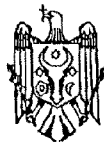




MD/EP 3269370 T2 2020.05.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3269370 (13) T2

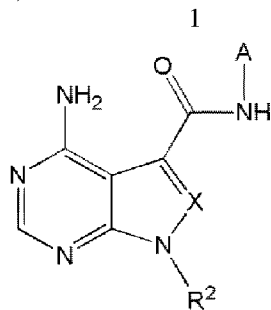
(51) Int. Cl.: C07D 487/04 (2006.01.01)
A61K 31/519 (2006.01.01)
A61P 35/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2018 0076 (22) Data de depozit: 2017.02.22 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 17756554.6, 2017.02.22 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3269370, 2020.01.08 (31) Numărul cererii prioritare: 2016031919; 2016140801 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2016.02.23; 2016.07.15 (33) Țara cererii prioritare: JP; JP	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 05/2020, 2020.05.31 (80) Data publicării mențiunii eliberării de către OEB: EPB nr. 02/2020, 2020.01.08 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 03/2018, 2018.03.31
(71) Solicitant: Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., JP (72) Inventatori: MIYAZAKI Isao, JP; SHIMAMURA Tadashi, JP; KATO Masanori, JP; FUJITA Hidenori, JP; IGUCHI Satoru, JP (73) Titular: Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., JP (74) Mandatar autorizat: MARGINE Ion	

(54) Compus pirimidinic condensat nou sau sare a acestuia

(57) Rezumat:



(I)

Problema de rezolvat prin prezenta invenție este de a furniza un nou compus care are activitate inhibitoare RET. Prezenta

2

invenție oferă, de asemenea, un preparat farmaceutic care este util pentru prevenirea și / sau tratamentul bolilor asociate RET, în special cancerului, bazat pe activitatea inhibitoare a RET. Prezenta invenție furnizează un compus reprezentat prin Formula (I): în care A, R² și X sunt așa cum sunt definiți în caietul de sarcini; sau o sare a acestuia.

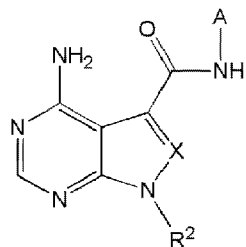
Revendicări: 18

Figuri: 4

MD/EP 3269370 T2 2020.05.31

(54) Novel condensed pyrimidine compound or salt thereof**(57) Abstract:**

1



(I)

2

The problem to be solved by the present invention is to provide a novel compound having RET inhibitory activity. The present invention also provides a pharmaceutical preparation that is useful for the prevention and/or treatment of RET-related diseases, particularly cancer, based on RET inhibitory activity. The present invention provides a compound represented by Formula (I) : wherein A, R² , and X are as defined in the specification; or a salt thereof.

Claims: 18

Fig.: 4

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)****Domeniul tehnic**

- 5 Prezentă invenție se referă la un nou compus de pirimidină condensată având activitate inhibitoare RET sau la o sare a acestuia și la o compoziție farmaceutică care conține compusul sau sarea.

Corelare cu cererile de brevete asemănătoare

- 10 Prezentă cerere revendică prioritate față de cererea de brevet japoneză nr. 2016-031919 depusă la 23 februarie 2016 și cererea de brevet japoneză nr. 2016-140801 depusă la 15 iulie 2016. Prezentă invenție se referă la un nou compus de pirimidină condensată având activitate inhibitoare RET sau o sare a acestuia și la o compoziție farmaceutică care conține compusul sau sarea.

15 Stadiul tehnicii

- In vivo sunt prezente diferite protein kinaze și se știe că sunt implicate într-o gamă largă de reglări funcționale. RET este un receptor de tirozin kinază identificat ca fiind una dintre proto-oncogene. RET se leagă la factorul neurotrofic derivat din linia celulară glială (GDNF) și la receptorul GDNF pentru a forma un complex care permite RET să îndeplinească funcții fiziologice prin semnalizarea fosforilării intracelulare (Literatura non-brevet 1). Un studiu arată că, în țesuturile normale, RET contribuie la dezvoltarea rinichilor și la neurogeneza din timpul vieții fetale (Literatura non-brevet 2). Unele studii indică faptul că în cazurile de cancer, cum ar fi cancerul pulmonar, cancerul tiroidian, cancerul de san, cancerul de pancreas și cancerul de prostată, translocarea, mutația și supraexprimarea RET intensifică activarea acestuia, contribuind astfel la creșterea celulelor, formarea tumorii sau infiltrarea țesuturilor (Literatură non-brevet 3, 4, 5, 6, 7 și 8). In plus, RET este cunoscut ca fiind un factor slab de pronosticare a cancerului, așa cum este arătat în unele rapoarte, potrivit cărora translocarea RET și nivelul său sporit de activare sunt, de asemenea, invers corelate cu pronosticul în cancer (Literatura non-brevet 9, 10, 11 și 12).

- 30 Prin urmare, se consideră că un inhibitor capabil să inhibe activitatea RET este util ca agent terapeutic pentru bolile asociate căilor de semnalizare RET anormal intensificate.

- Este de așteptat, de exemplu, ca în cazurile de cancer care implică RET translocat, mutant și supraexprimat, administrarea unui medicament capabil să inhibe RET în mod specific va suprima selectiv și intens proliferarea celulelor canceroase și va contribui la tratamentul, prelungirea vieții și îmbunătățirea calității vieții bolnavilor de cancer.

- 35 Ca astfel de compuși care au activitate inhibitoare RET, este cunoscut PP1 (Literatura non-brevet 13). In PP1, o grupare p-tolil este legată de un schelet pirimidinic cu inel condensat. PP1 este cunoscut că prezintă activitate inhibitoare ridicată nu doar împotriva RET, ci și împotriva Src (Literatura non-brevet 14), c-Kit, Bcr-Abl (Literatura non-brevet 15 și 16) și a altora. De exemplu, ca efecte secundare, inhibarea Src poate duce la formarea anormal intensificată a osului, iar inhibarea Lck poate suprima celulele T (Literatura non-brevet 17 și 18). Întrucât inhibitorii multi-kinază inhibă nu numai RET, ci și diverse căi de semnalizare pentru a inhiba creșterea celulelor și alte funcții, inhibitorii ridică îngrijorare cu privire la posibile efecte secundare, care pot necesita reducerea dozei și/sau întreruperi în administrarea medicamentoasă, conducând astfel la o insuficientă inhibare a activității RET. Din punctul de vedere al reducerii efectelor secundare, s-au dorit inhibitori ai RET care au activitate inhibitoare ridicată împotriva RET, dar cu activitate inhibitoare scăzută împotriva altor kinaze.

- Literatura non-brevet 19 și Literatura brevet 1 dezvăluie o substanță cu un schelet de pirimidină condensată la care este atașată o structură ciclică printr-o legătură amidică. Acest compus este descris ca având activitate de inhibare a kinazei Aurora.

- 50 Literatura brevet 2 dezvăluie un derivat de pirolpirimidină care inhibă selectiv Tie-2, TrkA și membrul său de familie TrkB.

- Literatura brevet 3 dezvăluie un derivat de pirolpirimidină care inhibă selectiv Tie-2 și membrii familiei sale.

- Literatura brevet 4 dezvăluie un derivat de pirolpirimidină care este un modulator al canalului de potasiu.

- 55 Literatura brevet 5 dezvăluie un derivat pirolpirimidină care are efect terapeutic în cazul diabetului.

Literatura brevet 6 și 7 dezvăluie un compus ciclopentan heterociclic substituit care inhibă adenozin kinaza.

Literatura brevet 8 dezvăluie un derivat pirololpirimidină care are o grupare vinil sau o grupare etinil.

Literatura brevet 9 dezvăluie un derivat de pirimidină condensată care are o activitate inhibitoare BTK.

- 5 Cu toate acestea, niciunul dintre brevetele din literatură de mai sus nu dezvăluie în mod specific sau nici nu sugerează un compus inhibitor RET cu un schelet pirimidinic condensat care conține o grupare amino în poziția 4 și un inel atașat printr-o legătură amidică.

Lista de referințe

10

Literatură brevete

- Literatura brevet 1: Brevet WO2007/067781
 Literatura brevet 2: Brevet WO2004056830A1
 15 Literatura brevet 3: Brevet WO2005047289A1
 Literatura brevet 4: Brevet WO2011018894A1
 Literatura brevet 5: Brevet WO2015078417A1
 Literatura brevet 6: Brevet SUA nr. 5665721
 Literatura brevet 7: Brevet WO9640686A1
 20 Literatura brevet 8: Brevet WO2014184069A1
 Literatura brevet 9: Brevet WO2015022926A1

Literatură non-brevet

- 25 Literatura non-brevet 1: Lois M. Mulligan, Nature Rev., 14 (3): pag. 173-186, (2014)
 Literatura non-brevet 2: Carlos F. Ibanez, Spring Spring Harb Perspect Biol., 5 (2): pag. 1-10, (2013)
 Literatură non-brevet 3: Takashi Kohno, Nature Med., 18 (3): pag. 375-377, (2012)
 Literatură non-brevet 4: Massimo Santoro, Eur J Endocrinol., 155: pag. 645-653, (2006)
 30 Literatură non-brevet 5: Marjan Zarif Yeganeh, Asiatic Pac J Cancer Prev., 16 (6): pag. 2107-2117, (2015)
 Literatură non-brevet 6: Albana Gattelli, EMBO Mol Med., 5: pag. 1335-1350, (2013)
 Literatură non-brevet 7: Yoshinori Ito, Surgery, 138: pag. 788-794, (2005)
 Literatură non-brevet 8: Dawn M. Dawson, J Natl Cancer Inst., 90: pag. 519-523, (1998)
 35 Literatură non-brevet 9: Weijing Cai, Cancer, 119: pag. 1486-1494, (2013)
 Literatură non-brevet 10: Rossella Elisei, J Metab. Endocrinol Clinic, 93 (3): pag. 682-687, (2008)
 Literatură non-brevet 11: Albana Gattelli, EMBO Mol Med., 5: pag. 1335-1350, (2013)
 Literatură non-brevet 12: Q Zeng, J. Int. Med. Res., 36: pag. 656-664, (2008)
 Literatura non-brevet 13: Francesca Carlomagno, Cancer Res., 62 (4): pag. 1077-1082, (2002)
 40 Literatură non-brevet 14: Johannes Waltenberger, Circ Res., 85 (1): pag. 12-22, (1999)
 Literatură non-brevet 15: Louise Tatton, J Biol Chem., 278 (7): pag. 4847-4853, (2003)
 Literatură non-brevet 16: Markus Warmuth, Blood, 101 (2): pag. 664-672, (2003)
 Literatură non-brevet 17: Carolyn Lowe, Proc Natl Acad Sci SUA, 90 (10): pag. 4485-9, (1993)
 Literatura non-brevet 18: Thierry Molina, Nature, 357 (6374): pag. 161-4, (1992)
 45 Literatura non-brevet 19: McClellan WJ, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 21: pag. 5620-5624 (2011)
 Literatură non-brevet 20: Front Oncol. 2015 21 dec; 5:278
 Literatură non-brevet 21: Nature Reviews Clinical Oncology, vol. 9, nr. 2, pag. 98-109, 2012

50 Rezumatul invenției

Problema tehnică

- Un obiectiv al prezentei invenții este de a furniza un compus nou sau o sare a acestuia care inhibă selectiv și puternic RET, și o compoziție farmaceutică cuprinzând acest compus sau sarea acestuia.

55

Soluția problemei

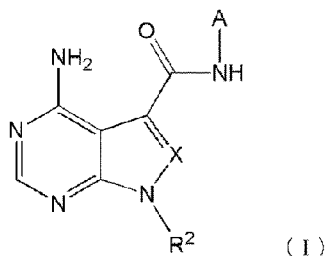
- Inventatorii prezentei au efectuat cercetări ample pentru a atinge obiectivul de mai sus și, în consecință, au descoperit că un grup de compuși, reprezentați prin formulele (I) și (I') de mai jos, a manifestat o activitate inhibitoare foarte bună împotriva RET și a selectivității kinazei și a

60

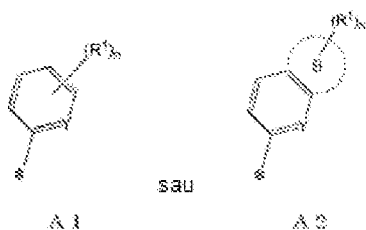
fost util ca preparat farmaceutic pentru tratarea bolilor legate de RET, cum ar fi tumorile maligne. Astfel, prezenta invenție a fost finalizată.

În mod specific, prezenta invenție furnizează un compus reprezentat prin formula (I) de mai jos sau o sare a acestuia pentru utilizare în prevenirea sau tratarea tumorii maligne:

5



în care, în Formula (I), A este



10

în care R¹ este

halogen,

ciano,

nitro,

15

alchil C1-C6 substituit sau nesubstituit,

alcoxi C1-C6 substituit sau nesubstituit,

alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit,

alchinil C2-C6 substituit sau nesubstituit,

amino substituit sau nesubstituit sau

20

o grupare heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10

membri, substituită sau nesubstituită, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți,

selectați dintre azot, oxigen și sulf,

Y este N sau CH, și

n este un număr întreg de la 0 la 2,

25

în care, atunci când n este 2, cei doi R¹ pot fi identici sau diferiți unul de celălalt;

în Formula A2, gruparea:



formează, împreună cu gruparea fenil sau piridinil la care este legată această grupare, o

hidrocarbură aromatică policiclică C8-C14 sau o grupare heterociclică nesaturată policiclică cu 8

30

până la 14 membri conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot,

oxigen și sulf;

R² este

alchil C3-C10 substituit sau nesubstituit,

cicloalchil C3-C7 substituit sau nesubstituit,

35

cicloalchil cu punte C4-C12 substituit sau nesubstituit,

alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit,

cicloalchenil C3-C7 substituit sau nesubstituit sau

o grupare heterociclică saturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri, substituită sau

nesubstituită, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și

40

sulf,

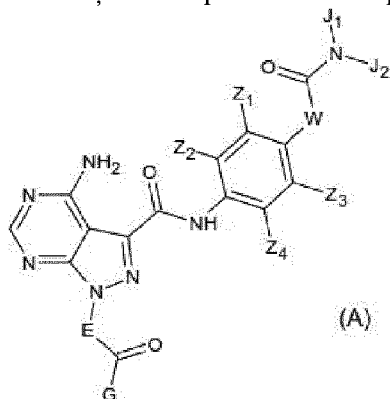
cu condiția ca atunci când fiecare grupare reprezentată de R² are un substituent, substituentul nu

trebuie să fie o grupare heterociclică saturată substituită sau nesubstituită care să poată avea cel

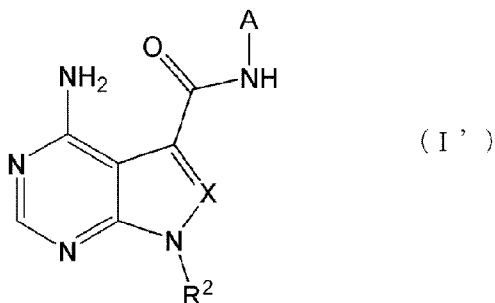
puțin un heteroatom identic sau diferit ales dintre oxigen și sulf și să aibă cel puțin un atom de

azot; și

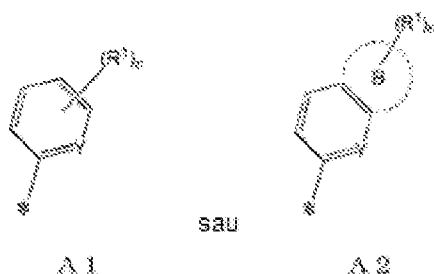
- X este N sau CR³, în care R³ este
hidrogen,
halogen,
ciano,
5 nitro,
alchil C1-C6 substituit sau nesubstituit,
alcoxi C1-C6 substituit sau nesubstituit,
alchiltio C1-C6 substituit sau nesubstituit,
cicloalchil C3-C7 substituit sau nesubstituit,
10 alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit,
alchinil C2-C6 substituit sau nesubstituit,
amino substituit sau nesubstituit,
carbamoil substituit sau nesubstituit,
sau hidrocarburi aromatice C6-C14 substituie sau nesubstituie sau
15 o grupare heterociclică saturată sau nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri,
care conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf,
cu condiția ca compusul să nu fie reprezentat de următoarea formulă (A):



- 20 în care E reprezintă o grupare heterociclică saturată care conține azot, cu 4 până la 10 membri,
opțional substituită;
G reprezintă -C(R₄) = C(R₅)(R₆);
Z₁, Z₂, Z₃ și Z₄ sunt atomi de hidrogen, sau cel puțin trei dintre Z₁, Z₂, Z₃ și Z₄ sunt atomi de
hidrogen și restul de Z este un atom de halogen, o grupare ciano, o grupare alchenil C2-C6, o
25 grupare alcoxi C1-C6 opțional substituită, o grupare alchil C1-C6 opțional substituită, o grupă
amino opțional substituită sau o grupare heterociclică nesaturată cu 4 până la 10 membri;
W reprezintă -CH₂-, un atom de oxigen sau -NH-;
J₁ și J₂ sunt identici sau diferiți unul față de celălalt și reprezintă fiecare un atom de hidrogen, o
grupare alcoxi C1-C6 opțional substituită, o grupare alchil C1-C6 opțional substituită sau o
30 grupare hidrocarbonată aromatică C6-C14 opțional substituită sau J₁ și J₂ formează opțional,
împreună cu atomul de azot legat de aceștia, o grupare heterociclică saturată conținând azot, cu 4
până la 8 membri, opțional substituită; și
R₄, R₅ și R₆ sunt identici sau diferiți unul față de celălalt și reprezintă fiecare un atom de hidrogen
sau o grupare alchil C1-C6 opțional substituită.
35 Prezenta invenție furnizează, de asemenea, un compus reprezentat prin formula (I') de
mai jos sau o sare a acestuia:



- 40 în care, în Formula (I'), A este

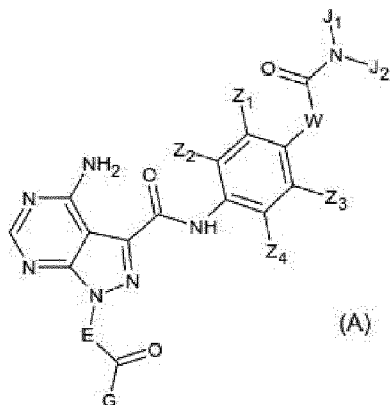


- in care R^1 este
- 5 halogen,
ciano,
nitro,
alchil C1-C6 substituit sau nesubstituit,
alcoxi C1-C6 substituit sau nesubstituit,
- 10 alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit,
alchinil C2-C6 substituit sau nesubstituit,
amino substituit sau nesubstituit sau
o grupare heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri, care conține
1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf,
- 15 Y este N sau CH și
n este un număr întreg de la 0 la 2,
in care, atunci cand n este 2, cei doi R^1 pot fi identici sau diferiți unul față de
celălalt;
in Formula A2, gruparea:
- 20



- formează, împreună cu gruparea fenil sau piridinil la care este legată această grupare, o
hidrocarbură aromatică policiclică C8-C14 sau o grupare heterociclică nesaturată policiclică cu 8
25 până la 14 membri conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot,
oxigen și sulf;
 R^2 este
alchil C3-C10 substituit sau nesubstituit,
cicloalchil C3-C4 substituit sau nesubstituit,
- 30 cicloalchil cu punte C4-C12 substituit sau nesubstituit,
alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit,
cicloalchenil C3-C4 substituit sau nesubstituit sau
o grupare heterociclică saturată monociclică sau policiclică saturată cu 4 până la 10 membri,
substituită sau nesubstituită, care conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați
35 dintre azot, oxigen și sulf,
cu condiția ca atunci când fiecare grupare reprezentată de R^2 are un substituent, substituentul nu
trebuie să fie o grupare heterociclică saturată substituită sau nesubstituită care să poată avea cel
puțin un heteroatom identic sau diferit ales dintre oxigen și sulf și are cel puțin un atom de azot; și
X este
- 40 N sau
 CR^3 , in care R^3 este
hidrogen,
halogen,
ciano,
- 45 nitro,
alchil C1-C6 substituit sau nesubstituit,
alcoxi C1-C6 substituit sau nesubstituit,
alchiltio C1-C6 substituit sau nesubstituit,
cicloalchil C3-C7 substituit sau nesubstituit,

alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit,
 alchinil C2-C6 substituit sau nesubstituit,
 amino substituit sau nesubstituit,
 carbamoil substituit sau nesubstituit,
 sau hidrocarbură aromatică C6-C14 substituită sau nesubstituită sau
 o grupare heterociclică saturată sau nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri,
 substituită sau nesubstituită, care conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați
 dintre azot, oxigen și sulf,
 cu condiția ca compusul să nu fie reprezentat prin următoarea formulă (A):



în care E reprezintă o grupare heterociclică saturată care conține azot, cu 4 până la 10 membri,
 opțional substituită;

G reprezintă $-C(R_4) = C(R_5)(R_6)$;

Z_1 , Z_2 , Z_3 și Z_4 sunt atomi de hidrogen sau cel puțin trei dintre Z_1 , Z_2 , Z_3 și Z_4 sunt atomi de
 hidrogen și restul de Z este un atom de halogen, o grupare ciano, o grupare alchenil C2-C6, o
 grupare alcoxi C1-C6 opțional substituită, o grupare alchil C1-C6 opțional substituită, o grupă
 amino opțional substituită sau o grupare heterociclică nesaturată cu 4 până la 10 membri;

W reprezintă $-CH_2-$, un atom de oxigen sau $-NH-$;

J_1 și J_2 sunt identici sau diferiți unul față de celălalt și reprezintă fiecare un atom de hidrogen, o
 grupare alcoxi C1-C6 opțional substituită, o grupare alchil C1-C6 opțional substituită sau o
 grupare hidrocarbonată aromatică C6-C14 opțional substituită sau J_1 și J_2 formează opțional,
 împreună cu atomul de azot legat de aceștia, o grupare heterociclică saturată conținând azot, cu 4
 până la 8 membri opțional substituită; și

R_4 , R_5 și R_6 sunt identici sau diferiți unul față de celălalt și reprezintă fiecare un atom de hidrogen
 sau o grupare alchil C1-C6 opțional substituită.

Prezenta invenție oferă, de asemenea, utilizare medicală, cum ar fi un inhibitor RET, o
 compoziție farmaceutică și un agent antitumoral, toate cuprinzând un compus reprezentat prin
 formula (I) sau (I') de mai sus sau o sare a acestuia.

Avantaje ale invenției

Prezenta invenție furnizează un nou compus reprezentat prin formula (I) sau (I') de mai
 sus sau o sare a acestuia, în ambele cazuri compusul fiind util ca inhibitor RET.

S-a arătat că compușii sau sărurile acestora din prezenta invenție prezintă o activitate
 inhibitoare excelentă împotriva RET și selectivitate a kinazei. De aceea, compușii sau sărurile
 acestora din prezenta invenție nu conduc la efecte secundare care pot fi cauzate de inhibarea, de
 exemplu, a Src, Lck, Aurora B, EGFR și alte asemenea kinaze, mai puțin RET și sunt utili ca
 agenți pentru prevenirea și/sau tratarea bolilor asociate RET (de exemplu, cancerul).

Scurtă descriere a desenelor

Fig. 1 ilustrează modificările relative ale volumului tumorii observate în timp în Exemplul test 10.

Fig. 2 ilustrează modificările relative ale volumului tumorii observate în timp în Exemplul test 10.

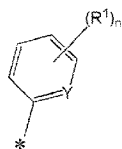
Fig. 3 ilustrează o medie a modificărilor în greutate corporală observate în timp în Exemplul test
 10.

Fig. 4 ilustrează o medie a modificărilor în greutate corporală observate în timp în Exemplul test
 10.

Descrierea realizărilor

Compușii din prezenta invenție reprezentați prin Formulele (I) și (I') de mai sus sunt compuși cu un schelet pirimidinic condensat având o grupă amino în poziția 4 a acestuia, cu un

În prezenta specificație, * reprezintă o poziție de legare, dacă nu se specifică altfel. De exemplu, când A în Formula (I) sau (I') este A1 mai jos:



A 1

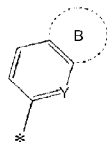
se presupune că A1 este legat la gruparea carbamoil din Formula (I) sau (I') în poziția arătată de *.

În prezenta descriere, gruparea menționată mai sus:

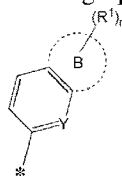


este, de asemenea, numită simplu gruparea B sau partea B.

În prezenta descriere, următoarea porțiune:



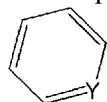
în care grupul B și Y sunt definiți ca mai sus; cu Formula A2 de mai jos:



A 2

în care grupările B, Y și R¹ sunt definite așa cum sunt definite mai sus;

este o hidrocarbură aromatică policiclică C8-C14 care conține un ciclu benzenic (Y este CH) sau un ciclu piridinic (Y este N) reprezentat prin următoarea formulă:



sau o grupare heterociclică nesaturată policiclică cu 8 până la 14 membri conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf. Cu alte cuvinte, în A2, următoarea grupare:



indică un ciclu cu 0 până la 2 atomi de azot, atomi de oxigen sau atomi de sulf ca heteroatomi. Gruparea B formează, împreună cu gruparea fenil sau piridinil, o hidrocarbură aromatică C8-C14 policiclică sau o grupare heterociclică nesaturată policiclică cu 8 până la 14 membri conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf.

În prezenta descriere, dacă nu se specifică altfel, exemplele de "substituent" includ deuteriu, halogen, hidroxi, ciano, nitro, alchil, halogenoalchil, hidroxi alchil, alcoxi, alcoxialchil, cicloalchil, cicloalchil-alchil, cicloalchil cu punte, aralchil, alchenil, cicloalchenil, alchinil, halogenoalcoxi, cicloalcoxi, cicloalchil-alcoxi, aralchiloxi, alchiltio, cicloalchil-alchiltio, amino, mono- sau dialchilamino, cicloalchilamino, cicloalchil-alchilamino, aralchilamino, hidrocarbură aromatică amino, acilamino, alcoxycarbonilamino, aralchiloxycarbonilamino, acil, aciloxi, alchilsililoxi, oxo, carboxil, alcoxycarbonil, aralchiloxycarbonil, carbamoil, grupare heterociclică saturată sau nesaturată, hidrocarbură aromatică, oxo heterociclu saturat, oxo heterociclu nesaturat etc. Când este prezent un substituent enumerat mai sus, numărul acestora este de obicei unul, doi sau trei.

În prezenta descriere, exemplele de "halogen" includ fluor, clor, brom și iod.

În prezenta descriere, "alchil" se referă la hidrocarburi saturate liniare sau ramificate. Exemplele includ metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, sec-butil, izobutil, tert-butil, 1-metilpropil, n-pentil, izopentil, tert-pentil, pentan-3-il, n-hexil, 1,1-dimetilpropil, 1,1,2,2-tetrametiletil, n-heptil, 1,1,2,2-tetrametilpropil, n-octil, n-nonil, n-decil etc.; și în mod specific, includ alchil C1-C10, alchil C3-C10, alchil C1-C6, alchil C1-C4, alchil C3-C8, alchil C3-C6 etc.

În prezenta descriere, "halogenoalchil" se referă la alchilul menționat mai sus având unul sau mai mulți (de exemplu, 1 la 10, 1 la 7 sau 1 la 5) atomi de halogen menționați mai sus. Exemplele includ fluormetil, difluormetil, trifluormetil, triclorometil, fluoretil, 1,1,1-trifluoretil, monofluor-n-propil, perfluor-n-propil, perfluorizopropil, monofluor-n-butil, monofluor-n-pentil, monofluor-n-pentil hexil etc.; și, în mod specific, include halogenoalchil C1-C6, halogenoalchil C1-C4 etc.

În prezenta descriere, "hidroxialchil" se referă la alchilul menționat mai sus având una sau mai multe (de exemplu, 1 la 5, 1 la 3 sau 1) grupări hidroxi. Exemplele includ hidroximetil, hidroxietil (1-hidroxietil sau 2-hidroxietil), hidroxipropil, hidroxibutil, hidroxipentil, hidroxietil etc. și includ în mod specific hidroxialchil C1-C6, hidroxialchil C1-C4 etc.

În prezenta descriere, "alcoxi" se referă la gruparea oxi la care este legat alchilul menționat mai sus. Exemplele includ metoxi, etoxi, n-propoxi, izopropoxi, n-butoxi, izobutoxi, tert-butoxi, n-pentoxi, izopentiloxi, n-hexiloxi etc.; și în mod specific, includ alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C4 etc.

În prezenta descriere, "alcoxialchil" se referă la alchilul menționat mai sus având una sau mai multe (de exemplu, 1 la 5, de preferință 1 până la 3 și mai preferabil 1) grupări alcoxi menționate mai sus. Exemplele includ metoximetil, etoximetil, n-propoximetil, n-butoximetil, 2-metoxietil, 1-metoxi-n-propil, 3-metoxi-n-propil, 2-etoxi-n-butil, 4-metoxi-n-butil, 5-metoxi-n-pentil, 6-metoxi-n-hexil etc.; și în mod specific, includ alcoxi C1-C4 alchil C1-C6, alcoxi C1-C4 alchil C1-C4 etc.

În prezenta descriere, "cicloalchil" se referă la hidrocarburi saturate monociclice sau policiclice (de exemplu, biciclice sau triciclice). Exemplele includ cicloalchil monociclic, cum ar fi ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil și cicloheptil; cicloalchil policiclic, cum ar fi spiro[3.3]heptil, spiro[3.4]octil și dispiro[5.1.7⁸.2⁶]heptadecanil; și includ, în mod specific, cicloalchil C3-C7, cicloalchil C3-C5 etc. În prezenta invenție, "cicloalchil" trebuie specificat independent de "cicloalchil cu punte", descris mai târziu. Prin urmare, în prezenta invenție, "cicloalchilul cu punte" este exclus din "cicloalchil".

În prezenta descriere, "cicloalchil-alchil" se referă la alchilul menționat mai sus având una sau mai multe (de exemplu, 1 până la 3 și, de preferință, 1) grupări cicloalchil menționate mai sus. Exemplele includ ciclopropilmetil, ciclobutilmetil, ciclopentilmetil, ciclohexilmetil, cicloheptilmetil etc.; și includ, în mod specific, cicloalchil C3-C7 substituit cu alchil C1-C10, cicloalchil C3-C7 substituit cu alchil C1-C6 etc.

În prezenta descriere, "cicloalchilul cu punte" se referă la hidrocarburi saturate policiclice (de exemplu, biciclice sau triciclice) în care cel puțin două (de exemplu, două sau trei) cicluri saturate de hidrocarburi au cel puțin doi atomi de carbon în comun cu ciclul adiacent. Exemplele includ biciclo[1.1.0]butil (biciclo[1.1.0]butan-1-il sau biciclo[1.1.0]butan-2-il), biciclo[1.1.1]pentil (biciclo[1.1.1]pentan-1-il sau biciclo[1.1.1]pentan-2-il), biciclo[3.1.0]hexil (biciclo[3.1.0]hexan-1-il, biciclo[3.1.0]hexan-2-il, biciclo[3.1.0]hexan-3-il sau biciclo[3.1.0]hexan-6-il), biciclo[2.2.1]heptil (biciclo[2.2.1]heptan-1-il, biciclo[2.2.1]heptan-2-il sau biciclo[2.2.1]heptan-7-il), biciclo[3.1.1]heptil (biciclo[3.1.1]heptan-1-il, biciclo[3.1.1]heptan-2-il, biciclo[3.1.1]heptan-3-il sau biciclo[3.1.1]heptan-6-il), biciclo[4.4.0]decil (biciclo[4.4.0]decan-2-il, biciclo[4.4.0]decan-3-il etc.), adamantil (adamantan-1-il sau adamantan-2-il) etc.; și în mod specific, includ cicloalchil C4-C12 cu punte, cicloalchil C5-C10 cu punte etc.

În prezenta descriere, "hidrocarbura aromatică" se referă la un substituent ciclic monociclic sau policiclic (de exemplu, biciclic sau triciclic) care cuprinde carbon și hidrogen, având o legătură nesaturată și care conține un număr de $4e + 2$ electroni (e este un număr întreg egal cu 1 sau mai mult) în sistemul de electroni π ciclic. Exemplele includ fenil, naftil, antracenil, fenantril, fluorenil, tetrahidronafil etc.; și, în mod specific, includ hidrocarburile aromatice C6-C14, C6-C10 și C8-C14.

În prezenta descriere, "aralchil" se referă la alchilul menționat mai sus având una sau mai multe (de exemplu, 1 până la 3 și, de preferință, 1) grupări de hidrocarburi aromatice menționate mai sus. Exemplele includ benzil, fenetil, difenilmetil (benzhidril), trifenilmetil (tritol), naftilmetil, fluorenilmetil etc.; și includ în special aralchil C7-C14, alchil C1-C6 substituit cu hidrocarburi aromatice C6-C14 (alchil C1-C6 având una sau mai multe hidrocarburi aromatice C6-C14) etc.

În prezenta descriere, "alchenil" se referă la hidrocarburi nesaturate liniare sau ramificate care au cel puțin o legătură dublă (de exemplu, 1 sau 2 sau 1). Exemplele includ vinil, alil, 1-propenil, 2-metil-2-propenil, izopropenil, 1-, 2- sau 3-butenil, 2-, 3- sau 4-pentenil, 2-metil-2-butenil, 3-metil-2-butenil, 5-hexenil, 3-metil-3-butenil etc.; și, în mod specific, includ alchenil C2-C6, alchenil C2-C4 etc.

În prezenta specificație, "cicloalchenil" se referă la hidrocarburi nesaturate monociclice sau policiclice (de exemplu, biciclice sau triciclice) având cel puțin o legătură dublă (de exemplu, 1 sau 2 sau 1). Exemplele includ ciclopropenil (de exemplu, 2-ciclopropen-1-il), ciclobutenil (de exemplu, 2-ciclobuten-1-il), ciclopentenil (de exemplu, 2-ciclopenten-1-il și 3-ciclopenten-1-il), ciclopentadienil (de exemplu, 2,4-ciclopentadien-1-il), ciclohexenil (de exemplu, 3-ciclohexen-1-il), cicloheptenil (de exemplu, 3-ciclohepten-1-il) etc.; și includ, în mod special cicloalchenil C3-C7 etc.

În prezenta descriere, "alchinil" se referă la hidrocarburi nesaturate liniare sau ramificate care au cel puțin o legătură triplă (de exemplu, 1 sau 2 sau 1). Exemplele includ etinil, 1- sau 2-propinil, 1-, 2- sau 3-butenil, 1-metil-2-propinil etc.; și, în mod specific, includ alchinil C2-C6, alchinil C2-C4 etc.

În prezenta descriere, "halogenoalcoxi" se referă la alcoxi menționat mai sus având unul sau mai mulți (de exemplu, 1 până la 10, 1 până la 7 sau 1 până la 5) atomi de halogen. Exemplele includ fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, triclorometoxi, fluoretoxi, 1,1,1-trifluoretoxi, monofluor-n-propoxi, perfluor-n-propoxi, perfluor-izopropoxi etc.; și, în mod specific, include halogenoalcoxi C1-C6, halogenoalcoxi C1-C4 etc.

În prezenta descriere, "cicloalcoxi" se referă la gruparea oxi la care este legat cicloalchilul menționat mai sus. Exemplele includ ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi etc.; și, în mod specific, includ cicloalcoxi C3-C7.

