41 (т, 1Н), 6,89-6,91 (м, 1Н), 6,63-6,65 (д, 2Н), 6,41-6,43 (м, 1Н), 6,27-6,28 (д, 1Н), 5,75-5,77 (д, 1Н), 4,65-4,70 (м, 1Н), 3,00 (с, 4Н), 2,45 (с, 4Н), 2,23 (с, 3Н), 1,51-1,53 (д, 6Н). (виділяли у вигляді солі мурашиної кислоти)
23 (Схема А)	 <p data-bbox="408 1429 887 1514">N-(1-(9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9Н-пурін-2-іл)азетидин-3-іл)акриламід</p>	476,3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 8,41 (мурашина кислота, залишок), 7,87 (с, 1Н), 7,84-7,82 (д, 2Н), 7,04-7,02 (д, 2Н), 6,30-6,28 (м, 2Н), 5,70-5,67 (м, 1Н), 4,76-4,71 (м, 1Н), 4,55-4,54 (м, 1Н), 3,93-3,92 (м, 1Н), 3,77-3,72 (м, 2Н), 3,59-3,55 (м, 1Н), 3,37-3,34 (м, 8Н), 2,90 (с, 3Н), 2,33-2,28 (м, 1Н), 2,06-2,01 (м, 1Н), 1,59-1,58 (д, 6Н)

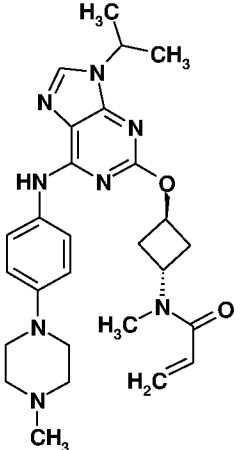
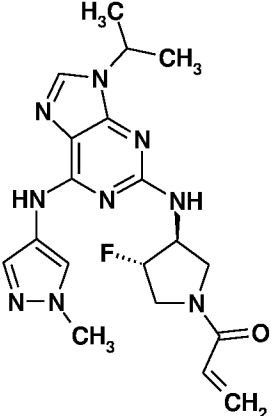
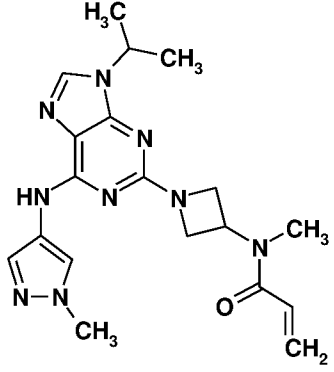
Таблиця 1

№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
24 (Схема А)	 <p>N-(1-(9-ізопропіл-6-((4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)азетидин-3-іл)-N-метилакриламід</p>	490,3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ м.ч. 7,94 (с, 1H), 7,77-7,75 (д, 2H), 7,00-6,97 (д 2H), 6,80-6,73 (м, 1H), 6,29-6,18 (м, 1H), 5,80-5,75 (м, 1H), 5,28-5,13 (м, 1H), 4,77-4,71 (м, 1H), 4,42-4,34 (м, 2H), 4,24-4,16 (м, 2H), 3,24-3,17 (м, 7H), 2,63-2,61 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 1,59-1,57 (м, 6H)
25 (Схема А)	 <p>1-((цис)-5-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)проп-2-ен-1-ол</p>	422,2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 9,43 (с, 1 H) 7,96 (с, 1 H) 7,85 (с, 1 H) 7,65 (с, 1 H) 6,48-6,59 (м, 1 H) 6,07-6,15 (м, 1 H) 5,63-5,70 (м, 1 H) 4,52-4,62 (м, 1 H) 3,83 (дд, J=10,82, 7,70 Гц, 2 H) 3,78 (с, 3 H) 3,62-3,70 (м, 1 H) 3,47-3,54 (м, 1 H) 3,42 (br. s, 1 H) 3,29-3,36 (м, 1 H) 3,03-3,10 (м, 2 H) 2,93-3,02 (м, 2 H) 1,44 (д, J=6,79 Гц, 6 H)
26 (Схема А)	 <p>(R)-1-(3-((9-ізопропіл-6-((4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурин-2-іл)окси)піролідин-1-іл)проп-2-ен-1-ол</p>	491,0 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 9,69 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,70-7,66 (м, 2H), 6,94-6,92 (д, 2H), 6,66-6,51 (м, 1H), 6,16-6,12 (м, 1H), 5,70-5,64 (м, 1H), 5,48-5,42 (д, 1H), 4,67-6,63 (м, 1H), 3,92-3,47 (м, 4H), 3,14 (с, 4H), 2,63 (с, 4H), 2,34-2,16 (м, 5H), 1,53-1,51 (д, 6H)

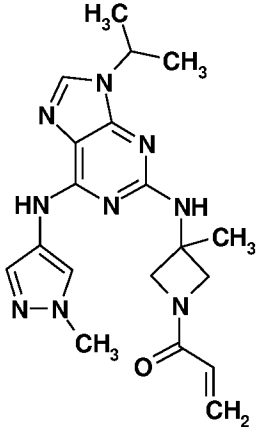
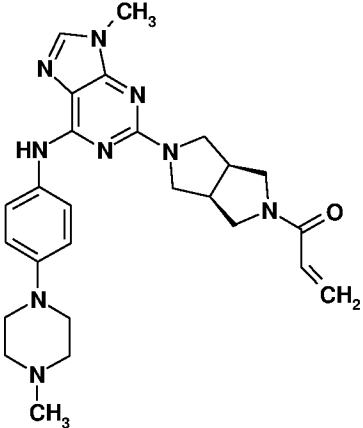
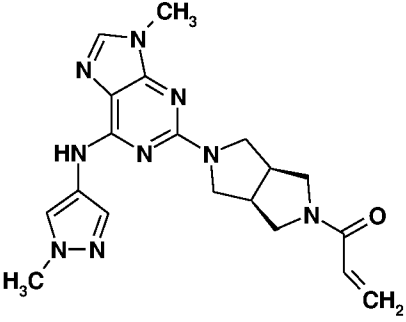


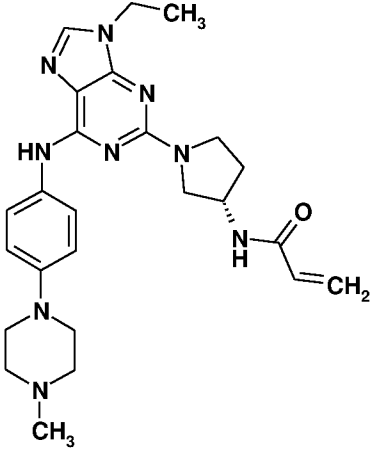
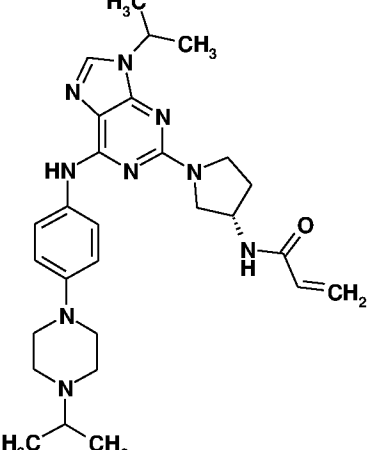
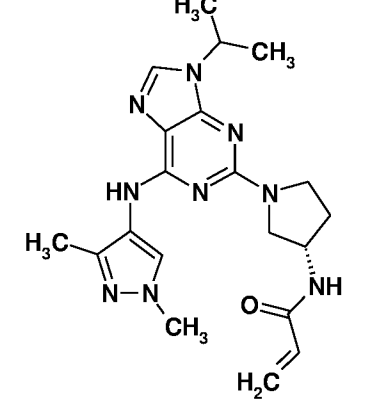
Таблиця 1

№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
27 (Схема А)	 <p>(R)-1-(3-((9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9Н-пурін-2-іл)аміно)піролідин-1-іл)проп-2-ен-1-он (виділяли у вигляді біс-форміатної солі)</p>	490,3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 9,24 (ш с, 1H), 8,17 (с, 2H), 7,94 (с, 1H), 7,78-7,82 (м, 2H), 6,83-6,89 (м, 3H), 6,49-6,60 (м, 1H), 6,10-6,16 (м, 1H), 5,62-5,67 (м, 1H), 4,57-4,60 (м, 1H), 4,34-4,42(м, 1H), 3,90-3,91 (м, 0,5H), 3,42-3,74 (м, 3,5H), 3,12 (ш с, 4H), 2,66 (ш с, 4H), 2,36 (с, 3H), 1,97-2,23(м, 2H), 1,49-1,51(м, 6H). (виділяли у вигляді біс-форміатної солі)
28 (Схема А)	 <p>N-((транс)-3-((9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9Н-пурін-2-іл)аміно)циклобутил)-N-метилакриламід</p>	504,3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 9,15 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,81-7,83 (д, 2H), 7,02 (с, 1H), 6,88-6,90 (д, 2H), 6,71-6,78 (м, 1H), 6,05-6,09 (м, 1H), 5,65-5,67 (с, 1H), 5,20 (с, 0,5H), 4,85 (с, 0,5H), 4,55-4,61 (м, 1H), 4,22 (с, 1H), 2,95-3,10 (м, 7H), 2,74-2,65 (м, 6H), 2,28 (с, 5H), 1,49-1,51 (д, 6H). (деякі піки сховані за розчинником)

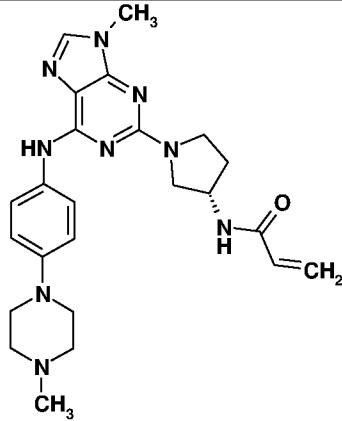
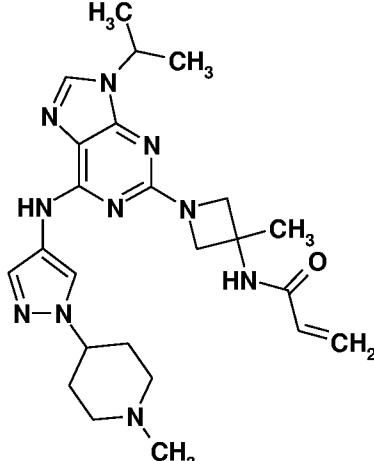
№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
29 (Схема А)	 <p>N-((транс)-3-((9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)окси)циклобутил)-N-метилакриламід</p>	505,2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 9,65 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,68-7,70 (д, 2H), 6,90-6,93 (д, 2H), 6,70-6,76 (м, 1H), 6,05 (м, 1H), 5,65 (м, 1H), 5,15 (м, 1,5H), 4,83 (м, 0,5H), 4,62-4,67 (м, 1H), 2,95-3,09 (м, 7H), 2,67 (м, 2H), 2,47 (м, 4H), 2,25-2,42 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,50-1,52 (д, 6H)
30 (Схема А)	 <p>1-((транс*)-3-фтор-4-((9-ізопропіл-6-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)аміно)піролідин-1-іл)проп-2-ен-1-он (*один енантіомер з невідомою абсолютною стереохімією)</p>	414,1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, ДМСО-17мм) δ м.ч. 9,65 (ш с, 1 H) 8,05-8,17 (м, 1 H) 7,93 (с, 1 H) 7,72 (с, 1 H) 6,95-7,12 (м, 1 H) 6,53-6,65 (м, 1 H) 6,18 (дт, J=16,69, 2,93 Гц, 1 H) 5,71 (дд, J=10,27, 2,20 Гц, 1 H) 5,16-5,41 (м, 1 H) 4,41-4,65 (м, 2 H) 3,82-4,04 (м, 2 H) 3,79 (с, 3 H) 3,64-3,76 (м, 2 H) 1,51 (д, J=6,60 Гц, 6 H)
31 (Схема А)	 <p>N-(1-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)азетидин-3-іл)-N-метилакриламід</p>	396,1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, ДМСО-17мм) δ м.ч. 9,65 (ш с, 1 H) 7,95 (с, 1 H) 7,91 (с, 1 H) 7,60 (с, 1 H) 6,62-6,82 (м, 1 H) 5,97-6,16 (м, 1 H) 5,57-5,75 (м, 1 H) 4,93-5,29 (м, 1 H) 4,47-4,64 (м, 1 H) 4,17-4,35 (м, 2 H) 3,92-4,12 (м, 2 H) 3,74 (с, 3 H) 3,10 (ш с, 3 H) 1,42 (д, J=6,73 Гц, 6 H)

Таблиця 1

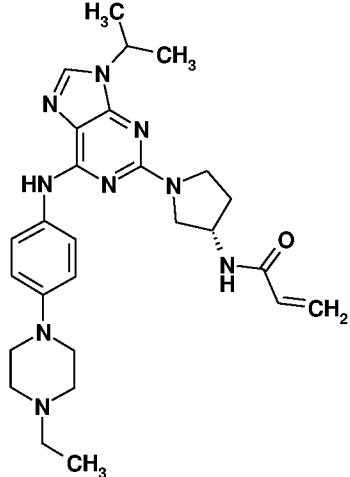
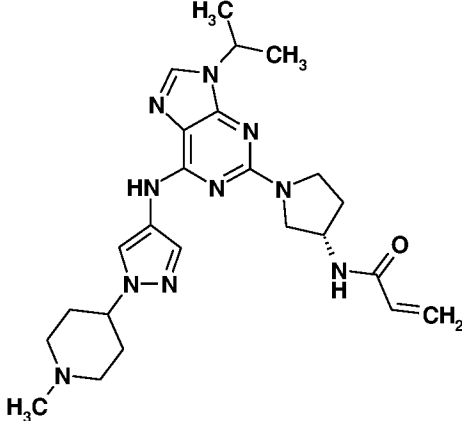
№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
32 (Схема А)	 <p>1-(3-((9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)аміно)-3-метилазетидин-1-іл)проп-2-ен-1-он</p>	396,2 [M+H] <sup>+</sup>	Н/Д
33 (Схема А)	 <p>1-((цис)-5-(9-метил-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)проп-2-ен-1-он</p>	488,0 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 9,26 (с, 1H), 7,87-7,89 (д, 2H), 7,81 (с, 1H), 6,90-6,92 (д, 2H), 6,55-6,62 (q, 1H), 6,10-6,15 (дд, 1H), 5,64-5,67 (дд, 1H), 3,78-3,84 (м, 3H), 3,76-3,77 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,45-3,50 (м, 1H), 3,41-3,44 (м, 3H), 3,08-3,14 (м, 4H), 2,98-3,08 (м, 2H), 2,68 (м, 4H), 2,38 (м, 3H)
34 (Схема А)	 <p>1-((цис)-5-(9-метил-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)проп-2-ен-1-он</p>	394,0 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 9,61 (с, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 6,55-6,62 (q, 1H), 6,10-6,15 (дд, 1H), 5,65-5,68 (дд, 1H), 3,82-3,85 (м, 6H), 3,67-3,69 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,53-3,56 (м, 1H), 3,48-3,53 (м, 3H), 3,00-3,10 (м, 2H)

№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
35 (Схема А)	 <p>(S)-N-(1-(9-етил-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід</p>	476,0 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 9,24 (с, 1H), 8,40-8,42 (д, 1H), 7,85-7,87 (м, 3H), 6,87-6,90 (м, 2H), 6,09-6,28 (м, 2H), 5,58-5,61 (м, 1H), 4,42-4,43 (м, 1H), 4,05-4,09 (м, 2H), 3,62-3,75 (м, 1H), 3,40-3,43 (м, 1H), 3,06-3,09 (м, 4H), 2,47-2,50 (м, 4H), 2,20-2,23 (м, 4H), 1,89-1,90 (м, 1H), 1,37-1,41 (м, 3H)
36 (Схема А)	 <p>(S)-N-(1-(9-ізопропіл-6-((4-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід</p>	518,1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 9,23 (с, 1H), 8,44-8,42 (д, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,87-7,85 (д, 2H), 6,89-6,86 (м, 2H), 6,29-6,22 (м, 1H), 6,14-6,09 (м, 1H), 5,61-5,58 (м, 1H), 4,65-4,60 (м, 1H), 4,43-4,42 (м, 1H), 3,78-3,74 (м, 1H), 3,67-3,60 (м, 2H), 3,51 (м, 1H), 3,06-3,05 (ш с, 4H), 2,70-2,68 (м, 1H), 2,58 (ш с, 4H), 2,20-2,17 (м, 1H), 1,92-1,89 (м, 1H), 1,51-1,50 (д, 6H), 1,02-1,00 (д, 6H)
37 (Схема А)	 <p>(S)-N-(1-(6-((1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9-ізопропіл-9Н-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід</p>	410,2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, ДМСО-17мм) δ м.ч. 8,59-8,74 (м, 1 H) 8,37 (д, J=6,73 Гц, 1 H) 7,90 (с, 2 H) 6,20-6,31 (м, 1 H) 6,12 (дд, J=17,12, 2,19 Гц, 1 H) 5,55-5,65 (м, 1 H) 4,61 (с, 1 H) 4,33-4,46 (м, 1 H) 3,75 (с, 4 H) 3,52-3,66 (м, 2 H) 3,42-3,47 (м, 1 H) 2,16 (с, 4 H) 1,83-1,96 (м, 1H) 1,50 (д, J=6,73 Гц, 6 H)

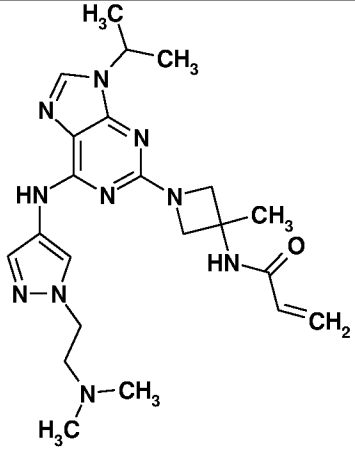
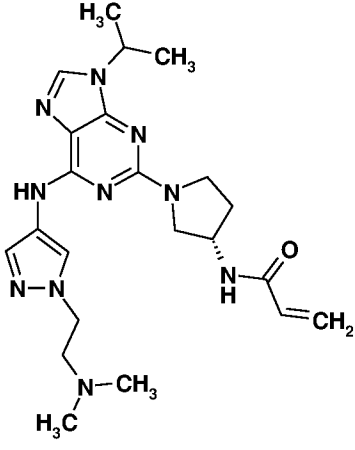
Таблиця 1

№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
38 (Схема А)	 <p>(S)-N-(1-(9-метил-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід</p>	462,1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 9,24 (с, 1H), 8,39-8,41 (д, 1H), 7,81-7,88 (м, 3H), 6,87-6,89 (м, 2H), 6,09-6,28 (м, 2H), 5,58-5,61 (м, 1H), 4,42-4,43 (м, 1H), 3,74-3,78 (м, 1H), 3,62-3,66 (м, 5H), 3,40-3,50 (м, 1H), 3,06-3,08 (м, 4H), 2,44-2,46 (м, 4H), 2,17-2,43 (м, 4H), 1,89-1,90 (м, 1H)
39 (Схема А)	 <p>N-(1-(9-ізопропіл-6-((1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)-3-метилазетидин-3-іл)акриламід</p>	479,2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 9,72 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 6,22-6,12 (м, 2H), 5,63-5,59 (м, 1H), 4,61 (м, 1H), 4,17-3,94 (м, 5H), 2,88-2,84 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,10-1,98 (м, 6H), 1,61 (с, 3H), 1,51-1,49 (д, 6H)

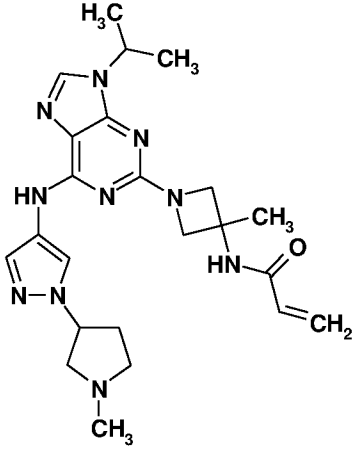
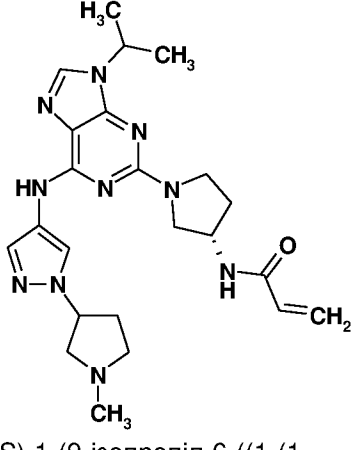
Таблиця 1

№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
40 (Схема А)	 <p>(S)-N-(1-(6-((4-(4-етилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9-ізопропіл-9Н-пурін-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід</p>	504,3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 9,21 (с, 1H), 8,41-8,40 (м, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,86-7,84 (д, 2H), 6,88-6,86 (д, 2H), 6,27-6,20 (м, 1H), 6,11-6,08 (м, 1H), 5,59-5,56 (м, 1H), 4,62-4,58 (м, 1H), 4,42-4,41 (м, 1H), 3,77-3,72 (м, 1H), 3,63-3,60 (м, 2H), 3,43-3,41 (м, 1H), 3,10 (с, 4H), 2,57 (м, 4H), 2,44-2,43 (м, 2H), 1,89-1,87 (м, 1H), 1,49-1,48 (м, 6H), 1,05-1,02 (м, 3H)
41 (Схема А)	 <p>(S)-N-(1-(9-ізопропіл-6-((1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурін-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід</p>	479,2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 9,63 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 6,26-6,11 (м, 2H), 5,64-5,60 (м, 1H), 4,62-4,44 (м, 2H), 4,07 (м, 2H), 3,83-3,69 (м, 3H), 2,88-2,84 (м, 2H), 2,22 (с, 4H), 2,08-1,92 (м, 7H), 1,52-1,5 (м, 6H)

Таблиця 1

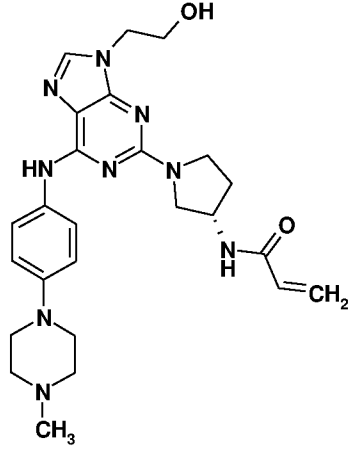
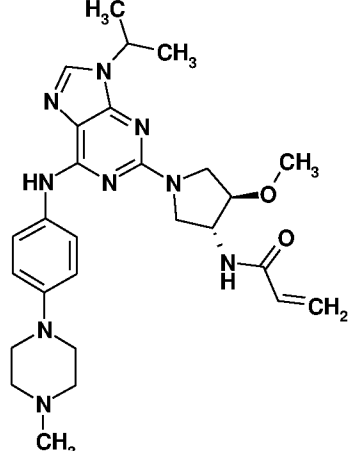
№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
42 (Схема А)	 <p>N-(1-(6-((1-(2-(диметиламіно)етил)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-ізопропіл-9H-пурин-2-іл)-3-метилазетидин-3-іл)акриламід</p>	453,1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ м.ч. 9,71 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 6,28-6,07 (м, 2H), 5,63-5,58 (м, 1H), 4,66-4,57 (м, 1H), 4,18-4,15 (м, 4H), 3,97-3,95 (м, 2H), 2,65-2,61 (т, 2H), 2,19 (с, 6H), 1,61 (с, 3H), 1,51-1,49 (д, 6H)
43 (Схема А)	 <p>(S)-N-(1-(6-((1-(2-(диметиламіно)етил)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-ізопропіл-9H-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід</p>	453,2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ м.ч. 9,62 (с, 1H), 8,45-8,43 (д, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 6,31-6,10 (м, 2H), 5,62-5,59 (м, 1H), 4,67-4,58 (м, 1H), 4,47-4,46 (м, 1H), 4,18-4,14 (т, 2H), 3,83-3,68 (м, 3H), 3,49-3,45 (м, 1H), 2,64- 2,60 (т, 2H), 2,28-2,17 (м, 7H), 1,96-1,93 (м, 1H), 1,52-1,50 (д, 6H)

Таблиця 1

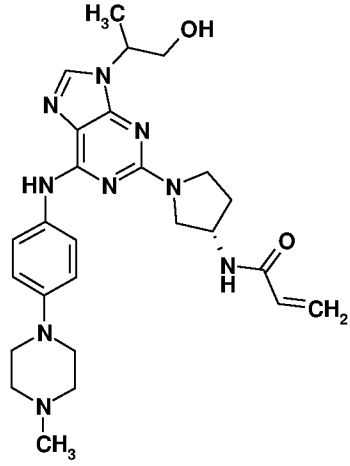
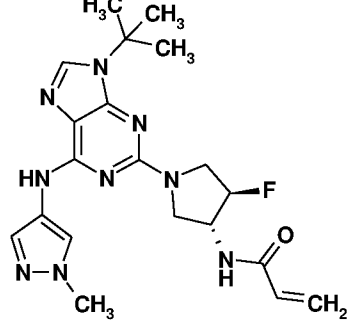
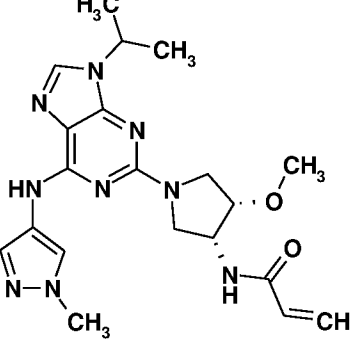
№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
44 (Схема А)	 <p data-bbox="408 831 847 949">N-(1-(9-ізопропіл-6-((1-(1-метилпіролідин-3-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурін-2-іл)-3-метилазетидин-3-іл)акриламід</p>	487,1 [M+Na] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ м.ч. 9,74 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 6,29-6,07 (м, 2H), 5,62-5,59 (м, 1H), 4,85 (м, 1H), 4,66-4,57 (м, 1H), 4,18-4,15 (д, 2H), 3,97-3,94 (д, 2H), 2,89- 2,73 (м, 3H), 2,43-2,33 (м, 5H), 1,96 (м, 1H), 1,51-1,49 (д, 9H)
45 (Схема А)	 <p data-bbox="408 1408 847 1507">N-((3S)-1-(9-ізопропіл-6-((1-(1-метилпіролідин-3-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурін-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід</p>	487,1 [M+Na] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ м.ч. 9,66 (с, 1H), 8,45-8,43 (д, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,32-6,09 (м, 2H), 5,63-5,59 (м, 1H), 4,84 (м, 1H), 4,67-4,58 (м, 1H), 4,47 (м, 1H), 3,83-3,45 (м, 4H), 2,84-2,71 (м, 3H), 2,38-2,20 (м, 6H), 1,94 (м, 2H), 1,52-1,50 (д, 6H)