În prezenta descriere, "cicloalchil-alcoxi" se referă la alcoxi menționat mai sus având una sau mai multe (de exemplu, 1 până la 3 și, de preferință, 1) grupări cicloalchil menționate mai sus. Exemplele includ ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi, cicloheptilmetoxi etc.; și, în mod specific, includ alcoxi C1-C4 substituit cu cicloalchil C3-C7 (alcoxi C1-C4 având una sau mai multe (de exemplu, 1 până la 3 și, de preferință, 1) grupări cicloalchil C3-C7).

În prezenta descriere, "aralchiloxi" se referă la alcoxi menționat mai sus având una sau mai multe (de exemplu, 1 până la 3 și, de preferință, 1) grupări de hidrocarburi aromatice menționate mai sus. Exemplele includ benziloxi, fenetiloxi, naftilmetiloxi, fluorenilmetiloxi etc.; și, în mod specific, include aralchiloxi C7-C14.

În prezenta descriere, "alchiltio" se referă la gruparea mercapto în care hidrogenul este înlocuit cu un alchil menționat mai sus. Exemplele includ metiltio, etiltio, n-propiltio, izopropiltio, n-butiltio, izobutiltio, tert-butiltio, n-pentiltio, izopentiltio, hexiltio etc.; și, în mod specific, include alchiltio C1-C6, alchiltio C1-C4 etc.

În prezenta descriere, "cicloalchil-alchiltio" se referă la alchiltio menționat mai sus având una sau mai multe (de exemplu, 1 până la 3 și, de preferință, 1) grupări cicloalchil menționate mai sus. Exemplele includ ciclopropilmetiltio, ciclobutilmetiltio, ciclopentilmetiltio, ciclohexilmetiltio, cicloheptilmetiltio etc.; și, în mod specific, includ alchiltio C1-C4 substituit cu cicloalchil C3-C7 (alchiltio C1-C4 având una sau mai multe (de exemplu, 1 până la 3 și, de preferință, 1) grupări cicloalchil C3-C7).

În prezenta descriere, "monoalchilamino" se referă la gruparea amino având o grupare alchil menționată mai sus. Exemplele includ metilamino, etilamino, n-propilamino, izopropilamino, n-butilamino, izobutilamino, tert-butilamino, n-pentilamino, izopentilamino, hexilamino etc.; și, în mod specific, includ mono(alchil C1-C6)amino.

În prezenta descriere, "dialchilamino" se referă la gruparea amino având două grupări alchil menționate mai sus. Exemplele includ dimetilamino, etilmetilamino, dietilamino, di(n-propil)amino, diisopropilamino, di(n-butil)amino, diisobutilamino, di(tert-butil)amino, di(n-pentil)amino, diizopentilamino, dihexilamino etc.; și includ, în mod specific, di(alchil C1-C6)amino.

În prezenta descriere, "alchilamino" include numai monoalchilamino și dialchilamino.

În prezenta descriere, "cicloalchilamino" se referă la gruparea amino având una sau două grupări cicloalchil menționate mai sus. Exemplele includ ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino, cicloheptilamino, diciclobutilamino etc.; și, în mod specific, includ amino substituit cu cicloalchil C3-C7 (amino având una sau două grupări cicloalchil C3-C7).

În prezenta descriere, "cicloalchil-alchilamino" se referă la gruparea amino având una sau două grupări cicloalchil-alchil menționate mai sus. Exemplele includ N-ciclopropilmetilamino,

N-ciclobutilmetilamino, N-ciclopentilmetilamino, N-ciclohexilmetilamino, N-cicloheptilmetilamino etc.; și includ, în mod specific, alchilamino C1-C4 substituit cu cicloalchil N-C3-C7 (amino având una sau două grupări alchil C1-C4 având una sau mai multe (de exemplu, 1 până la 3 și de preferință 1) grupe cicloalchil C3-C7 ").

5 În prezenta descriere, "aralchilamino" se referă la gruparea amino având una sau două grupări aralchil menționate mai sus. Exemplele includ benzilamino, fenetilamino, naftilmetilamino, fluorenilmetilamino etc.; și, în mod specific, includ amino substituit cu aralchil C7-C14.

10 În prezenta descriere, "hidrocarbură aromatică amino" se referă la gruparea amino având una sau două grupări de hidrocarburi aromatice menționate mai sus. Exemplele includ fenilamino, naftilamino, antracenilamino, fenantilamino, fluorenilamino, tetrahidronaftilamino etc.; și, în mod specific, includ amino substituit cu hidrocarburi aromatice C6-C14.

În prezenta descriere, "acil" se referă la formil, alchilcarbonil, cicloalchilcarbonil, aralchilcarbonil sau hidrocarbură aromatică carbonil.

15 În prezenta descriere, "alchilcarbonil" se referă la carbonil având alchil menționat mai sus. Exemplele includ metilcarbonil, etilcarbonil, n-propilcarbonil, izopropilcarbonil, n-butilcarbonil, izobutilcarbonil, tert-butilcarbonil, n-pentilcarbonil, izopentilcarbonil, hexilcarbonil etc.; și includ, în mod specific, (alchil C1-C6)carbonil (carbonil având alchil C1-C6).

20 În prezenta descriere, "cicloalchilcarbonil" se referă la carbonil având cicloalchil menționat mai sus. Exemplele includ ciclopropilcarbonil, ciclobutilcarbonil, ciclopentilcarbonil, ciclohexilcarbonil, cicloheptilcarbonil etc.; și includ, în mod specific, (cicloalchil C3-C7)carbonil (carbonil având cicloalchil C3-C7).

25 În prezenta descriere, "aralchilcarbonil" se referă la carbonil având aralchil menționat mai sus. Exemplele includ benzilcarbonil, fenetilcarbonil, naftilmetilcarbonil, fluorenilmetilcarbonil etc.; și includ, în mod specific, (aralchil C7-C14)carbonil (carbonil având aralchil C7-C14).

30 În prezenta descriere, "hidrocarbură aromatică carbonil" include carbonil având hidrocarburi aromatice menționate mai sus. Exemplele includ fenilcarbonil, naftilcarbonil, fluorenilcarbonil, antilcarbonil, bifenilcarbonil, tetrahidronaftilcarbonil, cromantilcarbonil, 2,3-dihidro-1,4-dioxanaphtalenilcarbonil, indanilcarbonil, fenantilcarbonil; și includ, în mod specific, (hidrocarbură aromatică C6-C14)carbonil.

În prezenta descriere, "acilamino" se referă la gruparea amino având una sau două grupări acil menționate mai sus.

35 Exemplele includ N-formilamino, N-metilcarbonilamino, N-etilcarbonilamino, N-n-propilcarbonilamino, N-izopropilcarbonilamino, N-n-butilcarbonilamino, N-izobutilcarbonilamino, N-tert-butilcarbonilamino, N-n-pentilcarbonilamino, N-izopentilcarbonilamino, N-hexilcarbonilamino, N,N-dimetilcarbonilamino, N-ciclopropilcarbonilamino, N-ciclobutilcarbonilamino, N-ciclopentilcarbonilamino, N-ciclohexilcarbonilamino, N-cicloheptilcarbonilamino, N-benzilcarbonilamino, N-fenetilcarbonilamino, N-naftilmetilcarbonilamino, N-fluorenilmetilcarbonilamino etc.; și, în mod specific, includ N-formilamino, amino substituit cu N-(C1-C6 alchil)carbonil (amino având una sau două grupări (alchil C1-C6)carbonil), amino substituit cu N-(cicloalchil C3-C7)carbonil (amino având una sau două grupări (cicloalchil C3-C7)carbonil), amino substituit cu (aralchil C7-C14)carbonil (amino având una sau două grupări (aralchil C7-C14)carbonil) etc.

45 În prezenta descriere, "aciloxi" se referă la formiloxi, alchilcarbonililoxi, cicloalchilcarbonililoxi, aralchilcarbonililoxi sau hidrocarburi aromatice carbonililoxi.

50 În prezenta descriere, "alchilcarboniloxi" se referă la gruparea oxii care are alchilcarbonil menționat mai sus. Exemplele includ metilcarbonililoxi, etilcarbonililoxi, n-propilcarbonililoxi, izopropilcarbonililoxi, n-butilcarbonililoxi, izobutilcarbonililoxi, tert-butilcarbonililoxi, n-pentilcarbonililoxi, izopentilcarbonililoxi, n-hexcar etc. și includ, în mod special (alchil C1-C6)carboxiloxi.

55 În prezenta descriere, "cicloalchilcarboniloxi" se referă la gruparea oxii având cicloalchilcarbonil menționat mai sus. Exemplele includ ciclopropilcarbonililoxi, ciclobutilcarbonililoxi, ciclopentilcarbonililoxi, ciclohexilcarbonililoxi, cicloheptilcarbonililoxi etc.; și, în mod specific, includ carboniloxi substituit cu cicloalchil C3-C7 (carboniloxi având cicloalchil C3-C7).

60 În prezenta descriere, "aralchilcarboniloxi" se referă la gruparea oxii care are cicloalchilcarbonil menționat mai sus. Exemplele includ benzilcarbonililoxi, 1-fenetilcarbonililoxi, 2-fenetilcarbonililoxi, naftilmetilcarbonililoxi, fluorenilmetilcarbonililoxi etc.; și includ, în mod specific, (aralchil C7-C14)carboniloxi (carboniloxi având aralchil C7-C14).

În prezenta descriere, "hidrocarburi aromatice carboniloxi" se referă la gruparea oxii cu hidrocarburi aromatice carbonil menționate mai sus. Exemplele includ fenilcarboniloxi, naftilcarboniloxi, fluorenilcarboniloxi, antilcarboniloxi, bifenililcarboniloxi, tetrahidronaftililcarboniloxi, cianilcarboniloxi, 2,3-dihidro-1,4-dioxanaftalenilcarbonamiloși și

5 includ, în mod specific, (hidrocarbură aromatică C6-C14) carboniloxi.

În prezenta descriere, "alchilsililoxi" se referă la gruparea sililoxi având alchil menționat mai sus și, opțional, având fenil. Exemplele includ grupări oxii la care se leagă terț-butildifenilsilil, trimetilsilil, terietilsilil, tert-butildimetilsilil, triizopropilsilil, tert-butildifenilsilil sau altele asemenea; și includ, în mod specific, monoalchilsililoxi C1-C6 (sililoxi substituit cu o grupare

10 alchil C1-C6), dialchilsililoxi C1-C6 (sililoxi substituit cu două grupări alchil C1-C6) și trialchilsililoxi C1-C6 (sililoxi substituit cu trei grupări alchil C1-C6). În prezenta descriere, "alchilsililoxi C1-C6" include numai monoalchilsililoxi C1-C6, dialchilsililoxi C1-C6 și trialchilsililoxi C1-C6.

În prezenta descriere, "alcoxycarbonil" se referă la carbonil având alcoxi menționat mai sus. Exemplele includ metoxycarbonil, etoxycarbonil, n-propoxycarbonil, izopropoxycarbonil, n-butoxycarbonil, izobutoxycarbonil, tert-butoxycarbonil, n-pentoxycarbonil, izopentloxycarbonil, n-hexiloxycarbonil etc.; și includ, în mod specific, (alcoxi C1-C6)carbonil.

În prezenta descriere, "alcoxycarbonilamino" se referă la gruparea amino având una sau două grupări alcoxycarbonil menționate mai sus. Exemplele includ metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, n-propoxycarbonilamino, izopropoxycarbonilamino, n-butoxycarbonilamino, izobutoxycarbonilamino, tert-butoxycarbonilamino, n-pentiloxycarbonilamino, izopentiloxycarbonilamino, n-hexiloxycarbonilamino, di(metoxycarbonil)amino, etc.; și includ, în mod specific, amino substituit cu (alcoxi C1-C6)carbonil (amino având una sau două grupări

25 (alcoxi C1-C6) carbonil). În prezenta descriere, "aralchiloxycarbonil" se referă la carbonil având aralchiloxi menționat mai sus. Exemplele includ benziloxycarbonil, 1-fenetiloxycarbonil, 2-fenetiloxycarbonil, naftilmetiloxycarbonil, fluorenilmetiloxycarbonil etc.; și includ, în mod special (aralchil C7-C14)oxycarbonil.

În prezenta descriere, "aralchiloxycarbonilamino" se referă la gruparea amino având una sau două grupări aralchiloxycarbonil menționate mai sus. Exemplele includ benziloxycarbonilamino, 1-fenetiloxycarbonilamino, 2-fenetiloxycarbonilamino, naftilmetiloxycarbonilamino, fluorenilmetiloxycarbonilamino etc.; și includ, în mod specific, amino substituit cu (aralchil C7-C14)oxycarbonil (amino având una sau două grupări (aralchil C7-

35 C14)oxycarbonil). În prezenta descriere, "gruparea heterociclică saturată" se referă la o grupare heterociclică saturată monociclică sau policiclică (de exemplu, biciclică sau triciclică) având unul sau mai mulți (de exemplu, 1 până la 3) heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf. Exemplele includ morfolino, 1-pirolidinil, piperidino, piperazinil, 4-metil-1-piperazinil, tetrahidrofurani, tetrahidropirani, tetrahidrotiofenil, tiazolidinil, oxazolidinil, 7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-il, 2,6-dioxabicyclo[3.2.1]oct-7-il, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptan etc.; și includ, în mod specific, grupări heterociclice saturate de 4 până la 10 membri, 8 până la 14 membri, 8 până la 10 membri și de 4 până la 6 membri.

În prezenta descriere, "gruparea heterociclică nesaturată" se referă la o grupare heterociclică monociclică sau policiclică (de exemplu, biciclică sau triciclică), complet sau parțial nesaturată, având unul sau mai mulți (de exemplu, 1 până la 3) heteroatomi identici sau diferiți, selectați din azot, oxigen și sulf. Exemplele includ imidazolil, tienil, furil, pirolil, oxazolil, isoxazolil, thiazolil, izotiazolil, tiadiazolil, pirazolil, triazolil, tetrazolil, piridinil, pirazil, pirimidinil, piridazinil, indolil, izoindolil, indazolil, triazolopiridinil, benzoimidazolil, benzoxazolil, benzotiazolil, benzotienil, benzofuranil, purinil, chinolil, izochinolil, chinazolinil, chinoxalinil, metilendioxfenil, etilendioxfenil, dihidrobenzofuranil, dihidrotiazolil, benzotiofenil etc.; și includ, în mod specific, grupări heterociclice nesaturate de 4 până la 10 membri, 8 până la 14 membri, 8 până la 10 membri și 4 până la 6 membri.

În prezenta descriere, "heterociclic oxii saturat" se referă la gruparea oxii care are un ciclu heterociclic saturat menționat mai sus. Exemplele includ morfoliniloxi, 1-pirolidiniloxi, piperidinoxi, piperaziniloxi, 4-metil-1-piperaziniloxi, tetrahidrofuraniiloxi, tetrahidropiraniiloxi, tetrahidrotiofeniloxi, tiazolidiniloxi și oxazolidiniloxi; și, în mod specific, includ heterociclic oxii saturați cu 4 până la 10 membri, 8 până la 14 membri, 8 până la 10 membri și cu 4 până la 6 membri.

În prezenta descriere, "heterociclic oxii nesaturat" se referă la gruparea oxii care are un ciclu heterociclic nesaturat menționat mai sus. Exemplele includ imidazoliloxi, tieniloxi, furiloxi, piroliloxi, oxazoliloxi, izoxazoliloxi, tiazoliloxi, izotiazoliloxi, tiadiazoliloxi, pirazoliloxi,

triazoliloxi, tetrazoliloxi, piridiniloxi, piraziloxi, pirimidiniloxi, piridaziniloxi, indoliloxi, izoindoliloxi, indazoliloxi, triazolopiridiniloxi, benzimidazoliloxi, benzoxazoliloxi, benzotiazoliloxi, benzotieniloxi, benzofuraniloxi, puriniloxi, chinoliloxi, izochinoliloxi, chinazoliloxi, chinoxaliniloxi, metilenedioxifeniloxi, etilendioxifeniloxi, dihidrobenzofuraniloxi, dihidrotiazoliloxi, benzotiofeniloxi etc.; și, în mod specific, includ heterociclic oxi nesaturați cu 4 până la 10 membri, 8 până la 14 membri, 8 până la 10 membri și cu 4 până la 6 membri.

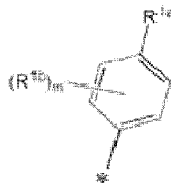
Termenul "Ca-Cb" din descrierea substituentului din prezenta specificație indică faptul că substituentul are un număr de la a până la b de atomi de carbon. De exemplu, "alchil C1-C6" se referă la alchilul având 1 până la 6 atomi de carbon, iar "hidrocarbură aromatică C6-C14 oxi" se referă la gruparea oxi la care sunt legate hidrocarburile aromatice cu 6 până la 14 atomi de carbon. Mai mult, termenul "a până la b membri" indică faptul că numărul de atomi (numărul de membri care formează ciclul) care constituie ciclul este de la a până la b. De exemplu, o grupare heterociclică saturată cu 4 până la 10 membri se referă la o grupare heterociclică saturată cu un ciclu de 4 până la 10 membri. Mai mult, următoarea formulă:



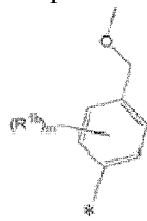
este "cicloalchil C5 cu punte".

În prezenta descriere, atunci când există mai multe opțiuni pentru substituenții deținuți de fiecare grupare definită în Formulele (I) și (I'), fiecare grupare poate avea aceleași sau diferite tipuri de substituenți, dacă nu se specifică altfel. De exemplu, "alchil C1-C6 care este substituit cu halogen sau hidroxi" include nu numai alchil C1-C6 care este substituit doar cu halogen și alchil C1-C6 care este substituit doar cu hidroxi, ci și alchil C1-C6 care este substituit atât cu halogen, cât și cu hidroxi, dacă nu se specifică altfel. Mai mult, „alchil C1-C6 care este substituit cu halogen sau hidroxi” include, de exemplu, alchil C1-C6 care este substituit cu două sau mai multe tipuri de atomi de halogen (de exemplu, fluor și clor).

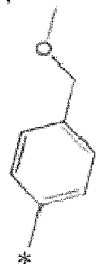
A1 este de preferință



mai preferabil



și chiar mai preferabil



A2 este de preferință



Substituenți, cum ar fi R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 și R^7 , în formulele reprezentând compușii prezentei invenții, sunt explicați în detaliu mai jos. În explicarea substituenților, substituenți, cum

ar fi R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 și R^7 , se referă la substituenții respectivi din Formula (I) sau (I'), dacă nu se specifică altfel.

R^1 , R^{1a} , R^{1b} și R^{1c} sunt fiecare

halogen,

ciano,

nitro,

alchil C1-C6 substituit sau nesubstituit,

alcoxi C1-C6 substituit sau nesubstituit,

alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit,

alchinil C2-C6 substituit sau nesubstituit,

amino substituit sau nesubstituit sau

o grupare heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri, care conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf.

Exemplele de "substituent", atunci când grupările reprezentate de R^1 , R^{1a} , R^{1b} și R^{1c} are fiecare un substituent, includ pe cei menționați mai sus, iar numărul acestora este de obicei unul, doi sau trei.

Exemplele de „halogen” reprezentat prin R^1 , R^{1a} , R^{1b} și R^{1c} includ pe cele menționate mai sus; de preferință, fluor, clor și brom; mai preferabil, fluor și clor; și chiar mai preferabil, fluor.

Exemplele de "alchil C1-C6" din "alchil C1-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^1 , R^{1a} , R^{1b} și R^{1c} le includ pe cele menționate mai sus, de preferință alchil C1-C4, mai preferabil, metil sau n-propil și chiar mai preferabil, metil.

Exemplele de "substituent" din "alchil C1-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^1 , R^{1a} , R^{1b} și R^{1c} includ pe cele menționate mai sus;

de preferință, hidroxi, alcoxi C1-C6 în care hidrogenul conținut în alcoxi poate fi înlocuit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu, alchiltio C1-C6 sau hidrocarbură aromatică C6-C14;

mai preferabil, alcoxi C1-C6 în care hidrogenul conținut în alcoxi poate fi înlocuit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu sau cu alchiltio C1-C6;

chiar mai preferabil, alcoxi C1-C4 în care hidrogenul conținut în alcoxi poate fi înlocuit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu; și

mai preferabil, metoxi.

Numărul de substituenți nu este limitat în mod special, dar este de preferință, 0 până la 3 și, mai preferabil, 1.

"Alchil C1-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^1 , R^{1a} , R^{1b} și R^{1c} este de preferință, alchil C1-C6 care poate fi înlocuit cu "hidroxi, alcoxi C1-C6 în care hidrogenul conținut în alcoxi poate fi înlocuit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu, alchiltio C1-C6 sau hidrocarbură aromatică C6-C14";

mai preferabil, alchil C1-C6 care poate fi înlocuit cu "alcoxi C1-C6 sau alchil C1-C6, în care hidrogenul conținut în alcoxi C1-C6 poate fi înlocuit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu";

chiar mai preferabil, alchil C1-C6 care este substituit cu „alcoxi C1-C6 sau alchil C1-C6, în care hidrogenul conținut în alcoxi C1-C6 poate fi înlocuit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu";

încă mai preferabil, alchil C1-C4 care este substituit cu un „alcoxi C1-C4 în care hidrogenul conținut în alcoxi poate fi înlocuit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu";

în continuare, mai preferabil, alchil C1-C4 care este substituit cu un alcoxi C1-C4; și

în continuare, mai preferabil, metoximetil.

"Alcoxi C1-C6" în "alcoxi C1-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^1 , R^{1a} , R^{1b} și R^{1c} include pe cei menționați mai sus, de preferință, alcoxi C1-C4 și, mai preferabil, metoxi.

Exemplele de "substituent" în "alcoxi C1-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^1 , R^{1a} , R^{1b} și R^{1c} includ pe cele menționate mai sus, de preferință, halogen și, mai preferabil, fluor.

Când substituentul din "alcoxi C1-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^1 , R^{1a} , R^{1b} și R^{1c} este halogen, numărul acestora nu este limitat în mod deosebit, dar este, de preferință, 1 până la 3 și, mai preferabil, 3.

"Alcoxi C1-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^1 , R^{1a} , R^{1b} și R^{1c} este, de preferință, alcoxi C1-C6 care poate fi substituit cu halogen, mai preferabil, alcoxi C1-C6, chiar mai preferabil, alcoxi C1-C4 și, mai preferabil, metoxi.

Exemplele de "alchenil C2-C6" în "alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^1 , R^{1a} , R^{1b} și R^{1c} le includ pe cele menționate mai sus, de preferință, alchenil C2-C4 și, mai preferabil, vinil și 1-propenil.

Exemplele de "substituent" în "alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^1 , R^{1a} , R^{1b} și R^{1c} includ pe cele menționate mai sus.

"Alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^1 , R^{1a} , R^{1b} și R^{1c} este, de preferință, alchenil C2-C6, mai preferabil, alchenil C2-C4, chiar mai preferabil, vinil și 1-propenil și cel mai preferabil, 1-propenil.

5 R^{1b} și R^{1c} include pe cei menționați mai sus, de preferință, alchenil C2-C4 și, mai preferabil, etinil.

Exemplele de "substituent" în "alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^1 , R^{1a} , R^{1b} și R^{1c} includ pe cele menționate mai sus.

"Alchil C2-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^1 , R^{1a} , R^{1b} și R^{1c} este, de preferință, alchil C2-C6, mai preferabil, alchil C2-C4 și chiar mai preferabil, etinil.

10 Exemplele de "substituent" în "amino substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^1 , R^{1a} , R^{1b} și R^{1c} includ pe cele menționate mai sus;

de preferință, o grupare heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri care conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf sau o hidrocarbură aromatică C6-C14;

15 mai preferabil, o grupare heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 6 membri, care conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf sau o hidrocarbură aromatică C6-C10;

chiar mai preferabil, o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, care conține un atom de azot sau o hidrocarbură aromatică C6-C10; și

20 încă mai preferabil, fenil sau piridinil.

Numărul de substituenți nu este limitat în mod special, dar este, de preferință, 1.

"Amino substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^1 , R^{1a} , R^{1b} și R^{1c} este, de preferință, o grupare amino care poate fi substituită cu „una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri, care conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf sau o hidrocarbură aromatică C6-C14”;

25 mai preferabil, amino care poate fi substituit cu "una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 6 membri, care conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf sau o hidrocarbură aromatică C6-C10”;

30 chiar mai preferabil, amino care este substituit cu "o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, care conține un atom de azot sau o hidrocarbură aromatică C6-C10”; și încă mai preferabil, amino care este substituit cu o "grupare fenil sau piridinil"

35 Exemplele de "grupare heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați din azot, oxigen și sulf" din „grupare heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați din azot, oxigen și sulf, substituită sau nesubstituită” reprezentată prin R^1 , R^{1a} , R^{1b} și R^{1c} , includ pe cele menționate mai sus.

40 "Gruparea heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf" este, de preferință, o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf. Exemplele specifice includ pirazolil, furil, oxazolil etc. Gruparea heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf" este mai preferabil, o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri conținând un atom de oxigen; chiar mai preferabil, furil; și încă mai preferabil, furan-2-il.

45 Exemplele de "substituent" în "gruparea heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică nesaturată cu 4 până la 10 membri, substituită sau nesubstituită, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf" reprezentată prin R^1 , R^{1a} , R^{1b} și R^{1c} include pe cei menționați mai sus.

50 Gruparea heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri, substituită sau nesubstituită, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf " reprezentată prin R^1 , R^{1a} , R^{1b} și R^{1c} este, de preferință, o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf; mai preferabil, o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, care conține un atom de oxigen; chiar mai preferabil, furil; și

55 încă mai preferabil, furan-2-il.

R^1 este, de preferință,

halogen,

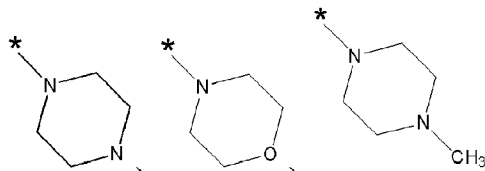
ciano,

nitro,

60 alchil C1-C6 care poate fi înlocuit cu "hidroxi, alcoxi C1-C6 în care hidrogenul conținut în alcoxi

- poate fi înlocuit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu, alchiltio C1-C6 sau hidrocarbură aromatică C6-C14,"
 alcoxi C1-C6 care poate fi substituit cu halogen,
 > 5
- 5 alchinil C2-C6,
 amino care poate fi înlocuit cu "una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice nesaturate cu 4 până la 10 membri, care conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf sau hidrocarbură aromatică C6-C14" sau o grupare heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri, care conține 1 până la
- 10 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf.
 R¹ este, mai preferabil,
 halogen,
 ciano,
 nitro,
- 15 alchil C1-C6 care poate fi substituit cu "alcoxi C1-C6 sau alchil C1-C6, în care hidrogenul conținut în alcoxi C1-C6 poate fi înlocuit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu",
 alcoxi C1-C6 care poate fi substituit cu halogen.
 alchenil C2-C6,
 alchinil C2-C6,
- 20 amino care poate fi înlocuit cu "una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf sau cu o hidrocarbură aromatică C6-C14" sau
 o grupare heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri conținând, 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf.
- 25 R¹ este, chiar mai preferabil,
 halogen,
 alchil C1-C6 care poate fi înlocuit cu "alcoxi C1-C6 sau alchil C1-C6, în care hidrogenul conținut în alcoxi C1-C6 poate fi înlocuit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu", alcoxi C1-C6,
 alchenil C2-C6,
- 30 alchinil C2-C6,
 amino care poate fi înlocuit cu "una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf sau cu o hidrocarbură aromatică C6-C10" sau
 o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri conținând 1 până la 3
- 35 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf.
 R¹ este, chiar mai preferabil,
 halogen,
 alchil C1-C6 care este substituit cu "alcoxi C1-C6 sau alchil C1-C6, în care hidrogenul conținut în alcoxi C1-C6 poate fi înlocuit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu", alchenil C2-C6,
- 40 alchinil C2-C6 sau
 o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf.
 R¹ este, încă mai preferabil,
 halogen,
- 45 alchil C1-C4 care este substituit cu un alcoxi C1-C4 în care hidrogenul conținut în alcoxi poate fi înlocuit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu,
 alchenil C2-C6,
 alchinil C2-C6 sau
 o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri care conține un atom de
- 50 oxigen. "
 R¹ este, în plus și mai preferabil, alchil C1-C4 care este substituit cu un alcoxi C1-C4.
 R¹ este în plus și mai preferabil, halogen sau metoximetil.
 R^{1a} este, de preferință,
 ciano,
- 55 nitro,
 alchil C1-C6 care poate fi înlocuit cu "hidroxi, alcoxi C1-C6 sau alchiltio C1-C6, în care hidrogenul conținut în alcoxi C1-C6 poate fi înlocuit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu,"
 alcoxi C1-C6 care poate fi substituit cu halogen, alchenil C2-C6,
 alchinil C2-C6,

- amino care poate fi înlocuit cu "una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf sau cu o hidrocarbură aromatică C6-C14" sau
- 5 o grupare heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf.
- R^{1a} este, mai preferabil,
- alchil C1-C6 care poate fi înlocuit cu "alcoxi C1-C6 sau alchil C1-C6, în care hidrogenul conținut în alcoxi C1-C6 poate fi înlocuit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu,"
- 10 alchenil C2-C6,
- alchinil C2-C6,
- amino care poate fi înlocuit cu "una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri, care conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf sau cu o hidrocarbură aromatică C6-C14" sau
- 15 o grupare heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf.
- R^{1a} este, chiar mai preferabil,
- alchil C1-C6 care poate fi înlocuit cu "alcoxi C1-C6 sau alchil C1-C6, în care hidrogenul conținut în alcoxi C1-C6 poate fi înlocuit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu,"
- 20 alchenil C2-C6,
- alchinil C2-C6,
- amino care poate fi înlocuit cu "una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf sau cu o hidrocarbură aromatică C6-C10" sau
- 25 o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf.
- R^{1a} este, încă mai preferabil,
- alchil C1-C6 care este substituit cu "alcoxi C1-C6 sau alchil C1-C6, în care hidrogenul conținut în alcoxi C1-C6 poate fi înlocuit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu", alchenil C2-C6,
- 30 alchinil C2-C6 sau
- o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf.
- R^{1a} este, în plus și mai preferabil,
- alchil C1-C4 care este substituit cu un alcoxi C1-C4 în care hidrogenul conținut în alcoxi poate fi înlocuit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu,
- 35 alchenil C2-C6,
- alchinil C2-C6 sau
- o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri care conține un atom de oxigen.
- R^{1a} este, în plus și mai preferabil, alchil C1-C4 care este substituit cu un alcoxi C1-C4.
- 40 R^{1a} este, în plus și mai preferabil, metoximetil.
- R^{1b} este, de preferință, halogen, alchil C1-C6 sau alcoxi C1-C6, mai preferabil, halogen și chiar mai preferabil, fluor.
- R^{1c} este, de preferință, alcoxi C1-C6, mai preferabil, alcoxi C1-C4 și chiar mai preferabil, metoxi.
- 45 Exemplele de „substituent”, atunci când fiecare grupare reprezentată prin R² are un substituent, includ pe cei menționați mai sus, iar numărul de substituenți este de obicei unul, doi sau trei. Cu toate acestea, în prezenta invenție, substituentul posedat de fiecare grupare reprezentată prin R² nu trebuie să fie o "grupare heterociclică saturată substituită sau nesubstituită, care poate avea cel puțin un heteroatom identic sau diferit selectat dintre oxigen și sulf și care să aibă cel puțin un atom de azot." Când fiecare grupare reprezentată prin R² are un substituent,
- 50 exemplele de substituenți care pot fi posedați de gruparea heterociclică saturată din „grupa heterociclică saturată substituită sau nesubstituită care poate avea cel puțin un heteroatom identic sau diferit selectat dintre oxigen și sulf și care are cel puțin un atom de azot” excluse din „substituent” le includ pe cele menționate mai sus; totuși, substituentul care poate fi posedat de
- 55 gruparea heterociclică saturată include cel puțin un alchil. Prin urmare, când fiecare grupare reprezentată prin R² are un substituent, acest "substituent" exclude, de exemplu, următoarele:



Exemplele de "alchil C3-C10" din "alchil C3-C10 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^2 includ pe cele menționate mai sus, de preferință, alchil C3-C8 ramificat, mai preferabil, alchil C3-C6 ramificat și chiar mai preferabil, tert-butil.

Exemplele de "substituent" în "alchil C3-C10 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^2 includ pe cele menționate mai sus. Cu toate acestea, "substituentul" este, de preferință, halogen, alcoxi C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau o grupare heterociclică monociclică sau policiclică nesaturată cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf"; mai preferabil, halogen, cicloalchil C3-C7 sau o grupare heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf"; chiar mai preferabil, halogen sau cicloalchil C3-C7; încă mai preferabil, halogen; și în plus, mai preferabil, fluor.

Numărul de substituenți nu este limitat în mod deosebit, dar este, de preferință, 0 până la 3 și, mai preferabil, 0 sau 1.

"Alchil C3-C10 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^2 este, de preferință, alchil C3-C10 care poate fi substituit cu "halogen, alcoxi C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf"; mai preferabil, alchil C3-C10 care poate fi substituit cu "halogen, cicloalchil C3-C7 sau cu una sau mai multe grupări heterociclice monociclice sau policiclice nesaturate cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf"; chiar mai preferabil, alchil C3-C8 ramificat care poate fi substituit cu "halogen sau cicloalchil C3-C7"; mai preferabil, alchil C3-C6 ramificat, care poate fi substituit cu halogen; în plus, mai preferabil, alchil C3-C6 ramificat, care poate fi substituit cu un atom de halogen; și în plus, mai preferabil, tert-butil care poate fi substituit cu fluor.

În Formula (I), exemplele de "cicloalchil C3-C7" din "cicloalchil C3-C7 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^2 includ pe cele menționate mai sus, de preferință, cicloalchil C3-C5, mai preferabil, cicloalchil C3-C4 și chiar mai preferabil, ciclopropil.

În Formula (I'), exemplele de "cicloalchil C3-C4" din "cicloalchil C3-C4 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^2 includ pe cele menționate mai sus și de preferință, ciclopropil.

În Formulele (I) și (I'), exemplele de "substituent" din "cicloalchil C3-C7 substituit sau nesubstituit" și "cicloalchil C3-C4 substituit sau nesubstituit" reprezentați prin R^2 includ pe cele menționate mai sus;

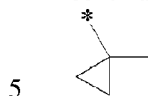
de preferință, halogen, alchil C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau halogenoalchil C1-C6; mai preferabil, alchil C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau halogenoalchil C1-C6; chiar mai preferabil, alchil C1-C4 sau cicloalchil C3-C5; încă mai preferabil, metil sau ciclopropil; și în continuare, mai preferabil, metil.

Numărul de substituenți nu este limitat în mod special, dar este, de preferință, 0 până la 3, mai preferabil, 0 până la 2 și chiar mai preferabil, 1.