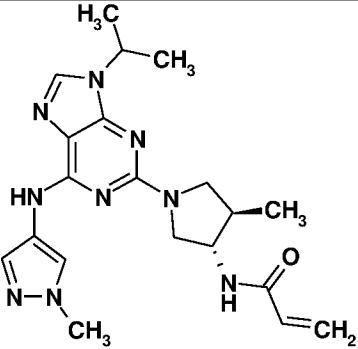
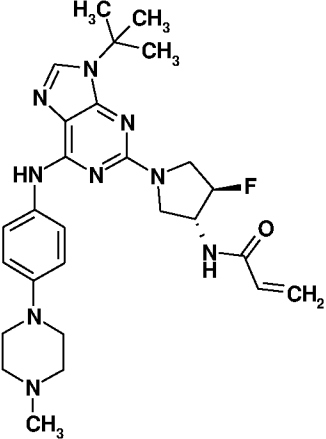
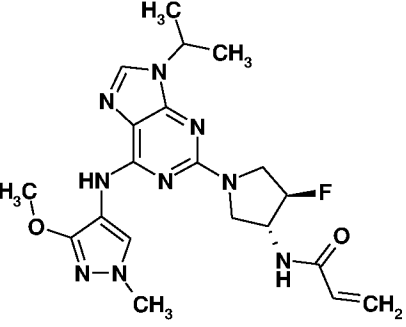


Таблиця 1

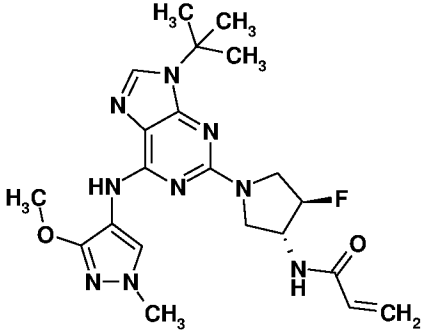
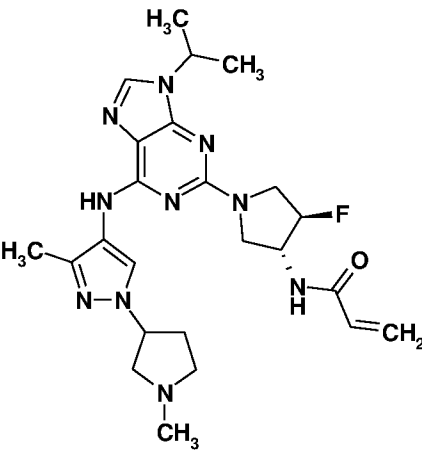
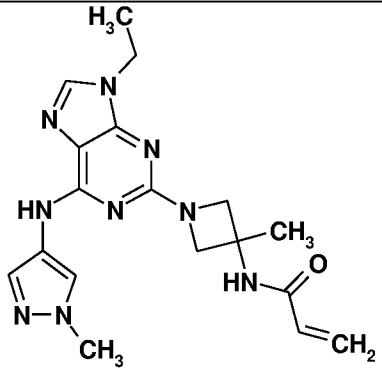
№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
46 (Схема А)	 <p>(S)-N-(1-(9-(2-гідроксиетил)-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід</p>	492,2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 9,22 (с, 1 H) 8,38 (д, J=6,82 Гц, 1 H) 7,86 (д, J=9,02 Гц, 2 H) 7,79 (с, 1 H) 6,88 (д, J=9,24 Гц, 2 H) 6,24 (дд, J=17,06, 10,23 Гц, 1 H) 6,11 (дд, J=17,06, 2,31 Гц, 1 H) 5,53-5,64 (м, 1 H) 5,07 (т, J=5,28 Гц, 1 H) 4,36-4,47 (м, 1 H) 4,08 (т, J=5,50 Гц, 2 H) 3,70-3,80 (м, 3 H) 3,65 (ш с, 1 H) 3,56-3,62 (м, 1 H) 3,39-3,46 (м, 1 H) 3,08 (ш с, 4 H) 2,47 (ш с, 4 H) 2,24 (с, 3 H) 2,15-2,21 (м, 1 H) 1,85-1,93 (м, 1 H)
47 (Схема С)	 <p>N-((транс)-1-(9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурин-2-іл)-4-метоксипіролідин-3-іл)акриламід</p>	520,1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 9,07-9,28 (м, 1 H) 8,14-8,28 (м, 1 H) 7,84-7,94 (м, 1 H) 7,70-7,80 (м, 2 H) 6,76-6,96 (м, 2 H) 6,27-6,38 (м, 1 H) 6,00-6,11 (м, 1 H) 5,44-5,58 (м, 1 H) 4,53-4,60 (м, 1 H) 4,47-4,53 (м, 1 H) 3,90-3,95 (м, 1 H) 3,69-3,75 (м, 1 H) 3,62-3,68 (м, 1 H) 3,55-3,62 (м, 1 H) 3,24 (с, 3 H) 3,15-3,20 (м, 1 H) 2,97-3,03 (м, 4 H) 2,34-2,40 (м, 4 H) 2,15 (с, 3 H) 1,42-1,46 (м, 6 H)

Таблиця 1

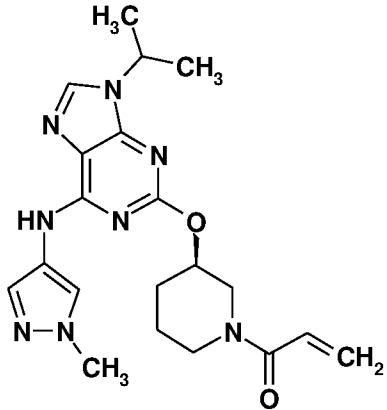
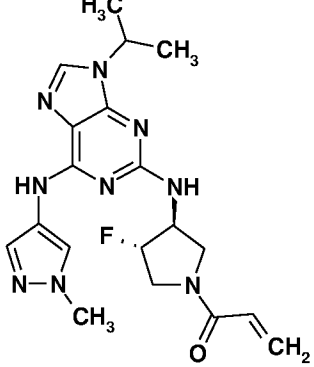
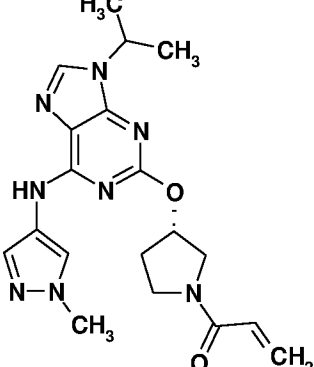
№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
48 (Схема А)	 <p data-bbox="411 871 884 992">N-((3S)-1-(9-(1-гідроксипропан-2-іл)-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід</p>	506,2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 9,21 (с, 1 H) 8,39 (д, J=6,82 Гц, 1 H) 7,81-7,88 (м, 3 H) 6,88 (д, J=9,24 Гц, 2 H) 6,24 (дд, J=17,17, 10,12 Гц, 1 H) 6,11 (дд, J=17,17, 2,20 Гц, 1 H) 5,54-5,64 (м, 1 H) 5,10 (т, J=5,50 Гц, 1 H) 4,49 (д, J=5,28 Гц, 1 H) 4,35-4,44 (м, 1 H) 3,81 (дт, J=11,44, 5,94 Гц, 1 H) 3,75 (дд, J=11,11, 6,27 Гц, 1 H) 3,69 (дт, J=10,73, 5,09 Гц, 1 H) 3,64 (ш с, 1 H) 3,56-3,61 (м, 1 H) 3,07 (ш с, 4 H) 2,47 (ш с, 4 H) 2,23 (с, 3 H) 2,16-2,20 (м, 1 H) 1,84-1,94 (м, 1 H) 1,46 (д, J=7,04 Гц, 3 H)
49 (Схема А)	 <p data-bbox="411 1326 884 1451">N-((3R,4S)-1-(9-(трет-бутил)-6-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)-4-фторпіролідин-3-іл)акриламід</p>	428,1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 9,67 (с, 1 H), 8,57-8,56 (д, 1 H), 8,02 (с, 1 H), 7,85 (с, 1 H) 7,71 (с, 1 H), 6,29-6,13 (м, 2H), 5,66-5,62 (м, 1 H), 5,23-5,10 (м, 1 H), 4,55-4,49 (м, 1 H), 3,91-3,66 (м, 7H), 1,71 (с, 9H)
50 (Схема С)	 <p data-bbox="411 1807 884 1957">N-((цис*)-1-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурин-2-іл)-4-метоксипіролідин-3-іл)акриламід  (*один енантіомер з невідомою абсолютною стереохімією)</p>	426,1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 9,52-9,68 (м, 1 H) 8,18-8,36 (м, 1 H) 7,92-8,00 (м, 1 H) 7,90 (с, 1 H) 7,76 (с, 1 H) 6,33-6,46 (м, 1 H) 6,09-6,20 (м, 1 H) 5,56-5,67 (м, 1 H) 4,45-4,70 (м, 2 H) 3,98-4,07 (м, 1 H) 3,81 (с, 4 H) 3,69-3,79 (м, 2 H) 3,40-3,47 (м, 1 H) 3,32 (с, 3 H) 1,50 (д, J=6,60 Гц, 6 H)

№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
51 (Схема А)	 <p>N-((3S,4R)-1-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)-4-метилпіролідин-3-іл)акриламід</p>	410,2 [M+H] <sup>+</sup>	Н/Д
52 (Схема А)	 <p>N-((3R,4R)-1-(9-(трет-бутил)-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурин-2-іл)-4-фторпіролідин-3-іл)акриламід</p>	544,2 [M+Na] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 7,89 (с, 1 H) 7,80 (д, J=9,03 Гц, 2 H) 7,03 (д, J=9,03 Гц, 2 H) 6,23-6,36 (м, 2 H) 5,69 (дд, J=7,65, 4,39 Гц, 1 H) 5,06-5,29 (м, 1 H) 4,62 (дд, J=11,42, 5,40 Гц, 1 H) 3,79-4,04 (м, 4 H) 3,16-3,27 (м, 4 H) 2,63-2,75 (м, 4 H) 2,39 (с, 3 H) 1,81 (с, 9 H)
53 (Схема А)	 <p>N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-ізопропіл-6-((3-метокси-1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід</p>	444,3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 8,51-8,50 (д, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,83 (с, 1H) 6,28-6,13 (м, 2H), 5,65-5,62 (м, 1 H), 5,19-5,06 (м, 1H), 4,66-4,59 (м, 1H), 4,48-4,47 (м, 1H), 3,83-3,62 (м, 10H), 1,51-1,50 (д, 6H)

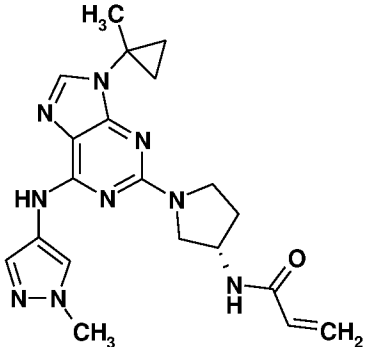
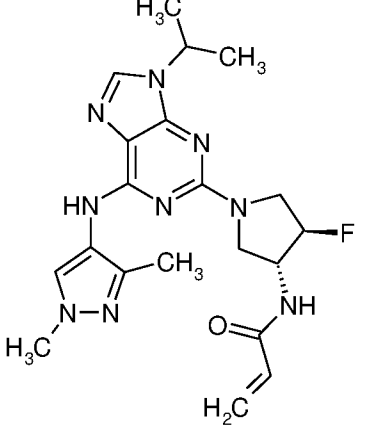
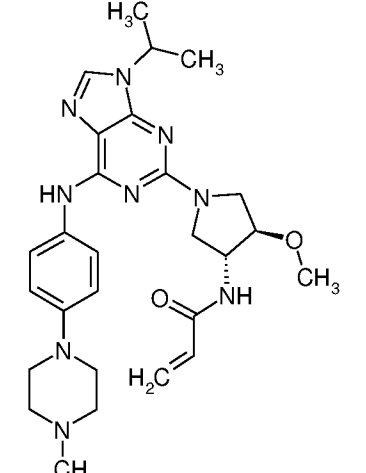
Таблиця 1