"Cicloalchil C3-C7 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^2 în Formula (I) este preferabil cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "halogen, alchil C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau halogenoalchil C1-C6"; mai preferabil, cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "alchil C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau halogenoalchil C1-C6"; chiar mai preferabil, cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "alchil C1-C4 sau cicloalchil C3-C5"; încă mai preferabil, cicloalchil C3-C5 care poate fi substituit cu un "alchil C1-C4 sau cicloalchil C3-C5";

in continuare, mai preferabil, cicloalchil C3-C4 care poate fi substituit cu un "alchil C1-C4 sau cicloalchil C3-C5";

in continuare, mai preferabil, ciclopropil care poate fi substituit cu un "metil sau ciclopropil"; și în continuare încă mai preferabil,



"Cicloalchil C3-C4 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^2 in Formula (I') este preferabil cicloalchil C3-C4 care poate fi substituit cu "halogen, alchil C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau halogenoalchil C1-C6";

mai preferabil, cicloalchil C3-C4 care poate fi substituit cu "alchil C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau halogenoalchil C1-C6";

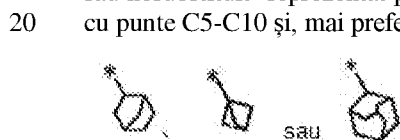
chiar mai preferabil, cicloalchil C3-C4 care poate fi substituit cu "alchil C1-C4 sau cicloalchil C3-C5";

încă mai preferabil, cicloalchil C3-C4 care poate fi substituit cu un "alchil C1-C4 sau cicloalchil C3-C5";

15 in continuare, mai preferabil, cicloalchil care poate fi substituit cu un "metil sau ciclopropil"; și in continuare, mai preferabil,

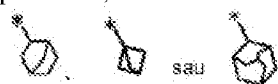


Exemplele de "cicloalchil cu puncte C4-C12" din "cicloalchil cu puncte C4-C12 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^2 le includ pe cele menționate mai sus, de preferință, cicloalchil cu puncte C5-C10 și, mai preferabil,



Exemplele de "substituent" in "cicloalchil cu puncte C4-C12 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^2 includ pe cele menționate mai sus.

25 "Cicloalchil cu puncte C4-C12 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^2 este, de preferință, cicloalchil cu puncte C4-C12, mai preferabil, cicloalchil cu puncte C5-C10 și, mai preferabil,



30 Exemplele de "alchenil C2-C6" din "alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^2 le includ pe cele menționate mai sus, de preferință, alchenil C2-C4 și, mai preferabil, izopropenil.

Exemplele de "substituent" din "alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^2 includ pe cele menționate mai sus, de preferință, halogen și, mai preferabil, fluor.

Numărul de substituenți nu este limitat în mod special, dar este, de preferință, 1.

35 "Alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^2 este, de preferință, alchenil C2-C6 care poate fi substituit cu halogen, mai preferabil, alchenil C2-C4 care poate fi substituit cu fluor și chiar mai preferabil, fluorizopropenil.

In Formula (I), exemplele de "cicloalchenil C3-C7" din "cicloalchenil C3-C7 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^2 le includ pe cele menționate mai sus și, de preferință, ciclopentenil.

40 In Formula (I'), exemplele de "cicloalchenil C3-C4" din "cicloalchenil C3-C4 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^2 includ pe cele menționate mai sus.

In formulele (I) și (I'), exemplele de "substituent" din "cicloalchenil C3-C7 substituit sau nesubstituit" și "cicloalchenil C3-C4 substituit sau nesubstituit" reprezentați prin R^2 includ pe cele menționate mai sus.

45 In Formula (I), "cicloalchenil C3-C7 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^2 este, de preferință, cicloalchenil C3-C7 și, mai preferabil, ciclopentenil.

In Formula (I'), "cicloalchenil C3-C4 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^2 este preferabil cicloalchenil C3-C4.

50 Exemplele de grupări heterociclice saturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf din „grupare heterociclică saturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri, conținând

1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf " reprezentată prin R^2 includ pe cele menționate mai sus.

„Substituentul” din „grupare heterociclică saturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri, substituită sau nesubstituită, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf” reprezentată prin R^2 include pe cei menționați mai sus.

5 R^2 in Formula (I) este, de preferință, alchil C3-C10 substituit sau nesubstituit, cicloalchil C3-C7 substituit sau nesubstituit, cicloalchil cu punte C4-C12 substituit sau nesubstituit, alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit sau alchenil C3-C7 substituit sau nesubstituit, cu condiția ca atunci când fiecare grupare reprezentată prin R^2 are un substituent, substituentul nu trebuie să fie o "grupare heterociclică saturată substituită sau nesubstituită care poate avea cel puțin un heteroatom identic sau diferit selectat dintre oxigen și sulf și are cel puțin un atom de azot".

10 R^2 este, mai preferabil, alchil C3-C10 care poate fi substituit cu "halogen, alcoxi C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf", cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "halogen, alchil C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau halogenoalchil C1-C6," cicloalchil cu punte C4-C12, alchenil C2-C6 care poate fi substituit cu halogen sau cicloalchenil C3-C7.

15 R^2 este, chiar mai preferabil, alchil C3-C10 care poate fi substituit cu "halogen, cicloalchil C3-C7 sau cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf", cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "alchil C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau halogenoalchil C1-C6," cicloalchil cu punte C4-C12 sau cicloalchenil C3-C7.

20 R^2 este, încă mai preferabil, alchil C3-C10 care poate fi substituit cu "halogen, cicloalchil C3-C7 sau cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf", cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "alchil C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau halogenoalchil C1-C6" sau cicloalchil cu punte C4-C12.

25 R^2 este, în plus și mai preferabil, alchil C3-C8 ramificat care poate fi substituit cu "halogen sau cicloalchil C3-C7", cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "alchil C1-C4 sau cicloalchil C3-C5" sau cicloalchil cu punte C4-C12.

R^2 este, în plus și mai preferabil, alchil C3-C6 ramificat care poate fi substituit cu halogen sau cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "alchil C1-C4 sau cicloalchil C3-C5".

40 R^2 este, în plus și mai preferabil, alchil C3-C6 ramificat care poate fi substituit cu halogen sau cicloalchil C3-C5 care poate fi substituit cu "alchil C1-C4 sau cicloalchil C3-C5".

R^2 este, încă mai preferabil, cicloalchil C3-C5 care poate fi substituit cu un alchil C1-C4. R^2 este, în plus și mai preferabil,



45 Mai mult, R^2 din Formula (I') este, de preferință, alchil C3-C10 substituit sau nesubstituit, cicloalchil C3-C4 substituit sau nesubstituit, cicloalchil cu punte C4-C12 substituit sau nesubstituit, alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit sau alchenil C3-C4 substituit sau nesubstituit, cu condiția ca atunci când fiecare grupare reprezentată prin R^2 are un substituent, substituentul nu trebuie să fie o "grupare heterociclică saturată substituită sau nesubstituită care poate avea cel puțin un heteroatom identic sau diferit selectat dintre oxigen și sulf și are cel puțin un atom de azot".

50 R^2 este, mai preferabil, alchil C3-C10 care poate fi substituit cu "halogen, alcoxi C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf", cicloalchil C3-C4 care poate fi substituit cu "halogen, alchil C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau halogenoalchil C1-C6", cicloalchil cu punte C4-C12, alchenil C2-C6 care poate fi substituit cu halogen sau cicloalchenil C3-C4.

- R^2 este, chiar mai preferabil,
alchil C3-C10 care poate fi substituit cu "halogen, cicloalchil C3-C7 sau cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf",
5 cicloalchil C3-C4 care poate fi substituit cu "alchil C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau halogenoalchil C1-C6", cicloalchil cu punte C4-C12 sau cicloalchenil C3-C4.

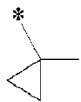
- R^2 este, încă mai preferabil,
10 alchil C3-C10 care poate fi substituit cu "halogen, cicloalchil C3-C7 sau cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf",
cicloalchil C3-C4 care poate fi substituit cu "alchil C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau halogenoalchil C1-C6" sau cicloalchil cu punte C4-C12.

- R^2 este, în plus și mai preferabil,
15 alchil C3-C8 ramificat care poate fi substituit cu "halogen sau cicloalchil C3-C7",
cicloalchil C3-C4 care poate fi substituit cu "alchil C1-C4 sau cicloalchil C3-C5" sau cicloalchil cu punte C4-C12.

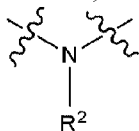
- R^2 este, în plus și mai preferabil,
alchil C3-C6 ramificat care poate fi substituit cu halogen sau
20 cicloalchil C3-C4 care poate fi substituit cu "alchil C1-C4 sau cicloalchil C3-C5".

R^2 este, în plus și mai preferabil,
cicloalchil C3-C4 care poate fi substituit cu un alchil C1-C4.

R^2 este, în plus și mai preferabil,



- 25 Este de preferat ca R^2 să fie legat de atomul de azot conținut în scheletul de pirolpirimidină sau pirazolpirimidină din Formulele (I) și (I') prin atomul de carbon dintre atomii conținuți în R^2 și ca numărul de atomi de hidrogen deținut de atomul de carbon să fie 0 sau 1. Adică, este de preferat ca în următoarea porțiune a Formulelor (I) și (I'):



- 30 atomul de carbon conținut în R^2 și atomul de azot de mai sus să fie legați împreună și ca atomul de carbon să aibă 0 sau 1 atom de hidrogen. În R^2 numărul de atomi de hidrogen deținut de atomul de carbon este, mai preferabil, 0.

- Exemplele de „substituent” atunci când fiecare grupare reprezentată de R^3 are un substituent includ pe cei menționați mai sus, iar numărul acestora este de obicei unul, doi sau trei.
35 Exemplele de „halogen” reprezentat prin R^3 includ pe cele menționate mai sus; și de preferință, sunt fluor, clor și brom.

- Exemplele de "alchil C1-C6" din "alchil C1-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^3 le includ pe cele menționate mai sus, de preferință, alchil C1-C4, mai preferabil, metil sau etil și chiar mai preferabil, metil.

- 40 Exemplele de "substituent" în "alchil C1-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^3 includ pe cele menționate mai sus și, de preferință, sunt hidroxi sau oxo.

Numărul de substituenți nu este limitat în mod special, dar este, de preferință, 0 sau 1 și, mai preferabil, 0.

- "Alchil C1-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^3 este, de preferință, alchil C1-C6 care poate fi substituit cu hidroxi sau oxo, mai preferabil, alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi sau oxo, chiar mai preferabil, alchil C1-C4 și, cu atât mai preferabil, metil.

"Alcoxi C1-C6" în "alcoxi C1-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^3 include exemplele menționate mai sus, de preferință, alcoxi C1-C4 și, mai preferabil, metoxi sau etoxi.

- 50 Exemplele de "substituent" în "alcoxi C1-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^3 includ pe cele menționate mai sus;
de preferință, halogen, alcoxi C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau o grupare heterociclică saturată monociclică cu 4 până la 10 membri, care poate fi substituită cu oxi și conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf;

mai preferabil, halogen, alcoxi C1-C4, cicloalchil C3-C7 sau o grupare heterociclică saturată monociclică cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf;

- 5 chiar mai preferabil, alcoxi C1-C4, cicloalchil C3-C7 sau o grupare heterociclică saturată monociclică cu 4 până la 6 membri, conținând un atom de oxigen; și
mai preferabil, tetrahidrofuranil.

Numărul de substituenți nu este limitat în mod special, dar este, de preferință, 0 sau 1 și, mai preferabil, 1.

- 10 "Alcoxi C1-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^3 este, de preferință, alcoxi C1-C6 care poate fi substituit cu "halogen, alcoxi C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membre, care pot fi substituite cu oxo și conțin 1 până la 3 identice sau heteroatomi diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf";
mai preferabil, alcoxi C1-C4 care poate fi înlocuit cu "halogen, alcoxi C1-C4, cicloalchil C3-C7 sau una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, conținând
15 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați din azot, oxigen și sulf";
chiar mai preferabil, alcoxi C1-C4 care poate fi substituit cu "alcoxi C1-C4, cicloalchil C3-C7 sau cu una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care conțin un atom de oxigen";
încă mai preferabil, alcoxi C1-C4 care poate fi înlocuit cu "una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, conținând un atom de oxigen"; și
20 în continuare, mai preferabil, etoxi sau tetrahidrofuranilmetoxi.

"Alchiltio C1-C6" în "alchiltio C1-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^3 le includ pe cele menționate mai sus, de preferință, alchiltio C1-C4 și, mai preferabil, metiltio.

- 25 Exemplele de "substituent" din "alchiltio C1-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^3 includ pe cele menționate mai sus.

Numărul de substituenți nu este limitat în mod special, dar este, de preferință, 0 sau 1 și, mai preferabil, 0.

"Alchiltio C1-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^3 este, de preferință, alchiltio C1-C6, mai preferabil, alchiltio C1-C4 și chiar mai preferabil, metiltio.

- 30 "Cicloalchil C3-C7" în "cicloalchil C3-C7 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^3 include exemplele menționate mai sus și, de preferință, ciclopropil.

Exemplele de "substituent" în "cicloalchil C3-C7 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^3 includ pe cele menționate mai sus.

- 35 "Cicloalchil C3-C7 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^3 este preferabil cicloalchil C3-C7, mai preferabil, cicloalchil C3-C5 și chiar mai preferabil, ciclopropil.

Exemplele de "alchenil C2-C6" în "alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^3 includ pe cele menționate mai sus, de preferință, alchenil C2-C4 și chiar mai preferabil, vinil.

- 40 Exemplele de "substituent" în "alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^3 includ pe cele menționate mai sus și de preferință, hidroxi.

Numărul de substituenți nu este limitat în mod special, dar este, de preferință, 0 sau 1 și, mai preferabil, 0.

"Alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^3 este, de preferință, alchenil C2-C6 care poate fi substituit cu "hidroxi";

- 45 mai preferabil, alchenil C2-C4 care poate fi substituit cu "hidroxi";
chiar mai preferabil, alchenil C2-C4; și
încă mai preferabil, vinil.

Exemplele de "alchinil C2-C6" în "alchinil C2-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^3 le includ pe cele menționate mai sus, de preferință, alchinil C2-C4 și, mai preferabil, etinil sau propinil.

- 50 Numărul de legături triple în „alchinil C2-C6” este, de preferință, 1, iar poziția legăturii triple este dispusă de preferință, între atomul de carbon legat la scheletul 7H-pirol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon.

- 55 Exemplele de "substituent" în "alchinil C2-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^3 includ pe cele menționate mai sus și de preferință, hidroxi,

alcoxi C1-C6,

amino care poate fi substituit cu R^4 ,

alchilsililoxi C1-C6,

cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "hidroxi sau oxo",

- 60 hidrocarbură aromatică C6-C14 care poate fi substituită cu R^5 ,

una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi substituie cu R^6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf, una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri care pot fi substituie cu R^7 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf sau

oxi heterociclic nesaturat care poate fi înlocuit cu halogen, în care ciclul heterociclic nesaturat este un ciclu heterociclic nesaturat monociclic sau policiclic cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf.

"Alcoxi C1-C6" menționat mai sus ca exemplu de substituent în "alchinil C2-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^3 este, de preferință, alcoxi C1-C4 și, mai preferabil, metoxi.

R^4 în „amino care poate fi substituit cu R^4 ” menționat mai sus ca un exemplu de substituent în "alchinil C2-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^3 este preferabil alchil C1-C6, alcoxi C1-C4, alchil C1-C6 sau carbamoil care poate fi substituit cu cicloalchil C3-C7.

„Amino care poate fi substituit cu R^4 ” menționat mai sus ca un exemplu de substituent în "alchinil C2-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^3 este preferabil amino care poate fi substituit cu R^4 , în care R^4 este alchil C1-C4 sau alcoxi C1-C4 alchil C1-C4; și mai preferabil, amino care poate fi substituit cu R^4 , în care R^4 este metil sau metoxietil.

"Alchilsililoxi C1-C6" menționat mai sus ca exemplu de substituent în "alchinil C2-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^3 este, de preferință, trialkilsililoxi C1-C6 și, mai preferabil, tert-butildimetilsililoxi.

Cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "hidroxi sau oxo" menționat mai sus ca exemplu de substituent în "alchinil C2-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^3 este preferabil cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "hidroxi".

R^5 în hidrocarbura aromatică „C6-C14 care poate fi substituită cu R^5 ” menționat mai sus ca exemplu de substituent în "alchinil C2-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^3 este, de preferință, halogen,

alchilamino C1-C4 care poate fi înlocuit cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf sau alcoxi C1-C6.

"Hidrocarbura aromatică C6-C14 care poate fi substituită cu R^5 " menționată mai sus ca exemplu de substituent în "alchinil C2-C6 substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^3 este, preferabil, fenil care poate fi substituit cu R^5 , în care R^5 este halogen, metilamino care poate fi substituit cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf sau alcoxi C1-C4; și mai preferabil, fenil care poate fi substituit cu R^5 , în care R^5 este halogen.

R^6 din „una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri care pot fi substituie cu R^6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf” menționate mai sus, ca exemplu de substituent în „alchinil C2-C6 substituit sau nesubstituit” reprezentat prin R^3 este preferabil hidroxi, alchil C1-C6, alcoxi C1-C6 sau oxo.

"Una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi substituie cu R^6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf” menționate mai sus, ca exemplu de substituent în „alchinil C2-C6 substituit sau nesubstituit” reprezentat prin R^3 sunt preferabil "una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi substituie cu R^6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf” în care R^6 este hidroxi, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau oxo;

mai preferabil, „una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri care pot fi substituie cu R^6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf”, în care R^6 este hidroxi, alchil C1-C4 sau oxo;

chiar mai preferabil, „una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri care pot fi substituie cu R^6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf”, în care R^6 este hidroxi sau metil; și încă mai preferabil, morfolină, tetrahidropirani, pirolidinil, piperidinil sau oxetanil care pot fi substituie cu R^6 , în care R^6 este hidroxi sau metil.

R^7 din „una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri care pot fi substituie cu R^7 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau

diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf” menționate mai sus, ca exemplu de substituent în „alchilul C2-C6 substituit sau nesubstituit” reprezentat prin R^3 este halogen, ciano, alchil C1-C6, alcoxi C1-C6 sau amino.

5 „Una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri care pot fi substituite cu R^7 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf” sunt, de preferință, „una sau mai multe grupări heterociclice monociclice sau nesaturate biciclice cu 4 până la 10 membri care pot fi substituite cu R^7 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf”, în care R^7 este halogen, ciano, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau amino;

10 mai preferabil, „una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau nesaturate biciclice cu 4 până la 10 membri care pot fi substituite cu R^7 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf”, în care R^7 este alchil C1-C4 sau amino; și chiar mai preferabil, pirazolil, imidazo [1,2-b]piridazinil, imidazolil, piridinil, tiazolil sau furo[3,2-b]piridinil care pot fi substituiți cu R^7 , în care R^7 este alchil C1-C4 sau amino.

15 „Oxi heterociclic nesaturat care poate fi substituit cu halogen, în care ciclul heterociclic nesaturat este un ciclu heterociclic nesaturat monociclic sau policiclic cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf” menționat mai sus ca exemplu de substituent în „alchilul C2-C6 substituit sau nesubstituit” reprezentat prin R^3 este, de preferință, „oxi heterociclic nesaturat care poate fi substituit cu halogen, în care ciclul heterociclic nesaturat este un ciclu heterociclic monociclic cu 4 până la 6 membri, care conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf” și mai preferabil, „piridiniloxi care poate fi substituit cu halogen”.

25 Numărul de substituenți în „alchilul C2-C6” în „alchilul C2-C6 substituit sau nesubstituit” reprezentat prin R^3 nu este limitat în mod deosebit, dar este, de preferință, 1.

 „Alchilul C2-C6 substituit sau nesubstituit” reprezentat prin R^3 este, de preferință, alchilul C2-C6 care poate fi substituit cu hidroxi, alcoxi C1-C6,

30 amino care poate fi substituit cu R^4 , în care R^4 este alchil C1-C6, alcoxi C1-C4 alchil C1-C6 sau carbamoil care poate fi substituit cu cicloalchil C3-C7, alchilsililoxi C1-C6, cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu „hidroxi sau oxo”,

35 hidrocarbură aromatică C6-C14 care poate fi substituită cu R^5 , în care R^5 este halogen, alchilamino C1-C4 care poate fi substituit cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf sau alcoxi C1-C6, una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi substituite cu R^6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf, în care R^6 este hidroxi, alchil C1-C6, alcoxi C1-C6 sau oxo,

40 una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri care pot fi substituite cu R^7 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf, în care R^7 este halogen, ciano, alchil C1-C6, alcoxi C1-C6 sau amino sau

45 oxi heterociclic nesaturat care poate fi substituit cu halogen, în care ciclul heterociclic nesaturat este un ciclu heterociclic monociclic sau nesaturat cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf”,

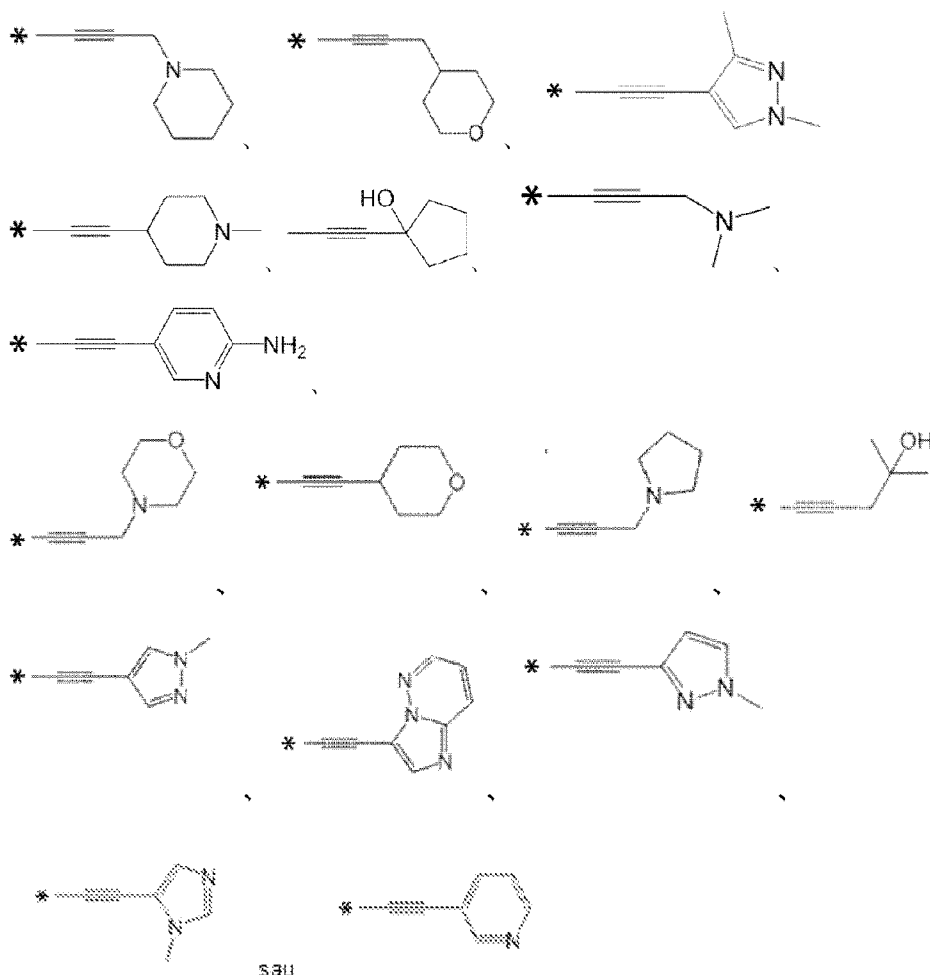
 cu condiția ca poziția legăturii triple a alchilului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon legat la scheletul 7H-pirolol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon;

50 mai preferabil, alchilul C2-C6 care poate fi substituit cu hidroxi, alcoxi C1-C4,

55 amino care poate fi substituit cu R^4 , în care R^4 este alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 alchil C1-C4 sau carbamoil care poate fi substituit cu cicloalchil C3-C5, trialkilsililoxi C1-C6,

60 cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu „hidroxi sau oxo”, fenil care poate fi substituit cu R^5 , în care R^5 este halogen, metilamino care poate fi substituit cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf sau alcoxi C1-C4,

- una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi substituie cu R^6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf, în care R^6 este hidroxi, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau oxo,
- 5 una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau biciclice cu 4 până la 10 membri care pot fi substituie cu R^7 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf, în care R^7 este halogen, ciano, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau amino sau
- 10 oxi heterociclic nesaturat, care poate fi substituit cu halogen, în care ciclul heterociclic nesaturat este un ciclu heterociclic monociclic cu 4 până la 6 membri, nesaturat, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf",
- cu condiția ca poziția triplă legătură a alchilului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon legat la scheletul 7H-pirol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent atomului de carbon; chiar mai preferabil, alchilul C2-C6 care poate fi substituit cu
- 15 hidroxi, alcoxi C1-C4, amino care poate fi substituit cu R^4 , în care R^4 este alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 alchil C1-C4 sau carbamoil care poate fi substituit cu cicloalchil C3-C5, trialchilsililoxi C1-C6, cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "hidroxi sau oxo",
- 20 fenil care poate fi substituit cu R^5 , în care R^5 este halogen, "una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi substituie cu R^6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf", în care R^6 este hidroxi, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau oxo,
- 25 "una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau biciclice cu 4 până la 10 membri care pot fi substituie cu R^7 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf", în care R^7 este halogen, ciano, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau amino sau
- 30 oxi heterociclic nesaturat, care poate fi substituit cu halogen, în care ciclul heterociclic nesaturat este un ciclu heterociclic monociclic cu 4 până la 6 membri, nesaturat, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf",
- cu condiția ca poziția legăturii triple a alchilului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon legat la scheletul 7H-pirol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon; încă mai preferabil, alchilul C2-C6 care poate fi substituit cu
- 35 hidroxi, amino care poate fi substituit cu R^4 , în care R^4 este alchil C1-C4 sau alcoxi C1-C4 alchil C1-C4, cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu hidroxi, fenil care poate fi substituit cu R^5 , în care R^5 este halogen,
- 40 "una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi substituie cu R^6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf", în care R^6 este hidroxi, alchil C1-C4 sau oxo sau
- "una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau biciclice cu 4 până la 10 membri care pot fi substituie cu R^7 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf", în care R^7 este halogen, ciano, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau amino",
- 45 cu condiția ca poziția legăturii triple a alchilului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon legat la scheletul 7H-pirol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon; și
- în continuare, mai preferabil, alchilul C2-C6 care poate fi substituit cu
- 50 hidroxi, amino care poate fi substituit cu R^4 , în care R^4 este metil sau metoxietil, cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu hidroxi,
- "una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi substituie cu R^6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf", în care R^6 este hidroxi sau metil sau
- 55 "una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau biciclice cu 4 până la 10 membri care pot fi substituie cu R^7 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf", în care R^7 este alchil sau amino C1-C4",
- cu condiția ca poziția legăturii triple a alchilului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon legat la scheletul 7H-pirol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon.
- 60 Exemplele specifice includ, de preferință



sau

Exemplele de "substituent" în "amino substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^3 includ pe cele menționate mai sus.

Exemplele de "substituent" în "carbamoil substituit sau nesubstituit" reprezentat prin R^3 includ pe cele menționate mai sus.

Exemplele de "hidrocarbură aromatică C6-C14" în "hidrocarbura aromatică C6-C14 substituită sau nesubstituită" reprezentată de R^3 includ pe cele menționate mai sus și, de preferință, fenil.

Exemplele de "substituent" în "hidrocarbura aromatică C6-C14 substituită sau nesubstituită" reprezentată de R^3 includ pe cele menționate mai sus;

preferabil

hidroxi,

alchil C1-C6 care poate fi substituit cu hidroxi,

formil sau

una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi substituite cu alchil C1-C6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf;

mai preferabil,

hidroxi,

alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi,

formil sau

una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi substituite cu alchil C1-C4 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf;

chiar mai preferabil,

hidroxi,

alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi sau

formil; și

încă mai preferabil,

hidroxi sau

alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi.

- 5 Numărul de substituenți nu este limitat în mod special, dar este, de preferință, 0 sau 1 și, mai preferabil, 1.

"Hidrocarbura aromatică C6-C14 substituită sau nesubstituită" reprezentată de R^3 este, de preferință, hidrocarbura aromatică C6-C14 care poate fi substituită cu "hidroxi

alchil C1-C6 care poate fi substituit cu hidroxi,

formil sau

- 10 una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi substituite cu alchil C1-C6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf";

mai preferabil, fenil care poate fi substituit cu

„hidroxi,

- 15 alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi,

formil sau

una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi substituite cu alchil C1-C4 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf";

- 20 chiar mai preferabil, fenil care poate fi substituit cu

„hidroxi,

alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi sau

formil"; și

încă mai preferabil, fenil care poate fi substituit cu

- 25 "hidroxi sau

alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi. "

Exemplele de grupări heterociclice saturate monociclice sau policiclice conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf, din „grupare heterociclică saturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri care conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf” reprezentate prin R^3 includ pe cele

- 30 menționate mai sus.
Exemplele de "substituent" în gruparea heterociclică saturată monociclică sau policiclică, substituită sau nesubstituită, cu 4 până la 10 membri conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf” reprezentată prin R^3 includ pe cele menționate mai sus.

- 35 Gruparea heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf” din gruparea heterociclică nesaturată, monociclică sau policiclică, cu 4 până la 10 membri, substituită sau nesubstituită, care conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf” reprezentată de R^3 include pe cele menționate mai sus; de preferință, o grupare heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 6 membri care conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf; mai preferabil, o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, care conține unul sau doi atomi de azot; și chiar mai preferabil, pirazolil.

- 45 Exemplele de "substituent" în "gruparea heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri, substituită sau nesubstituită, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf" reprezentată prin R^3 includ pe cele menționate mai sus;

de preferință, halogen, alchil C1-C6 care poate fi substituit cu hidroxi sau amino care poate fi substituit cu alchil C1-C6 (carbonil);

- 50 mai preferabil, halogen, alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi sau amino care poate fi substituit cu alchil C1-C4 (carbonil); și

chiar mai preferabil, fluorul, metil care poate fi substituit cu hidroxi sau acetilamino.

Numărul de substituenți nu este limitat în mod special, dar este, de preferință, 0 sau 1 și, mai preferabil, 1.

- 55 Gruparea heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri, substituită sau nesubstituită, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf” reprezentată de R^3 este, de preferință, o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, care poate fi substituită cu "halogen, alchil C1-C6 care poate fi substituit cu hidroxi sau amino care poate fi substituit cu alchil C1-C6 (carbonil)" și conține 1 la

- 60 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf;

- mai preferabil, o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, care poate fi substituită cu "halogen, alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi sau amino care poate fi substituit cu alchil C1-C4 (carbonil)" și conține 1 la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf;
- 5 chiar mai preferabil, o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, care conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf; încă mai preferabil, o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, care conține unul sau doi atomi de azot; și
- 10 în continuare, mai preferabil, pirazolil.
 R^3 este, de preferință,
hidrogen,
halogen,
ciano,
alchil C1-C6 substituit sau nesubstituit,
- 15 alcoxi C1-C6 substituit sau nesubstituit,
alchiltio C1-C6 substituit sau nesubstituit,
cicloalchil C3-C7 substituit sau nesubstituit,
alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit,
alchinil C2-C6 substituit sau nesubstituit, cu condiția ca poziția legăturii triple a alchinilului C2-C6
- 20 să fie dispusă între atomul de carbon legat la scheletul 7H-pirol[2,3-d]pirimidin și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon,
sau hidrocarbură aromatică C6-C14 substituită sau nesubstituită sau
o grupare heterociclică nesaturată monociclică 4- cu 10 membri, substituită sau nesubstituită, care conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf.
- 25 R^3 este, mai preferabil,
hidrogen,
halogen,
ciano,
alchil C1-C6 care poate fi substituit cu hidroxi sau oxo,
- 30 alcoxi C1-C6 care poate fi substituit cu
"halogen,
alcoxi C1-C6,
cicloalchil C3-C7 sau
una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi
- 35 substituite cu oxo și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf",
alchiltio C1-C6,
cicloalchil C3-C7,
alchenil C2-C6 care poate fi substituit cu "hidroxi"
- 40 alchinil C2-C6 care poate fi substituit cu
„hidroxi,
alcoxi C1-C6,
amino care poate fi substituit cu R^4 , în care R^4 este alchil C1-C6, alcoxi C1-C4 alchil C1-C6 sau
- 45 carbamoil care poate fi substituit cu cicloalchil C3-C7,
alchilsiloxi C1-C6,
cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "hidroxi sau oxo",
hidrocarbură aromatică C6-C14 care poate fi substituită cu R^5 , în care R^5 este halogen, alchilamino
- 50 C1-C4 care poate fi substituit cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf sau alcoxi C1-C6,
- 55 una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi substituite cu R^6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf, în care R^6 este hidroxi, alchil C1-C6, alcoxi C1-C6 sau oxo,
una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10
- 60 membri care pot fi substituite cu R^7 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf, în care R^7 este halogen, ciano, alchil C1-C6, alcoxi C1-C6 sau amino sau
oxi heterociclic nesaturat care poate fi substituit cu halogen, în care ciclul heterociclic nesaturat este un ciclu heterociclic nesaturat, monociclic sau policiclic, cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf",

- cu condiția ca poziția legăturii triple a alchinelului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon legat la scheletul 7H-pirol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon, hidrocarbură aromatică C6-C14 care poate fi substituită cu
- „hidroxi,
- 5 alchil C1-C6 care poate fi substituit cu hidroxi, formil sau una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi substituite cu alchil C1-C6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf” sau
- 10 o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, care poate fi substituită cu "halogen, alchil C1-C6 care poate fi substituit cu hidroxi sau amino care poate fi substituit cu alchil C1-C6 (carbonil)", și conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf.
- 15 R^3 este, chiar mai preferabil, hidrogen, halogen, ciano, alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi sau oxo,
- 20 alcoxi C1-C6 care poate fi substituit cu "halogen, alcoxi C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi
- 25 înlocuite cu oxo și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf, alchil C1-C4, cicloalchil C3-C5, alchenil C2-C6 care poate fi substituit cu "hidroxi"
- 30 alchil C2-C6 care poate fi substituit cu „hidroxi, alcoxi C1-C6, amino care poate fi substituit cu R^4 , în care R^4 este alchil C1-C6, alcoxi C1-C4 alchil C1-C6 sau carbamoil care poate fi substituit cu cicloalchil C3-C7,
- 35 alchilsililoxi C1-C6, cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "hidroxi sau oxo", hidrocarbură aromatică C6-C14 care poate fi substituită cu R^5 , în care R^5 este halogen, alchilamino C1-C4 care poate fi substituit cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot,
- 40 oxigen și sulf sau alcoxi C1-C6, una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi substituite cu R^6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf, în care R^6 este hidroxi, alchil C1-C6, alcoxi C1-C6 sau oxo,
- 45 una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri care pot fi substituite cu R^7 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf, în care R^7 este halogen, ciano, alchil C1-C6, alcoxi C1-C6 sau amino sau oxi heterociclic nesaturat care poate fi substituit cu halogen, în care ciclul heterociclic nesaturat este un ciclu heterociclic nesaturat monociclic sau policiclic cu 4 până la 10 membri, conținând 1
- 50 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf”, cu condiția ca poziția legăturii triple a alchinelului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon legat la scheletul 7H-pirol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon, hidrocarbură aromatică C6-C14 care poate fi substituită cu
- „hidroxi,
- 55 alchil C1-C6 care poate fi substituit cu hidroxi, formil sau una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi substituite cu alchil C1-C6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf” sau
- 60 o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, care poate fi substituită cu "halogen,

- alchil C1-C6 care poate fi substituit cu hidroxi sau amino care poate fi substituit cu alchil C1-C6 (carbonil)", și conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf.
 R^3 este, încă mai preferabil,
- 5 hidrogen,
 halogen,
 ciano,
 alchil C1-C4,
 alcoxi C1-C6 care poate fi substituit cu
- 10 "halogen,
 alcoxi C1-C6,
 cicloalchil C3-C7 sau
 una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi
 substituite cu oxo și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen
 și sulf",
- 15 alchiltio C1-C4,
 cicloalchil C3-C5,
 alchenil C2-C4 care poate fi substituit cu "hidroxi"
 alchinil C2-C6 care poate fi substituit cu
- 20 „hidroxi,
 alcoxi C1-C4,
 amino care poate fi substituit cu R^4 , în care R^4 este alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 alchil C1-C4 sau
 carbamoil care poate fi substituit cu cicloalchil C3-C5,
 trialhilsililoxi C1-C6,
- 25 cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "hidroxi sau oxo",
 fenil care poate fi substituit cu R^5 , în care R^5 este halogen, metilamino care poate fi substituit cu
 una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice cu 4 până la 6 membri, conținând 1
 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf sau alcoxi C1-C4,
 una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi
 substituite cu R^6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen
 și sulf, în care R^6 este hidroxi, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau oxo,
- 30 una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau biciclice cu 4 până la 10
 membri care pot fi substituite cu R^7 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați
 dintre azot, oxigen și sulf, în care R^7 este halogen, ciano, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau amino
 sau
- 35 oxi heterociclic nesaturat, care poate fi substituit cu halogen, în care ciclul heterociclic nesaturat
 este un ciclu heterociclic nesaturat monociclic cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3
 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf",
 cu condiția ca poziția legăturii triple a alchinilului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon
 legat la scheletul 7H-pirol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon,
 fenil care poate fi substituit cu
- 40 „hidroxi,
 alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi,
 formil sau
- 45 una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi
 substituite cu alchil C1-C4 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre
 azot, oxigen și sulf" sau
 o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, care poate fi substituită cu
 "halogen,
- 50 alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi sau
 amino care poate fi substituit cu alchil C1-C4 (carbonil)",
 și conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf.
 R^3 este, în plus și mai preferabil,
- 55 hidrogen,
 halogen,
 alchil C1-C4,
 alcoxi C1-C4 care poate fi substituit cu
- 60 "halogen,
 alcoxi C1-C4,
 cicloalchil C3-C7 sau

- una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf”,
alchiltio C1-C4,
alchenil C2-C4,
- 5 alchinil C2-C6 care poate fi substituit cu
„hidroxi,
alcoxi C1-C4,
amino care poate fi substituit cu R⁴, în care R⁴ este alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 alchil C1-C4 sau
carbamoil care poate fi substituit cu cicloalchil C3-C5,
- 10 trialchilsililoxi C1-C6,
cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "hidroxi sau oxo",
fenil care poate fi substituit cu R⁵, în care R⁵ este halogen,
"una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi
substituie cu R⁶ și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen
și sulf", în care R⁶ este hidroxi, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau oxo,
- 15 "una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau biciclice cu 4 până la 10
membri care pot fi substituie cu R⁷ și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați
dintre azot, oxigen și sulf", în care R⁷ este halogen, ciano, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau amino
sau
- 20 oxi heterociclic nesaturat, care poate fi substituit cu halogen, în care ciclul heterociclic nesaturat
este un ciclu heterociclic nesaturat monociclic cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3
heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf",
cu condiția ca poziția legăturii triple a alchinilului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon
legat la scheletul 7H-pirol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon,
- 25 fenil care poate fi substituit cu
„hidroxi,
alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi sau
formil" sau
- 30 o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri
conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf.
R³ este, în plus și mai preferabil,
hidrogen,
halogen,
alcoxi C1-C4 care poate fi substituit cu
- 35 "alcoxi C1-C4,
cicloalchil C3-C7 sau
una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, conținând un
atom de oxigen",
alchiltio C1-C4,
- 40 alchenil C2-C4,
alchinil C2-C6 care poate fi substituit cu
„hidroxi,
amino care poate fi substituit cu R⁴, în care R⁴ este alchil C1-C4 sau alcoxi C1-C4 alchil C1-C4,
cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "hidroxi sau oxo",
- 45 fenil care poate fi substituit cu R⁵, în care R⁵ este halogen,
"una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi
substituie cu R⁶ și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen
și sulf", în care R⁶ este hidroxi, alchil C1-C4 sau oxo sau
- 50 una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau biciclice cu 4 până la 10
membri care pot fi substituie cu R⁷ și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați
dintre azot, oxigen și sulf, în care R⁷ este halogen, ciano, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau amino",
cu condiția ca poziția legăturii triple a alchinilului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon
legat la scheletul 7H-pirol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon,
fenil care poate fi substituit cu
- 55 „hidroxi sau
alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi" sau
o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri care conține 1 sau 2 atomi de
azot.
R³ este, în plus și mai preferabil,
- 60 alcoxi C1-C4 care poate fi substituit cu "una sau mai multe grupări heterociclice saturate
monociclice cu 4 până la 6 membri care conțin un atom de oxigen" sau

alchinil C2-C6 care poate fi substituit cu

„hidroxi,

amino care poate fi substituit cu R^4 , în care R^4 este metil sau metoxietil,

cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu hidroxi,

- 5 "una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi substituite cu R^6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf", în care R^6 este hidroxi sau metil sau

- 10 una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau biciclice cu 4 până la 10 membri care pot fi substituite cu R^7 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf, în care R^7 este alchil sau amino C1-C4",

cu condiția ca poziția legăturii triple a alchinilului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon legat la scheletul 7H-pirol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon.

X este preferabil CR^3 când A este A1, iar X este, de preferință, N când A este A2.

Y este preferabil CH atunci când A este A1 sau A2.

- 15 Când A este A1, n este preferabil 1 sau 2 și, mai preferabil, 1. Când A este A2, n este, de preferință, 0 sau 1 și, mai preferabil, 1.

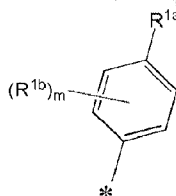
m este un număr întreg 0 sau 1 și de preferință, 0.

l este un număr întreg de la 1 la 3 și de preferință, 2.

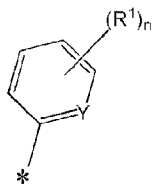
- 20 Când A este A1, iar n este 2, pozițiile de legătură ale lui R^1 includ, de preferință, o poziție para și o poziție orto sau meta și, mai preferabil, o poziție meta și o poziție para. Când A este A1, iar n este 1, poziția de legătură a lui R^1 este, de preferință, para sau meta și, preferabil, poziția para. În prezenta specificație, cu excepția cazului în care se specifică altfel, poziția de legare (poziția orto-, meta- sau para-) a lui R^1 se referă la poziția atomului de carbon legat de gruparea carbamoi în formulele (I) și (I'), printre atomii de carbon conținuți în A1 (mai precis, atomul de carbon indicat de următoarea săgeată):



Chiar și atunci când este A



- 30 iar m este 1, poziția de legătură a lui R^{1b} este, de preferință, poziția meta. A1 este, de preferință,



- 35 în care R^1 este halogen,

ciano,

nitro,

alchil C1-C6 substituit sau nesubstituit,

alcoxi C1-C6 substituit sau nesubstituit,

- 40 alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit,

alchinil C2-C6 substituit sau nesubstituit,

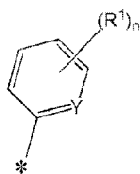
amino substituit sau nesubstituit sau

- 45 o grupare heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică, substituită sau nesubstituită cu 4 până la 10 membri, care conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf;

Y este N sau CH; și

n este un număr întreg, 1 sau 2.

A1 este, mai preferabil,



5

in care R¹ este

halogen,

ciano,

nitro,

10 alchil C1-C6 care poate fi substituit cu "hidroxi, alcoxi C1-C6 in care hidrogenul conținut în alcoxi poate fi substituit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu, alchiltio C1-C6 sau hidrocarbură aromatică C6-C14",

alcoxi C1-C6 care poate fi substituit cu halogen,

alchenil C2-C6,

15 alchinil C2-C6,

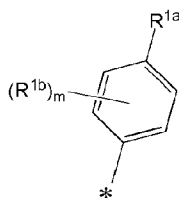
amino care poate fi substituit cu "una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf sau cu o hidrocarbură aromatică C6-C14" sau

20 o grupare heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf;

Y este N sau CH; și

n este un număr întreg, 1 sau 2.

A1 este, chiar mai preferabil,



25

in care R^{1a} este

alchil C1-C6 care poate fi substituit cu "alcoxi C1-C6 sau alchil C1-C6, in care hidrogenul conținut in alcoxi C1-C6 poate fi substituit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu",

30 alchenil C2-C6,

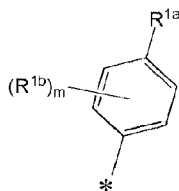
alchinil C2-C6,

amino care poate fi substituit cu "una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf sau cu o hidrocarbură aromatică C6-C14" sau

35 o grupare heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf;

R^{1b} este halogen, alchil C1-C6 sau alcoxi C1-C6; iar m este un număr întreg 0 sau 1.

A1 este, încă mai preferabil,



40

in care R^{1a} este

alchil C1-C6 care poate fi substituit cu "alcoxi C1-C6 sau alchil C1-C6, in care hidrogenul conținut în alcoxi C1-C6 poate fi substituit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu",

45 alchenil C2-C6,

alchinil C2-C6,

amino care poate fi substituit cu "una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf sau cu o hidrocarbură aromatică C6-C10" sau

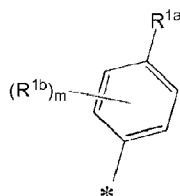
- 5 o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf;

R^{1b} este halogen, alchil C1-C6 sau alcoxi C1-C6; și

m este un număr întreg 0 sau 1.

A1 este, încă mai preferabil,

10



in care R^{1a} este

alchil C1-C6 care este substituit cu "alcoxi C1-C6 sau alchil C1-C6, in care hidrogenul conținut în alcoxi C1-C6 poate fi substituit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu",

15

alchenil C2-C6,

alchinil C2-C6 sau

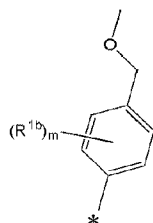
o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf;

20

R^{1b} este halogen; și

m este un număr întreg 0 sau 1.

A1 este, încă mai preferabil,

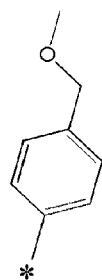


25

in care R^{1b} este halogen; și

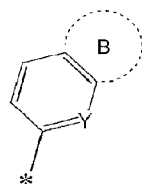
m este un număr întreg 0 sau 1.

A1 este, încă mai preferabil,



30

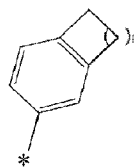
Cand A este A2 și următoarea porțiune:



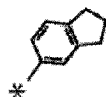
35

in care gruparea B și Y sunt definiți mai sus;

este hidrocarbură aromatică policiclică C8-C14, exemplele de hidrocarburi aromatice policiclice C8-C14 includ pe cele menționate mai sus; de preferință, hidrocarburi aromatice biciclice C8-C10; mai preferabil,

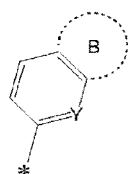


- 5 in care l este așa cum s-a definit mai sus;
și chiar mai preferabil,



10

Cand A este A2 și următoarea porțiune:

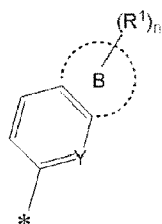


- 15 in care gruparea B și Y sunt definiți mai sus;
este o grupare heterociclică nesaturată policiclică cu 8 până la 14 membri care conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf, exemple ale grupării heterociclice nesaturate policiclice cu 8 până la 14 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectate dintre azot, oxigen și sulf, includ pe cele menționate mai sus;
20 de preferință, o grupare heterociclică nesaturată biciclică cu 8 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf; mai preferabil, o grupare heterociclică nesaturată biciclică cu 8 până la 10 membri, conținând un heteroatom ales dintre azot, oxigen și sulf; și chiar mai preferabil,



25

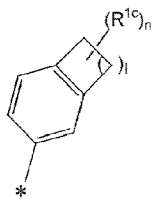
A2 este, de preferință,



30

in care R¹ este alcoxi C1-C6 substituit sau nesubstituit; Y este CH; și n este un număr întreg 0 sau 1.

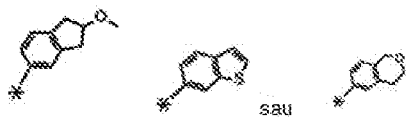
A2 este, mai preferabil,



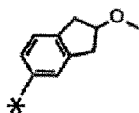
in care R^{1c} este alcoxi C1-C6; l este un număr întreg de la 1 la 3; și n este un număr întreg 0 sau 1; sau

- 5 o grupare heterociclică nesaturată biciclică cu 8 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf.

A2 este, chiar mai preferabil,



- 10 A2 este, încă mai preferabil,



A este, mai preferabil, A1 decat A2.

- 15 Realizările preferate ale prezentei invenții sunt descrise în următoarele, de la [1] până la [6].

[1] Mai preferat este un compus reprezentat prin formula (I) sau o sare a acestuia pentru utilizare în prevenirea sau tratarea tumorii maligne, în care

cand A este A1,

- 20 R^1 este
halogen,
ciano,
nitro,

- alchil C1-C6 substituit sau nesubstituit,
25 alcoxi C1-C6 substituit sau nesubstituit,
alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit,
alchinil C2-C6 substituit sau nesubstituit,
amino substituit sau nesubstituit sau

- 30 o grupare heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică, substituită sau nesubstituită, cu 4 până la 10 membri, care conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf;

Y este N sau CH;

n este un număr întreg, 1 sau 2;

R^2 este

- 35 alchil C3-C10 substituit sau nesubstituit,
cicloalchil C3-C7 substituit sau nesubstituit,
cicloalchil cu punte C4-C12 substituit sau nesubstituit,
alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit sau

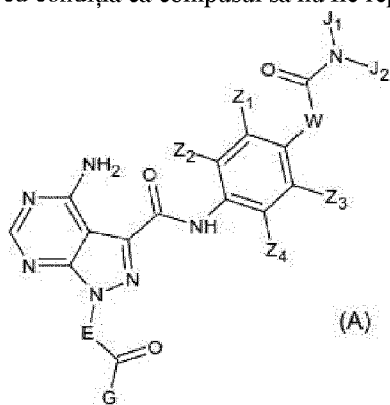
- 40 cicloalchenil C3-C7 substituit sau nesubstituit, cu condiția ca atunci când fiecare grupare reprezentată de R^2 are un substituent, substituentul nu trebuie să fie o grupare heterociclică saturată substituită sau nesubstituită care să poată avea cel puțin un heteroatom identic sau diferit, ales dintre oxigen și sulf, și are cel puțin un atom de azot; și

X este

N sau

- 45 CR^3 , în care R^3 este
hidrogen,
halogen,
ciano,

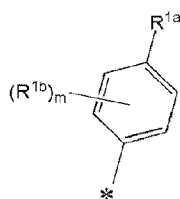
- alchil C1-C6 substituit sau nesubstituit,
 alcoxi C1-C6 substituit sau nesubstituit,
 alchiltio C1-C6 substituit sau nesubstituit,
 cicloalchil C3-C7 substituit sau nesubstituit,
 5 alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit,
 alchinil C2-C6 substituit sau nesubstituit, cu condiția ca poziția legăturii triple a alchinilului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon legat la scheletul 7H-pirol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon,
 sau hidrocarbură aromatică C6-C14 substituită sau nesubstituită sau
 10 o grupare heterociclică nesaturată monociclică, substituită sau nesubstituită, cu 4 până la 10 membri care conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf; și
 cand A este A2,
 R¹ este alcoxi C1-C6 substituit sau nesubstituit;
 15 Y este CH;
 n este un număr întreg 0 sau 1;
 R² este cicloalchil C3-C7 substituit sau nesubstituit; și
 X este N,
 cu condiția ca compusul să nu fie reprezentat prin următoarea formulă (A):



- 20 în care E reprezintă o grupare heterociclică saturată care conține azot, cu 4 până la 10 membri, opțional substituită;
 G reprezintă -C(R₄) = C(R₅)(R₆) ;
 25 Z₁, Z₂, Z₃ și Z₄ sunt atomi de hidrogen sau cel puțin trei dintre Z₁, Z₂, Z₃ și Z₄ sunt atomi de hidrogen și restul de Z este un atom de halogen, o grupare ciano, o grupare alchenil C2-C6, o grupare alcoxi C1-C6 opțional substituită, o grupare alchil C1-C6 opțional substituită, o grupă amino opțional substituită sau o grupare heterociclică nesaturată cu 4 până la 10 membri;
 W reprezintă -CH₂-, un atom de oxigen sau -NH-;
 30 J₁ și J₂ sunt identici sau diferiți unul față de celălalt și reprezintă fiecare un atom de hidrogen, o grupare alcoxi C1-C6 opțional substituită, o grupare alchil C1-C6 opțional substituită sau o grupare hidrocarbonată aromatică C6-C14 opțional substituită sau J₁ și J₂ formează, opțional, împreună cu atomul de azot legat de aceștia, o grupare heterociclică saturată conținând azot, cu 4 până la 8 membri, opțional substituită; și
 35 R⁴, R⁵ și R⁶ sunt identici sau diferiți unul față de celălalt și reprezintă fiecare un atom de hidrogen sau o grupare alchil C1-C6 opțional substituită.
 [1-2] Mai preferat este un compus reprezentat prin formula (I) sau o sare a acestuia pentru utilizare în prevenirea sau tratamentul tumorii maligne, în care
 cand A este A1,
 40 R¹ este
 halogen,
 ciano,
 nitro,
 alchil C1-C6 care poate fi substituit cu "hidroxi, alcoxi C1-C6 în care hidrogenul conținut în alcoxi
 45 poate fi substituit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu, alchiltio C1-C6 sau hidrocarbură aromatică C6-C14",
 alcoxi C1-C6 care poate fi substituit cu halogen,
 alchenil C2-C6,

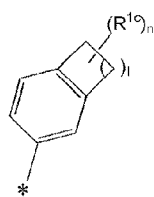
- alchinil C2-C6,
 amino care poate fi substituit cu "una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf sau cu o hidrocarbură aromatică C6-C14" sau
- 5 o grupare heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf;
 Y este N sau CH;
 n este un număr întreg, 1 sau 2;
 R^2 este
- 10 alchil C3-C10 care poate fi substituit cu "halogen, alcoxi C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf",
 cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "halogen,
 alchil C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau halogenoalchil C1-C6",
- 15 cicloalchil cu punte C4-C12,
 alchenil C2-C6 care poate fi substituit cu halogen sau
 cicloalchenil C3-C7; și
 X este
 N sau
- 20 CR^3 , în care R^3 este
 hidrogen,
 halogen,
 ciano,
 alchil C1-C6 care poate fi substituit cu hidroxi sau oxo,
- 25 alcoxi C1-C6 care poate fi substituit cu
 "halogen,
 alcoxi C1-C6,
 cicloalchil C3-C7 sau
 una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi
- 30 substituite cu oxo și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf",
 alchiltio C1-C6,
 cicloalchil C3-C7,
 alchenil C2-C6 care poate fi substituit cu "hidroxi"
- 35 alchinil C2-C6 care poate fi substituit cu
 „hidroxi,
 alcoxi C1-C6,
 amino care poate fi substituit cu R^4 , în care R^4 este alchil C1-C6, alcoxi C1-C4 alchil C1-C6 sau
- 40 carbamoil care poate fi substituit cu cicloalchil C3-C7,
 alchilsililoxi C1-C6,
 cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "hidroxi sau oxo",
 hidrocarbură aromatică C6-C14 care poate fi substituită cu R^5 , în care R^5 este halogen, alchilamino
- 45 C1-C4 care poate fi substituit cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf sau alcoxi C1-C6,
 una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi
- 50 substituite cu R^6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf, în care R^6 este hidroxi, alchil C1-C6, alcoxi C1-C6 sau oxo,
 una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10
- 55 membri care pot fi substituite cu R^7 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf, în care R^7 este halogen, ciano, alchil C1-C6, alcoxi C1-C6 sau amino sau
 oxi heterociclic nesaturat care poate fi substituit cu halogen, în care ciclul heterociclic nesaturat este un ciclu heterociclic nesaturat monociclic sau policiclic cu 4 până la 10 membri, conținând 1
- 60 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf",
 cu condiția ca poziția legăturii triple a alchinilului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon legat la scheletul 7H-pirol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon,
 hidrocarbură aromatică C6-C14 care poate fi substituită cu
 „hidroxi,
 alchil C1-C6 care poate fi substituit cu hidroxi,
 formil sau

- una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi substituie cu alchil C1-C6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf" sau
- o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, care poate fi substituită cu
- "halogen,
- alchil C1-C6 care poate fi substituit cu hidroxi sau
- amino care poate fi substituit cu alchil C1-C6 (carbonil)",
- și conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf; și
- cand A este A2,
- R¹ este alcoxi C1-C6 substituit sau nesubstituit;
- Y este CH;
- n este un număr întreg, 0 sau 1;
- R² este cicloalchil C3-C7 substituit sau nesubstituit; și
- X este N.
- [2] Mai preferat este un compus reprezentat prin formula (I) sau o sare a acestuia pentru utilizare
- in prevenirea sau tratarea tumorii maligne, in care
- cand A este A1,
- A1 este

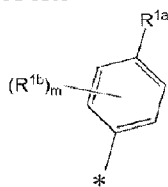


- in care R^{1a} este
- alchil C1-C6 care poate fi substituit cu "alcoxi C1-C6 sau alchil C1-C6, in care hidrogenul conținut în alcoxi C1-C6 poate fi substituit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu",
- alchenil C2-C6,
- alchil C2-C6,
- amino care poate fi substituit cu "una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf sau cu o hidrocarbură aromatică C6-C14" sau
- o grupare heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf;
- R^{1b} este halogen, alchil C1-C6 sau alcoxi C1-C6;
- m este un număr întreg, 0 sau 1;
- R² este
- alchil C3-C10 care poate fi substituit cu "halogen, cicloalchil C3-C7 sau cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf",
- cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "alchil C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau halogenoalchil C1-C6", cicloalchil cu punte C4-C12 sau
- cicloalchenil C3-C7; și
- X este
- N sau
- CR³, in care R³ este
- hidrogen,
- halogen,
- ciano,
- alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi sau oxo,
- alcoxi C1-C6 care poate fi substituit cu
- "halogen,
- alcoxi C1-C6,
- cicloalchil C3-C7 sau
- una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi substituie cu oxo și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf",
- alchil C1-C4,
- cicloalchil C3-C5,

- alchenil C2-C6 care poate fi substituit cu "hidroxi"
 alchinil C2-C6 care poate fi substituit cu
 „hidroxi,
 alcoxi C1-C6,
 5 amino care poate fi substituit cu R^4 , în care R^4 este alchil C1-C6, alcoxi C1-C4 alchil C1-C6 sau
 carbamoil care poate fi substituit cu cicloalchil C3-C7,
 alchilsililoxi C1-C6,
 cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "hidroxi sau oxo",
 hidrocarbură aromatică C6-C14 care poate fi substituită cu R^5 , în care R^5 este halogen, alchilamino
 10 C1-C4 care poate fi substituit cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice cu
 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot,
 oxigen și sulf sau alcoxi C1-C6,
 una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi
 substituite cu R^6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen
 15 și sulf, în care R^6 este hidroxi, alchil C1-C6, alcoxi C1-C6 sau oxo,
 una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10
 membri care pot fi substituite cu R^7 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați
 dintre azot, oxigen și sulf, în care R^7 este halogen, ciano, alchil C1-C6, alcoxi C1-C6 sau amino
 sau
 20 oxi heterociclic nesaturat care poate fi substituit cu halogen, în care ciclul heterociclic nesaturat
 este un ciclu heterociclic nesaturat monociclic sau policiclic cu 4 până la 10 membri, conținând 1
 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf",
 cu condiția ca poziția legăturii triple a alchinilului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon
 legat la scheletul 7H-pirol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon,
 25 hidrocarbură aromatică C6-C14 care poate fi substituită cu
 „hidroxi,
 alchil C1-C6 care poate fi substituit cu hidroxi,
 formil sau
 una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi
 30 substituite cu alchil C1-C6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre
 azot, oxigen și sulf sau
 o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, care poate fi substituită
 "halogen,
 alchil C1-C6 care poate fi substituit cu hidroxi sau
 35 amino care poate fi substituit cu alchil C1-C6 (carbonil)",
 și conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf, și
 când A este A2,
 A2 este



- 40 in care R^{1c} este alcoxi C1-C6; l este un număr întreg de la 1 la 3;
 și n este un număr întreg, 0 sau 1;
 R^2 este cicloalchil C3-C7; și
 X este N.
 45 [3] Este chiar mai preferat un compus reprezentat prin formula (I) sau o sare a acestuia pentru
 utilizarea în prevenirea sau tratarea tumorii maligne, în care
 A este



în care R^{1a} este

- alchil C1-C6 care poate fi substituit cu "alcoxi C1-C6 sau alchil C1-C6, in care hidrogenul conținut în alcoxi C1-C6 poate fi substituit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu",
 alchenil C2-C6,
 alchinil C2-C6,
- 5 amino care poate fi substituit cu "una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf sau cu o hidrocarbură aromatică C6-C10" sau o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf;
- 10 R^{1b} este halogen, alchil C1-C6 sau alcoxi C1-C6;
 m este un număr întreg, 0 sau 1;
 R^2 este alchil C3-C10 care poate fi substituit cu "halogen, cicloalchil C3-C7 sau cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf",
- 15 cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "alchil C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau halogenoalchil C1-C6" sau cicloalchil cu punte C4-C12; și
 X este
 N sau
- 20 CR^3 , in care R^3 este hidrogen,
 halogen,
 ciano,
 alchil C1-C4,
- 25 alcoxi C1-C6 care poate fi substituit cu "halogen,
 alcoxi C1-C6,
 cicloalchil C3-C7 sau una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi
- 30 substituite cu oxo și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf",
 alchiltio C1-C4,
 cicloalchil C3-C5,
 alchenil C2-C4 care poate fi substituit cu "hidroxi"
- 35 alchinil C2-C6 care poate fi substituit cu „hidroxi,
 alcoxi C1-C4,
 amino care poate fi substituit cu R^4 , in care R^4 este alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 alchil C1-C4 sau carbamoil care poate fi substituit cu cicloalchil C3-C5,
- 40 trialkilsililoxi C1-C6,
 cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "hidroxi sau oxo",
 fenil care poate fi substituit cu R^5 , in care R^5 este halogen, metilamino care poate fi substituit cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf sau alcoxi C1-C4,
- 45 una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi substituite cu R^6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf, în care R^6 este hidroxi, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau oxo,
 una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau biciclice cu 4 până la 10 membri care pot fi substituite cu R^7 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați
- 50 dintre azot, oxigen și sulf, în care R^7 este halogen, ciano, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau amino sau
 oxi heterociclic nesaturat, care poate fi substituit cu halogen, in care ciclul heterociclic nesaturat este un ciclu heterociclic nesaturat monociclic cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf",
- 55 cu condiția ca poziția legăturii triple a alchinilului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon legat la scheletul 7H-pirolo[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon, fenil care poate fi substituit cu „hidroxi,
 alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi,
- 60 formil sau

una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi substituie cu alchil C1-C4 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf” sau

o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, care poate fi substituită

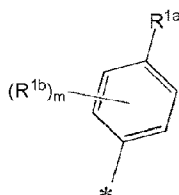
5 "halogen,

alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi sau

amino care poate fi substituit cu alchil C1-C4 (carbonil)",

și conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf.

10 [4] Tot mai preferat este un compus reprezentat prin formula (I) sau o sare a acestuia pentru utilizare în prevenirea sau tratarea tumorii maligne, în care A este



în care R^{1a} este

15 alchil C1-C6 care este substituit cu "alcoxi C1-C6 sau alchil C1-C6, în care hidrogenul conținut în alcoxi C1-C6 poate fi substituit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu",

alchenil C2-C6,

alchinil C2-C6 sau

20 o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf;

R^{1b} este halogen;

m este un număr întreg, 0 sau 1;

R² este

25 alchil C3-C8 ramificat care poate fi substituit cu "halogen sau cicloalchil C3-C7", cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "alchil C1-C4 sau cicloalchil C3-C5" sau

cicloalchil cu punte C4-C12; și

X este

N sau

30 CR³, în care R³ este

hidrogen,

halogen,

alchil C1-C4,

alcoxi C1-C4 care poate fi substituit cu

"halogen,

35 alcoxi C1-C4,

cicloalchil C3-C7 sau

una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf",

alchil C1-C4,

40 alchenil C2-C4,

alchinil C2-C6 care poate fi substituit cu

„hidroxi,

alcoxi C1-C4,

amino care poate fi substituit cu R⁴, în care R⁴ este alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 alchil C1-C4 sau

45 carbamoil care poate fi substituit cu cicloalchil C3-C5,

trialchilsililoxi C1-C6,

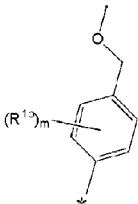
cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "hidroxi sau oxo",

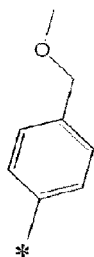
fenil care poate fi substituit cu R⁵, în care R⁵ este halogen,

50 "una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi substituie cu R⁶ și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf", în care R⁶ este hidroxi, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau oxo,

"una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau biciclice cu 4 până la 10 membri care pot fi substituie cu R⁷ și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf", în care R⁷ este halogen, ciano, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau amino

55 sau

- oxi heterociclic nesaturat, care poate fi substituit cu halogen, in care ciclul heterociclic nesaturat este un ciclu heterociclic nesaturat monociclic cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf”,
 cu condiția ca poziția legăturii triple a alchinilului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon
 5 legat la scheletul 7H-pirol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon, fenil care poate fi substituit cu
 „hidroxi,
 alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi sau
 formil ” sau
 10 o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf.
 [5] Încă mai preferat este un compus reprezentat prin formula (I) sau o sare a acestuia pentru utilizarea in prevenirea sau tratarea tumorii maligne, in care
 A este
 15
- 
- in care R^{1b} este halogen;
 m este un număr întreg, 0 sau 1;
 R^2 este
 20 alchil C3-C6 ramificat care poate fi substituit cu halogen sau
 cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "alchil C1-C4 sau cicloalchil C3-C5";
 X este CR^3 , in care R^3 este
 hidrogen,
 halogen,
 25 alcoxi C1-C4 care poate fi substituit cu
 "alcoxi C1-C4,
 cicloalchil C3-C7 sau
 una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, conținând un
 atom de oxigen",
 30 alchil C1-C4,
 alchenil C2-C4,
 alchinil C2-C6 care poate fi substituit cu
 „hidroxi,
 amino care poate fi substituit cu R^4 , in care R^4 este alchil C1-C4 sau alcoxi C1-C4 alchil C1-C4,
 35 cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu hidroxi,
 fenil care poate fi substituit cu R^5 , in care R^5 este halogen,
 "una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi
 substituite cu R^6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen
 și sulf", în care R^6 este hidroxi, alchil C1-C4 sau oxo sau
 40 una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau biciclice cu 4 până la 10
 membri care pot fi substituite cu R^7 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați
 dintre azot, oxigen și sulf, în care R^7 este halogen, ciano, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau amino",
 cu condiția ca poziția legăturii triple a alchinilului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon
 legat la scheletul 7H-pirol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon,
 45 fenil care poate fi substituit cu
 "hidroxi sau
 alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi" sau
 o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri care conține 1 sau 2 atomi de
 azot.
 50 [6] Încă mai preferat este un compus reprezentat prin formula (I) sau o sare a acestuia pentru
 utilizare in prevenirea sau tratarea tumorii maligne, in care
 A este



R² este

cicloalchil C3-C5 care poate fi substituit cu un alchil C1-C4; și
X este CR³, în care R³ este

- 5 alcoxi C1-C4 care poate fi substituit cu "una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, conținând un atom de oxigen" sau alchilul C2-C6 care poate fi substituit cu

„hidroxi,

amino care poate fi substituit cu R⁴, în care R⁴ este metil sau metoxietil,

- 10 cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu hidroxi,

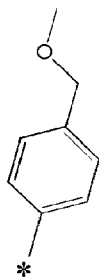
"una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi substituite cu R⁶ și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf", în care R⁶ este hidroxi sau metil sau

- 15 una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau biciclice cu 4 până la 10 membri care pot fi substituite cu R⁷ și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf, în care R⁷ este alchil sau amino C1-C4",

cu condiția ca poziția legăturii triple a alchilului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon legat la scheletul 7H-pirolo[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon.

O altă realizare preferată a prezentei invenții este descrisă mai jos.

- 20 Preferat este un compus reprezentat prin formula (I) sau o sare a acestuia pentru utilizare în prevenirea sau tratamentul tumorii maligne, în care A este



- 25 R² este

alchil C3-C10 care poate fi substituit cu "halogen, cicloalchil C3-C7 sau cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf",

- 30 cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "alchil C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau halogenoalchil C1-C6" sau

cicloalchil cu punte C4-C12; și

X este

N sau

CR³, în care R³ este

- 35 hidrogen,

halogen,

ciano,

alchil C1-C4,

alcoxi C1-C6 care poate fi substituit cu

- 40 "halogen,

alcoxi C1-C6,

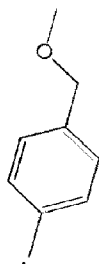
cicloalchil C3-C7 sau

una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi substituite cu oxo și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf",

- 45

- alchilio C1-C4,
cicloalchil C3-C5,
alchenil C2-C4 care poate fi substituit cu "hidroxi"
alchinil C2-C6 care poate fi substituit cu
- 5 „hidroxi,
alcoxi C1-C4,
amino care poate fi substituit cu R^4 , în care R^4 este alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 alchil C1-C4 sau
carbamoil care poate fi substituit cu cicloalchil C3-C5,
trialchilsililoxi C1-C6,
- 10 cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "hidroxi sau oxo",
fenil care poate fi substituit cu R^5 , în care R^5 este halogen, metilamino care poate fi substituit cu
una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice cu 4 până la 6 membri, conținând 1
până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf sau alcoxi C1-C4,
una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi
- 15 substituite cu R^6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen
și sulf, în care R^6 este hidroxi, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau oxo,
una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau biciclice cu 4 până la 10
membri care pot fi substituite cu R^7 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați
dintre azot, oxigen și sulf, în care R^7 este halogen, ciano, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau amino
- 20 sau
oxi heterociclic nesaturat, care poate fi substituit cu halogen, în care ciclul heterociclic nesaturat
este un ciclu heterociclic nesaturat monociclic cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3
heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf",
cu condiția ca poziția legăturii triple a alchinilului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon
- 25 legat la scheletul 7H-pirol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon,
fenil care poate fi substituit cu
„hidroxi,
alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi,
formil sau
- 30 una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi
substituite cu alchil C1-C4 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre
azot, oxigen și sulf sau
o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, care poate fi substituită cu
"halogen,
- 35 alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi sau
amino care poate fi substituit cu alchil C1-C4 (carbonil)",
și conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf.