№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
54 (Схема D)	 <p>N-((3R,4R)-1-(9-(трет-бутил)-6-((3-метокси-1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурін-2-іл)-4-фторпіролідін-3-іл)акриламід</p>	458,2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 8,47 (д, J=6,60 Гц, 1 H) 7,90 (с, 1 H) 7,76-7,85 (м, 2 H) 6,20-6,34 (м, 1 H) 5,98-6,19 (м, 1 H) 5,57-5,69 (м, 1 H) 4,98-5,26 (м, 1 H) 4,38-4,64 (м, 1 H) 3,84 (с, 4 H) 3,73-3,83 (м, 2 H) 3,72 (с, 3 H) 3,63 (д, J=12,10 Гц, 1 H) 1,72 (с, 9 H)
55 (Схема C)	 <p>N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-ізопропіл-6-((3-метил-1-(1-метилпіролідін-3-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурін-2-іл)піролідін-3-іл)акриламід (виділяли у вигляді ацетатної солі)</p>	497,3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 8,75 (ш с, 1 H) 8,47 (д, J=6,5 Гц, 1 H) 8,22 (д, J=4,8 Гц, 1 H) 7,94 (ш с, 1 H) 6,23 (дд, J=10,0, 17,0 Гц, 1 H) 6,14 (дд, J=2,0, 17,0 Гц, 1 H) 5,62 (дд, J=2,4, 9,8 Гц, 1 H) 5,23- 5,04 (м, 1 H) 4,77 (ш с, 1 H) 4,63 (тд, J=6,8, 13,5 Гц, 1 H) 4,48 (тд, J=5,9, 11,9 Гц, 1 H) 3,87-3,62 (м, 4 H) 2,87-2,61 (м, 3 H) 2,34 (д, J=6,1 Гц, 2 H) 2,26 (ш с, 3 H) 2,19 (с, 3 H) 1,95 (ш с, 3 H) 1,51 (д, J=6,7 Гц, 6 H). (виділяли у вигляді ацетатної солі)
56 (Схема A)	 <p>N-(1-(9-етил-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурін-2-іл)-3-метилазетидин-3-іл)акриламід</p>	382,3 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 9,74 (br. s, 1 H, ) 8,55 (с, 1 H) 7,97 (с, 1 H) 7,93 (с, 1 H) 7,71 (с, 1 H) 6,20 (д, J=9,90 Гц, 1H) 6,12 (д, J=2,08 Гц, 1H) 5,60 (д, J=11,98 Гц, 1H) 4,17 (д, J=8,68 Гц, 2H) 4,02-4,11 (м, 2H) 3,97 (д, J=8,19 Гц, 2H) 3,82 (с, 3H) 1,60 (с, 3 H) 1,39 (т, J=7,21 Гц, 3H)

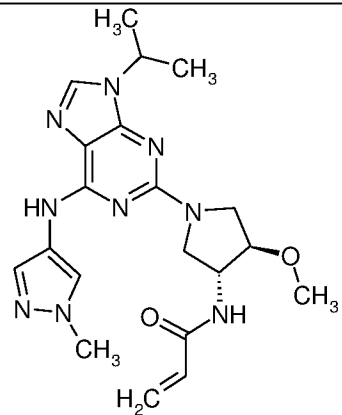
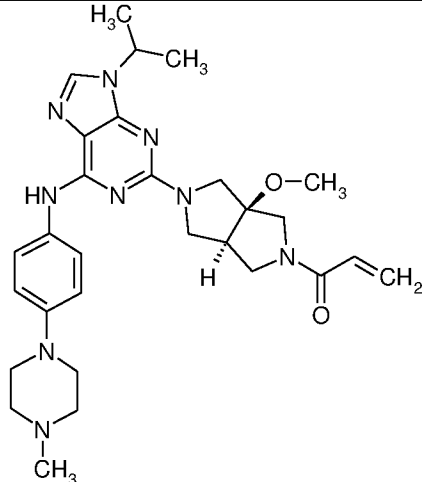
Таблиця 1

№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
57 (Схема А)	 <p>(R)-1-(3-((9-ізопропіл-6-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурін-2-іл)окси)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он</p>	411,3 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,34-9,57 (м, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,39-6,64 (м, 1H), 5,94 (дд, J=2,14, 16,81 Гц, 1H), 5,46 (д, J=9,29 Гц, 1H), 4,90 (тд, J=3,65, 7,24 Гц, 1H), 4,58 (тд, J=6,74, 13,54 Гц, 1H), 3,97 (ш с, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,59 (дд, J=4,95, 11,80 Гц, 1H), 3,46 (ш с, 1H), 3,28-3,42 (м, 1H), 2,03 (тд, J=4,49, 8,62 Гц, 1H), 1,66-1,81 (м, 3H), 1,39-1,51 (м, 6H)
58 (Схема А)	 <p>1-((транс)-3-фтор-4-((9-ізопропіл-6-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурін-2-іл)аміно)піролідин-1-іл)проп-2-ен-1-он</p>	414,2 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,53 (д, J=3,67 Гц, 1H), 8,04-8,23 (м, 1H), 7,86 (д, J=1,71 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 6,82 (д, J=6,97 Гц, 1H), 6,53 (тд, J=10,85, 16,81 Гц, 1H), 6,12 (тд, J=2,63, 16,75 Гц, 1H), 5,65 (тд, J=3,04, 9,93 Гц, 1H), 5,18 (с, 1H), 4,55 (дт, J=2,20, 6,72 Гц, 2H), 4,07 (с, 1H), 3,82-3,98 (м, 2H), 3,64-3,78 (м, 4H), 1,43 (д, J=6,48 Гц, 6H)
59 (Схема А)	 <p>(R)-1-(3-((9-ізопропіл-6-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурін-2-іл)окси)піролідин-1-іл)проп-2-ен-1-он</p>	397,2 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 9,46 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 6,38-6,62 (м, 1H), 6,07 (д, J=2,32 Гц, 1H), 5,58 (с, 1H), 5,38-5,50 (м, 1H), 4,51-4,69 (м, 1H), 3,82-3,94 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,64 (ш с, 3H), 2,05-2,31 (м, 2H), 1,46 (д, J=6,85 Гц, 6H)

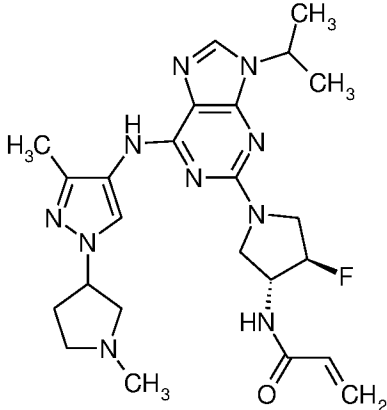
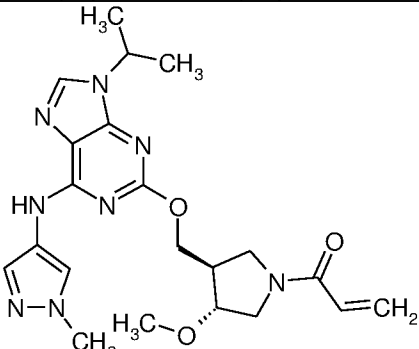
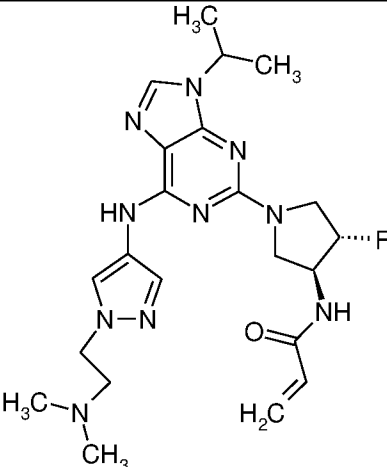
Таблиця 1

№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
60 (Схема А)	 <p>(S)-N-(1-(6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-(1-метилциклопропіл)-9H-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід</p>	408,3 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 9,13 (с, 1 H) 8,06-8,19 (м, 1 H) 7,94 (с, 1 H) 7,75 (с, 1 H) 7,74 (с, 1 H) 6,21-6,35 (м, 1 H) 6,15 (д, J=2,32 Гц, 1H) 5,58 (дд, J=10,21, 2,26 Гц, 1H) 4,31-4,53 (м, 1 H) 3,88 (с, 1 H) 3,82 (с, 3 H) 3,72-3,79 (м, 1 H) 3,62-3,71 (м, 1 H) 3,44-3,53 (м, 1H) 2,17-2,32 (м, 1 H) 1,82-2,05 (м, 1 H) 1,59 (с, 3 H) 1,21 (с, 2 H) 0,95 (д, J=1,47 Гц, 2H)
61 (Схема А)	 <p>N-((3R,4R)-1-(6-((1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-ізопропіл-9H-пурин-2-іл)-4-фторпіролідин-3-іл)акриламід</p>	428,2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 8,77 (с, 1H), 8,51-8,49 (д, 1H), 7,95-7,91 (д, 2H), 6,28-6,13 (м, 2H), 5,65-5,62 (м, 1H), 5,20-5,07 (м, 1H), 4,67-4,62 (м, 1H), 4,51-4,44 (м, 1H), 3,84-3,66 (м, 7H), 2,17 (с, 3H), 1,53-1,51 (д, 6H)
62 (Схема А)	 <p>N-((3R,4R)-1-(9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурин-2-іл)-4-метоксипіролідин-3-іл)акриламід</p>	520,3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 9,24 (с, 1H), 8,43 (д, J=7,15 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,86 (д, J=8,99 Гц, 2H), 6,90 (д, J=8,99 Гц, 2H), 6,20-6,33 (м, 1H), 6,10-6,19 (м, 1H), 5,47-5,69 (м, 1H), 4,57-4,72 (м, 1H), 4,41 (т, J=6,51 Гц, 1H), 3,84 (д, J=2,02 Гц, 1H), 3,70-3,80 (м, 2H), 3,64 (д, J=12,10 Гц, 1H), 3,54 (д, J=11,74 Гц, 1H), 3,37 (с, 3H), 3,01-3,12 (м, 4H), 2,40-2,48 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 1,52 (д, J=6,79 Гц, 6H)

Таблиця 1

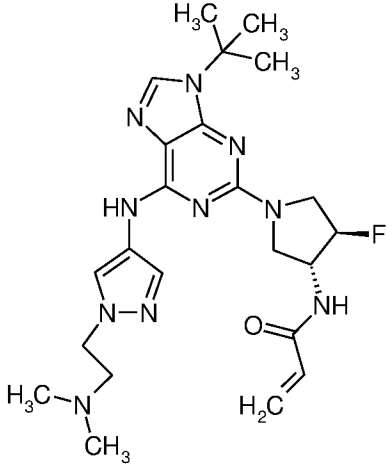
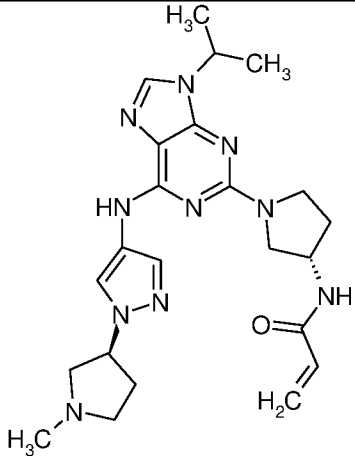
№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
63 (Схема А)	 <p data-bbox="411 795 885 887">N-((3R,4R)-1-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурін-2-іл)-4-метоксипіролідін-3-іл)акриламід</p>	426,1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 9,60 (с, 1H), 8,42 (д, J=7,09 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 6,24 (д, J=10,03 Гц, 1H), 6,16 (д, J=2,32 Гц, 1H), 5,61 (дд, J=2,38, 9,96 Гц, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,32-4,47 (м, 1H), 3,71-3,97 (м, 6H), 3,68 (с, 1H), 3,48-3,61 (м, 1H), 3,34-3,42 (м, 3H), 1,51 (д, J=6,72 Гц, 6H)
64 (Схема А)	 <p data-bbox="411 1377 885 1556">1-((цис)-5-(9-ізопропіл-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)-9H-пурін-2-іл)-3а-метоксигексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)проп-2-ен-1-он (один енантіомер з невідомою ABS)</p>	568,2 [M+Na] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ м.ч. 7,90 (с, 1H) 7,78 (д, J=9,03 Гц, 2H) 7,02 (д, J=9,03 Гц, 2H) 6,64 (ддд, J=16,81, 10,42, 2,38 Гц, 1H) 6,24-6,36 (м, 1H) 5,73-5,82 (м, 1H) 4,76 (дт, J=13,49, 6,68 Гц, 1H) 3,85-4,06 (м, 5H) 3,64-3,72 (м, 1H) 3,47-3,62 (м, 2H) 3,43 (д, J=1,76 Гц, 3H) 3,16-3,24 (м, 4H) 3,03-3,15 (м, 1H) 2,66 (дд, J=9,66, 4,64 Гц, 4H) 2,37 (с, 3H) 1,60 (д, J=6,53 Гц, 6H)