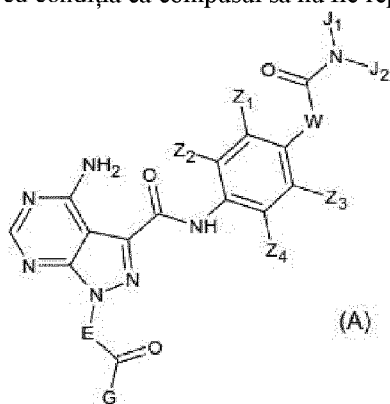
Mai preferat este un compus reprezentat prin formula (I) sau o sare a acestuia pentru
utilizare în prevenirea sau tratamentul tumorii maligne, în care A este



- 40 R^2 este
alchil C3-C8 ramificat care poate fi substituit cu "halogen sau cicloalchil C3-C7",
cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "alchil C1-C4 sau cicloalchil C3-C5" sau
cicloalchil cu punte C4-C12; și
- 45 X este
N sau
 CR^3 , în care R^3 este
hidrogen,
halogen,
- 50 alchil C1-C4,
alcoxi C1-C4 care poate fi substituit cu
"halogen,
alcoxi C1-C4,

- cicloalchil C3-C7 sau
 una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf”,
 alchil C1-C4,
 5 alchenil C2-C4,
 alchinil C2-C6 care poate fi substituit cu
 „hidroxi,
 alcoxi C1-C4,
 amino care poate fi substituit cu R^4 , în care R^4 este alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 alchil C1-C4 sau
 10 carbamoi care poate fi substituit cu cicloalchil C3-C5,
 trialkilsililoxi C1-C6,
 cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "hidroxi sau oxo",
 fenil care poate fi substituit cu R^5 , în care R^5 este halogen,
 "una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi
 15 substituite cu R^6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf", în care R^6 este hidroxi, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau oxo,
 "una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau biciclice cu 4 până la 10 membri care pot fi substituite cu R^7 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf", în care R^7 este halogen, ciano, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau amino
 20 sau
 oxi heterociclic nesaturat, care poate fi substituit cu halogen, în care ciclul heterociclic nesaturat este un ciclu heterociclic nesaturat monociclic cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf",
 cu condiția ca poziția legăturii triple a alchilului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon
 25 legat la scheletul 7H-pirol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon,
 fenil care poate fi substituit cu
 „hidroxi,
 alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi sau
 formil " sau
 30 o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf.
 O altă realizare preferată a prezentei invenții este descrisă mai jos.
 [1] Preferat este un compus reprezentat prin Formula (I') sau o sare a acestuia, în care
 cand A este A1,
 35 R^1 este
 halogen,
 ciano,
 nitro,
 alchil C1-C6 substituit sau nesubstituit,
 40 alcoxi C1-C6 substituit sau nesubstituit,
 alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit,
 alchinil C2-C6 substituit sau nesubstituit,
 amino substituit sau nesubstituit sau
 o grupare heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică, substituită sau nesubstituită cu 4
 45 până la 10 membri, care conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf;
 Y este N sau CH;
 n este un număr întreg, 1 sau 2;
 R^2 este
 50 alchil C3-C10 substituit sau nesubstituit,
 cicloalchil C3-C4 substituit sau nesubstituit,
 cicloalchil cu punte C4-C12 substituit sau nesubstituit,
 alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit sau
 cicloalchenil C3-C4 substituit sau nesubstituit, cu condiția ca atunci când fiecare grupare
 55 reprezentată de R^2 are un substituent, substituentul nu trebuie să fie o grupare heterociclică saturată substituită sau nesubstituită care să poată avea cel puțin un heteroatom identic sau diferit ales dintre oxigen și sulf și are cel puțin un atom de azot; și
 X este
 N sau
 60 CR^3 , în care R^3 este
 hidrogen,

- halogen,
 ciano,
 alchil C1-C6 substituit sau nesubstituit,
 alcoxi C1-C6 substituit sau nesubstituit,
 5 alchil C1-C6 substituit sau nesubstituit,
 cicloalchil C3-C7 substituit sau nesubstituit,
 alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit,
 alchinil C2-C6 substituit sau nesubstituit, cu condiția ca poziția legăturii triple a alchinilului C2-C6
 să fie dispusă între atomul de carbon legat la scheletul 7H-pirololo[2,3-d]pirimidină și un atom de
 10 carbon adiacent acestui atom de carbon,
 sau hidrocarbură aromatică C6-C14 substituită sau nesubstituită sau
 o grupare heterociclică nesaturată monociclică, substituită sau nesubstituită, cu 4 până la 10
 membri care conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și
 sulf; și
 15 cand A este A2,
 R¹ este alcoxi C1-C6 substituit sau nesubstituit;
 Y este CH;
 n este un număr întreg, 0 sau 1;
 R² este cicloalchil C3-C7 substituit sau nesubstituit; și
 20 X este N,
 cu condiția ca compusul să nu fie reprezentat prin următoarea formulă (A):



- in care E reprezintă o grupare heterociclică saturată care conține azot, cu 4 până la 10 membri,
 25 opțional substituită;
 G reprezintă -C(R₄) = C(R₅)(R₆);
 Z₁, Z₂, Z₃ și Z₄ sunt atomi de hidrogen sau cel puțin trei dintre Z₁, Z₂, Z₃ și Z₄ sunt atomi de
 hidrogen și restul de Z este un atom de halogen, o grupare ciano, o grupare alchenil C2-C6, o
 grupare alcoxi C1-C6 opțional substituită, o grupare alchil C1-C6 opțional substituită, o grupă
 30 amino opțional substituită sau o grupare heterociclică nesaturată cu 4 până la 10 membri;
 W reprezintă -CH₂-, un atom de oxigen sau -NH-;
 J₁ și J₂ sunt identici sau diferiți unul față de celălalt și reprezintă fiecare un atom de hidrogen, o
 grupare alcoxi C1-C6 opțional substituită, o grupare alchil C1-C6 opțional substituită sau o
 grupare hidrocarbonată aromatică C6-C14 opțional substituită sau J₁ și J₂ formează, opțional,
 35 împreună cu atomul de azot legat de aceștia, o grupare heterociclică saturată conținând azot, cu 4
 până la 8 membri opțional substituită; și
 R₄, R₅ și R₆ sunt identici sau diferiți unul față de celălalt și reprezintă fiecare un atom de hidrogen
 sau o grupare alchil C1-C6 opțional substituită.
 [1-2] Mai preferat este un compus reprezentat prin Formula (I') sau o sare a acestuia, in care
 40 cand A este A1,
 R¹ este
 halogen,
 ciano,
 nitro,
 45 alchil C1-C6 care poate fi substituit cu "hidroxi, alcoxi C1-C6 in care hidrogenul conținut în alcoxi
 poate fi substituit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu, alchiltio C1-C6 sau hidrocarbură aromatică
 C6-C14",
 alcoxi C1-C6 care poate fi substituit cu halogen,

- alchenil C2-C6,
alchinil C2-C6,
amino care poate fi substituit cu "una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri, care conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf sau cu o hidrocarbură aromatică C6-C14" sau o grupare heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf;
Y este N sau CH;
n este un număr întreg, 1 sau 2;
- 10 R² este
alchil C3-C10 care poate fi substituit cu "halogen, alcoxi C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf",
cicloalchil C3-C4 care poate fi substituit cu "halogen,
15 alchil C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau halogenoalchil C1-C6",
cicloalchil cu punte C4-C12,
alchenil C2-C6 care poate fi substituit cu halogen sau
cicloalchenil C3-C4; și
X este N sau
- 20 CR³, în care R³ este
hidrogen,
halogen,
ciano,
alchil C1-C6 care poate fi substituit cu hidroxi sau oxo,
25 alcoxi C1-C6 care poate fi substituit cu
"halogen,
alcoxi C1-C6,
cicloalchil C3-C7 sau
una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi
30 substituite cu oxo și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf",
alchil C1-C6,
cicloalchil C3-C7,
alchenil C2-C6 care poate fi substituit cu "hidroxi"
35 alchinil C2-C6 care poate fi substituit cu
„hidroxi,
alcoxi C1-C6,
amino care poate fi substituit cu R⁴, în care R⁴ este alchil C1-C6, alcoxi C1-C4 alchil C1-C6 sau
carbamoil care poate fi substituit cu cicloalchil C3-C7,
40 alchilsiloxi C1-C6,
cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "hidroxi sau oxo",
hidrocarbură aromatică C6-C14 care poate fi substituită cu R⁵, în care R⁵ este halogen, alchilamino
C1-C4 care poate fi substituit cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice cu
4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot,
45 oxigen și sulf sau alcoxi C1-C6,
una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi
substituite cu R⁶ și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen
și sulf, în care R⁶ este hidroxi, alchil C1-C6, alcoxi C1-C6 sau oxo,
una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10
50 membri care pot fi substituite cu R⁷ și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați
dintre azot, oxigen și sulf, în care R⁷ este halogen, ciano, alchil C1-C6, alcoxi C1-C6 sau amino
sau
oxi heterociclic nesaturat care poate fi substituit cu halogen, în care ciclul heterociclic nesaturat
este un ciclu heterociclic nesaturat monociclic sau policiclic cu 4 până la 10 membri, conținând 1
55 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf",
cu condiția ca poziția legăturii triple a alchinilului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon
legat la scheletul 7H-pirolo[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon,
hidrocarbură aromatică C6-C14 care poate fi substituită cu
„hidroxi,
60 alchil C1-C6 care poate fi substituit cu hidroxi,
formil sau

una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi substituie cu alchil C1-C6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf” sau

- 5 o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, care poate fi substituită cu "halogen,

alchil C1-C6 care poate fi substituit cu hidroxi sau

amino care poate fi substituit cu alchil C1-C6 (carbonil)",

și conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf; și

cand A este A2,

- 10 R¹ este alcoxi C1-C6 substituit sau nesubstituit;

Y este CH;

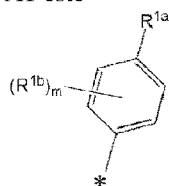
n este un număr întreg, 0 sau 1;

R² este cicloalchil C3-C7 substituit sau nesubstituit; și

X este N.

- 15 [2] Este chiar mai preferat un compus reprezentat prin formula (I') sau o sare a acestuia, in care cand A este A1,

A1 este



in care R^{1a} este

- 20 alchil C1-C6 care poate fi substituit cu "alcoxi C1-C6 sau alchil C1-C6, in care hidrogenul conținut în alcoxi C1-C6 poate fi substituit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu",

alchenil C2-C6,

alchinil C2-C6, amino care poate fi substituit cu "una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi

- 25 identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf sau cu o hidrocarbură aromatică C6-C14,, sau

o grupare heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf;

R^{1b} este halogen, alchil C1-C6 sau alcoxi C1-C6;

- 30 m este un număr întreg, 0 sau 1;

R² este

alchil C3-C10 care poate fi substituit cu "halogen, cicloalchil C3-C7 sau cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf",

- 35 cicloalchil C3-C4 care poate fi substituit cu "alchil C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau halogenoalchil C1-C6",

cicloalchil cu punte C4-C12 sau

cicloalchenil C3-C4; și

X este

- 40 N sau

CR³, in care R³ este

hidrogen,

halogen,

ciano,

- 45 alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi sau oxo,

alcoxi C1-C6 care poate fi substituit cu

"halogen,

alcoxi C1-C6,

cicloalchil C3-C7 sau

- 50 una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi substituie cu oxo și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf",

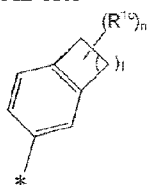
alchil C1-C4,

cicloalchil C3-C5,

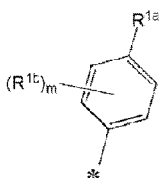
- 55 alchenil C2-C6 care poate fi substituit cu "hidroxi"

alchinil C2-C6 care poate fi substituit cu

- „hidroxi,
alcoxi C1-C6,
amino care poate fi substituit cu R^4 , în care R^4 este alchil C1-C6, alcoxi C1-C4 alchil C1-C6 sau
carbamoil care poate fi substituit cu cicloalchil C3-C7,
5 alchilsiloxi C1-C6,
cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "hidroxi sau oxo",
hidrocarbură aromatică C6-C14 care poate fi substituită cu R^5 , în care R^5 este halogen, alchilamino
C1-C4 care poate fi substituit cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice cu
4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot,
10 oxigen și sulf sau alcoxi C1-C6,
una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi
substituie cu R^6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen
și sulf, în care R^6 este hidroxi, alchil C1-C6, alcoxi C1-C6 sau oxo,
una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10
15 membri care pot fi substituie cu R^7 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați
dintre azot, oxigen și sulf, în care R^7 este halogen, ciano, alchil C1-C6, alcoxi C1-C6 sau amino
sau
oxi heterociclic nesaturat care poate fi substituit cu halogen, în care ciclul heterociclic nesaturat
este un ciclu heterociclic nesaturat monociclic sau policiclic cu 4 până la 10 membri, conținând 1
20 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf",
cu condiția ca poziția legăturii triple a alchinelului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon
legat la scheletul 7H-pirol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon,
hidrocarbură aromatică C6-C14 care poate fi substituită cu
„hidroxi,
25 alchil C1-C6 care poate fi substituit cu hidroxi,
formil sau
una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi
substituie cu alchil C1-C6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre
azot, oxigen și sulf sau
30 o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, care poate fi substituită cu
"halogen,
alchil C1-C6 care poate fi substituit cu hidroxi sau
amino care poate fi substituit cu alchil C1-C6 (carbonil)",
și conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf; și
35 cand A este A2,
A2 este



- în care R^{1c} este alcoxi C1-C6; I este un număr întreg de la 1 la 3; și n este un număr întreg, 0 sau 1;
 R^2 este cicloalchil C3-C7; și
40 X este N.
[3] Încă mai preferat este un compus reprezentat prin formula (I') sau o sare a acestuia, în care
A este



- 45 în care R^{1a} este
alchil C1-C6 care poate fi substituit cu "alcoxi C1-C6 sau alchil C1-C6, în care hidrogenul
conținut în alcoxi C1-C6 poate fi substituit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu",
alchenil C2-C6,
alchinil C2-C6,

- amino care poate fi substituit cu "una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf sau cu o hidrocarbură aromatică C6-C10" sau
- o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf;
- 5 R^{1b} este halogen, alchil C1-C6 sau alcoxi C1-C6;
m este un număr întreg, 0 sau 1;
 R^2 este
- alchil C3-C10 care poate fi substituit cu "halogen, cicloalchil C3-C7 sau cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf",
- 10 cicloalchil C3-C4 care poate fi substituit cu "alchil C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau halogenoalchil C1-C6" sau
cicloalchil cu punte C4-C12; și
- 15 X este
N sau
 CR^3 , în care R^3 este
hidrogen,
halogen,
- 20 ciano,
alchil C1-C4,
alcoxi C1-C6 care poate fi substituit cu
"halogen,
alcoxi C1-C6,
- 25 cicloalchil C3-C7 sau
una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi substituie cu oxo și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf",
alchil C1-C4,
cicloalchil C3-C5,
- 30 alchenil C2-C4 care poate fi substituit cu "hidroxi"
alchinil C2-C6 care poate fi substituit cu
„hidroxi,
alcoxi C1-C4,
- 35 amino care poate fi substituit cu R^4 , în care R^4 este alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 alchil C1-C4 sau carbamoil care poate fi substituit cu cicloalchil C3-C5,
trialchilsililoxi C1-C6,
cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "hidroxi sau oxo",
fenil care poate fi substituit cu R^5 , în care R^5 este halogen, metilamino care poate fi substituit cu
- 40 una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf sau alcoxi C1-C4,
una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi substituie cu R^6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf, în care R^6 este hidroxi, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau oxo,
- 45 una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau biciclice cu 4 până la 10 membri care pot fi substituie cu R^7 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf, în care R^7 este halogen, ciano, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau amino sau
oxi heterociclic nesaturat, care poate fi substituit cu halogen, în care ciclul heterociclic nesaturat este un ciclu heterociclic nesaturat monociclic cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf",
cu condiția ca poziția legăturii triple a alchinilului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon legat la scheletul 7H-pirol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon, fenil care poate fi substituit cu
- 55 „hidroxi,
alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi,
formil sau
una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi substituie cu alchil C1-C4 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre
- 60 azot, oxigen și sulf" sau
o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, care poate fi substituie cu

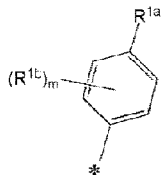
"halogen,

alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi sau

amino care poate fi substituit cu alchil C1-C4 (carbonil)",

și conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf.

- 5 [4] Încă mai preferat este un compus reprezentat prin formula (I') sau o sare a acestuia, în care A este



în care R^{1a} este

- 10 alchil C1-C6 care este substituit cu "alcoxi C1-C6 sau alchil C1-C6, în care hidrogenul conținut în alcoxi C1-C6 poate fi substituit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu",

alchenil C2-C6,

alchinil C2-C6 sau

- 15 o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf;

R^{1b} este halogen;

m este un număr întreg, 0 sau 1;

R² este

- 20 alchil C3-C8 ramificat care poate fi substituit cu "halogen sau cicloalchil C3-C7",
cicloalchil C3-C4 care poate fi substituit cu "alchil C1-C4 sau cicloalchil C3-C5" sau
cicloalchil cu punte C4-C12; și

X este

N sau

- 25 CR³, în care R³ este

hidrogen,

halogen,

alchil C1-C4,

alcoxi C1-C4 care poate fi substituit cu

- 30 "halogen,

alcoxi C1-C4,

cicloalchil C3-C7 sau

una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf",

- 35 alchiltio C1-C4,

alchenil C2-C4,

alchinil C2-C6 care poate fi substituit cu

„hidroxi,

alcoxi C1-C4,

- 40 amino care poate fi substituit cu R⁴, în care R⁴ este alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 alchil C1-C4 sau
carbamoil care poate fi substituit cu cicloalchil C3-C5,

trialchilsililoxi C1-C6,

cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "hidroxi sau oxo",

fenil care poate fi substituit cu R⁵, în care R⁵ este halogen,

- 45 "una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi
substituie cu R⁶ și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen
și sulf", în care R⁶ este hidroxi, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau oxo,

"una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau biciclice cu 4 până la 10
membri care pot fi substituie cu R⁷ și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați
dintre azot, oxigen și sulf", în care R⁷ este halogen, ciano, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau amino
sau

- 50 oxi heterociclic nesaturat, care poate fi substituit cu halogen, în care ciclul heterociclic nesaturat
este un ciclu heterociclic nesaturat monociclic cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3
heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf",

- 55 cu condiția ca poziția legăturii triple a alchinilului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon
legat la scheletul 7H-pirol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon,
fenil care poate fi substituit cu

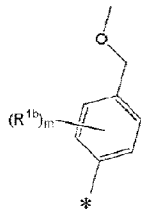
„hidroxi,

alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi sau

formil " sau

- 5 o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf.

[5] Încă mai preferat este un compus reprezentat prin formula (I') sau o sare a acestuia, în care A este



în care R^{1b} este halogen;

- 10 m este un număr întreg, 0 sau 1;

R^2 este

alchil C3-C6 ramificat care poate fi substituit cu halogen sau cicloalchil C3-C4 care poate fi substituit cu "alchil C1-C4 sau cicloalchil C3-C5";

X este CR^3 , în care R^3 este

- 15 hidrogen,

halogen,

alcoxi C1-C4 care poate fi substituit cu

"alcoxi C1-C4,

cicloalchil C3-C7 sau

- 20 una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, conținând un atom de oxigen",

alchil C1-C4,

alchenil C2-C4,

alchinil C2-C6 care poate fi substituit cu

- 25 „hidroxi,

amino care poate fi substituit cu R^4 , în care R^4 este alchil C1-C4 sau alcoxi C1-C4 alchil C1-C4,

cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu hidroxi,

fenil care poate fi substituit cu R^5 , în care R^5 este halogen,

- 30 "una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi substituite cu R^6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf", în care R^6 este hidroxi, alchil C1-C4 sau oxo sau

una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau biciclice cu 4 până la 10 membri care pot fi substituite cu R^7 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf, în care R^7 este halogen, ciano, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau amino",

- 35 cu condiția ca poziția legăturii triple a alchinilului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon legat la scheletul 7H-pirol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon, fenil care poate fi substituit cu

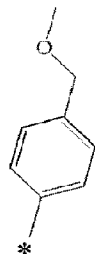
"hidroxi sau

alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi" sau

- 40 o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri care conține 1 sau 2 atomi de azot.

[6] Încă mai preferat este un compus reprezentat prin formula (I') sau o sare a acestuia, în care

A este



- 45 R^2 este

cicloalchil C3-C4 care poate fi substituit cu un alchil C1-C4; și

X este CR^3 , în care R^3 este

alcoxi C1-C4 care poate fi substituit cu "una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, conținând un atom de oxigen" sau alchil C2-C6 care poate fi substituit cu

„hidroxi,

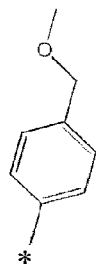
- 5 amino care poate fi substituit cu R^4 , în care R^4 este metil sau metoxietil, cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu hidroxi,

"una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi substituite cu R^6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf", în care R^6 este hidroxi sau metil sau

- 10 "una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau biciclice cu 4 până la 10 membri care pot fi substituite cu R^7 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf", în care R^7 este alchil sau amino C1-C4",
cu condiția ca poziția legăturii triple a alchilului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon legat la scheletul 7H-pirol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon.

- 15 O altă realizare preferată a prezentei invenții este descrisă mai jos.
de preferat este un compus reprezentat prin Formula (I') sau o sare a acestuia, în care

A este



- 20 R^2 este
alchil C3-C10 care poate fi substituit cu "halogen, cicloalchil C3-C7 sau cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf",
cicloalchil C3-C4 care poate fi substituit cu "alchil C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau halogenoalchil
25 C1-C6" sau
cicloalchil cu punte C4-C12; și

X este

N sau

- 30 CR^3 , în care R^3 este

hidrogen,

halogen,

ciano,

alchil C1-C4,

- 35 alcoxi C1-C6 care poate fi substituit cu

"halogen,

alcoxi C1-C6,

cicloalchil C3-C7 sau

una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi substituite cu oxo și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf",

- 40 alchiltio C1-C4,
cicloalchil C3-C5,

alchenil C2-C4 care poate fi substituit cu "hidroxi"

alchil C2-C6 care poate fi substituit cu

- 45 „hidroxi,

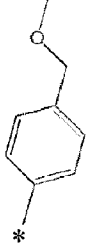
alcoxi C1-C4,

amino care poate fi substituit cu R^4 , în care R^4 este alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 alchil C1-C4 sau carbamoil care poate fi substituit cu cicloalchil C3-C5,

trialchilsililoxi C1-C6,

- 50 cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "hidroxi sau oxo",

fenil care poate fi substituit cu R^5 , în care R^5 este halogen, metilamino care poate fi substituit cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf sau alcoxi C1-C4,

- una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi substituie cu R^6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf, în care R^6 este hidroxi, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau oxo,
- 5 una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau biciclice cu 4 până la 10 membri care pot fi substituie cu R^7 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf, în care R^7 este halogen, ciano, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau amino sau
- 10 oxi heterociclic nesaturat, care poate fi substituit cu halogen, în care ciclul heterociclic nesaturat este un ciclu heterociclic nesaturat monociclic cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf",
- cu condiția ca poziția legăturii triple a alchilului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon legat la scheletul 7H-pirol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon, fenil care poate fi substituit cu
- 15 „hidroxi,
alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi,
formil sau
una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi substituie cu alchil C1-C4 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf sau
- 20 o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, care poate fi substituită cu "halogen,
alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi sau
amino care poate fi substituit cu alchil C1-C4 (carbonil)",
și conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf.
- 25 Mai preferat este un compus reprezentat prin formula (I') sau o sare a acestuia, în care
- A este
- 
- R^2 este
- 30 alchil C3-C8 ramificat care poate fi substituit cu "halogen sau cicloalchil C3-C7",
cicloalchil C3-C4 care poate fi substituit cu "alchil C1-C4 sau cicloalchil C3-C5" sau
cicloalchil cu punte C4-C12; și
- X este
- N sau
- 35 CR^3 , în care R^3 este
hidrogen,
halogen,
alchil C1-C4,
alcoxi C1-C4 care poate fi substituit cu
- 40 "halogen,
alcoxi C1-C4,
cicloalchil C3-C7 sau
una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf",
- 45 alchil C1-C4,
alchenil C2-C4,
alchil C2-C6 care poate fi substituit cu
„hidroxi,
alcoxi C1-C4,
- 50 amino care poate fi substituit cu R^4 , în care R^4 este alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 alchil C1-C4 sau
carbamil care poate fi substituit cu cicloalchil C3-C5,
trialchilsililoxi C1-C6,
cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "hidroxi sau oxo",

fenil care poate fi substituit cu R^5 , în care R^5 este halogen,

"una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi substituite cu R^6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf", în care R^6 este hidroxi, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau oxo,

5 "una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau biciclice cu 4 până la 10 membri care pot fi substituite cu R^7 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf", în care R^7 este halogen, ciano, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau amino sau

10 oxi heterociclic nesaturat, care poate fi substituit cu halogen, în care ciclul heterociclic nesaturat este un ciclu heterociclic nesaturat monociclic cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf",

cu condiția ca poziția legăturii triple a alchinelului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon legat la scheletul 7H-pirololo[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon, fenil care poate fi substituit cu

15 „hidroxi,

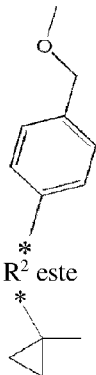
alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi sau formil " sau

o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf.

20 O altă realizare preferată a prezentei invenții este descrisă mai jos.

Sunt preferați compușii reprezentați prin Formule (I) și (I') sau săruri ale acestora, în

care
A este



25 R^2 este



X este CR^3 , în care R^3 este, de preferință, hidrogen,

30 halogen,

ciano,

alchil C1-C6 substituit sau nesubstituit,

alcoxi C1-C6 substituit sau nesubstituit,

alchil C1-C6 substituit sau nesubstituit,

35 cicloalchil C3-C7 substituit sau nesubstituit,

alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit,

alchinel C2-C6 substituit sau nesubstituit, cu condiția ca poziția legăturii triple a alchinelului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon legat la scheletul 7H-pirololo[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon,

40 sau hidrocarbură aromatică C6-C14 substituită sau nesubstituită sau o grupare heterociclică nesaturată monociclică, substituită sau nesubstituită, cu 4 până la 10 membri care conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf;

mai preferabil,

45 hidrogen,

halogen,

alcoxi C1-C6 substituit sau nesubstituit sau

alchinel C2-C6 substituit sau nesubstituit, cu condiția ca poziția legăturii triple a alchinelului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon legat la scheletul 7H-pirololo[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon;

50 chiar mai preferabil,

- hidrogen,
halogen,
metoxi substituit sau nesubstituit,
etoxi substituit sau nesubstituit,
5 etinil substituit sau nesubstituit sau
propinil substituit sau nesubstituit, cu condiția ca poziția legăturii triple să fie dispusă între atomul de carbon legat la scheletul 7H-pirol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon;
încă mai preferabil,
- 10 metoxi sau etoxi care pot fi substituiți cu
"alcoxi C1-C6,
cicloalchil C3-C7 sau
una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi
substituie cu oxo și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen
15 și sulf" sau
etinil sau propinil care pot fi substituiți cu
„hidroxi,
alcoxi C1-C6,
amino care poate fi substituit cu R⁴, în care
20 R⁴ este alchil C1-C6, alcoxi C1-C4 alchil C1-C6 sau carbamoil care poate fi substituit cu
cicloalchil C3-C7,
alchilsiloxi C1-C6,
cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu "hidroxi sau oxo",
Hidrocarbură aromatică C6-C14 care poate fi substituit cu R⁵, în care R⁵ este halogen,
25 alchilamino C1-C4 care poate fi substituit cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate
monociclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți
selectați dintre azot, oxigen și sulf sau alcoxi C1-C6,
una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi
substituie cu R⁶ și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen
30 și sulf, în care R⁶ este hidroxi, alchil C1-C6, alcoxi C1-C6 sau oxo,
una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10
membri care pot fi substituie cu R⁷ și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați
dintre azot, oxigen și sulf, în care R⁷ este halogen, ciano, alchil C1-C6, alcoxi C1-C6 sau amino
sau
35 oxi heterociclic nesaturat care poate fi substituit cu halogen, în care ciclul heterociclic nesaturat
este un ciclu heterociclic nesaturat monociclic sau policiclic cu 4 până la 10 membri, conținând 1
până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf",
cu condiția ca poziția triplei legături să fie dispusă între atomul de carbon legat la scheletul 7H-
pirol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon; și
40 în continuare, mai preferabil,
etinil sau propinil care pot fi substituiți cu
„hidroxi,
amino care poate fi substituit cu R⁴, în care R⁴ este alchil C1-C4 sau alcoxi C1-C4 alchil C1-C4,
cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu hidroxi,
45 fenil care poate fi substituit cu R⁵, în care R⁵ este halogen,
"una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi
substituie cu R⁶ și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen
și sulf", în care R⁶ este hidroxi, alchil C1-C4 sau oxo sau
"una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau biciclice cu 4 până la 10
50 membri care pot fi substituie cu R⁷ și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați
dintre azot, oxigen și sulf", în care R⁷ este halogen, ciano, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau amino",
cu condiția ca poziția legăturii triple să fie dispusă între atomul de carbon legat la scheletul 7H-
pirol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon.
- Exemplele specifice de compuși ai prezentei invenții includ, dar nu se limitează la,
55 compuși produși în Exemplele descrise mai târziu.
Exemplele preferate de compuși ai prezentei invenții sunt următoarele:
- (1) 4-amino-7-(terț-butil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
(2) 4-amino-7-(1-fluor-2-metilpropan-2-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-
60 carboxamidă;

- (3) 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (4) 4-amino-6-brom-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- 5 (5) 4-amino-6-clor-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (6) 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-vinil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (7) 4-amino-6-fluor-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- 10 (8) 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-carboxamidă;
- (9) 4-amino-6-(4-hidroxi-4-metilpent-1-in-1-il)-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- 15 (10) 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etnil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (11) 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-(pirolidin-1-il) prop-1-in-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (12)(R)-4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- 20 (13) 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)etnil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (14) 4-amino-6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- 25 (15) 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)etnil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (16) 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-((1-metil-1H-imidazol-5-il)etnil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (17) 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-(piridin-3-iletinil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- 30 (18) 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(prop-1-in-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (19) 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-(piperidin-1-il) prop-1-in-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- 35 (20) 4-amino-6-etoxi-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (21) 4-amino-6-((1-hidroxiciclopentil)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (22) 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-tiomorfolinoprop-1-in-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- 40 (23) 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il) prop-1-in-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (24) 4-amino-6-((6-aminopiridin-3-il)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- 45 (25) 4-amino-6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (26) 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-((1-metilpiperidin-4-il)etnil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (27) 4-amino-6-(3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- 50 (28) 4-amino-N-(3-fluor-4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etnil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă; și
- (29) 4-amino-N-(3-fluor-4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă.

55

Exemplele mai preferate ale compuşilor prezentei invenţii sunt următoarele:

- (8) 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- 60 (10) 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etnil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;

(12)(R)-4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă; și
 (13) 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)etnil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă.

5

Prezenta invenție furnizează, de asemenea, un inhibitor RET cuprinzând compusul sau o sare a acestuia din prezenta invenție, de exemplu, compusul sau o sare a acestuia conform oricăruia dintre [1] până la [6] de mai sus, ca ingredient activ.

10

Prezenta invenție furnizează, de asemenea, o compoziție farmaceutică cuprinzând compusul sau o sare a acestuia din prezenta invenție, de exemplu, compusul sau o sare a acestuia conform oricăruia dintre [1] până la [6] de mai sus.

Prezenta invenție furnizează, de asemenea, compusul sau o sare a acestuia din prezenta invenție, de exemplu, compusul sau o sare a acestuia conform oricăruia dintre [1] până la [6] de mai sus pentru utilizare ca inhibitor RET.

15

Prezenta invenție furnizează, de asemenea, un agent antitumoral cuprinzând compusul sau o sare a acestuia din prezenta invenție, de exemplu, compusul sau o sare a acestuia conform oricăruia dintre [1] până la [6] de mai sus.

20

Prezenta invenție furnizează, de asemenea, compusul sau o sare a acestuia din prezenta invenție, de exemplu, compusul sau o sare a acestuia conform oricăruia dintre [1] până la [6] de mai sus, pentru utilizare ca agent antitumoral.

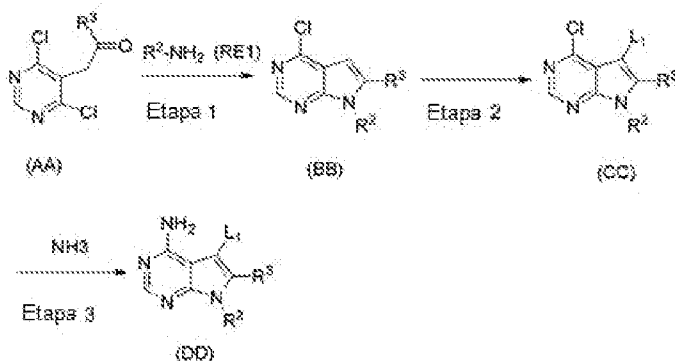
Prezenta invenție furnizează, de asemenea, compusul sau o sare a acestuia din prezenta invenție, de exemplu, compusul sau o sare a acestuia conform oricăruia dintre [1] până la [6] de mai sus, pentru utilizare în prevenirea sau tratarea unei tumori maligne cu activare sporită a RET.

25

În continuare, sunt descrise metodele de obținere a compușilor din prezenta invenție.

Compușii (I) și (I') din prezenta invenție pot fi obținuți, de exemplu, prin metodele de obținere de mai jos sau prin metodele descrise în Exemple. Cu toate acestea, metodele de obținere a compușilor (I) și (I') din prezenta invenție nu se limitează la aceste exemple de reacție.

Metoda de obținere 1



30

în care L_1 este o grupare fugace, iar R^2 și R^3 sunt definiți așa cum sunt definiți mai sus.

Etapa 1

Această etapă sintetizează un compus reprezentat prin Formula (BB) dintr-un compus reprezentat prin Formula (AA). Compusul reprezentat prin Formula (AA) poate fi obținut de la furnizori comerciali sau poate fi produs printr-o metodă cunoscută.

35

Etapa 1 este realizată folosind un compus amino reprezentat prin formula (RE1) sau o sare a acestuia într-o cantitate de 0,5 până la 5 moli, de preferință, 0,9 până la 1,5 moli, pe mol de compus reprezentat prin Formula (AA).

40

Dacă este necesar, se poate adăuga o bază în această etapă. Exemplele de baze includ baze anorganice, cum ar fi carbonatul acid de sodiu, carbonatul de sodiu, carbonatul de potasiu, carbonatul de cesiu, hidroxidul de cesiu, hidrura de sodiu și hidrura de potasiu; amine organice, cum ar fi trimetilamină, trietilamină, tripropilamină, diizopropiletilamină, N-metilmorfolină, piridină, 4-(N,N-dimetilamino)piridină, lutidină și colidină; și altele asemenea. Cantitatea de bază utilizată este, în general, de la 1 la 100 de moli, de preferință, de la 1 la 10 moli, pe mol de compus reprezentat prin Formula (AA). Compusul amino poate fi obținut de la furnizori comerciali sau poate fi produs printr-o metodă cunoscută. Mai mult, reacția poate fi promovată prin adăugarea unui acid în timpul reacției, dacă este necesar. Exemplele de acizi includ acidul formic, acidul acetic, acidul clorhidric, acidul fosforic și altele asemenea. Cantitatea de acid folosită este, în

45

general, de 1 până la 100 de moli, de preferință, de 1 la 20 de moli, per mol de compus reprezentat prin Formula (AA).