Таблиця 1

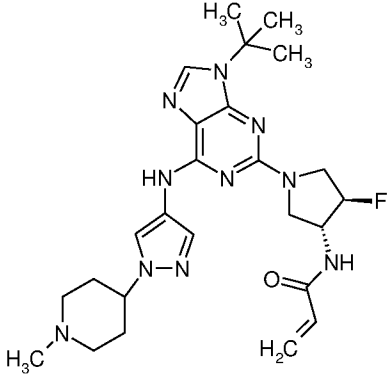
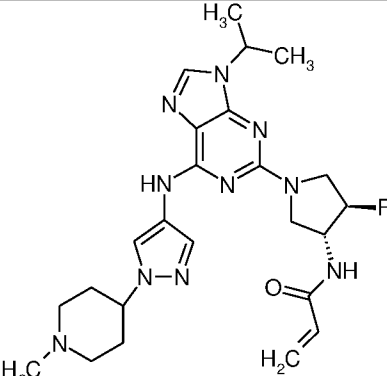
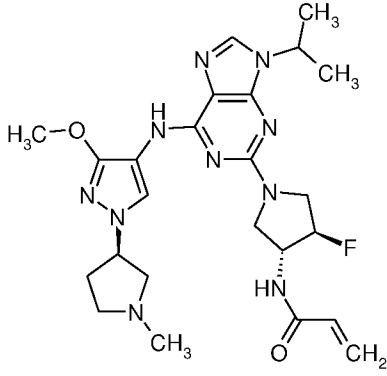
№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
65 (Схема С)	 <p>N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-ізопропіл-6-((3-метил-1-(1-метилпіролідин-3-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід</p>	497,3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 8,97 (ш с, 1H), 8,53 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 6,21 (дд, J=9,7, 17,0 Гц, 1H), 6,14 (дд, J=2,5, 17,0 Гц, 1H), 5,63 (дд, J=2,2, 10,0 Гц, 1H), 5,13 (д, J=51,0 Гц, 1H), 4,79-4,73 (м, 1H), 4,62 (тд, J=6,8, 13,5 Гц, 1H), 4,49 (тд, J=6,1, 12,3 Гц, 1H), 3,87-3,76 (м, 2H), 3,67-3,57 (м, 2H), 2,83-2,77 (м, 1H), 2,73 (дд, J=3,1, 9,7 Гц, 1H), 2,65 (дд, J=7,0, 10,0 Гц, 1H), 2,40-2,28 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,93 (ш с, 1H), 1,49 (д, J=6,7 Гц, 6H)
66 (Схема А)	 <p>1-((3R,4R)-3-(((9-ізопропіл-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)окси)метил)-4-метоксипіролідин-1-іл)проп-2-ен-1-он</p>	441,2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 9,56 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 6,57 (дд, J=10,39, 16,87 Гц, 1H), 6,12 (дд, J=2,38, 16,81 Гц, 1H), 5,64 (дд, J=2,26, 10,33 Гц, 1H), 4,62-4,85 (м, 1H), 4,37-4,50 (м, 1H), 4,27-4,36 (м, 1H), 3,98-3,98 (м, 1H), 3,93-4,02 (м, 1H), 3,84 (с, 4H), 3,38-3,62 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,70-2,89 (м, 1H), 1,55 (д, J=6,85 Гц, 6H)
67 (Схема А)	 <p>N-((3S,4S)-1-(6-((1-(2-(диметиламіно)етил)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-ізопропіл-9H-пурин-2-іл)-4-фторпіролідин-3-іл)акриламід</p>	471,1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ м.ч. 8,00 (с, 1H), 7,63-7,56 (м, 3H), 6,37-6,33 (м, 1H), 6,13-6,06 (м, 2H), 5,70-5,67 (м, 1H), 5,29-5,17 (м, 1H), 4,71-4,66 (м, 2H), 4,22-4,19 (т, 2H), 3,97-3,86 (м, 4H), 2,78-2,73 (м, 2H), 2,27 (с, 6H), 1,57-1,56 (д, 6H)



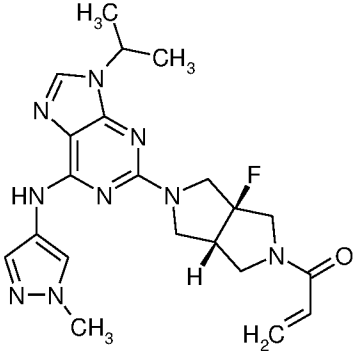
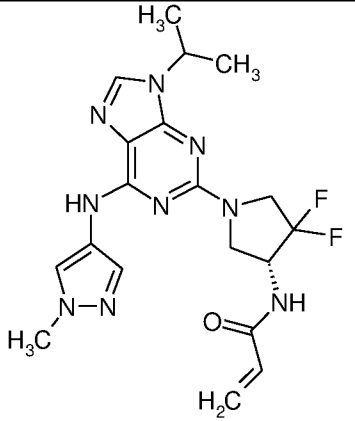
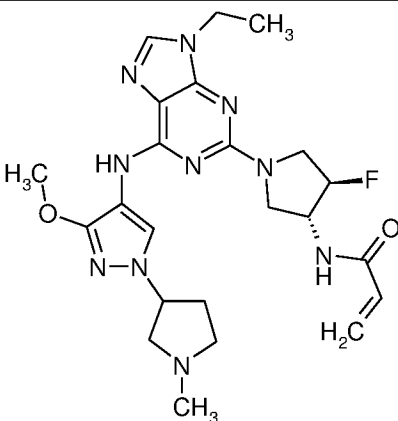
Таблиця 1

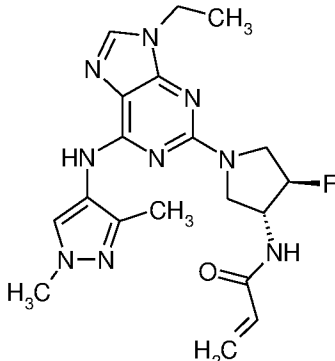
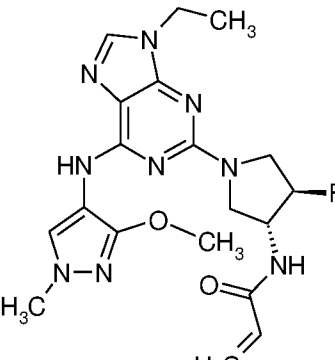
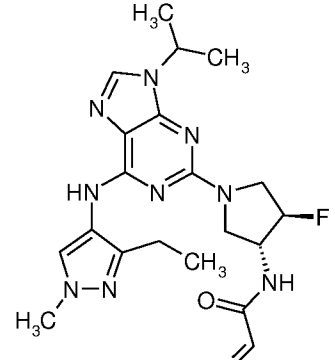
№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
68 (Схема А)	 <p>N-((3R,4R)-1-(9-(трет-бутил)-6-((1-(2-(диметиламіно)етил)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурін-2-іл)-4-фторпіролідін-3-іл)акриламід</p>	485,2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ м.ч. 8,00 (с, 1 H), 7,61-7,58 (д, 3 H), 6,38-6,34 (м, 1 H), 6,22 (ш с, 1 H), 6,14-6,08 (м, 1 H), 5,69-5,66 (м, 1 H), 5,29-5,17 (м, 1 H), 4,72 (м, 1 H), 4,22-4,19 (т, 2 H), 3,99-3,86 (м, 4H), 2,78-2,75 (т, 2 H), 2,27 (с, 6H), 1,74 (с, 9H)
69 (Схема D)	 <p>N-((S)-1-(9-ізопропіл-6-((1-((S)-1-метилпіролідін-3-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурін-2-іл)піролідін-3-іл)акриламід</p>	465,1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ м.ч. 9,65 (с, 1H), 8,42-8,44 (д, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,23-6,30 (м, 1H), 6,10-6,15 (м, 1H), 5,59-5,62 (м, 1H), 4,82-4,84 (м, 1H), 4,60-4,64 (м, 1H), 4,47-4,48 (м, 1H), 3,67-3,83 (м, 3H), 3,46-3,48 (м, 1H), 2,71-2,85 (м, 3H), 2,29-2,37 (м, 6H), 1,93-1,96 (м, 2H), 1,50-1,52 (д, 6H)

Таблиця 1

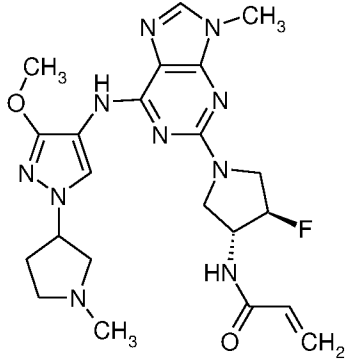
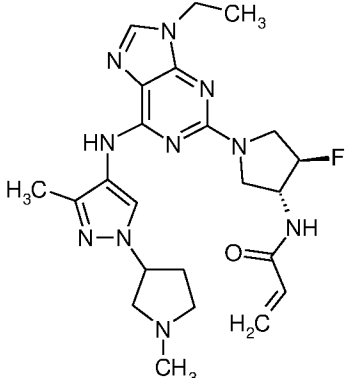
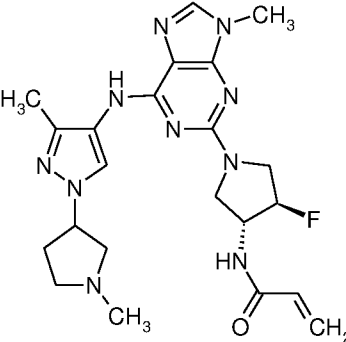
№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
70 (Схема А)	 <p>N-((3R,4R)-1-(9-(трет-бутил)-6-((1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)-4-фторпіролідин-3-іл)акриламід</p>	533,1 [M+Na] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ м.ч. 8,04 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 6,38- 6,34 (д, 1H), 6,17-6,10 (м, 2H), 5,70-5,67 (м, 1H), 5,32-5,20 (м, 1H), 4,73 (м, 1H), 4,20-4,16 (м, 1H), 4,01-3,83 (м, 4H), 3,12- 3,09 (м, 2H), 2,46-2,21 (м, 9H), 1,75 (с, 9H)
71 (Схема А)	 <p>N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-ізопропіл-6-((1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід</p>	497,1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ м.ч. 7,99 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,38- 6,33 (м, 1H), 6,25 (м, 1H), 6,16- 6,10 (м, 1H), 5,69-5,67 (м, 1H), 5,31-5,18 (м, 1H), 4,72-4,66 (м, 2H), 4,15-4,13 (м, 1H), 3,98- 3,83 (м, 4H), 3,06-3,03 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,25-2,10 (м, 6H), 1,57-1,55 (д, 6H)
72 (Схема D)	 <p>N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-ізопропіл-6-((3-метокси-1-((R)-1-метилпіролідин-3-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід</p>	513,2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 8,48 (д, J=6,72 Гц, 1H) 8,13 (с, 1H) 7,98 (с, 1H) 7,92 (с, 1H) 6,19-6,30 (м, 1H) 6,09- 6,17 (м, 1H) 5,57-5,68 (м, 1H) 5,03-5,25 (м, 1H) 4,66-4,76 (м, 1H) 4,62 (квін, J=6,72 Гц, 1H) 4,43-4,54 (м, 1H) 3,84 (с, 4H) 3,59-3,83 (м, 3H) 2,72-2,88 (м, 2H) 2,57-2,68 (м, 1H) 2,30- 2,36 (м, 2H) 2,26 (с, 3H) 1,87- 2,01 (м, 1H) 1,50 (д, J=6,85 Гц, 6H)

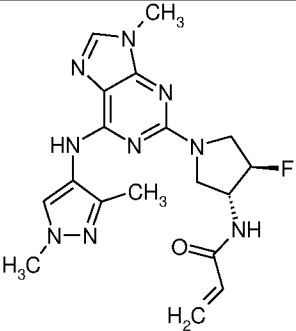
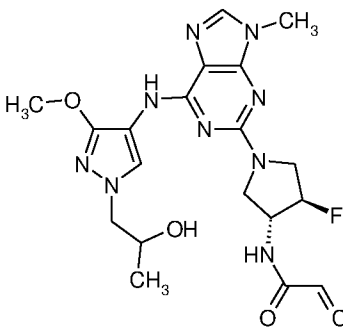
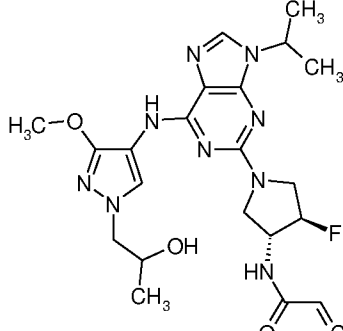
Таблиця 1

№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
73 (Схема D)	 <p>1-(цис-3а-фтор-5-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1Н)-іл)проп-2-ен-1-он</p>	440,2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 9,27 (ш с, 1 Н) 7,92 (с, 1 Н) 7,84 (с, 1 Н) 7,64 (с, 1 Н) 6,41-6,57 (м, 1 Н) 6,13 (ддд, J=16,68, 3,80, 1,32 Гц, 1 Н) 5,66-5,79 (м, 1 Н) 4,51-4,62 (м, 1 Н) 3,80-4,08 (м, 5 Н) 3,76 (с, 3 Н) 3,56 (дд, J=11,34, 5,05 Гц, 1 Н) 3,40 (дт, J=11,23, 5,43 Гц, 1 Н) 3,34 (дд, J=13,02, 5,27 Гц, 1 Н) 3,07-3,27 (м, 1 Н) 1,42 (д, J=6,73 Гц, 6 Н)
74 (Схема D)	 <p>(R)-N-(4,4-дифтор-1-(9-ізопропіл-6-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурін-2-іл)піролідін-3-іл)акриламід</p>	432,1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 9,73 (с, 1 Н) 8,67 (д, J=8,62 Гц, 1 Н) 7,92-8,00 (м, 2 Н) 7,70 (с, 1 Н) 6,34 (дд, J=17,15, 10,18 Гц, 1 Н) 6,20 (дд, J=17,15, 2,11 Гц, 1 Н) 5,65-5,74 (м, 1 Н) 4,89-5,05 (м, 1 Н) 4,63 (квін, J=6,79 Гц, 1 Н) 3,97-4,18 (м, 3 Н) 3,82 (с, 3 Н) 3,49-3,60 (м, 1 Н) 1,51 (д, J=6,79 Гц, 6 Н)
75 (Схема С)	 <p>N-((3R,4R)-1-(9-етил-6-((3-метокси-1-(1-метилпіролідін-3-іл)-1Н-піразол-4-іл)аміно)-9Н-пурін-2-іл)-4-фторпіролідін-3-іл)акриламід</p>	499,3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 8,49 (д, J=6,60 Гц, 1 Н) 8,14 (ш с, 1 Н) 8,04 (с, 1 Н) 7,86 (ш с, 1 Н) 6,17-6,31 (м, 1 Н) 6,03-6,17 (м, 1 Н) 5,53-5,69 (м, 1 Н) 5,02-5,24 (м, 1 Н) 4,63-4,77 (м, 1 Н) 4,38-4,55 (м, 1 Н) 4,07 (q, J=7,15 Гц, 2 Н) 3,84 (с, 6 Н) 3,67 (д, J=11,74 Гц, 1 Н) 2,81 (дт, J=8,44, 4,03 Гц, 1 Н) 2,76 (дд, J=9,81, 3,03 Гц, 1 Н) 2,59-2,66 (м, 1 Н) 2,29-2,37 (м, 2 Н) 2,26 (с, 3 Н) 1,89-1,99 (м, 1 Н) 1,39 (т, J=7,24 Гц, 3 Н)