Solventul de reacție nu este limitat în mod deosebit și poate fi utilizat orice solvent care nu influențează negativ reacția. Exemplele de solvent includ alcooli (de exemplu, metanol și etanol), hidrocarburi (de exemplu, benzen, toluen și xilen), hidrocarburi halogenate (de exemplu, clorură de metilen, cloroform și 1,2-diclorețan), nitrili (de exemplu, acetonitril), eteri (de exemplu, 1,2-dimetoxietan și tetrahidrofuran), solvenți polari aprotici (de exemplu, N,N-dimetilformamidă, dimetilsulfoxid și hexametilfosforamidă), apă și amestecuri ale acestora.

Tempul de reacție variază în general între 0,1 și 100 ore, de preferință, 0,5 până la 24 ore. Temperatura de reacție variază în general între 0 și 120 °C, de preferință, 50 până la 120 °C.

Compusul astfel obținut reprezentat prin formula (BB) poate fi trecut în etapa următoare, după sau fără, izolare și purificare din amestecul de reacție prin metode de separare și purificare cunoscute, cum ar fi concentrarea, concentrarea in vid, cristalizarea, extracția din solvent, reprecipitarea și cromatografia.

Etapa 2

Această etapă sintetizează un compus reprezentat prin Formula (CC) din compusul reprezentat prin Formula (BB).

Etapa 2 este, în general, realizată folosind un reactiv de halogenare într-o cantitate de 1 până la 10 moli, de preferință, 1 până la 5 moli, pe mol de compus reprezentat prin Formula (BB).

Exemplele de reactivi de halogenare includ N-iodsuccinimida, N-bromsuccinimida, N-clorsuccinimida, iodul, bromul și altele asemenea. Solventul de reacție nu este limitat în mod deosebit și poate fi utilizat orice solvent care nu influențează negativ reacția. Exemplele de solvent includ toluen, benzen, tetrahidrofuran, 1,4-dioxan, dimetilformamidă, dimetilacetamidă, N-metilpirolidonă, dimetilsulfoxid și amestecuri ale acestora.

Exemplele de grupare fugace reprezentată de L_1 includ clor, brom, iod și altele asemenea.

Temperatura de reacție variază în general între -78 și 200 °C, de preferință, 0 până la 50 °C. Tempul de reacție variază în general între 5 minute și 6 zile, de preferință, 10 minute până la 3 zile.

Compusul astfel obținut, reprezentat prin formula (CC), poate fi trecut în etapa următoare, după sau fără izolare și purificare din amestecul de reacție prin metode de separare și purificare cunoscute, cum ar fi concentrarea, concentrarea in vid, cristalizarea, extracția din solvent, reprecipitarea și cromatografia.

Etapa 3

Această etapă conduce la un compus reprezentat prin formula (DD), prin reacția compusului reprezentat prin formula (CC) cu amoniac sau o sare a acestuia.

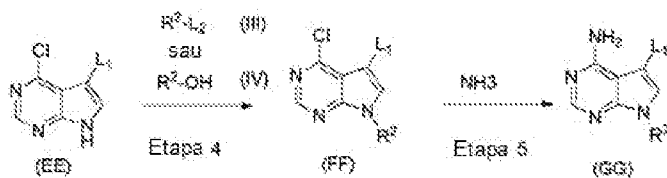
Cantitatea de amoniac sau o sare a acestuia utilizată în această etapă este, în general, o cantitate de la echimolară până la în exces, pentru un mol din compusul reprezentat prin Formula (CC).

Solventul de reacție nu este limitat în mod deosebit și poate fi utilizat orice solvent care nu influențează negativ reacția. Exemplele de solvent includ apă, metanol, etanol, izopropanol, alcool terț-butilic, tetrahidrofuran, 1,4-dioxan, dimetilformamidă, N-metilpirolidonă, 1,2-dimetoxietan, dimetilsulfoxid și amestecuri ale acestora.

Temperatura de reacție variază în general de la 0 la 200 °C, de preferință, de la temperatura camerei până la 150 °C. Tempul de reacție variază în general între 5 minute și 7 zile, de preferință, 30 minute până la 4 zile.

Compusul astfel obținut reprezentat prin formula (DD) poate fi trecut în etapa următoare, după sau fără izolare și purificare din amestecul de reacție prin mijloace de separare și purificare cunoscute, cum ar fi concentrarea, concentrarea in vid, cristalizarea, extracția din solvent, reprecipitarea și cromatografia.

Metoda de obținere 2



in care L_1 și L_2 sunt fiecare o grupare fugace și R^2 este definit ca mai sus.

Etapă 4

Această etapă conduce la un compus reprezentat prin formula (FF), folosind un compus reprezentat prin formula (EE) și un compus reprezentat prin formula (III) sau (IV). Compusul reprezentat prin formula (EE) poate fi obținut de la furnizori comerciali sau poate fi produs printr-o metodă cunoscută.

Cand compusul reprezentat prin formula (III) este utilizat ca reactiv de alchilare, compusul reprezentat prin formula (FF) poate fi obținut în prezența unei baze. În Formula (III), L_2 este o grupare fugace, cum ar fi clorul, bromul, iodul, ester al acidului metansulfonic sau ester al acidului p-toluenesulfonic. Compusul reprezentat prin Formula (III) poate fi obținut de la furnizori comerciali sau poate fi obținut printr-o metodă cunoscută. Cantitatea folosită de compus reprezentat prin Formula (III) este, în general, de la 1 la 10 moli, de preferință, de la 1 la 5 moli, pe mol de compus reprezentat prin Formula (EE).

Exemplele de baze includ baze anorganice, cum ar fi carbonatul acid de sodiu, carbonatul de sodiu, carbonatul de potasiu, carbonatul de cesiu, hidroxidul de cesiu, hidrura de sodiu și hidrura de potasiu; amine organice, cum ar fi trimetilamină, trietilamină, tripropilamină, diizopropiletilamină, N-metilmorfolină, piridină, 4-(N,N-dimetilamino)piridină, lutidină și colidină; și altele asemenea. Cantitatea de bază utilizată este, în general, de la 1 la 100 de moli, de preferință, de la 1 la 10 moli, pe mol de compus reprezentat prin formula (EE).

Solventul de reacție nu este limitat în mod deosebit și poate fi utilizat orice solvent care nu influențează negativ reacția. Exemplele de solvent includ N,N-dimetilformamidă, N,N-dimetilacetamidă, dimetilsulfoxid, tetrahidrofuran, 1,4-dioxan, N,N-metilpirolidin-2-onă, acetonitril și altele asemenea. Acești solvenți pot fi folosiți singuri sau în amestec.

Timpul de reacție variază în general între 0,1 și 100 ore, de preferință, 0,5 până la 24 ore. Temperatura de reacție este cuprinsă între 0 °C și temperatura de fierbere a solventului de reacție, de preferință, 0 până la 100 °C.

Cand compusul cu Formula (IV) este utilizat ca reactiv de alchilare, compusul reprezentat prin formula (FF) poate fi obținut printr-o reacție Mitsunobu. Această etapă poate fi în general realizată printr-o metodă cunoscută, de exemplu, metoda dezvăluită în Chemical Reviews, Vol. 109, pag. 2551 (2009). De exemplu, această etapă poate fi realizată în prezența unui reactiv Mitsunobu și a unui reactiv fosfină, într-un solvent care nu influențează în mod negativ reacția. Această etapă este, în general, realizată folosind compusul reprezentat prin Formula (IV) într-o cantitate de 1 până la 10 moli, de preferință, 1 până la 5 moli, per mol de compus reprezentat prin Formula (EE).

Exemplele de reactivi Mitsunobu includ azodicarboxilat de dietil, azodicarboxilat de diizopropil și altele asemenea. Cantitatea de reactiv Mitsunobu folosită este, în general, de la 1 până la 10 moli, de preferință, 1 la 5 moli, per mol de compus reprezentat prin Formula (EE).

Exemplele de reactivi fosfină includ trifenilfosfină și tributilfosfină. Cantitatea de reactiv fosfină folosită este, în general, de la 1 la 10 moli, de preferință, de la 1 la 5 moli, pe mol de compus reprezentat prin formula (EE).

Solventul de reacție nu este limitat în mod deosebit și poate fi utilizat orice solvent care nu influențează negativ reacția. Exemplele de solvent includ toluen, benzen, tetrahidrofuran, 1,4-dioxan, dimetilformamidă, dimetilacetamidă, N-metilpirolidinonă, dimetilsulfoxid și amestecuri ale acestora.

Temperatura de reacție variază în general între -78 și 200 °C, de preferință, 0 până la 50 °C. Timpul de reacție variază în general între 5 minute și 3 zile, de preferință, 10 minute până la 48 ore.

Compusul astfel obținut reprezentat prin formula (FF) poate fi trecut în etapa următoare, după sau fără izolare și purificare din amestecul de reacție prin metode de separare și purificare cunoscute, cum ar fi concentrarea, concentrarea in vid, cristalizarea, extracția din solvent, reprecipitarea și cromatografia.

Etapă 5

Această etapă conduce la un compus reprezentat prin formula (GG), prin reacția compusului reprezentat prin formula (FF) cu amoniac sau o sare a acestuia.

Cantitatea de amoniac sau dintr-o sare a acestuia utilizată în această etapă este, în general, o cantitate molară de la echimolară până la în exces pentru un mol din compusul reprezentat prin Formula (FF).

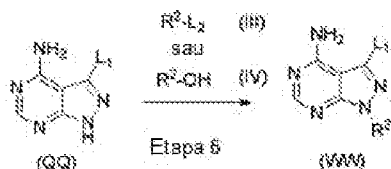
Solventul de reacție nu este limitat în mod deosebit și poate fi utilizat orice solvent care nu influențează negativ reacția. Exemplele de solvent includ apă, metanol, etanol, izopropanol,

alcool terț-butilic, tetrahidrofuran, 1,4-dioxan, dimetilformamidă, 1,2-dimetoxietan, N-metilpirolidonă, dimetilsulfoxid și amestecuri ale acestora.

Temperatura de reacție variază în general de la 0 la 200 °C, de preferință, de la temperatura camerei până la 150 °C. Timpul de reacție variază în general între 5 minute și 7 zile, de preferință, 30 minute până la 4 zile.

Compusul astfel obținut reprezentat prin formula (GG) poate fi trecut în etapa următoare, după sau fără izolare și purificare din amestecul de reacție prin metode de separare și purificare cunoscute, cum ar fi concentrarea, concentrarea in vid, cristalizarea, extracția din solvent, reprecipitarea și cromatografia.

Metoda de obținere 3



in care L_1 și L_2 sunt fiecare o grupare fugace și R^2 este definit ca mai sus.

Etapa 6

Această etapă conduce la un compus reprezentat prin formula (WW), folosind un compus reprezentat prin formula (QQ) și un compus reprezentat prin formula (III) sau (IV). Compusul reprezentat prin Formula (QQ) poate fi obținut de la furnizori comerciali sau poate fi obținut printr-o metodă cunoscută. Când compusul reprezentat prin Formula (III) este utilizat ca reactiv de alchilare, compusul reprezentat prin formula (WW) poate fi obținut în prezența unei baze. În Formula (III), L_2 este o grupare fugace, cum ar fi clorul, bromul, iodul, ester al acidului metansulfonic sau ester al acidului p-toluenesulfonic; și poate fi obținut de la furnizori comerciali sau poate fi obținut printr-o metodă cunoscută. Cantitatea folosită de compus reprezentat prin Formula (III) este, în general, de la 1 la 10 moli, de preferință, de la 1 la 5 moli, pe mol de compus reprezentat prin Formula (QQ).

Exemplele de baze includ baze anorganice, cum ar fi carbonatul acid de sodiu, carbonatul de sodiu, carbonatul de potasiu, carbonatul de cesiu, hidroxidul de cesiu, hidrura de sodiu și hidrura de potasiu; amine organice, cum ar fi trimetilamină, trietilamină, tripropilamină, diizopropiletilamină, N-metilmorfolină, piridină, 4-(N,N-dimetilamino)piridină, lutidină și colidină; și altele asemenea. Cantitatea de bază utilizată este, în general, de 1 până la 100 de moli, de preferință, de 2 până la 10 moli, per mol de compus reprezentat prin Formula (QQ). Exemplele de solvent de reacție includ N,N-dimetilformamidă, N,N-dimetilacetamidă, dimetilsulfoxid, tetrahidrofuran, 1,4-dioxan, N-metilpirolidin-2-onă, acetonitril și altele asemenea. Acești solvenți pot fi folosiți singuri sau în amestec.

Timpul de reacție variază în general între 0,1 și 100 ore, de preferință, 0,5 până la 24 ore. Temperatura de reacție este cuprinsă între 0 °C și temperatura de fierbere a solventului, de preferință, 0 până la 100 °C.

Când compusul cu Formula (IV) este utilizat ca reactiv de alchilare, compusul reprezentat prin formula (WW) poate fi obținut printr-o reacție Mitsunobu. Această etapă poate fi, în general, realizată printr-o metodă cunoscută, de exemplu, metoda dezvăluită în Chemical Reviews, vol. 109, pag. 2551 (2009). De exemplu, această etapă poate fi realizată în prezența unui reactiv Mitsunobu și a unui reactiv fosfină într-un solvent care nu influențează în mod negativ reacția. Această etapă este, în general, realizată utilizând compusul reprezentat prin formula (IV) într-o cantitate, în general, de 1 până la 10 moli, de preferință, 1 până la 5 moli, per mol de compus reprezentat prin Formula (QQ).

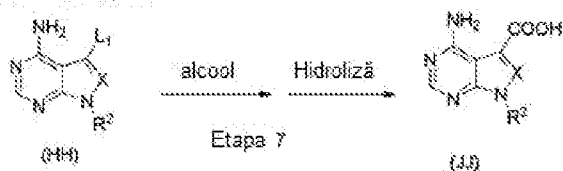
Exemplele de reactivi Mitsunobu includ azodicarboxilat de dietil, azodicarboxilat de diizopropil și altele asemenea. Cantitatea de reactiv Mitsunobu folosită este, în general, de la 1 până la 10 moli, de preferință, 1 la 5 moli, pe mol de compus reprezentat prin Formula (QQ). Exemplele de reactivi fosfină includ trifenilfosfină și tributilfosfină. Cantitatea de reactiv fosfină folosită este, în general, de la 1 la 10 moli, de preferință, de la 1 la 5 moli, pe mol de compus reprezentat prin formula (QQ).

Solventul de reacție nu este limitat în mod deosebit și poate fi utilizat orice solvent care nu influențează negativ reacția. Exemplele de solvent includ toluen, benzen, tetrahidrofuran, 1,4-dioxan, dimetilformamidă, dimetilacetamidă, N-metilpirolidinonă, dimetilsulfoxid și amestecuri ale acestora.

Temperatura de reacție variază, în general, între -78 și 200 °C, de preferință, 0 până la 50 °C. Timpul de reacție variază, în general, între 5 minute și 3 zile, de preferință, 10 minute până la 48 ore.

- 5 Compusul astfel obținut reprezentat prin formula (WW) poate fi trecut în etapa următoare, după sau fără izolare și purificare din amestecul de reacție prin metode de separare și purificare cunoscute, cum ar fi concentrarea, concentrarea in vid, cristalizarea, extracția din solvent, reprecipitarea și cromatografia.

Metoda de obținere 4



in care L_1 este o grupare fugace, iar R^2 și X sunt așa cum s-au definit mai sus.

10

Etapa 7

- Această etapă conduce la un compus reprezentat prin formula (JJ), prin reacția unui compus reprezentat prin formula (HH) în atmosferă de monoxid de carbon, în prezența unui alcool, folosind, de exemplu, un metal tranzițional și, opțional, o bază într-un solvent care nu influențează negativ reacția.

15

Compusul reprezentat prin Formula (HH) poate fi obținut prin etapele 1 până la 3, etapele 4 și 5 sau etapa 6 a metodei de producție din prezenta cerere.

În această etapă, presiunea monoxidului de carbon este, în general, de 1 atm până la 20 atm, de preferință, de 1 atm la 10 atm.

20

Cantitatea folosită de compus alcoolic este, în general, de 1 până la o cantitate molară în exces per mol de compus reprezentat prin formula (HH). Exemplele de compuși alcoolici includ metanol, etanol, propanol, alcool izopropilic, dietilaminoetanol, izobutanol, 4-(2-hidroxiethyl)morfolină, 3-morfolinopropanol, dietilaminopropanol și altele asemenea.

25

Exemplele de catalizatori de metale tranziționale utilizabile în această etapă includ catalizatori de paladiu (de exemplu, acetat de paladiu, diclorură de tris(benziliden acetone)dipaladiu, diclorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II), complex 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen-paladiu(II)-diclormetan etc.). Dacă este necesar, se adaugă un ligand (de exemplu, trifenilfosfină, xantfos, tri-terț-butilfosfină etc.). Cantitatea de catalizator de metal tranzițional variază în funcție de tipul de catalizator. De exemplu, cantitatea de catalizator de metale tranziționale folosită este, în general, de 0,0001 la 1 mol, de preferință, 0,001 până la 0,5 moli, pe mol de compus reprezentat prin formula (HH). Cantitatea de ligand utilizat este, în general, de 0,000 până la 4 moli, de preferință, 0,01 până la 2 moli, pe mol de compus reprezentat prin Formula (HH).

30

- Mai mult, se poate adăuga o bază în timpul reacției de mai sus, dacă este necesar. Exemplele de baze includ baze organice, cum ar fi trietilamină, diizopropiletilamină, piridină, lutidină, colidină, 4-dimetilaminopiridină, N-metilmorfolină, tert-butarat de potasiu, tert-butarat de sodiu, metoxid de sodiu, etoxid de sodiu, hexametildisilazidă de litiu, hexametildisilazidă de sodiu, hexametildisilazidă de potasiu și butillitiu; și baze anorganice, cum ar fi carbonatul acid de sodiu, carbonatul de sodiu, carbonatul de potasiu, carbonatul de cesiu, hidroxidul de sodiu și hidrura de sodiu. Cantitatea de bază utilizată este, în general, de 0,1 până la 50 de moli, de preferință, de 1 la 20 de moli, per mol de compus reprezentat prin Formula (HH).

40

Solventul de reacție nu este limitat în mod deosebit și poate fi utilizat orice solvent care nu influențează negativ reacția. Exemplele de solvent includ hidrocarburi (de exemplu, benzen, toluen și xilen), nitrili (de exemplu, acetonitril), eteri (de exemplu, 1,2-dimetoxietan, tetrahidrofuran și 1,4-dioxan), alcooli (de exemplu, metanol și etanol), solvenți polari aprotici (de exemplu, dimetilformamidă, dimetilacetamidă, N-metilpirolidinona, dimetilsulfoxid și hexametilfosforamidă), apă și amestecuri ale acestora. Timpul de reacție variază, în general, între 0,1 și 100 ore, de preferință, 0,5 până la 24 ore. Temperatura de reacție este, în general, de 0 °C la 200 °C, de preferință, de la 0 la 150 °C.

45

- O formă de ester corespunzătoare alcoolului utilizat sau un amestec de formă de ester și un compus acid carboxilic (JJ) poate fi supusă unei reacții de hidroliză pentru a transforma forma de ester sau amestecul într-un compus reprezentat prin formula (JJ). Hidroliza se efectuează folosind o bază. Exemplele de baze includ baze organice, cum ar fi dietilamina, diizopropilamina, tert-butarat de potasiu, tert-butarat de sodiu, metoxidul de sodiu, etoxidul de sodiu,

50

hexametildisilazida de litiu, hexametildisilazida de sodiu, hexametildisilazida de potasiu și butilitiu; și baze anorganice, cum ar fi carbonatul acid de sodiu, carbonatul de sodiu, carbonatul de potasiu, carbonatul de cesiu, hidroxidul de sodiu, hidroxidul de potasiu, hidroxidul de litiu și hidroxidul de calciu.

- 5 Solventul de reacție nu este limitat în mod deosebit și poate fi utilizat orice solvent care nu influențează negativ reacția. Exemplele de solvent includ hidrocarburi (de exemplu, benzen, toluen și xilen), nitrili (de exemplu, acetonitril), eteri (de exemplu, 1,2-dimetoxietan, tetrahidrofuran și 1,4-dioxan), alcooli (de exemplu, metanol și etanol), solvenți polari aprotici (de exemplu, dimetilformamidă, dimetilacetamidă, N-metilpirolidinona, dimetilsulfoxid și hexametilfosforamidă), apă și amestecuri ale acestora.

- 10 Timpul de reacție variază, în general, între 0,1 și 100 ore, de preferință, 0,5 până la 24 ore. Temperatura de reacție este cuprinsă între 0 °C și temperatura de fierbere a solventului, de preferință, 0 până la 150 °C.

- 15 Compusul astfel obținut reprezentat prin formula (JJ) poate fi trecut în etapa următoare, după sau fără izolare și purificare din amestecul de reacție prin metode de separare și purificare cunoscute, cum ar fi concentrarea, concentrarea in vid, cristalizarea, extracția din solvent, reprecipitarea și cromatografia.

Metoda de obținere 5



- 20 in care L_1 este o grupare fugace; E este ester, ciano sau echivalent de acid carboxilic, cum ar fi carboxamida; Z este halogen; și R^2 și R^3 sunt definiți așa cum au fost definiți mai sus.

Etapa 8

- 25 Această etapă conduce la un derivat ester sau derivat ciano reprezentat prin formula (KK), prin reacția compusului reprezentat prin formula (GG), în atmosferă de monoxid de carbon, în prezența unui alcool sau folosind un compus ciano, cum ar fi cianură de cupru sau cianură de zinc, folosind, de exemplu, un catalizator de metal tranzițional și, opțional, o bază, într-un solvent care nu influențează în mod negativ reacția.

- 30 Compusul reprezentat prin Formula (GG) poate fi obținut prin etapele 1 până la 3 sau etapele 4 și 5 ale metodei de producție din prezenta cerere.

- 35 La obținerea derivatului ester, presiunea monoxidului de carbon este, în general, de 1 atm până la 20 atm, de preferință, de 1 atm la 10 atm. Cantitatea de compus alcool utilizat ca agent de reacție este de 1 până la o cantitate molară în exces, de preferință, de 1 până la 200 de moli, per mol de compus reprezentat prin Formula (GG). Exemplele de compuși alcoolici includ metanol, etanol, propanol, alcool izopropilic, dietilaminoetanol, izobutanol, 4-(2-hidroxiethyl)morfolină, 3-morfolinopropanol, dietilaminopropanol și altele asemenea.

- 40 La obținerea derivatului ciano, exemplele de compus ciano utilizat ca agent de reacție includ cianură de cupru, cianură de zinc, tri-n-butilcianostaniu și altele asemenea. Cantitatea de compus ciano utilizat în calitate de agent este, în general, de la 1 la 100 de moli, de preferință, de la 1 la 10 moli, pe mol de compus reprezentat prin Formula (GG).

- 45 Exemplele de catalizatori de metale tranziționale utilizabili în această etapă, atât pentru producerea derivatului ester, cât și pentru producerea derivatului ciano includ catalizatori de paladiu (de exemplu, acetat de paladiu, tetrakis(trifenilfosfină)paladiu, tris(benzilidenacetonă)dipaladiu, diclorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II), complex diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen-paladiu(II)-diclormetan etc.). Dacă este necesar, se adaugă un ligand (de exemplu, trifenilfosfină, xantfos, tri-terț-butilfosfină etc.). Cantitatea de catalizator de metal tranzițional variază în funcție de tipul de catalizator. De exemplu, cantitatea de catalizator de metal tranzițional utilizat este, în general, de 0,0001 la 1 mol, de preferință, 0,001 până la 0,5 moli, pe mol de compus reprezentat prin Formula (GG). Cantitatea de ligand utilizat este, în general, de 50 0,000 până la 4 moli, de preferință, 0,01 până la 2 moli, pe mol de compus reprezentat prin Formula (GG).

- 55 Mai mult, se poate adăuga o bază în timpul reacției de mai sus, dacă este necesar. Exemplele de baze includ baze organice, cum ar fi trietilamină, diizopropiletilamină, piridină, lutidină, colidină, 4-dimetilaminopiridină, N-metilmorfolină, tert-butat de potasiu, tert-butat de sodiu, metoxid de sodiu, etoxid de sodiu, hexametildisilazidă de litiu, hexametildisilazidă de sodiu,

hexametildisilazidă de potasiu și butyllitui; și baze anorganice, cum ar fi carbonatul acid de sodiu, carbonatul de sodiu, carbonatul de potasiu, carbonatul de cesiu, hidroxidul de sodiu și hidrura de sodiu. Cantitatea de bază utilizată este, în general, de 0,1 până la 50 de moli, de preferință, de 1 la 20 de moli, per mol de compus reprezentat prin Formula (GG).

- 5 Solventul de reacție nu este limitat în mod deosebit și poate fi utilizat orice solvent care nu influențează negativ reacția. Exemplele de solvent includ hidrocarburi (de exemplu, benzen, toluen și xilen), nitrili (de exemplu, acetonitril), eteri (de exemplu, dimetoxietan, tetrahidrofuran și 1,4-dioxan), alcooli (de exemplu, metanol și etanol), aprotic solvenți polari (de exemplu, dimetilformamidă, dimetilacetamidă, N-metilpirolidinona, dimetilsulfoxid și
10 hexametilfosforamidă), apă și amestecuri ale acestora. Timpul de reacție variază, în general, între 0,1 și 100 ore, de preferință, 0,5 până la 24 ore. Temperatura de reacție este de 0 °C la 200 °C, de preferință, de la 0 la 150 °C. Compusul astfel obținut reprezentat prin formula (KK) poate fi trecut în etapa următoare, după sau fără izolare și purificare din amestecul de reacție prin mijloace de separare și purificare cunoscute, cum ar fi concentrarea, concentrarea în vid, cristalizarea, extracția
15 din solvent, reprecipitarea și cromatografia.

Etapa 9

Această etapă conduce la un compus halogenat (LL) prin tratarea compusului reprezentat prin formula (KK) cu un agent de halogenare.

- 20 Această etapă este, în general, realizată folosind un reactiv halogenat într-o cantitate, în general, de 1 până la 10 moli, de preferință, 1 până la 5 moli, pe mol de compus reprezentat prin Formula (KK).

- Exemplele de reactivi de halogenare includ bis(tetrafluorborat) de 1-clormetil-4-fluor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octan, N-iodsuccinimidă, N-bromsuccinimidă, N-clorsuccinimidă, iod, brom și altele asemenea. Solventul de reacție nu este limitat în mod deosebit și poate fi utilizat orice solvent care nu influențează negativ reacția. Exemplele de solvent includ diclormetan, cloroform, toluen, benzen, tetrahidrofuran, 1,4-dioxan, dimetilformamidă, dimetilacetamidă, N-metilpirolidinonă, dimetilsulfoxid și amestecuri ale acestora.

- Exemplele de halogen, reprezentat de Z, includ fluor, clor, brom, iod și altele asemenea.
30 Temperatura de reacție variază, în general, între -78 și 200 °C, de preferință, 0 până la 50 °C. Timpul de reacție variază, în general, între 5 minute și 6 zile, de preferință, 10 minute până la 3 zile.

- Compusul astfel obținut, reprezentat prin formula (LL), poate fi trecut în etapa următoare, după sau fără izolare și purificare din amestecul de reacție prin mijloace de separare și purificare cunoscute, cum ar fi concentrarea, concentrarea în vid, cristalizarea, extracția din
35 solvent, reprecipitarea și cromatografia.

Mai mult decât atât, E poate fi transformat într-un alt E, dacă este necesar, printr-o metodă cunoscută, cum ar fi hidroliza sau solvoliza. De exemplu, ciano poate fi transformat în carboxamidă prin hidroliză și ciano sau carboxamida se pot transforma în ester prin solvoliză.

40

Etapa 10

Această etapă conduce la un compus reprezentat prin formula (MM) prin supunerea compusului reprezentat prin formula (LL) la o reacție de cuplare cu un derivat borat, derivat de acid boric, derivat de staniu, derivat de acetilenă, sare de metal alcalin, sare de metal alcalino-pământos, alcoxid sau tioalcoxid care are R³ folosind, de exemplu, un metal tranzițional și, opțional, o bază într-un solvent care nu influențează negativ reacția.

- Cantitatea de derivat borat, derivat de acid boric, derivat de staniu, derivat de acetilenă, sare de metal alcalin, sare de metal alcalino-pământos, alcoxid sau tioalcoxid care are R³ utilizat este, în general, de la 1 la 100 de moli, de preferință, de la 1 la 20 de moli. Exemplele de catalizatori de metale tranziționale utilizabili în această etapă includ catalizatori de paladiu (de exemplu, acetat de paladiu, tetrakis(trifenilfosfin)paladiu, tris(benzilidenacetona)dipaladiu, diclorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II), complex diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen(II)-diclormetan etc.). Dacă este necesar este adăugat un ligand (de exemplu, trifenilfosfină, xantfos, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil, triclohexilfosfin, tri-tert-butilfosfină etc.). Exemplele de catalizatori de cupru includ iodură de cupru, bromură de cupru și clorură de cupru. Cantitatea de catalizator de metal tranzițional variază în funcție de tipul de catalizator. De exemplu, cantitatea de catalizator de metal tranzițional utilizat este, în general, de 0,0001 la 1 mol, de preferință, 0,001 până la 0,5 moli, pe mol de compus reprezentat prin Formula (LL). Catalizatorii de metale tranziționale pot fi folosiți în combinație,
50 după caz. Cantitatea de ligand utilizat este, în general, de 0,000 până la 4 moli, de preferință, 0,01 până la 2 moli, pe mol de compus reprezentat prin Formula (LL).
60

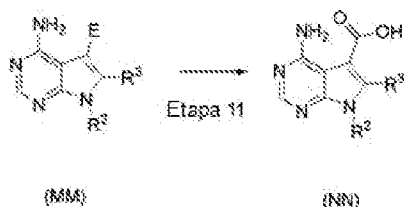
Mai mult, se poate adăuga o bază în timpul reacției de mai sus, dacă este necesar. Exemplele de baze includ baze organice, cum ar fi trietilamină, diizopropiletilamină, piridină, lutidină, colidină, 4-dimetilaminopiridină, N-metilmorfolină, tert-butarat de potasiu, tert-butarat de sodiu, metoxid de sodiu, etoxid de sodiu, hexametildisilazidă de litiu, hexametildisilazidă de sodiu, hexametildisilazidă de potasiu și butillitiu; și baze anorganice, cum ar fi carbonatul acid de sodiu, carbonatul de sodiu, carbonatul de potasiu, carbonatul de cesiu, fosfatul de potasiu, hidroxidul de sodiu și hidrura de sodiu. Cantitatea de bază utilizată este, în general, de 0,1 până la 50 de moli, de preferință, de 1 la 20 de moli, per mol de compus reprezentat prin Formula (LL).

Solventul de reacție nu este limitat în mod deosebit și poate fi utilizat orice solvent care nu influențează negativ reacția. Exemplele de solvent includ hidrocarburi (de exemplu, benzen, toluen și xilen), nitrili (de exemplu, acetonitril), eteri (de exemplu, dimetoxietan, tetrahidrofuran și 1,4-dioxan), alcooli (de exemplu, metanol, etanol și etilenă glicol), solvenți polari aprotici (de exemplu, dimetilformamidă, dimetilacetamidă, N-metilpirolidinona, dimetilsulfoxid și hexametilfosforamidă), apă și amestecuri ale acestora.

Timpul de reacție variază, în general, între 0,1 și 100 ore, de preferință, 0,5 până la 24 ore. Temperatura de reacție este cuprinsă între 0 °C și temperatura de fierbere a solventului, de preferință, 0 până la 160 °C.

Compusul astfel obținut, reprezentat prin formula (MM), poate fi trecut în etapa următoare, după sau fără izolare și purificare din amestecul de reacție prin mijloace de separare și purificare cunoscute, cum ar fi concentrarea, concentrarea in vid, cristalizarea, extracția din solvent, reprecipitarea și cromatografia.

Metoda de obținere 8



în care E, R² și R³ sunt definiți așa cum au fost definiți mai sus.

Etapa 11

Această etapă conduce la un compus acid carboxilic reprezentat prin formula (NN) prin hidrolizarea compusului reprezentat prin formula (MM).

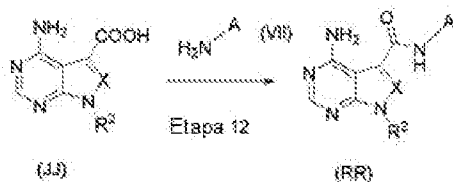
Hidroliza se efectuează folosind o bază sau un acid. Exemplele de baze includ baze organice, cum ar fi dietilamina, diizopropilamina, tert-butarat de potasiu, tert-butarat de sodiu, metoxidul de sodiu, etoxidul de sodiu, hexametildisilazida de litiu, hexametildisilazida de sodiu, hexametildisilazida de potasiu și butillitiu; și baze anorganice, cum ar fi carbonatul acid de sodiu, carbonatul de sodiu, carbonatul de potasiu, carbonatul de cesiu, hidroxidul de sodiu, hidroxidul de potasiu, hidroxidul de litiu și hidroxidul de calciu. Exemplele de acizi includ acid clorhidric, acid sulfuric, acid fosforic și altele asemenea.

Solventul de reacție nu este limitat în mod deosebit și poate fi utilizat orice solvent care nu influențează negativ reacția. Exemplele de solvent includ hidrocarburi (de exemplu, benzen, toluen și xilen), nitrili (de exemplu, acetonitril), eteri (de exemplu, dimetoxietan, tetrahidrofuran și 1,4-dioxan), alcooli (de exemplu, metanol, etanol și etilen- glicol), solvenți polari aprotici (de exemplu, dimetilformamidă, dimetilacetamidă, N-metilpirolidinona, dimetilsulfoxid și hexametilfosforamidă), apă și amestecuri ale acestora.

Timpul de reacție variază, în general, între 0,1 și 100 ore, de preferință, 0,5 până la 24 ore. Temperatura de reacție este cuprinsă între 0 °C și temperatura de fierbere a solventului, de preferință, 0 până la 160 °C.

Compusul astfel obținut, reprezentat prin formula (NN), poate fi trecut în etapa următoare, după sau fără izolare și purificare din amestecul de reacție prin mijloace de separare și purificare cunoscute, cum ar fi concentrarea, concentrarea in vid, cristalizarea, extracția din solvent, reprecipitarea și cromatografia.

Metoda de obținere 7

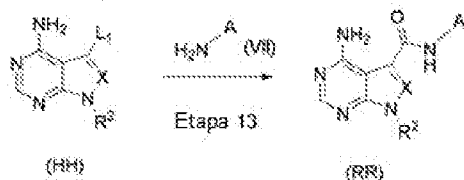


in care A, R² și X sunt definiți așa cum au fost definiți mai sus.