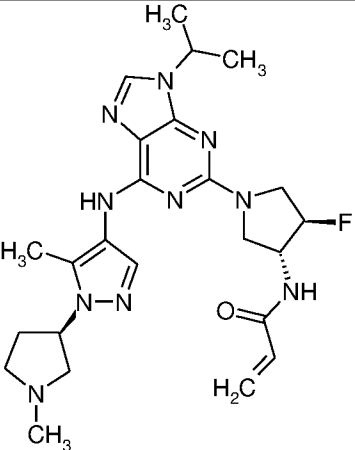
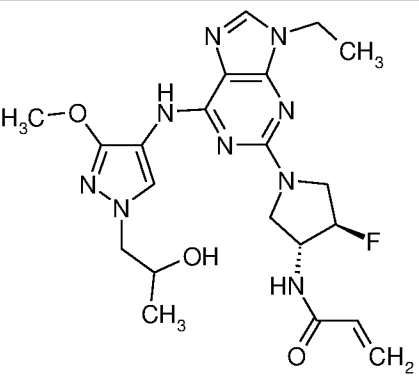
№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
76 (Схема D)	 <p>N-((3R,4R)-1-(6-((1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-етил-9H-пурин-2-іл)-4-фторпіролідин-3-іл)акриламід</p>	435,9 [M+Na] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ м.ч. 7,85 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,90 (ш с, 1H), 6,42-6,37 (м, 1H), 6,25-6,18 (м, 1H), 5,70-5,67 (м, 1H), 5,29- 5,16 (м, 1H), 4,75-4,74 (м, 1H), 4,07-4,02 (м, 2H), 3,93-3,79 (м, 7H), 2,28 (с, 3H), 1,48-1,44 (т, 3H)
77 (Схема D)	 <p>N-((3R,4R)-1-(9-етил-6-((3-метокси-1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурин-2-іл)-4-фторпіролідин-3-іл)акриламід</p>	452,1 [M+Na] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ м.ч. 7,92 (ш с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,46-6,32 (м, 2H), 5,68-5,65 (м, 1H), 5,35-5,23 (м, 1H), 4,72 (м, 1H), 3,97-3,75 (м, 9H), 3,66 (с, 3H), 1,43-1,39 (т, 3H)
78 (Схема D)	 <p>N-((3R,4R)-1-(6-((3-етил-1-метил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-ізопропіл-9H-пурин-2-іл)-4-фторпіролідин-3-іл)акриламід</p>	442,1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ м.ч. 7,92 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,39-6,35 (д, 1H), 6,24 (ш с, 1H), 6,17-6,10 (м, 1H), 5,71-5,68 (д, 1H), 5,29- 5,16 (м, 1H), 4,72-4,64 (м, 2H), 4,02-3,80 (м, 7H), 2,72-2,67 (м, 2H), 1,57-1,55 (д, 6H), 1,31- 1,27 (т, 3H)

Таблиця 1

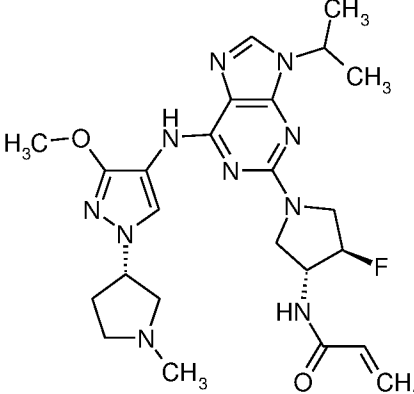
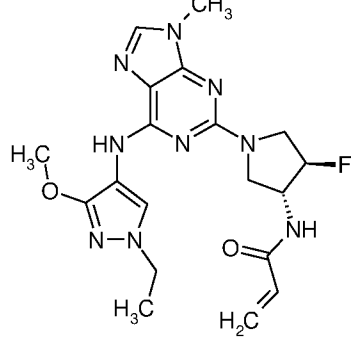
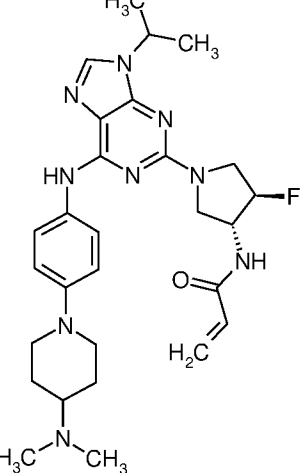
№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
79 (Схема D)	 <p>N-((3R,4R)-4-фтор-1-(6-((3-метокси-1-(1-метилпіролідин-3-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-метил-9H-пурін-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід</p>	565,3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 8,49 (д, J=5,72 Гц, 1 H) 8,15 (ш с, 1 H) 8,07-8,13 (м, 1 H) 7,80 (с, 1 H) 6,19-6,29 (м, 1 H) 6,09-6,17 (м, 1 H) 5,63 (дд, J=10,12, 1,98 Гц, 1 H) 5,06- 5,24 (м, 1 H) 4,69 (ш с, 1 H) 4,41-4,54 (м, 1 H) 3,82-3,85 (м, 3 H) 3,73-3,90 (м, 3 H) 3,68 (д, J=11,66 Гц, 1 H) 3,62 (с, 3 H) 2,80 (д, J=7,70 Гц, 2 H) 2,63 (т, J=8,25 Гц, 1 H) 2,29-2,37 (м, 2 H) 2,26 (с, 3 H) 1,90 (ш с, 1 H)
80 (Схема D)	 <p>N-((3R,4R)-1-(9-етил-6-((3-метил-1-(1-метилпіролідин-3-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурін-2-іл)-4-фторпіролідин-3-іл)акриламід (один діастереозомер з невідомою ABS)</p>	483,4 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 8,82 (ш с, 1 H) 8,49 (ш с, 1 H) 8,25 (ш с, 1 H) 7,88 (ш с, 1 H) 6,22 (д, J=9,90 Гц, 1 H) 6,08-6,17 (м, 1 H) 5,63 (д, J=9,90 Гц, 1 H) 5,05-5,22 (м, 1 H) 4,77 (ш с, 1 H) 4,48 (ш с, 1 H) 4,07 (д, J=6,60 Гц, 3 H) 3,82 (д, J=12,32 Гц, 3 H) 2,65-2,85 (м, 3 H) 2,34 (ш с, 2 H) 2,26 (ш с, 3 H) 2,19 (ш с, 3 H) 1,95 (ш с, 1 H) 1,35-1,42 (м, 3 H).
81 (Схема D)	 <p>N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-метил-6-((3-метил-1-(1-метилпіролідин-3-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурін-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід (один діастереозомер з невідомою ABS)</p>	469,2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 8,83 (ш с, 1 H) 8,49 (д, J=5,94 Гц, 1 H) 8,26 (д, J=9,02 Гц, 1 H) 7,82 (с, 1 H) 6,20-6,29 (м, 1 H) 6,11-6,18 (м, 1 H) 5,63 (дд, J=10,12, 2,20 Гц, 1 H) 5,05-5,21 (м, 1 H) 4,71-4,83 (м, 1 H) 4,48 (дт, J=12,05, 5,97 Гц, 1 H) 3,74-3,91 (м, 3 H) 3,69 (д, J=11,66 Гц, 1 H) 3,63 (с, 3 H) 2,73-2,90 (м, 2 H) 2,62-2,69 (м, 1 H) 2,29-2,41 (м, 2 H) 2,26 (д, J=3,96 Гц, 3 H) 2,19 (с, 3 H) 1,90-2,00 (м, 1 H)

№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
82 (Схема D)	 <p>N-((3R,4R)-1-(6-((1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-метил-9H-пурин-2-іл)-4-фторпіролідин-3-іл)акриламід</p>	422,0 [M+Na] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ м.ч. 7,92 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,12 (м, 1H), 6,34-6,39 (д, 1H), 6,08-6,15 (м, 2H), 5,68-5,71 (м, 1H), 5,17-5,30 (м, 1H), 4,72 (м, 1H), 3,82-3,95 (м, 7H), 3,68 (с, 3H), 2,30 (с, 3H)
83 (Схема D)	 <p>N-((3R,4R)-4-фтор-1-(6-((1-(2-гідроксипропіл)-3-метокси-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-метил-9H-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід</p>	460,2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 8,45 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,90 (ш с, 1H), 7,78 (с, 1H), 6,29-6,19 (м, 1H), 6,18- 6,10 (м, 1H), 5,65-5,59 (м, 1H), 5,11 (д, J=51,0 Гц, 1H), 4,82 (д, J=4,9 Гц, 1H), 4,45 (тд, J=5,9, 11,9 Гц, 1H), 3,98-3,89 (м, 1H), 3,85 (д, J=7,5 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,79 (м, 1H), 3,66 (д, J=12,0, 1H), 3,62 (с, 3H), 2,54 (с, 2H), 1,04 (д, J=6,1 Гц, 3H)
84 (Схема D)	 <p>N-((3R,4R)-4-фтор-1-(6-((1-(2-гідроксипропіл)-3-метокси-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-ізопропіл-9H-пурин-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід</p>	488,2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 8,46 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,90 (с, 2H), 6,24 (дд, J=10,0, 16,5 Гц, 1H), 6,14 (дд, J=3,0, 16,5 Гц, 1H), 5,62 (дд, J=2,9, 10,0 Гц, 1H), 5,11 (д, J=51,0 Гц, 1H), 4,82 (д, J=4,9 Гц, 1H), 4,62 (квін, J=6,7 Гц, 1H), 4,46 (тд, J=5,9, 11,7 Гц, 1H), 3,99-3,90 (м, 1H), 3,89- 3,67 (м, 5H), 3,83 (с, 3H), 3,63 (д, J=11,9 Гц, 1H), 1,50 (д, J=6,7 Гц, 6H), 1,05 (д, J=6,1 Гц, 3H)

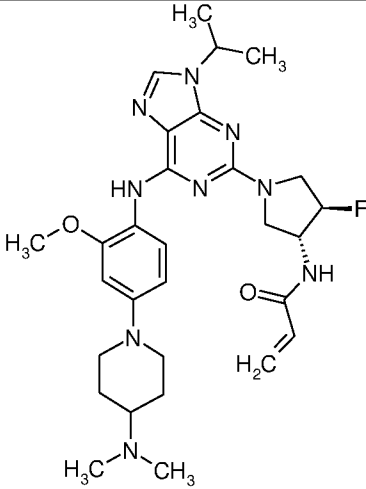
Таблиця 1

№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
85 (Схема D)	 <p data-bbox="408 831 887 958">N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-ізопропіл-6-((5-метил-1-((R)-1-метилпіролідин-3-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурін-2-іл)піролідин-3-іл)акриламід</p>	497,2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 8,79 (ш с, 1 H) 8,43 (д, J=6,60 Гц, 1 H) 7,91 (с, 1 H) 7,70 (ш с, 1 H) 6,18-6,27 (м, 1 H) 6,09-6,16 (м, 1 H) 5,62 (дд, J=9,90, 2,38 Гц, 1 H) 5,02-5,20 (м, 1 H) 4,79-4,90 (м, 1 H) 4,62 (дт, J=13,57, 6,79 Гц, 1 H) 4,38-4,52 (м, 1 H) 3,66-3,80 (м, 3 H) 3,58 (д, J=11,55 Гц, 1 H) 3,00 (т, J=8,34 Гц, 1 H) 2,69 (тд, J=8,12, 5,04 Гц, 1 H) 2,53- 2,61 (м, 2 H) 2,28 (с, 3 H) 2,24- 2,26 (м, 1 H) 2,23 (с, 3 H) 2,17- 2,22 (м, 1 H) 1,50 (д, J=6,60 Гц, 6 H)
86 (Схема D)	 <p data-bbox="408 1368 887 1485">N-((3R,4R)-1-(9-етил-6-((1-(2-гідроксипропіл)-3-метокси-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурін-2-іл)-4-фторпіролідин-3-іл)акриламід</p>	474,2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 8,46 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,90 (ш с, 1H), 7,84 (с, 1H), 6,24 (дд, J=9,8, 16,5 Гц, 1H), 6,14 (дд, J=3,0, 17,0 Гц, 1H), 5,62 (дд, J=3,0, 10,0 Гц, 1H), 5,11 (д, J=51,0 Гц, 1H), 4,82 (ш с, 1H), 4,46 (тд, J=5,8, 11,6 Гц, 1H), 4,06 (q, J=7,3 Гц, 2H), 3,94 (ш с, 1H), 3,87-3,69 (м, 5H), 3,83 (с, 3H), 3,64 (д, J=12,0 Гц, 1H), 1,39 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,04 (д, J=6,1 Гц, 3H)

Таблиця 1

№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
87 (Схема D)	 <p>N-((3R,4R)-4-фтор-1-(9-ізопропіл-6-((3-метокси-1-((S)-1-метилпіролідін-3-іл)-1H-піразол-4-іл)аміно)-9H-пурін-2-іл)піролідін-3-іл)акриламід</p>	513,2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 8,48 (д, J=6,5 Гц, 1H), 8,15-8,07 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 6,29-6,19 (м, 1H), 6,18-6,10 (м, 1H), 5,63 (дд, J=2,7, 10,0 Гц, 1H), 5,13 (д, J=51,0 Гц, 1H), 4,76 (ш с, 1H), 4,62 (тд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 4,48 (тд, J=5,9, 11,6 Гц, 1H), 3,91-3,79 (м, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,79-3,59 (м, 3H), 2,98-2,70 (м, 3H), 2,36-2,28 (м, J=4,4 Гц, 2H), 1,98 (ш с, 1H), 1,50 (д, J=6,7 Гц, 6H)
88 (Схема D)	 <p>N-((3R,4R)-1-(6-((1-етил-3-метокси-1H-піразол-4-іл)аміно)-9-метил-9H-пурін-2-іл)-4-фторпіролідін-3-іл)акриламід</p>	430,2 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.ч. 8,44 (д, J=6,5 Гц, 1H) 7,98 (с, 1H) 7,87 (с, 1H) 7,78 (с, 1H) 6,23 (дд, J=9,7, 17,0 Гц, 1H) 6,14 (дд, J=3,0, 17,0 Гц, 1H) 5,62 (дд, J=3,0, 9,7 Гц, 1H) 5,13 (д, J=51,0 Гц, 1H) 4,45 (тд, J=5,7, 11,7 Гц, 1H) 3,99 (q, J=7,2 Гц, 2H) 3,83 (с, 3H) 3,84-3,69 (м, 3H) 3,66 (д, J=11,9 Гц, 1H) 3,62 (с, 3H) 1,33 (т, J=7,2 Гц, 3H)
89 (Схема D)	 <p>N-((3R,4R)-1-(6-((4-(4-(диметиламіно)піперидин-1-іл)феніл)аміно)-9-ізопропіл-9H-пурін-2-іл)-4-фторпіролідін-3-іл)акриламід</p>	536,1 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,50 (ш с, 1H) 7,91 (с, 1H) 7,81-7,79 (д, 2H) 7,06-7,04 (д, 2H) 6,29-6,27 (м, 2H) 5,71-5,68 (м, 1H) 5,24-5,11 (д, 1H) 4,78-4,75 (м, 1H) 4,63-4,61 (м, 1H) 3,98-3,80 (м, 6H) 3,25-3,20 (м, 1H) 2,87 (с, 6H) 2,82-2,76 (т, 2H) 2,19-2,16 (д, 2H) 1,89-1,86 (м, 2H) 1,62-1,60 (м, 6H)



№ приклада (Схема)	Структурна формула та назва сполуки	МС з низькою роздільною здатністю m/z	<sup>1</sup> H ЯМР
90 (Схема D)	 <p data-bbox="411 869 874 1014">N-((3R,4R)-1-(6-((4-(4-(диметиламіно)піперидин-1-іл)-2-метоксифеніл)аміно)-9-ізопропіл-9H-пурин-2-іл)-4-фторпіролідин-3-іл)акриламід</p>	566,3 [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,60-8,57 (д, 1 H) 8,52 (ш с, 1 H) 7,93 (с, 1 H) 6,74 (д, 1 H) 6,67-6,64 (м, 1 H) 6,29-6,27 (м, 2 H) 5,71-5,68 (м, 1 H) 5,24-5,11 (д, 1 H) 4,78-4,75 (м, 1 H) 4,63-4,61 (м, 1 H) 4,00-3,83 (м, 9 H) 3,25-3,23 (м, 1 H) 2,87-2,77 (м, 8 H) 2,19-2,16 (м, 2 H) 1,89-1,85 (м, 2 H) 1,62-1,60 (м, 6 H)

## Твердофазний аналіз ІФА pEGFR Y1068:

Для того, щоб визначити ефективність інгібіторів EGFR T790M в клітинах з різним EGFR мутаційним статусом, визначали інгібування фосфорилування EGFR на Tyr1068 (Y1068) в клітинах з не мутантним типом EGFR або різними EGFR мутаціями – або EGFR одиничний мутант (L858R, E746-A750 делеція) або EGFR подвійний мутант (L858R+T790M, делеція+T790M).

Фосфорилування EGFR на Y1068 вимірювали за допомогою PathScan® фосфо-EGF рецепторного (Tyr1068) набору для "сендвіч" ІФА (# 7240, Cell Signaling Technology®, Danvers, MA). PathScan® фосфо-EGF рецепторний (Tyr1068) набір для "сендвіч" ІФА представляє собою твердофазний сендвіч фермент-зв'язаний імуносорбентний аналіз (ІФА), який виявляє ендогенні рівні протеїну фосфо-EGF рецептору (Tyr1068). Наступні клітинні лінії не дрібноклітинного раку легенів (NSCLC) оцінювали в даному аналізі: A549 (EGFR немутантний тип, ендогенний), NCI-H1975 (EGFR L858R+T790M, ендогенний), NCI-H3255 (EGFR L858R), PC9 (EGFR del), та PC9-DRH (EGFR del/T790M). Клітини A549 та NCI-H1975 були придбані у American Type Culture Collection (Manassas, VA). Клітини PC9 були придбані у RIKEN BioResource Center (Japan). Клітини NCI-H3255 були ліцензовані у NCI. Клітини PC9-DRH були сформовані шляхом довгострокового витримування в присутності дакомітинібу, щоб досягти резистентності до дакомітинібу та отримати мутацію T790M. Всі клітини культивували відповідно до ATCC рекомендацій. Клітини A549, NCI-H1975, PC9, та NCI-H3255 вирощували в PRMI середовищі (Invitrogen, Carlsbad, CA), доповненому 10 % FBS (Sigma, St Louis, MO), та з 1 % пеніцилін/стрептоміцином (Invitrogen). Клітини PC9-DRH вирощували в PRMI середовищі з 10 % FBS та 1 мкМ дакомітинібу.

Клітини висівали по 40 000/лунку в повне культуральне середовище (50 мкл/лунку) на дно чистої тканинної культури, оброблених планшетів для мікротитрування (#3595, Corning Inc, Corning, NY) та давали приклеїтись протягом ночі при 37 °C, 5 % CO<sub>2</sub>. На наступний день, планшети з розбавленою сполукою отримували в 96 лункових, з прозорим V-подібним дном, 0,5 мл поліпропіленових блок-планшетах (#3956, Corning, Inc). Кожну сполуку отримували у вигляді вихідного ДМСО розчину (10 мМ). Сполуки досліджували в повторі на кожен планшет, з 11-точковими кривими серійного розбавлення (розбавлення 1:3). Сполуку для обробки (50 мкл) додавали з планшету розбавлення сполуки до планшету з клітинами. Найбільш висока концентрація сполуки становила 1 або 10 мкМ (кінцева), з 0,3 % кінцевою концентрацією ДМСО (#D-5879, Sigma). Планшети потім інкубували протягом 2 год. при 37 °C, 5 % CO<sub>2</sub>. Для аналізу

A549 (EGFR немутантний тип), клітини висівали в повних сироваткових (10 %) середовищах протягом 24 год. перед обробкою сполукою; клітини обробляли в повних сироваткових середовищах, як описано, та потім стимулювали протягом 10 хвилин EGF (40 нг/мл/мінімальне середовище, Invitrogen). Безпосередньо перед завершенням інкубування, отримували крижаний буфер для лізису (1x буфер для лізису клітин (#9803, Cell Signaling Technology), 1 мМ ортованадат натрію ( $\text{Na}_3\text{VO}_4$ , #96508, Sigma), 1 мМ фенілметансульфонілфторид (PMSF, 52332, CalBiochem/EMD Chemicals), повнокомплектну міні таблетку суміші інгібіторів протеази, що не містить ЕДТО (1 таблетка/10 мл, #11836170001, Roche, Indianapolis, IN), та таблетку суміші інгібіторів фосфатази PhosSTOP (1 таблетка/10 мл, #04906837001, Roche) в чистотій воді. В кінці 2 години, середовище зливали, та клітини промивали один раз крижаним 1мМ  $\text{Na}_3\text{VO}_4$  в PBS (100 мкл/лунку, Invitrogen). Промивні рідини потім зливали та крижаний буфер для лізису додавали до клітин (50 мкл/лунку). Планшети струшували протягом 20-30 хвилин при 4 °C щоб клітини повністю лізували. Розріджувач для зразків (50 мкл / лунку) додавали до планшету ІФА, та лізат (50 мкл) розбавляли в розріджувачі для зразків в кожній лунці планшету ІФА. Планшети герметично закривали та інкубували протягом ночі при 4 °C зі струшуванням. На наступний день, лунки промивали чотири рази 1x буфером для промивання; планшети похлопували безворсовою бумагою після кінцевого промивання перед додаванням додаткового детекторного антитіла (зелений, 100 мкл /лунку) в кожну лунку та інкубуванням протягом 1 години при 37 °C. Після інкубування, лунки промивали, як описано. HRP-зв'язане вторинне антитіло (червоний, 100 мкл/лунку) додавали в кожну лунку та інкубували протягом 30 хвилин при 37 °C. Після інкубування, лунки промивали, як описано. Субстрат TMB (100 мкл/лунку) додавали в кожну лунку та планшет інкубували протягом 10 хвилин при 37 °C або протягом максимум 30 хвилин при к.т. Розчин для зупинення (100 мкл/лунку) додавали в кожну лунку в кінці інкубування, та планшети обережно струшували протягом декількох секунд. Абсорбцію зчитували на 450 нм в межах 30 хвилин після додавання розчину для зупинення застосовуючи спосіб зчитування на PerkinElmer EnVision Excite Multilabel для абсорбції або на рідері Molecular Devices SpectraMax<sup>384</sup> для абсорбції. Дані аналізували, використовуючи вирівнювання за чотирма параметрами в Microsoft Excel.

Результати аналізу ІФА рEGFR Y1068 для досліджуваних сполук представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Номер прикладу	H1975 IC <sub>50</sub> (нМ)	PC9 IC <sub>50</sub> (нМ)	H3255 IC <sub>50</sub> (нМ)	PC9-DRH IC <sub>50</sub> (нМ)	A549 IC <sub>50</sub> (нМ)
1	19	22	19	18	277
2	7	9	2	2	178
3	20	H/B	H/B	8	162
4	52	52	59	H/B	652
5	17	H/B	H/B	8	546
6	1041	H/B	H/B	H/B	10000
7	12	5	4	2	307
8	97	H/B	H/B	37	4479
9	32	H/B	H/B	26	2735
10	846	H/B	H/B	H/B	10000
11	162	H/B	H/B	H/B	2840
12	6	H/B	H/B	10	140
13	40	40	80	25	2442
14	285	H/B	H/B	H/B	10000
15	55	H/B	H/B	H/B	117
16	88	H/B	H/B	91	507
17	468	H/B	H/B	2500	10000
18	32	H/B	H/B	27	4572
19	10	H/B	H/B	25	194
20	11	H/B	H/B	2	119
21	14	8	8	18	181
22	6	H/B	H/B	9	39
23	39	H/B	H/B	H/B	1424
24	39	H/B	H/B	H/B	1140

Таблиця 2

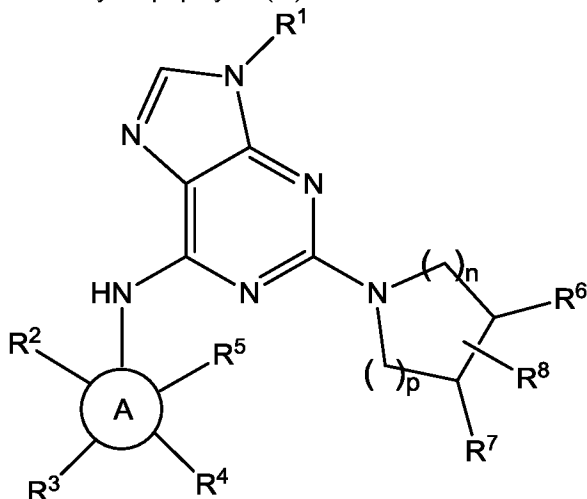
Номер прикладу	H1975 IC <sub>50</sub> (нМ)	PC9 IC <sub>50</sub> (нМ)	H3255 IC <sub>50</sub> (нМ)	PC9-DRH IC <sub>50</sub> (нМ)	A549 IC <sub>50</sub> (нМ)
25	49	H/B	H/B	6	805
26	25	H/B	H/B	H/B	682
27	29	H/B	H/B	H/B	387
28	48	H/B	H/B	H/B	723
29	35	40	35	61	698
30	82	H/B	H/B	H/B	3855
31	76	H/B	H/B	H/B	1353
32	65	H/B	H/B	H/B	1233
33	18	H/B	H/B	4	324
34	161	H/B	H/B	H/B	2666
35	11	H/B	H/B	H/B	95
36	8	H/B	H/B	9	242
37	391	H/B	H/B	H/B	7607
38	15	H/B	H/B	6	255
39	66	20	H/B	10	2848
40	8	H/B	H/B	5	74
41	64	38	9	3	3040
42	26	H/B	H/B	38	1347
43	74	H/B	H/B	18	1476
44	24	H/B	H/B	7	1152
45	26	7	H/B	3	1907
46	387	31	7	H/B	4192
47	14	H/B	H/B	19	308
48	204	H/B	H/B	H/B	4361
49	21	8	3	2	787
50	26	8	3	34	587
51	H/B	H/B	H/B	H/B	H/B
52	742	H/B	H/B	6	10000
53	5	2	2	1	160
54	17	16	H/B	4	673
55	9	3	2	3	273
56	108	H/B	H/B	2	504
57	89	H/B	H/B	44	3040
58	58	H/B	H/B	H/B	983
59	162	H/B	H/B	H/B	4047
60	317	H/B	H/B	H/B	1386
61	6138	6651	H/B	2127	10000
62	6	3	1	2	32
63	32	14	H/B	5	551
64	8	H/B	H/B	8	127
65	14	11	H/B	9	1255
66	H/B	H/B	H/B	H/B	H/B
67	8	H/B	H/B	H/B	90
68	18	H/B	H/B	H/B	707
69	37	H/B	H/B	H/B	712