Etapa 12

- 5 Această etapă conduce la un compus reprezentat prin formula (RR), prin efectuarea unei reacții de amidare folosind compusul reprezentat prin formula (JJ) și un compus reprezentat prin formula (VII). Această etapă este realizată în prezența unui agent de condensare adecvat sau a unui agent de activare ca reactiv de amidare, folosind compusul cu Formula (VII) într-o cantitate de 0,5 până la 10 moli, de preferință, 1 până la 3 moli, per mol de compus reprezentat de Formula (JJ).
- 10 Solventul de reacție nu este limitat în mod deosebit și poate fi utilizat orice solvent care nu influențează negativ reacția. Exemplele de solvent includ izopropanol, alcool terț-butilic, toluen, benzen, clorură de metilen, cloroform, tetrahidrofur, 1,4-dioxan, dimetilformamidă, dimetilacetamidă, N-metilpirolidinonă, dimetilsulfoxid, acetonitril și amestecuri ale acestora.
- 15 Temperatura de reacție variază, în general, între -78 și 200 °C, de preferință, 0 până la 100 °C. Timpul de reacție variază, în general, între 5 minute și 7 zile, de preferință, 5 minute până la 3 zile, mai preferabil, 5 minute până la 10 ore.
- 20 Exemplele de agenți de condensare și agenți de activare includ difenilfosforil azidă, N, N'-diciohexilcarbodiimidă, sare de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfoniu, clorură de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfoliniu, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă, combinație de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimidă și 1-hidroxibenzotriazol, clorură de 2-clor-1,3-dimetilimidazolinium, hexafluorofosfat de (dimetilamino)-N,N-dimetil(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi) metaniminium, 1,1-carbonildiimidazol, imidă a acidului N-hidroxisuccinic și altele asemenea.
- 25 Mai mult, se poate adăuga o bază în timpul reacției de mai sus, dacă este necesar. Exemplele de baze includ baze organice, cum ar fi trietilamină, diizopropiletilamină, piridină, lutidină, colidină, 4-dimetilaminopiridină, tert-butat de potasiu, tert-butat de sodiu, metoxid de sodiu, etoxid de sodiu, hexametildisilazidă de litium, hexametildisilazidă de sodiu, hexametildisilazidă de potasiu, diazabicycloundecen, diazabicyclononen și butillitium; și baze anorganice, cum ar fi carbonatul acid de sodiu, carbonatul de sodiu, carbonatul de potasiu, carbonatul de cesiu, hidroxidul de sodiu și hidrura de sodiu. Cantitatea de bază adăugată este, în
- 30 general, de la 1 până la 100 de moli, de preferință, de la 1 la 10 moli, per mol de compus reprezentat prin Formula (JJ).
- După finalizarea reacției, se poate adăuga o bază, cum ar fi o soluție de hidroxid de sodiu, pentru a efectua un post-tratament.
- 35 Compusul astfel obținut, reprezentat prin formula (RR), poate fi izolat și purificat prin mijloace de separare și purificare cunoscute, cum ar fi concentrarea, concentrarea în vid, cristalizarea, extracția din solvent, reprecipitarea și cromatografia.

Metoda de obținere 8



in care L₁ este o grupare fugace, iar A, R² și X sunt definiți așa cum au fost definiți mai sus.

Etapa 13

- 40 Această etapă conduce la un compus reprezentat prin formula (RR), prin reacția compusului reprezentat prin formula (HH) în prezența compusului (VII) în atmosferă de monoxid de carbon folosind, de exemplu, un metal tranzițional și, opțional, o bază, într-un solvent care nu influențează negativ reacția.
- 45 În această etapă, presiunea monoxidului de carbon este, în general, de 1 atm până la 20 atm, de preferință, de 1 atm la 10 atm.

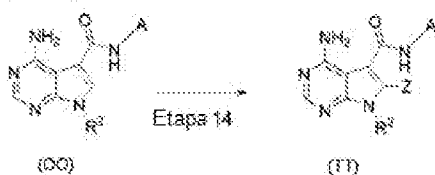
Exemplele de catalizatori de metale tranziționale utilizabili în această etapă includ catalizatori de paladiu (de exemplu, acetat de paladiu, tris(dibenzilidenacetona) dipaladiu, diclorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II), complex 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen-paladiu(II)-diclormetan etc.). Dacă este necesar, se adaugă un ligand (de exemplu, trifenilfosfină, xantfos, tri-terț-butilfosfină etc.). Cantitatea de catalizator de metal tranzițional variază în funcție de tipul de catalizator. De exemplu, cantitatea de catalizator de metale tranziționale folosită este, în general, de 0,0001 la 1 mol, de preferință, 0,001 până la 0,5 moli, pe mol de compus reprezentat prin formula (HH). Cantitatea de ligand utilizat este, în general, de 0,000 până la 4 moli, de preferință, 0,01 până la 2 moli, pe mol de compus reprezentat prin Formula (HH).

Mai mult, se poate adăuga o bază în timpul reacției de mai sus, dacă este necesar. Exemplele de baze includ baze organice, cum ar fi trietilamină, diizopropiletilamină, piridină, lutidină, colidină, 4-dimetilaminopiridină, N-metilmorfolină, tert-butirat de potasiu, tert-butirat de sodiu, metoxid de sodiu, etoxid de sodiu, hexametildisilazidă de litiu, hexametildisilazidă de sodiu, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-enă, hexametildisilazidă de potasiu și butyllitiu; și baze anorganice, cum ar fi carbonatul acid de sodiu, carbonatul de sodiu, carbonatul de potasiu, carbonatul de cesiu, hidroxidul de sodiu și hidrura de sodiu. Cantitatea de bază utilizată este, în general, de 0,1 până la 50 de moli, de preferință, de 1 la 20 de moli, per mol de compus reprezentat prin Formula (HH).

Solventul de reacție nu este limitat în mod deosebit și poate fi utilizat orice solvent care nu influențează negativ reacția. Exemplele de solvent includ hidrocarburi (de exemplu, benzen, toluen și xilen), nitrili (de exemplu, acetonitril), eteri (de exemplu, dimetoxietan, tetrahidrofuran și 1,4-dioxan), alcoolii (de exemplu, metanol și etanol), solvenți polari aprotici (de exemplu, dimetilformamidă, dimetilacetamidă, N-metilpirolidinonă, dimetilsulfoxid și hexametilfosforamidă), apă și amestecuri ale acestora. Timpul de reacție variază, în general, între 0,1 și 100 ore, de preferință, 0,5 până la 24 ore. Temperatura de reacție este cuprinsă între 0 °C și 250 °C, de preferință, 0 până la 200 °C.

Compusul astfel obținut, reprezentat prin formula (RR), poate fi izolat și purificat prin mijloace de separare și purificare cunoscute, cum ar fi concentrarea, concentrarea în vid, cristalizarea, extracția din solvent, reprecipitarea și cromatografia.

Metoda de obținere 9



în care A, Z și R² sunt definiți așa cum au fost definiți mai sus.

Această etapă conduce la un compus reprezentat prin Formula (TT) și se obține dintr-un compus reprezentat prin Formula (OO) folosind un reactiv halogenat adecvat.

Această etapă este, în general, realizată folosind un reactiv halogenat într-o cantitate, în general, de 1 până la 10 moli, de preferință, 1 până la 5 moli, per mol de compus reprezentat prin Formula (OO).

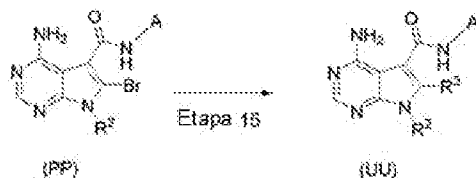
Exemplele de reactivi de halogenare includ bis(tetrafluorborat) de 1-clormetil-4-fluor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octan, N-iodsuccinimidă, N-bromsuccinimidă, N-clorsuccinimidă, iod, brom și altele asemenea. Solventul de reacție nu este limitat în mod deosebit și poate fi utilizat orice solvent care nu influențează negativ reacția. Exemplele de solvent includ hidrocarburi (de exemplu, benzen, toluen și xilen), nitrili (de exemplu, acetonitril), eteri (de exemplu, dimetoxietan, tetrahidrofuran și 1,4-dioxan), solvenți polari aprotici (de exemplu, dimetilformamidă, dimetilacetamidă, N-metilpirolidinonă, dimetilsulfoxid și hexametilfosforamidă), cloroform, diclormetan, tetraclorură de carbon și amestecuri ale acestora.

Exemplele de halogen reprezentat prin Z includ fluor, clor, brom, iod și altele asemenea.

Temperatura de reacție variază, în general, între -78 și 200 °C, de preferință, -10 până la 50 °C. Timpul de reacție variază, în general, între 5 minute și 6 zile, de preferință, 10 minute până la 3 zile.

Compusul astfel obținut, reprezentat prin formula (TT), poate fi izolat și purificat prin mijloace de separare și purificare cunoscute, cum ar fi concentrarea, concentrarea în vid, cristalizarea, extracția din solvent, reprecipitarea și cromatografia.

Metoda de obținere 10



în care A, R² și R³ sunt definiți așa cum au fost definiți mai sus.

Această etapă conduce la un compus reprezentat prin formula (UU), prin supunerea unui compus reprezentat prin formula (PP) la o reacție de cuplare cu un derivat borat, derivat de acid boric, derivat de staniu, derivat de acetilenă, sare de metal alcalin sau sare de metal alcalino-pământos care are R³ folosind, de exemplu, un metal tranzițional și, opțional, o bază, într-un solvent care nu influențează negativ reacția.

Cantitatea de derivat borat, derivat de acid boric, derivat de staniu, derivat de acetilenă, sare de metal alcalin, sare de metal alcalino-pământos, alcoxid sau tioalcoxid care are R³ utilizat este, în general, de la 1 la 100 de moli, de preferință, de la 1 la 20 de moli. Exemplele de catalizatori de metale tranziționale utilizabili în această etapă includ catalizatori de paladiu (de exemplu, acetat de paladiu, tetrakis(trifenilfosfin)paladiu, tris(benzilidenacetona)dipaladiu, diclorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II), complex diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen(II)-diclormetan etc.). Dacă este necesar, este adăugat un ligand (de exemplu, trifenilfosfină, xantfos, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil, triciclohexilfosfină, tri-tert-butilfosfină etc. Se poate utiliza un catalizator de cupru, după caz. Exemplele de catalizatori de cupru includ iodură de cupru, bromură de cupru și clorură de cupru. Cantitatea de catalizator de metal tranzițional variază în funcție de tipul de catalizator. De exemplu, cantitatea de catalizator de metal tranzițional utilizat este, în general, de 0,0001 la 1 mol, de preferință, 0,001 până la 0,5 moli, pe mol de compus reprezentat prin formula (PP). Se pot utiliza catalizatori de metale tranziționale sau se pot folosi în combinație, după caz. Cantitatea de ligand utilizat este, în general, de 0,000 până la 4 moli, de preferință, 0,01 până la 2 moli, pe mol de compus reprezentat prin Formula (PP).

Mai mult, dacă este necesar, se poate adăuga o bază în timpul reacției de mai sus. Exemplele de baze includ baze organice, cum ar fi trietilamină, diizopropiletilamină, diizopropilamină, piridină, lutidină, colidină, 4-dimetilaminopiridină, N-metilmorfolina, tert-butilat de potasiu, tert-butilat de sodiu, metoxid de sodiu, etoxid de sodiu, hexametildisilazidă de litiu, hexametildisilazidă de sodiu, hexametildisilazidă de potasiu și butyllitiu; și baze anorganice, cum ar fi carbonatul acid de sodiu, carbonatul de sodiu, carbonatul de potasiu, carbonatul de cesiu, fosfatul de potasiu, hidroxidul de sodiu și hidrura de sodiu. Cantitatea de bază utilizată este, în general, de 0,1 până la 50 de moli, de preferință, de 1 la 20 de moli, per mol de compus reprezentat prin formula (PP).

Solventul de reacție nu este limitat în mod deosebit și poate fi utilizat orice solvent care nu influențează negativ reacția. Exemplele de solvent includ hidrocarburi (de exemplu, benzen, toluen și xilen), nitrili (de exemplu, acetonitril), eteri (de exemplu, dimetoxietan, tetrahidrofuran și 1,4-dioxan), alcooli (de exemplu, metanol, etanol, etilenglicol și izopropanol), solvenți polari aprotici (de exemplu, dimetilformamidă, dimetilacetamidă, N-metilpirolidinonă, dimetilsulfoxid și hexametilfosforamidă), apă și amestecuri ale acestora.

Timpul de reacție este cuprins între 0,1 și 100 ore, de preferință, 0,5 până la 48 ore. Temperatura de reacție este cuprinsă între 0 °C și temperatura de fierbere a solventului, de preferință, 0 până la 160 °C.

Compusul astfel obținut, reprezentat prin formula (UU), poate fi trecut în etapa următoare, după sau fără izolare și purificare din amestecul de reacție prin mijloace de separare și purificare cunoscute, cum ar fi concentrarea, concentrarea in vid, cristalizarea, extracția din solvent, reprecipitarea și cromatografia.

Când compușii din prezenta invenție au izomeri, cum ar fi izomerii optici, stereoizomerii, regioizomerii și izomerii de rotație, amestecurile oricăroră dintre izomeri sunt incluse în scopul compușilor din prezenta invenție. De exemplu, când compușii din prezenta invenție au izomeri optici, izomerul optic separat dintr-un amestec racemic este, de asemenea, inclus în scopul compușilor din prezenta invenție. Fiecare dintre astfel de izomeri poate fi obținut ca un singur compus prin mijloace cunoscute de sinteză și separare (de exemplu, concentrare, extracție din solvent, cromatografie pe coloană, recristalizare etc.).

Compușii sau sărurile acestora din prezenta invenție pot fi sub formă de cristale. Cristalele unice și amestecurile polimorfe sunt incluse în scopul compușilor sau sărurilor acestora

din prezenta invenție. Astfel de cristale pot fi produse prin cristalizare în conformitate cu o metodă de cristalizare cunoscută ca atare în domeniu. Compușii sau sărurile acestora din prezenta invenție pot fi solvați (de exemplu, hidrați) sau non-solvați. Oricare dintre aceste forme sunt incluse în scopul compuşilor sau sărurilor acestora din prezenta invenție. Compușii marcați cu un izotop (de exemplu, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I etc.) sunt de asemenea incluși în scopul compuşilor sau sărurilor acestora din prezenta invenție.

Promedicamentele compuşilor sau sărurilor acestora din prezenta invenție se referă la compuși care pot fi transformați în compuși sau săruri ale acestora din prezenta invenție printr-o reacție cu o enzimă, acid gastric sau altele asemenea, în condiții fiziologice in vivo, adică, compuși care pot fi transformați în compușii sau sărurile acestora din prezenta invenție prin oxidare enzimatică, reducere, hidroliză sau altele asemenea; sau compuși care pot fi transformați în compușii sau sărurile acestora din prezenta invenție prin hidroliză cu acid gastric sau altele asemenea. Mai mult, promedicamentele compuşilor sau sărurilor acestora din prezenta invenție pot fi compuși care pot fi transformați în compușii sau sărurile ale acestora din prezenta invenție în condiții fiziologice, cum ar fi cele descrise în Iyakuhi no Kaihatsu [Development of Pharmaceuticals], Vol. 7, Molecular Design, publicat 1990 prin Hirokawa Shoten Co., pag. 163-198.

Sărurile compuşilor din prezenta invenție se referă la săruri comune utilizate în domeniul chimiei organice. Exemplele de astfel de săruri includ săruri de adiție bazice la o grupare carboxil când compusul are o grupare carboxil și săruri de adiție acidă la o grupare amino sau bazică heterociclică când compusul are o grupare amino sau bazică heterociclică.

Exemplele de săruri de adiție acidă includ săruri de acid anorganic, cum ar fi clorhidrat, sulfat, nitrat, fosfat și perclorat; săruri de acid organic precum acetat, formiat, maleat, fumarat, tartrat, citrat, ascorbat și trifluoracetat; și sulfonați, cum ar fi metansulfonat, isetonat, benzensulfonat și p-toluenesulfonat.

În prezenta descriere, "RET" înseamnă tirozin kinază RET (rearanjată în timpul transfecției) și include RET uman și RET mamifer non-uman, de preferință, RET uman. Mai mult, termenul "RET" include izoforme. Mai mult, este cunoscut despre RET că există trei tipuri de proteine, adică RET9, RET43 și RET51, datorită diferenței de divizare a lui carboxi terminus (Trends in Genetics, 2006, Vol. 22, pag. 627-636). În plus față de aceste trei tipuri de proteine, "RET" include toate variantele de splicing care sunt cunoscute în prezent și vor fi cunoscute în viitor, atât timp cât acestea conțin poziția de legare a RET la ATP.

Exemplele de RET uman includ o polipeptidă care cuprinde o secvență de aminoacizi codificată prin numărul de acces GenBank: NM_020975 și o polipeptidă cuprinzând o secvență de aminoacizi codificată prin numărul de acces GenBank: NM_020630.

Mai mult, exemplele de genă care codifică RET includ o polinucleotidă cuprinzând secvența de bază de la 191 până la 3535 a secvenței de bază reprezentată prin numărul de acces GenBank: NM_020975, o polinucleotidă cuprinzând secvența de bază de la 191 până la 3409 a secvenței de bază reprezentată prin numărul de acces GenBank: NM_020630 și altele asemenea.

Mai mult, RET al prezentei invenții poate avea translocări și mutații (incluzând mutații punctuale, mutații de ștergere și mutații de inserție), atât timp cât aceasta are activitate RET kinază.

Translocările RET din prezenta invenție includ un caz în care întreaga sau o parte din proteina RET având activitate RET kinază este fuzionată cu întreaga sau o parte dintr-o altă proteină (de exemplu, proteina KIF5B, proteina CCDC6, proteina NCOA4 sau proteina TRIM33) pentru a forma o proteină fuzionată și, de preferință, CCDC6-RET și KIF5B-RET (CCDC6-RET înseamnă că o parte din proteina CCDC6 și o parte a proteinei RET sunt fuzionate în această ordine; în continuare, la fel) (Drilon A, Cancer Discov., 3 (6), pag. 630-635 (2013)).

Mutațiile RET din prezenta invenție pot fi mutații punctuale, mutații de ștergere sau mutații de inserție, atât timp cât RET are activitate RET kinază. Mutațiile RET includ polipeptide care au activitate RET kinază și care cuprind o secvență de aminoacizi care au suferit o mutație prin substituția, ștergerea sau adăugarea unui sau mai multor aminoacizi sau printr-o combinație a acestora, în secvența de aminoacizi a RET, de exemplu, secvența de aminoacizi codată cu numărul de acces GenBank: NM_020975 sau secvența de aminoacizi codificată cu numărul de acces GenBank: NM_020630.

Regiunile de modificat nu sunt limitate, atât timp cât RET are activitate RET kinază. Regiunea de legare ATP sau regiunea gatekeeper pot fi modificate. Regiunea radicalului adiacent regiunii de articulare la care este legat ATP-ul proteinei kinază se numește regiunea gatekeeper. Radicalii de aminoacizi din această regiune afectează considerabil configurația spațială a buzunarului care leagă ATP. Aminoacidul regiunii gatekeeper din RET este a 804-a valină a secvenței de aminoacizi codificată prin numărul de acces GenBank: NM_020975 sau prin numărul

de acces GenBank: NM_020630. Mutația RET V804L și mutația RET V804M au fost raportate clinic la pacienții cu cancer tiroidian (Bolino A, *Oncogene*, 10, pag. 2415-2419, (1995) etc.).

Se știe, de asemenea, că administrarea continuă a unui inhibitor de proteină kinază duce adesea la mutații spontane în radicalii de aminoacizi din regiunea gatekeeper (Kobayashi S, *N Engl J Med.*, 352 (8): pag. 786-792, (2005) etc.). Prin urmare, administrarea continuă a unui inhibitor RET poate duce la o mutație a valinei 804 în regiunea gatekeeper (Cranston AN, *Cancer Res.*, 66 (20): pag. 10179-10187, (2006)). Mutațiile din regiunea gatekeeper capătă rezistență la inhibitori și, prin urmare, pot provoca grave probleme terapeutice. De fapt, cercetările de bază au raportat că celulele obținute prin introducerea mutației V804L sau a mutației V804M în RET prezintă rezistență la Vandetanib, care este un medicament cu activitate inhibitoare RET (Carlomagno F, *Oncogene*, 23, pag. 6056-6063, (2004)).

Aceste RET-uri mutante rezistente sunt, de preferință, RET-uri cu V804L, V804M, V804E, Y806C, Y806E, Y806S, Y806H sau Y806N, în care valina a 804-a, care este regiunea gatekeeper sau vecina tirozina a 806-a, este substituită cu un alt aminoacid; și, mai preferabil, RET având V804L sau V804M în care valina 804 este înlocuită cu leucină sau metionină.

Mai mult, RET al prezentei invenții poate avea mutații în alte regiuni decât în regiunea gatekeeper, atât timp cât are activitate RET kinază. Exemplele includ, dar nu se limitează la, RET având C618S, C620R, C630R, C634R, C634W, C634Y, C691S, E768D, A883F, A883S, E884V, S891A, S891L sau M918T (de exemplu, C618S 6 reprezintă RET în care cisteina a 618-a este substituită cu serină; în continuare, la fel) în secvența de aminoacizi codificată cu numărul de acces GenBank: NM_020975 sau cu numărul de acces GenBank: NM_020630. Preferat este C634W.

Prezența mutațiilor în RET poate fi examinată analizând secvența de gene a RET sau secvența de ARNm, care este o transcriere a genelor din RET. Exemplele de metode de analiză a secvenței includ metoda dideoxinucleotidului terminal de lanț (Sanger și colab. (1977) *Proc. Natl. Acad. Sci. SUA* 74:5463) și altele asemenea. Secvența poate fi, de asemenea, analizată folosind un secvențiator de ADN adecvat.

Prezența mutațiilor RET poate fi, de asemenea, analizată, de exemplu, prin analiză northern blot cu hibridizare in situ, ADN microarray, RT-PCR, SSCP-PCR (Single-Strand Conformation Polymorphism-PCR) sau altele asemenea. Aceste metode pot fi realizate într-o manieră standard (Clinical Cancer Research, 8, 457-463, 2002).

În plus, prezența mutațiilor RET poate fi analizată, de exemplu, printr-o metodă imunochimică (de exemplu, tehnică imunohistochimică, metodă de imunoprecipitare, Western blotting, citometrie de flux, ELISA, RIA sau altele asemenea). Aceste metode pot fi realizate într-o manieră standard.

Pentru a analiza prezența mutațiilor RET prin PCR, secvența primerului poate fi proiectată într-o manieră standard. Secvența primerului poate fi proiectată folosind, de exemplu, Primer Expression (Perkin-Elmer Applied Biosystems).

Datorită activității lor de inhibare RET excelentă, compușii sau sărurile acestora din prezenta invenție sunt utile ca preparate farmaceutice pentru prevenirea și tratarea bolilor legate de RET. Exemplele de „boli legate de RET” includ boli a căror incidență poate fi redusă și ale căror simptome pot fi remediate, ameliorate și/sau vindecate complet prin eliminarea, suprimarea și/sau inhibarea funcției RET. Exemplele de astfel de boli includ, dar nu se limitează la, tumori maligne etc. Exemple preferate de tumori maligne includ tumori maligne cu activare sporită a RET, mai preferabil, cancer pulmonar cu celule mici, cancer de san, cancer colorectal sau cancer tiroidian cu RET supraactivat.

Expresia „activare sporită a RET” indică faptul că starea activată a RET este îmbunătățită datorită, de exemplu, translocărilor și mutațiilor (inclusiv mutații punctuale, mutații de ștergere și mutații de inserție) genei RET și supraexprimării (inclusiv un număr crescut de copii ale genei RET, supraexprimarea mesagerului ARN al RET, proteine RET crescute și proteine constitutive RET activate).

Tipul de cancer și tumoră de tratat de către compușii sau sărurile acestora din prezenta invenție nu este limitat în mod deosebit. Exemplele includ cancere epiteliale (cancere de organe respiratorii, cancere de organe digestive, cancere de organe de reproducere, cancere de organe de secreție etc.), sarcoame, tumori hematopoietice, tumori ale sistemului nervos central și tumori ale nervilor periferici.

Exemplele specifice de tip de cancer includ cancerul la cap și gât, cancerul tiroidian, cancerul de esofag, cancerul gastric, cancerul duodenal, cancerul de ficat, cancerul tractului biliar (vezica biliară, colangiocarcinom etc.), cancerul de pancreas, cancerul colorectal (cancer de colon, cancer rectal etc.), cancer pulmonar (cancer pulmonar cu celule mici, cancer pulmonar cu celule mici, mezoteliom etc.), cancer de san, cancer ovarian, cancer uterin (cancer de col uterin, cancer

endometrial etc.), cancer renal, cancer renal pelvis-ureteral, cancer de vezică urinară, cancer de prostată, tumoră testiculară, leucemie, limfom malign, mielom multiplu, osteosarcom, sarcom de țesuturi moi, cancer de piele, tumoră cerebrală, tumoră suprarenală, neuroblastom și altele asemenea. Cancerul țintă este, de preferință, cancerul pulmonar (cancer pulmonar cu celule non-mici, cancer pulmonar cu celule mici, mezoteliom etc.), cancerul colorectal (cancer de colon, cancer de rect etc.), cancerul tiroidian, cancerul de sân, tumoră cerebrală și leucemia; și, preferabil, în special, cancerul pulmonar cu celule non-mici, cancerul de sân, cancerul colorectal și cancerul tiroidian.

10 Când compușii sau sărurile acestora din prezenta invenție sunt folosiți ca preparate farmaceutice, se poate adăuga un purtător farmaceutic, dacă este necesar, formând astfel o formă de dozare adecvată în conformitate cu scopurile de prevenire și tratament. Exemplele de formă de dozare includ preparate orale, injecții, supozitoare, unguente, plasturi și altele asemenea; de preferință, preparate orale. Astfel de forme de dozare pot fi formate prin metode cunoscute în mod convențional de specialiștii în domeniu.

15 Ca purtător farmaceutic, diverse materiale purtătoare organice sau anorganice convenționale utilizate ca materiale de preparare pot fi amestecate ca excipient, liant, dezintegrant, lubrifiant sau agent de acoperire în preparate solide; sau ca solvent, agent de solubilizare, agent de suspendare, agent izotonizant, reglator de pH / tampon sau agent calmant în preparate lichide. Mai mult, pot fi de asemenea folosiți, dacă este necesar, aditivi pentru prepararea farmaceutică, precum antiseptice, antioxidanți, coloranți, îndulcitori și stabilizatori.

20 Când este pregătit un preparat solid pentru administrare orală, opțional, pot fi adăugate la compusul din prezenta invenție un excipient, un liant, un dezintegrator, un lubrifiant, un colorant, un îndulcitor și altele asemenea; iar amestecul rezultat poate fi formulat în tablete, tablete acoperite, granule, pulberi, capsule etc., conform unei metode obișnuite.

25 Când se prepară o injecție, la compusul din prezenta invenție pot fi adăugate, după caz, un compus de corectare a pH-ului, un tampon, un stabilizator, un agent izotonizant, un anestezic local și altele asemenea; iar amestecul rezultat poate fi formulat în injecții subcutanate, intramusculare și intravenoase conform unei metode obișnuite.

30 Cantitatea de compus din prezenta invenție care trebuie încorporată în fiecare din aceste forme de unități de dozare depinde de starea pacientului cărui i se administrează compusul, de forma de dozare etc. În general, în cazul unui agent oral, a unei injecții și a unui supozitor, cantitatea de compus din prezenta invenție este, de preferință, 0,05 până la 1000 mg, 0,01 la 500 mg și, respectiv, 1 până la 1000 mg, pentru fiecare unitate de dozare.

35 Doza zilnică de medicament într-o astfel de formă de dozare depinde de starea, greutatea corporală, vârsta, sexul etc. pacientului și nu poate fi generalizată. De exemplu, doza zilnică de compus din prezenta invenție pentru un adult (greutatea corporală: 50 kg) poate fi, în general, de 0,05 până la 5000 mg și, de preferință, de la 0,1 până la 1000 mg; și este, de preferință, administrat într-o singură doză sau în două-trei doze împărțite pe zi.

40 Compușii sau sărurile acestora din prezenta invenție au o activitate de inhibare RET excelentă și sunt utili ca agenți antitumorali. RET menționat aici este, de preferință, RET cu „activare sporită”, așa cum este descris mai sus. Mai mult, într-o formă de realizare preferată, compușii sau sărurile acestora din prezenta invenție au o selectivitate ridicată pentru RET și au în mod avantajos puține efecte secundare cauzate de inhibarea unor ținte colaterale, cum ar fi Src, Lck, EGFR și Aurora B. Aurora B este o kinază implicată în diviziunea celulară. Un test clinic al
45 unui agent care are activitate inhibitoare asupra Aurora B a raportat că apar efecte secundare asupra sistemului celulelor sanguine, cum ar fi neutropenia, (literatura de specialitate non-brevet 20). Mai mult, se cunoaște că inhibitorii care vizează EGFR cauzează reciproc efecte secundare, cum ar fi tulburări ale pielii sau afecțiuni gastro-intestinale (literatura de specialitate non-brevet 21).

50 Într-o realizare preferată, compușii sau sărurile acestora din prezenta invenție au, de asemenea, efecte de inhibare excelente a creșterii celulare asupra celulelor care au inițial mutații RET rezistente, asupra cărora inhibitorii RET existenți sunt mai puțin susceptibili să lucreze. Mai mult, compușii sau sărurile acestora din prezenta invenție au efecte inhibitoare de creștere a celulelor excelente asupra celulelor cu mutații RET rezistente dobândite datorită administrării
55 continue a inhibitorilor RET și permite administrarea prelungită.

Mai mult, într-o formă de realizare preferată, compușii sau sărurile acestora din prezenta invenție au o stabilitate excelentă în microzomii hepatice. Prin urmare, se poate aștepta o expunere excelentă în sânge și nu există nicio îngrijorare cu privire la inhibarea Cyp.

60 Mai mult, într-o realizare preferată, compușii sau sărurile acestora din prezenta invenție au o absorbție orală excelentă. Prin urmare, se observă o concentrație plasmatică suficientă, iar compușii sau sărurile acestora din prezenta invenție sunt utile ca produse farmaceutice orale.

Exemple

În continuare se descrie prezenta invenție mai detaliat cu referire la Exemple. Cu toate acestea, prezenta invenție nu se limitează la Exemple.

5 Dacă nu se specifică altfel, în Exemple au fost folosiți reactivi disponibili în comerț. Pentru cromatografia pe coloană cu silicagel au fost utilizate următoarele coloane: Purif-Pack (marcă înregistrată), SI produsă de Moritex Corpag., KP-Sil (marcă înregistrată) coloană preambalată cu silice produsă de Biotage, HP-Sil (marcă înregistrată) produsă de Biotage sau coloana preambalată de silice HP-Sphere (marcă înregistrată) produsă de Biotage. Pentru 10 cromatografia de bază pe coloană cu silicagel a fost utilizat un Purif-Pack (marcă înregistrată) NH produs de Moritex Corpag. sau KP-NH (marcă înregistrată) coloana preambalată produsă de Biotage. Pentru cromatografia preparativă în strat subțire, Kieselgel TM 60F 254, art. 5744 produs de Merck sau un NH₂ Silica Gel 60F254 Plate produsă de Wako. Spectrele RMN au fost măsurate utilizând un model AL400 (400 MHz; produs de JEOL), Mercury 400 (400 MHz; produs de 15 Agilent Technologies, Inc.) sau un spectrometru model Inova 400 (400 MHz; produs de Agilent Technologies, Inc.) echipat cu o sondă OMNMR (Protasis). Măsurarea a fost efectuată folosind tetrametilsilan ca standard intern, când tetrametilsilanul a fost conținut într-un solvent deuterat; în caz contrar, a fost utilizat un solvent RMN ca standard intern. Toate valorile sunt afișate în ppm. Reacția cu microunde a fost efectuată folosind un inițiator produs de Biotage.

20 Spectrele LCMS au fost măsurate utilizând un Accchity SQD (cuadripolar) produs de Waters Corporation în următoarele condiții.

Coloană: Acquity UPLC (marcă înregistrată) BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 μm (produs de Waters Corporation)

25 Detecție SM: ESI pozitiv

Detecție UV: 254 și 210 nm

Debitul coloanei: 0,5 ml / min

Faza mobilă: apă / acetonitril (0,1% acid formic)

Volumul injecției: gradient 1 μl (Tabelul 1)

Timp (min)	Apă	Acetonitril
0	95	5
0,1	95	5
2,1	5	95
3,0	STOP	

30 Purificarea prin HPLC preparativă cu fază inversă a fost efectuată folosind un sistem de separare preparativă disponibil de la Gilson, Inc.

Coloană: CombiPrep Pro C18, 50 X 30 mm I.D., S-5 μm (produs de YMC)

35 Detectare UV: 254 nm

Debitul coloanei: 40 ml / min

Faza mobilă: apă / acetonitril (0,1% acid formic)

Volumul injecției: 0,1 până la 1 ml

Următoarele sunt abrevierile utilizate și semnificația fiecăreia.

s: singlet

40 d: dublet

t: triplet

q: cvartet

dd: dublet dublu

dt: triplet dublu

td: dublet triplu

45 tt: triplet triplu

ddd: dublet dublu dublu

ddt: triplet dublu dublu

dtd: dublet dublu triplu

tdd: dublet triplu dublu

50 m: multiplu

br: larg

brs: singlet larg

brd: dublet larg

CDI: carbonildiimidazol

DMSO-d₆: sulfoxid de dimetil deuterat

CDCl₃: cloroform deuterat

CD₃OD: metanol deuterat

THF: tetrahidrofuran

5 DMF: N,N-dimetilformamidă

DMA: N,N-dimetilacetamidă

NMP: 1-metil-2-pirolidinonă

DMSO: sulfoxid de dimetil

10 HATU: iminiu hexafluorfosfat de (dimetilamino)-N,N-dimetil(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metan

DIAD: azodicarboxilat de diizopropil

DIPEA: diizopropiletilamină

DME: 1,2-dimetoxietan

15 **Exemplul de referință 1: Sinteza acidului 4-amino-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic**

Etapă 1: Sinteza 1-ciclopentil-3-iod-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-aminei



20 1-ciclopentil-3-iod-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amină

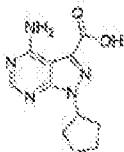
O suspensie de 3,0 g de 3-iod-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amină sintetizată în conformitate cu procedura descrisă în Publicația internațională nr. WO2007/126841, 3,4 g iodociclopentan și 4,8 g carbonat de potasiu în 30 ml de DMF au fost încălzite la 80 °C și agitate timp de 18 ore. După ce amestecul rezultat a fost răcit la temperatura camerei, s-au adăugat 200 ml

25 de apă, urmate de filtrarea precipitatului. Precipitatul a fost spălat cu apă și uscat, obținând astfel 3,7 g de compus din titlu.

Proprietăți fizice: m / z [M + H]⁺ 330,1.

Etapă 2: Sinteza acidului 4-amino-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic

30



acid 4-amino-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic

21 g de 1-ciclopentil-3-iod-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amină obținute în etapa 1, 42 ml de 2-dietilaminoetanol și 2,24 g de Pd(PPh₃)₂Cl₂ au fost dizolvate în 120 ml de NMP, iar interiorul sistemului a fost înlocuit cu monoxid de carbon, urmat de încălzire la 120 °C. După

35 agitare timp de 2 ore, amestecul rezultat a fost răcit la temperatura camerei și s-au adăugat 50 ml de metanol. S-au adăugat în continuare 19 ml de soluție apoasă 5N de hidroxid de sodiu și s-au agitat timp de 30 de minute. După adăugarea de apă, stratul apos a fost spălat cu acetat de etil și stratul apos spălat a fost corectat cu acid clorhidric la un pH de 3. Precipitatul obținut a fost

40 colectat prin filtrare, spălat cu apă și uscat, obținând astfel 9,8 g de compus din titlu.