Таблиця 2

Номер прикладу	H1975 IC <sub>50</sub> (нМ)	PC9 IC <sub>50</sub> (нМ)	H3255 IC <sub>50</sub> (нМ)	PC9-DRH IC <sub>50</sub> (нМ)	A549 IC <sub>50</sub> (нМ)
70	29	H/B	H/B	H/B	609
71	20	H/B	H/B	H/B	167
72	6	2	5	3	142
73	9	H/B	H/B	H/B	92
74	5	H/B	H/B	2	49
75	11	H/B	1	2	64
76	30	H/B	H/B	2	394
77	8	H/B	2	2	83
78	7	H/B	H/B	3	649
79	6	3	3	1	100
80	22	H/B	H/B	10	425
81	19	21	15	8	575
82	H/B	H/B	H/B	H/B	H/B
83	132	H/B	H/B	H/B	3452
84	15	45	9	3	1198
85	17	104	34	15	647
86	32	H/B	H/B	H/B	1218
87	3	H/B	2	3	64
88	6	6	2	1	194
89	H/B	H/B	H/B	3	H/B
90	H/B	H/B	H/B	9	H/B

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (Ia):



(Ia),

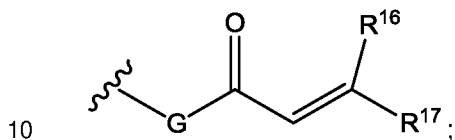
в якій

R<sup>1</sup> являє собою, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкіл, де C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл є необов'язково заміщеним одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси та C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси, та де додатково C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкіл є незалежно необов'язково заміщеним одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, яка складається з C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкілу, гідрокси та C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси;

кілце А являє собою феніл піразоліл;

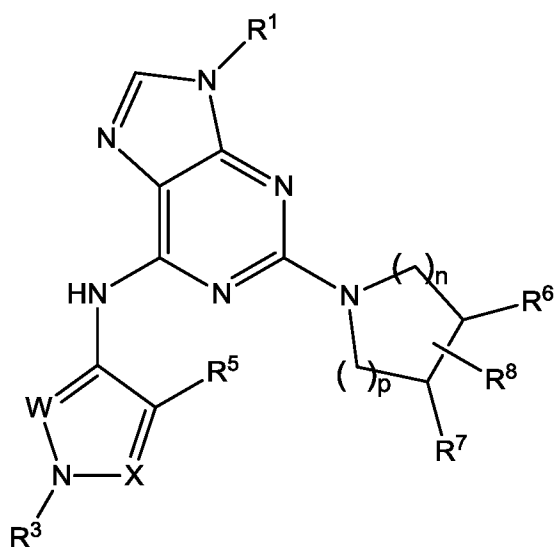
R<sup>2</sup> та R<sup>5</sup> кожен незалежно або відсутній, або являє собою, водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, де C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл є необов'язково заміщеним одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси та -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>);

- 5  $R^3$  або відсутній, або являє собою водень,  $C_1$ - $C_6$ алкіл,  $C_1$ - $C_6$ алкокси або 4-6-членне гетероциклоалکیلне кільце, яке містить один або два атоми азоту як кільцеві атоми, де останні атоми є атомами вуглецю, де  $C_1$ - $C_6$ алкіл та  $C_1$ - $C_6$ алкокси кожен є необов'язково заміщеним однією, двома або трьома  $R^{14}$ -групами, та де додатково 4-6-членне гетероциклоалکیلне кільце є необов'язково заміщеним однією, двома або трьома  $R^{15}$ -групами;  
 $R^4$  або відсутній, або являє собою водень,  $C_1$ - $C_6$ алкіл,  
 $R^6$  та  $R^8$  кожен незалежно або відсутній, або являє собою, водень, галоген, гідрокси,  $C_1$ - $C_3$ алкіл або  $C_1$ - $C_3$ алкокси;  
 $R^7$  являє собою



- $G$  являє собою  $-NR^{18}$ -;  
 $R^{12}$  та  $R^{13}$  кожен незалежно являє собою водень або  $C_1$ - $C_3$ алкіл;  
кожен  $R^{14}$  незалежно являє собою гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ алкокси або  $-N(R^{19})(R^{20})$ ;  
кожен  $R^{15}$  незалежно являє собою  $C_1$ - $C_3$ алкіл,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$  або  $-N(CH_3)_2$ ;  
15  $R^{16}$  та  $R^{17}$  кожен незалежно являє собою водень або  $C_1$ - $C_6$ алкіл;  
 $R^{18}$  являє собою водень або  $C_1$ - $C_3$ алкіл;  
кожен  $R^{19}$  та  $R^{20}$  незалежно являє собою водень або  $C_1$ - $C_3$ алкіл;  
 $n=0, 1$  або  $2$ ; та  
 $p=0, 1, 2$ ;  
20 або  
її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука або її сіль за пунктом 1, де  $R^1$  являє собою  $C_1$ - $C_6$ алкіл або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкіл, де  $C_1$ - $C_6$ алкіл є необов'язково заміщеним гідрокси, та де додатково  $C_3$ - $C_6$ циклоалкіл є необов'язково заміщеним  $C_1$ - $C_3$ алкілом.  
25 3. Сполука або її сіль за пунктом 1, де  $R^1$  являє собою метил, етил, ізопропіл або трет-бутил.  
4. Сполука або її сіль за будь-яким одним з пунктів 1-3, де  $R^2$  являє собою водень, метил або метокси.  
5. Сполука або її сіль за будь-яким одним з пунктів 1-3, де  $R^5$  являє собою водень,  $C_1$ - $C_6$ алкіл або  $C_1$ - $C_6$ алкокси.  
30 6. Сполука або її сіль за будь-яким одним з пунктів 1-3, де  $R^5$  являє собою водень, метил або метокси.  
7. Сполука або її сіль за будь-яким одним з пунктів 1-3, де  $R^3$  являє собою  $C_1$ - $C_6$ алкіл або 4-6-членне гетероциклоалکیلне кільце, де  $C_1$ - $C_6$ алкіл є необов'язково заміщеним однією або двома  $R^{14}$ -групами, де додатково 4-6-членне гетероциклоалکیلне кільце є необов'язково заміщеним  $C_1$ - $C_3$ алкілом.  
35 8. Сполука або її сіль за будь-яким одним з пунктів 1-3, де  $R^3$  являє собою метил.  
9. Сполука за будь-яким одним з пунктів 1-3, яка має формулу (IIa):



- 40 або її фармацевтично прийнятна сіль,

в якій

X являє собою CH або N;

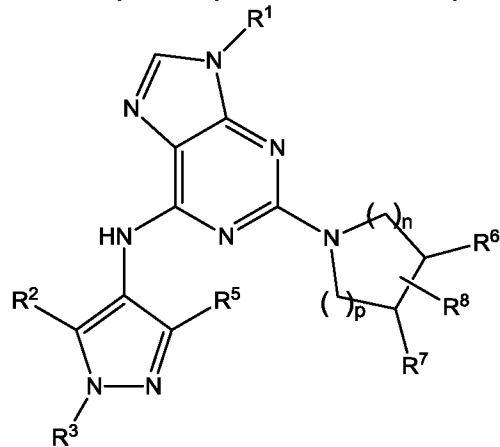
W являє собою CR<sup>2</sup> або N,

за умови, що один з X або W являє собою N та X і W не можуть одночасно бути N, додатково, за умови, що, коли W являє собою CR<sup>2</sup>, щонайменше один з R<sup>2</sup> та R<sup>5</sup> являє собою водень;

R<sup>2</sup> та R<sup>5</sup> кожен незалежно являє собою водень, C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкіл або C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси, де C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкіл є необов'язково заміщеним одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси та -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>); та

R<sup>3</sup> являє собою водень, C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси або 4-6-членне гетероциклоалкільне кільце, яке містить один або два атоми азоту як кільцьові атоми, де останні атоми є атомами вуглецю, де C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкіл та C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси кожен є необов'язково заміщеним однією, двома або трьома R<sup>14</sup>-групами, та де додатково 4-6-членне гетероциклоалкільне кільце є необов'язково заміщеним однією, двома або трьома R<sup>15</sup>-групами.

10. Сполука за будь-яким одним з пунктів 1-3, яка має формулу (IIIa):



(IIIa),

її фармацевтично прийнятна сіль,

де

R<sup>2</sup> та R<sup>5</sup> кожен незалежно являє собою водень, C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкіл або C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси, де C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкіл є необов'язково заміщеним одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси та -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>),

за умови, що щонайменше один з R<sup>2</sup> та R<sup>5</sup> являє собою водень; та

R<sup>3</sup> являє собою водень, C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси або 4-6-членне гетероциклоалкільне кільце, яке містить один або два атоми азоту як кільцьові атоми, де останні атоми є атомами вуглецю, де C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкіл та C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси кожен є необов'язково заміщеним однією, двома або трьома R<sup>14</sup>-групами, та де додатково 4-6-членне гетероциклоалкільне кільце є необов'язково заміщеним однією, двома або трьома R<sup>15</sup>-групами.

11. Сполука або її сіль за пунктом 1, 9 або 10, де n дорівнює 0.

12. Сполука або її сіль за пунктом 1, 9 або 10, де n дорівнює 1.

13. Сполука або її сіль за пунктом 1, 9 або 10, де p дорівнює 1.

14. Сполука або її сіль за пунктом 1, 9 або 10, де n дорівнює 1 та p дорівнює 1.

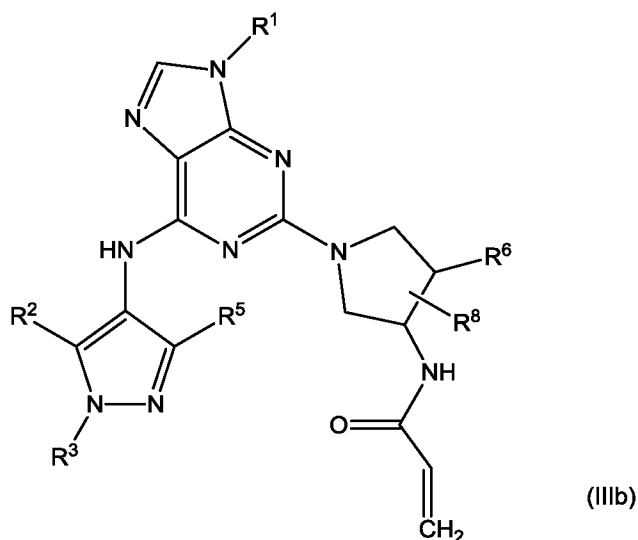
15. Сполука або її сіль за пунктом 1, 9 або 10, де R<sup>6</sup> та R<sup>8</sup> кожен незалежно являє собою водень, галоген, C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл або C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкокси.

16. Сполука або її сіль за пунктом 1, 9 або 10, де R<sup>6</sup> являє собою водень, фтор, метил або метокси.

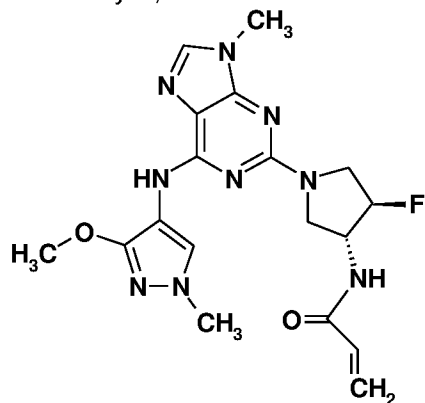
17. Сполука або її сіль за пунктом 1, 9 або 10, де R<sup>6</sup> являє собою фтор.

18. Сполука або її сіль за пунктом 1, 9 або 10, де R<sup>8</sup> являє собою водень, фтор або метил.

19. Сполука за пунктом 1, 9 або 10, яка має формулу (IIIb):

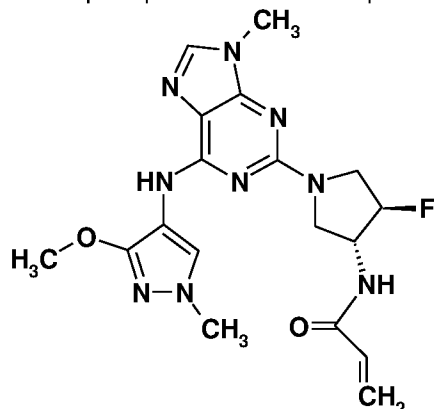


або її фармацевтично прийнятна сіль.  
20. Сполука, яка являє собою



5 або її фармацевтично прийнятна сіль.

21. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким одним з попередніх пунктів або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.  
22. Фармацевтична композиція за пунктом 21, яка містить сполуку



10 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

23. Комбінація сполуки за будь-яким з пунктів 1-20 або її фармацевтично прийнятної солі з протипухлинним агентом для лікування раку.

24. Спосіб лікування ненормального клітинного росту у ссавців, який включає введення ссавцю такої кількості сполуки за будь-яким з пунктів 1-20 або її фармацевтично прийнятної солі, яка є

15 ефективною в лікуванні ненормального клітинного росту.

---

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

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