Exemplul de referință 2: Sinteza acidului 1-(adamantan-2-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic

45 **Etapă 1: Sinteza 1-(adamantan-2-il)-3-iod-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-aminei**



1-(adamantan-2-il)-3-iod-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amină

S-au adăugat 2,3 ml de azodicarboxilat de diizopropil la o soluție de 1,5 g de 3-iod-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amină, 2,6 g de 2-adamantanol și 3,0 g de trifenilfosfină în 30 ml de THF la temperatura camerei, după care s-a menținut sub agitare peste noapte. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (hexan → hexan / acetat de etil = 1/1), obținându-se astfel 1,87 g de compus din titlu.

Proprietăți fizice: m/z $[M + H]^+$ 396.2.

10 Etapa 2: Sinteza acidului 1-(adamantan-2-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic



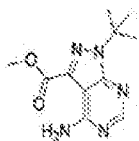
acidul 1-(adamantan-2-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic

1,8 g de 1-(adamantan-2-il)-3-iod-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amină obținute în etapa 1, 3,0 ml de 2-dietilaminoetanol și 160 mg de Pd (PPh₃)₂Cl₂ au fost dizolvate în 5 ml de NMP, iar atmosfera sistemului a fost înlocuită cu monoxid de carbon, după care s-a încălzit la 120 °C. După ce s-a menținut sub agitare timp de 2 ore, amestecul rezultat a fost răcit la temperatura camerei și la acesta s-au adăugat 5 ml de metanol. S-au adăugat suplimentar 2,3 ml dintr-o soluție apoasă 5N de hidroxid de sodiu și s-a agitat timp de 30 de minute. După ce s-a adăugat apă, stratul apos a fost spălat cu acetat de etil și stratul apos spălat a fost corectat cu acid clorhidric la un pH de 3. Precipitatul obținut a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și uscat, obținând astfel 0,3 g de compus din titlu.

Proprietăți fizice: m/z $[M + H]^+$ 314.2.

25 Exemplul de referință 3: Sinteza acidului 4-amino-1-(tert-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic

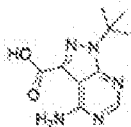
Etapa 1: Sinteza de 4-amino-1-(tert-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilatului de metil



4-amino-1-(tert-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilat de metil

3,33 g de trietilamină și 1,35 g de diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen-paladiu(II)-diclormetan au fost adăugate la o suspensie de 4,45 g de 3-brom-(1-tert-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amină în 45 ml de metanol. Amestecul a fost menținut sub agitare în atmosferă de monoxid de carbon într-o autoclavă, la 0,5 MPa și la 100 °C, timp de 3 ore. După răcire, amestecul de reacție a fost concentrat, dizolvat în cloroform, spălat cu apă și uscat pe sulfat de sodiu anhidru. Amestecul uscat a fost apoi filtrat și concentrat. Reziduul obținut a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (hexan-acetat de etil) și concentrat. Precipitatul obținut a fost suspendat și spălat cu hexan-acetat de etil. După filtrare, precipitatul a fost uscat la 70 °C la presiune redusă, obținând astfel 2,37 g de compus din titlu. Proprietăți fizice: m/z $[M + H]^+$ 250,1.

Etapa 2: Sinteza acidului 4-amino-1-(tert-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic



acid 4-amino-1-(tert-butyl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic

2,23 g de metil-4-amino-1-(tert-butyl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilat obținut în etapa 1 au fost suspendate în 33 ml de metanol și s-au adăugat 3,58 ml de soluție apoasă 5M de hidroxid de sodiu. Amestecul a fost menținut sub agitare cu încălzire la reflux timp de 30 de

minute. După răcire, amestecul de reacție a fost neutralizată cu o soluție apoasă de acid clorhidric 5M și diluată cu apă pentru a colecta precipitatul obținut prin filtrare. Precipitatul obținut a fost uscat la 60 °C la presiune redusă, obținând astfel 2,05 g de compus din titlu.

Proprietăți fizice: m / z [M + H]⁺ 236,3.

Exemplul de referință 4: Sinteza acidului 4-amino-7-izopropil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic

Etapa 1: Sinteza 4-clor-5-iod-7-izopropil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidinei



4-clor-5-iod-7-izopropil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidină

S-au adăugat 5,79 ml de azodicarboxilat de diizopropil la o soluție de 4,0 g de 4-clor-5-iod-7H-pirololo[2,3-d]pirimidină, 2,58 g de propan-2-ol și 7,51 g de trifenilfosfină în 30 ml de tetrahidrofuran. Amestecul de reacție a fost menținută sub agitare timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat și reziduul obținut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (hexan -

> hexan / acetat de etil = 1/1), obținând astfel 4,0 g de compus din titlu.

Proprietăți fizice: m / z [M + H]⁺ 322,0.

Etapa 2: Sinteza 5-iod-7-izopropil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-aminei

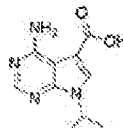


5-iod-7-izopropil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amină

30 ml de 1,2-dimetoxietan și 30 ml de amoniac 28% în apă au fost adăugate la 3 g de 4-clor-5-iod-7-izopropil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidină obținute în etapa 1 și amestecul a fost menținut sub agitare într-un tub rezistent la presiune la 115 °C timp de 18 ore. La amestecul de reacție s-au adăugat 300 ml de apă și precipitatul obținut a fost spălat cu apă, obținându-se astfel 2,0 g de compus din titlu.

Proprietăți fizice: m / z [M + H]⁺ 303,1.

Etapa 3: Sinteza acidului 4-amino-7-izopropil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic



acid 4-amino-7-izopropil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic

3,8 g de 5-iod-7-izopropil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amină obținute în etapa 2, 8,3 ml de 2-dietilaminoetan și 0,44 g de Pd(PPh₃)₂Cl₂ au fost dizolvate în 10 ml de NMP, iar atmosfera sistemului a fost înlocuită cu monoxid de carbon, după care s-a încălzit la 120 °C. După ce s-a menținut sub agitare timp de 2 ore, amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și la acesta s-au adăugat 7 ml de metanol. S-au adăugat suplimentar 3,5 ml dintr-o soluție apoasă 5N de

hidroxid de sodiu și amestecul a fost menținut sub agitare timp de 30 de minute. După ce s-a adăugat apă, stratul apos a fost spălat cu acetat de etil și corectat cu acid clorhidric la un pH de 3, urmat de filtrarea precipitatului obținut. Precipitatul filtrat a fost spălat cu apă și uscat, obținându-se astfel 0,670 g de compus din titlu.

5 Proprietăți fizice: m/z $[M + H]^+$ 221,2.

Exemplul de referință 5: Sinteza acidului 4-amino-7-(tert-butil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic

10 Etapa 1: Sinteza 7-(tert-butil)-4-clor-7H-pirololo[2,3-d]pirimidinei



7-(tert-butil)-4-clor-7H-pirololo[2,3-d]pirimidină

O soluție de amestec de 29,3 g de 2-(4,6-diclorpirimidin-5-il)acetaldehidă, 13,4 g de tert-butilamină și 29,7 g de N,N-diizopropiletilamină în 200 ml de etanol a fost menținută sub agitare cu încălzire la reflux pentru 2 ore. După răcire, amestecul de reacție a fost concentrat. Reziduul a fost diluat cu acetat de etil, spălat cu apă și apoi spălat cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu. Stratul organic obținut a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat. Reziduul obținut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, obținând astfel 21,5 g din compusul din titlu.

20 Proprietăți fizice: m/z $[M + H]^+$ 210,0.

Etapa 2: Sinteza 7-(tert-butil)-4-clor-5-iod-7H-pirololo[2,3-d]pirimidinei



7-(tert-butil)-4-clor-5-iod-7H-pirololo[2,3-d]pirimidină

25 S-au adăugat 46,7 g de N-iodsuccinimidă la o soluție de 36 g de 7-(tert-butil)-4-clor-7H-pirololo[2,3-d]pirimidină, obținută în etapa 1, în 360 ml de DMF și amestecul a fost menținut sub agitare la temperatura camerei timp de 3 zile. Amestecul a fost diluat cu acetat de etil și spălat cu apă de 3 ori, urmat de spălare cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu. Stratul organic obținut a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat. Precipitatul obținut a fost suspendat și spălat cu hexan-acetat de etil și filtrat, după care s-a uscat la presiune redusă, obținând astfel 45,5 g de compus din titlu.

30 Proprietăți fizice: m/z $[M + H]^+$ 335,9.

Etapa 3: Sinteza 7-(tert-butil)-5-iod-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-aminei

35



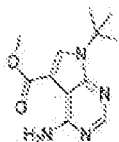
7-(tert-butil)-5-iod-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amină

O suspensie de 52 g de 7-(tert-butil)-4-clor-5-iod-7H-pirololo[2,3-d]pirimidină, obținută în etapa 2, în 180 ml de THF și 180 ml de amoniac 28% în apă a fost menținută sub agitare la 120 °C timp de 14 ore într-o autoclavă. După răcire, amestecul a fost diluat cu apă pentru a colecta precipitatul obținut prin filtrare, după care s-a uscat la 60 °C la presiune redusă, obținând astfel 52 g de compus din titlu.

40

Proprietăți fizice: m/z $[M + H]^+$ 317,3.

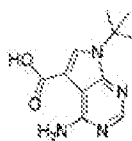
Etapa 4: Sinteza 4-amino-7-(tert-butil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilatului de metil



4-amino-7-(tert-butil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilat de metil

- O suspensie de 15 g de 7-(tert-butil)-5-iod-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină, obținută în etapa 3, 1,94 g de complex diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen-paladiu(II)-diclormetan și 13,2 ml trietilamină în 150 ml metanol a fost menținută sub agitare, în atmosferă de monoxid de carbon într-o autoclavă la 100 °C și 0,45 MPa, timp de 1,5 ore. După răcire, amestecul de reacție a fost concentrat și purificat prin cromatografie pe silicagel (hexan-acetat de etil). După concentrare, precipitatul obținut a fost suspendat și spălat cu hexan-acetat de etil, filtrat și uscat la presiune redusă, obținând astfel 9,70 g de compus din titlu.
- Proprietăți fizice: m/z $[M + H]^+$ 249,3.

Etapă 5: acid 4-amino-7-(tert-butil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic



acid 4-amino-7-(tert-butil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic

- 23,4 ml de soluție apoasă 5M de hidroxid de sodiu au fost adăugați la o suspensie de 9,70 g de metil-4-amino-7-(tert-butil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilat, obținut în etapa 4, în 97 ml de metanol. Amestecul a fost menținut sub agitare cu încălzire la reflux timp de 2 ore. După răcire, amestecul a fost neutralizat cu o soluție apoasă de acid clorhidric 5M. Precipitatul astfel obținut a fost diluat cu apă, filtrat și uscat la 60 °C la presiune redusă, obținând astfel 8,0 g de compus din titlu.
- Proprietăți fizice: m/z $[M + H]^+$ 235,2.

Exemplul de referință 6: sinteza 7-(1-(fluormetil)ciclopropil)-5-iod-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-aminei

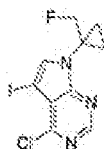
Etapă 1: Sinteza 4-clor-7-(1-(fluormetil)ciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidinei



4-clor-7-(1-(fluormetil)ciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidină

- O soluție dintr-un amestec de 1,3 g de 2-(4,6-diclorpirimidin-5-il)acetaldehidă, 1,0 g de clorhidrat de 1-(fluormetil) ciclopropanamină și 4,7 ml de N,N-diizopropiletilamină în 10 ml de etanol a fost menținută sub agitare cu încălzire la reflux timp de 2 ore. După răcire, amestecul de reacție a fost concentrat și reziduul obținut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (hexan - > hexan / acetat de etil = 1/1), obținând astfel 1,1 g de compus din titlu.
- Proprietăți fizice: m/z $[M + H]^+$ 226,0.

Etapă 2: Sinteza 4-clor-7-(1-(fluormetil)ciclopropil)-5-iod-7H-pirol[2,3-d]pirimidinei



4-clor-7-(1-(fluormetil)ciclopropil)-5-iod-7H-pirol[2,3-d]pirimidină

S-au adăugat 1,2 g de N-iodsuccinimidă la o soluție de 1,0 g de 4-clor-7-(1-(fluormetil)ciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidină, obținută în etapa 1, în 10 ml de DMF și amestecul a fost menținut sub agitare la temperatura camerei timp de 18 ore. S-a adăugat o soluție apoasă de tiosulfat de sodiu 10% la amestecul de reacție pentru a încheia reacția și amestecul de reacție a fost diluată cu apă. Precipitatul obținut a fost spălat cu apă, filtrat și uscat la presiune redusă, obținând astfel 2,5 g de compus din titlu.

Proprietăți fizice: m/z $[M + H]^+$ 351,9.

Etapa 3: Sinteza 7-(1-(fluormetil) ciclopropil)-5-iod-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-aminei

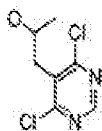


7-(1-(fluormetil) ciclopropil)-5-iod-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină

S-au adăugat 10 ml de 1,2-dimetoxietan și 10 ml de amoniac, 28%, în apă la 2,5 g de 4-clor-7-(1-(fluormetil)ciclopropil)-5-iod-7H-pirol[2,3-d]pirimidină, obținută în etapa 2, și amestecul a fost menținut sub agitare într-un tub rezistent la presiune la 115 °C timp de 18 ore. La amestecul de reacție s-au adăugat 200 ml de apă și precipitatul obținut a fost spălat cu apă, obținându-se astfel 1,9 g de compus din titlu. Proprietăți fizice: m/z $[M + H]^+$ 333,0.

Exemplul de referință 7: Sinteza 7-(tert-butil)-5-iod-6-metil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-aminei

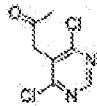
Etapa 1: Sinteza 1-(4,6-diclorpirimidin-5-il)propan-2-olului



1-(4,6-diclorpirimidin-5-il)propan-2-ol

1 g de 2-(4,6-diclorpirimidin-5-il)acetaldehidă a fost dizolvat în 20 ml de THF, iar reactorul a fost răcit la -78 °C. S-au adăugat încet, prin picurare, 4,36 ml de soluție de bromură de metilmagneziu în dietileter (3 mol/l). Amestecul a fost menținut sub agitare timp de 1 oră la aceeași temperatură și s-a adăugat încet o soluție apoasă saturată de clorură de amoniu pentru a încheia reacția. Amestecul de reacție a fost menținut sub agitare la temperatura camerei timp de 10 minute și apoi a fost plasat într-o pâlnie de separare, după care s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu și apoi s-a uscat pe sulfat de sodiu pentru a îndepărta solventul. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel bazic (hexan / acetat de etil = 1/0 -> 3/1), obținând astfel 446 mg din compusul din titlu. Proprietăți fizice: m/z $[M + H]^+$ 207,0.

Etapa 2: Sinteza 1-(4,6-diclorpirimidin-5-il)propan-2-onei



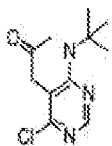
1-(4,6-diclorpirimidin-5-il)propan-2-onă

246 mg de 1-(4,6-diclorpirimidin-5-il)propan-2-ol, obținute în etapa 1, au fost dizolvate în 2,5 ml de diclormetan și s-a adăugat 1,0 g de reactiv Dess-Martin, urmat de agitare la temperatura camerei timp de 1 ora. La amestecul de reacție s-a adăugat o soluție apoasă de tiosulfat de sodiu 10% și soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și amestecul a fost menținut sub agitare în continuare timp de 30 de minute. Amestecul de reacție a fost extras cu cloroform și stratul organic a fost spălat cu apă și cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, după care s-a adăugat sulfat de sodiu pentru uscare. După îndepărtarea solventului, reziduul a fost

purificat prin cromatografie pe silicagel (hexan / acetat de etil = 1/0 -> 3/1), obținând astfel 198 mg de compus din titlu.

Proprietăți fizice: m/z $[M + H]^+$ 205,0.

5 Etapa 3: Sinteza 1-(4-(tert-butilamino)-6-clorpirimidin-5-il)propan-2-onei



1-(4-(tert-butilamino)-6-clorpirimidin-5-il)propan-2-onă

198 mg de 1-(4,6-diclorpirimidin-5-il)propan-2-onă, obținută în etapa 2, 122 μ l de tert-butilamină și 252 μ l de diizopropiletilamină au fost dizolvate în 2 ml de etanol și soluția a fost menținută sub agitare la 90 °C peste noapte.

După ce amestecul de reacție a fost concentrat, reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (hexan / acetat de etil = 1/0 -> 3/1), obținând astfel 64 mg de compus din titlu.

Proprietăți fizice: m/z $[M + H]^+$ 242,1.

15

Etapa 4: Sinteza 7-(tert-butil)-4-clor-6-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidinei



7-(tert-butil)-4-clor-6-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidină

64 mg de 1-(4-(tert-butilamino)-6-clorpirimidin-5-il)propan-2-onă, obținute în etapa 3, și 42 μ l de acid acetic au fost dizolvate în 5,5 ml etanol și soluția a reacționat într-un reactor cu microunde la 120 °C timp de 1 oră. După îndepărtarea solventului, reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (hexan / acetat de etil = 1/0 -> 4/1), obținând astfel 54 mg de compus din titlu.

Proprietăți fizice: m/z $[M + H]^+$ 224,1.

25

Etapa 5: Sinteza 7-(tert-butil)-4-clor-5-iod-6-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidinei



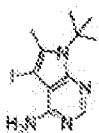
7-(tert-butil)-4-clor-5-iod-6-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidină

7-(tert-butil)-4-clor-6-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidina obținută în etapa 4 a fost dizolvată în 1,5 ml de DMF. S-au adăugat 64 mg de N-iodsuccinimidă și amestecul a fost menținut sub agitare peste noapte la temperatura camerei. S-a adăugat o soluție apoasă de tiosulfat de sodiu 10% la amestecul de reacție pentru a încheia reacția, după care s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu apă și cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu și s-a uscat pe sulfat de sodiu, după care s-a îndepărtat solventul. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (hexan / acetat de etil = 1/0 -> 4/1), obținând astfel 69 mg de compus din titlu.

35

Proprietăți fizice: m/z $[M + H]^+$ 349,9.

Etapa 6: 7-(tert-butil)-5-iod-6-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amină



7-(tert-butil)-5-iod-6-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amină

40

60 mg de 7-(tert-butil)-4-clor-5-iod-6-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidină obținute în etapa 5 au reacționat cu 600 μ l de DME și 600 μ l de amoniac în apă într-un tub rezistent la presiune, la

115 °C timp de 12 ore. După răcire cu aer, s-a adăugat apă la amestecul de reacție. Precipitatul obținut a fost filtrat și uscat, obținându-se astfel 45 mg de compus din titlu.
Proprietăți fizice: m/z $[M + H]^+$ 331,0.

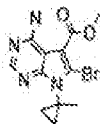
5 Exemplul de referință 8: Sinteza 3-fluor-4-(metoximetil)anilinei

3-fluor-4-(metoximetil)anilină



S-au adăugat 5,71 g de carbonat de cesiu și 3,64 ml iodmetan într-o soluție de 1,0 g de (2-fluor-4-nitrofenil)metanol în 20 ml de THF și DMF (1:1) și amestecul a fost menținut sub agitare timp de 18 ore. Amestecul rezultat a fost dizolvat cu acetat de etil, spălat cu apă și uscat pe sulfat de magneziu anhidru, după care s-a filtrat și concentrat. Reziduul obținut a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (hexan-acetat de etil) și amestecul de reacție a fost concentrat, obținând astfel 0,76 g de 2-fluor-1-(metoximetil)-4-nitrobenzen. Ulterior, 0,76 g de 2-fluor-1-(metoximetil)-4-nitrobenzen s-au dizolvat în 20 ml de etanol și s-au adăugat 400 mg de paladiu/cărbune (paladiu 10%), după care s-a menținut sub agitare în atmosferă de hidrogen pentru 18 ore. Materia insolubilă a fost filtrată și filtratul a fost concentrat. Reziduul obținut a fost concentrat, obținându-se astfel 567 mg de compus din titlu.
Proprietăți fizice: m/z $[M + H]^+$ 156,0.

20 Exemplul de referință 9: Sinteza 4-amino-6-brom-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilului de metil



4-amino-6-brom-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilul de metil

25 Etapa 1: Sinteza 4-amino-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilului

2,5 ml de DMF au fost adăugați la 234 mg de 5-iod-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină, sintetizată conform procedurii de la etapele 1 până la 3 din Exemplul de referință 5, folosind clorhidrat de 1-metilciclopropanamină în loc de tert-butilamină, 131 mg de cianură de zinc și 86 mg de tetrakis(trifenilfosfin)paladiu. Amestecul a reacționat într-un reactor cu microunde la 150 °C timp de 20 minute. Materia insolubilă a fost îndepărtată folosind Celită și filtratul a fost împărțit între toluen/acetat de etil și apă. Stratul organic a fost spălat cu apă și cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu și a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, după care s-a filtrat și concentrat. La reziduul precipitat s-au adăugat hexan și acetat de etil și amestecul a fost menținut sub agitare la temperatura camerei. Precipitatul generat a fost filtrat, obținându-se astfel 100 mg de compus din titlu.
Proprietăți fizice: m/z $[M + H]^+$ 214,2.

40 Etapa 2: Sinteza 4-amino-6-brom-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilului

100 mg de 4-amino-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carbonitril, obținut în etapa 1, au fost dizolvate în 5 ml DMF și s-au adăugat 167 mg de N-bromsuccinimidă, cu răcire cu gheață, după care s-a menținut sub agitare timp de 3,5 ore. Amestecul de reacție a fost împărțit între acetat de etil și o soluție apoasă de tiosulfat de sodiu 10%. Stratul organic a fost spălat cu apă și cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu și s-a uscat pe sulfat de sodiu anhidru, după care s-a filtrat și concentrat. La reziduul precipitat s-au adăugat hexan și acetat de etil și amestecul s-a agitat cu răcire cu gheață. Precipitatul generat a fost filtrat, obținându-se astfel 96 mg de compus din titlu.
Proprietăți fizice: m/z $[M + H]^+$ 294,0.

50 Etapa 3: 4-amino-6-brom-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-

Carboxamidă

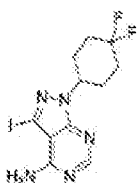
- 96 mg de 4-amino-6-brom-7-(1-metilciclopropil)-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitril, obținut în etapa 2, au fost dizolvate în 3 ml de DMSO și s-au adăugat 90 μl dintr-o soluție apoasă de NaOH 4N și 41 μl de peroxid de hidrogen 30%, după care s-a menținut sub agitare la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost împărțit între acetat de etil și o soluție apoasă de tiosulfat de sodiu 10%. Stratul organic a fost spălat cu apă și cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu și s-a uscat pe sulfat de sodiu anhidru, după care s-a filtrat și concentrat, obținând astfel 76 mg de compus din titlu.
- Proprietăți fizice: m/z $[M + H]^+$ 312,0.

Etapa 4: Sinteza de 4-amino-6-brom-7-(1-metilciclopropil)-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilatului de metil

- 118 mg de 4-amino-6-brom-7-(1-metilciclopropil)-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă obținută în etapa 3 a fost dizolvată în 2 ml de THF și s-au adăugat 23 mg de dimetilaminopiridină și 415 mg de dicarbonat de di-butil, după care s-a menținut sub agitare la temperatura camerei peste noapte. După îndepărtarea THF, s-au adăugat 2 ml de metanol și s-au adăugat suplimentar 53 mg de carbonat de potasiu, după care s-a menținut sub agitare la temperatura camerei timp de 7 ore. Amestecul de reacție a fost neutralizată cu HCl 2N și a fost repartizat între acetat de etil și apă. Stratul organic a fost spălat cu apă și cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu și s-a uscat pe sulfat de sodiu anhidru, după care s-a filtrat și concentrat. La reziduu s-au adăugat 2 ml de diclormetan și 2 ml de acid trifluoracetic și amestecul a fost menținut sub agitare la temperatura camerei timp de 1 oră. După îndepărtarea acidului trifluoracetic, reziduu a fost împărțit între acetat de etil și o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu. Stratul organic a fost spălat cu apă și cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu și s-a uscat pe sulfat de sodiu anhidru, după care s-a filtrat și concentrat. Reziduu a fost purificat pe coloană cu silicagel (acetat de etil / metanol = 1/0 -> 8/1), obținând astfel 50 mg de compus din titlu.
- Proprietăți fizice: m/z $[M + H]^+$ 327,0.

Exemplul de referință 10: Sinteza 4-amino-1-(4,4-difluorciclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilat de metil

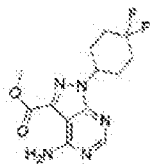
- Etapa 1: Sinteza 1-(4,4-difluorciclohexil)-3-iod-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-aminei



1-(4,4-difluorciclohexil)-3-iod-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amină

- S-au adăugat 1,6 ml de azodicarboxilat de diizopropil la o soluție de 1,6 g de 3-iod-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amină, 1,0 g de 4,4-difluorciclohexanol și 2,1 g de trifenilfosfină în 50 ml de THF, la temperatura camerei, și amestecul a fost menținut sub agitare peste noapte. După concentrare, amestecul a fost suspendat și spălat cu metanol, după care s-a filtrat. Precipitatul obținut a fost uscat la 60 °C la presiune redusă, obținând astfel 1,5 g de compus din titlu.
- Proprietăți fizice: m/z $[M + H]^+$ 380,2.

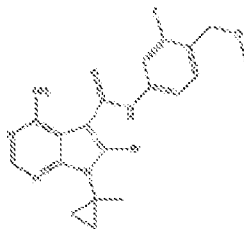
- Etapa 2: Sinteza de 4-amino-1-(4,4-difluorciclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilatului de metil



4-amino-1-(4,4-difluorociclohexil)-1H-pirazo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilat de metil

- O soluție de 1,5 g de 1-(4,4-difluorociclohexil)-3-iod-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amină, obținută în etapa 1, 330 mg de complexul diclorură de 1,1'- bis(difenilfosfin)ferocen-paladiu(II)-diclormetan și 3 ml de N,N-diizopropilamină în 30 ml de metanol a fost menținută sub agitare în atmosferă de monoxid de carbon, într-o autoclavă, la 0,45 MPa, la 100 °C, timp de 2 ore. După răcire, amestecul de reacție a fost concentrat și purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (solvent de dezvoltare: hexan-acetat de etil). Produsul brut obținut a fost din nou purificat pe silicagel bazic (solvent de dezvoltare: hexan-acetat de etil) și concentrat. Precipitatul obținut a fost suspendat și spălat cu hexan-acetat de etil, s-a filtrat și uscat la presiune redusă, obținând astfel 650 mg de compus din titlu.
- Proprietăți fizice: m / z [M + H]⁺ 312,1.

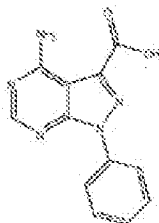
- Exemplul de referință 11: Sinteza 4-amino-6-brom-N-(3-fluor-4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă**



4-amino-6-brom-N-(3-fluor-4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă

- 270 mg de 4-amino-N-(3-fluor-4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă, prezentată în Exemplul 48, au fost dizolvate în 4 ml de DMF. S-au adăugat 195 mg de N-bromsuccinimidă, cu răcire cu gheață, după care s-a menținut sub agitare la temperatura camerei timp de 15 minute. La amestecul de reacție s-a adăugat o soluție apoasă de tiosulfat de sodiu 10% și precipitatul generat a fost filtrat, urmat de spălare suplimentară cu apă, obținând astfel 245 mg din compusul din titlu.
- Proprietăți fizice: m / z [M + H]⁺ 450,1.

- Exemplul de referință 12: Sinteza acidului 4-amino-1-fenil-1H-pirazo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic**



acid 4-amino-1-fenil-1H-pirazo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic

- 300 mg de 1-fenil-1H-pirazo[3,4-d]pirimidin-4-amină și 453 mg de brom au fost dizolvate în 2 ml de apă și soluția a fost menținut sub agitare la temperatura camerei timp de 1 oră, după care s-a menținut sub agitare la 100 °C timp de 1 oră. La amestecul de reacție a fost adăugată o soluție apoasă de bicarbonat de sodiu și precipitatul generat a fost colectat prin filtrare. Mai departe, precipitatul a fost spălat cu apă, obținând astfel 370 mg de 3-brom-1-fenil-1H-

- pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amină. O soluție de 370 mg de 3-brom-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amină, 104 mg de complex diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen-paladiu(II)-diclormetan și 500 μ l de trietilamină în 5 ml metanol au fost menținute sub agitare în atmosferă de monoxid de carbon într-o autoclavă la 120 °C timp de 4 ore. După răcire, solventul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul obținut a fost dizolvat în 5 ml metanol și s-au adăugat la acesta 0,4 ml soluție apoasă de hidroxid de sodiu 5M, după care s-a menținut sub agitare la 50 °C timp de 2 ore. După răcire, solventul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost neutralizat cu o soluție apoasă de acid clorhidric 5M și precipitatul astfel obținut a fost diluat cu apă, filtrat și s-a uscat la presiune redusă, obținând astfel compusul din titlu.
- Proprietăți fizice: m/z [M + H]⁺ 256,1.

Exemplul 1: Sinteza 4-amino-1-ciclopentil-N-(4-(metoximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidei

- 30 mg de acid 4-amino-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic, obținut în etapa 2 din Exemplul de referință 1, 20 mg de 4-(metoximetil)anilină și 55 mg de HATU au fost dizolvate în 1 ml DMF și s-au adăugat 62 μ l de diizopropiletilamină. După ce s-a menținut sub agitare la temperatura camerei timp de 18 ore, s-a adăugat apă la amestecul de reacție, după care s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu apă și s-a uscat pe sulfat de magneziu anhidru, după care soluția organică s-a concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (cloroform -> cloroform / metanol = 10/1), obținând astfel 36 mg de compus din titlu.

Exemplul 2: 4-amino-7-(terț-butil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă

- S-au adăugat 2,43 g de HATU la o soluție de 1,00 g de acid 4-amino-7-(terț-butil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic obținut în etapa 5 din Exemplul de referință 5, 878 mg de 4-(metoximetil)anilină și 2,23 ml de N,N-diizopropiletilamină în 20 ml DMF la temperatura camerei. Amestecul a fost menținut sub agitare peste noapte la temperatura camerei și s-a adăugat o soluție apoasă de hidroxid de sodiu, după care s-a extras cu cloroform. Stratul organic obținut a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat, concentrat și purificat prin cromatografie pe silicagel. După concentrare, precipitatul obținut a fost suspendat și spălat cu metanol, după care s-a filtrat și uscat la presiune redusă, obținând astfel 1,12 g de compus din titlu.

Exemplul 3: Sinteza 4-amino-1-ciclopentil-N-(4-((metiltio)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidei

- Conform procedurii de sinteză din Exemplul 1, folosind 4-((metiltio)metil)anilină în loc de 4-(metoximetil)anilină, a fost obținut compusul din titlu (65%).

Exemplul 4: Sinteza 4-amino-1-ciclopentil-N-(4-(furan-2-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidei

- Conform procedurii de sinteză din Exemplul 1, folosind 4-(furan-2-il)anilină în loc de 4-(metoximetil)anilină, s-a obținut compusul din titlu (60%).

Exemplu 5: Sinteza 4-amino-1-ciclopentil-N-(4-(fenilamino)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidei

- Conform procedurii de sinteză din Exemplul 1, folosind N-fenilbenzen-1,4-diamina în loc de 4-(metoximetil)anilină, a fost obținut compusul din titlu (78%).

Exemplul 6: Sinteza 4-amino-1-ciclopentil-N-(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidei

- Conform procedurii de sinteză din Exemplul 1, folosind 2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-amină în loc de 4-(metoximetil)anilină, s-a obținut compusul din titlu (88%).

Exemplul 7: Sinteza 4-amino-1-ciclopentil-N-(4-vinilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidei

- Conform procedurii de sinteză din Exemplul 1, folosind 4-vinilanilină în loc de 4-(metoximetil)anilină, s-a obținut compusul din titlu (69%).

Exemplul 8: Sinteza 4-amino-N-(3-clorfenil)-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidei

60

Conform procedurii de sinteză din Exemplul 1, folosind 3-cloranilină în loc de 4-(metoximetil)anilină, s-a obținut compusul din titlu (61%).

Exemplul 9: Sinteza (E)-4-amino-1-ciclopentil-N-(4-(prop-1-en-1-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidei

Conform procedurii de sinteză din Exemplul 1, folosind (E)-4-(prop-1-en-1-il)anilină în loc de 4-(metoximetil)anilină, s-a obținut compusul din titlu (82%).

Exemplul 10: Sinteza 4-amino-1-(ciclopent-3-en-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidei

Conform procedurilor de sinteză din etapele 1 și 2 din Exemplul de referință 1, folosind metansulfonat de ciclopent-3-en-1-il în loc de iodiciclopentan, a fost obținut acid 4-amino-1-(ciclopent-3-en-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic

Conform procedurii din Exemplul 1, folosind acid 4-amino-1-(ciclopent-3-en-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic în loc de acid 4-amino-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic, a fost obținut compusul din titlu (70%).

Exemplul 11: Sinteza 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-1-(3-metilciclopentil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidei

Conform procedurilor de sinteză din etapele 1 și 2 din Exemplul de referință 1, folosind metansulfonat de 3-metilciclopentil în loc de iodiciclopentan, a fost obținut acid 4-amino-1-(3-metilciclopentil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic.

Conform procedurii din Exemplul 1, folosind acid 4-amino-1-(3-metilciclopentil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic în loc de acid 4-amino-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic, a fost efectuată reacția. Amestecul de reacție a fost purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă și concentrat. Precipitatul obținut a fost suspendat și spălat cu hexan-acetat de etil, filtrat și uscat la presiune redusă, obținând astfel compusul din titlu (55%).

Exemplul 12: Sinteza 4-amino-1-ciclobutil-N-(4-(metoximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidei

Conform procedurilor de sinteză din etapele 1 și 2 din Exemplul de referință 1, folosind bromciclobutanul în locul iodiciclopentanului, s-a obținut acid 4-amino-1-ciclobutil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic.

Conform procedurii din Exemplul 1, folosind acid 4-amino-1-ciclobutil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic în loc de acid 4-amino-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic, a fost obținut compusul din titlu (82%).

Exemplul 13: Sinteza 4-amino-1-ciclobutil-N-(4-((metiltio)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidei

Conform procedurii de sinteză din Exemplul 12, folosind 4-((metiltio)metil)anilină în loc de 4-(metoximetil)anilină, a fost obținut compusul din titlu (65%).

Exemplul 14: Sinteza 4-amino-1-(3,3-dimetilciclobutil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidei

Conform procedurilor de sinteză din etapele 1 și 2 din Exemplul de referință 1, folosind 3-brom-1,1-dimetil-ciclobutanul în loc de iodiciclopentan, s-a obținut acid 4-amino-1-(3,3-dimetilciclobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic.

Conform procedurii din Exemplul 1, folosind acidul 4-amino-1-(3,3-dimetilciclobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic în loc de acid 4-amino-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic, a fost obținut compusul din titlu (73%).

Exemplul 15: Sinteza 4-amino-1-izopropil-N-(4-((metiltio)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidei

Conform procedurilor de sinteză din etapele 1 și 2 din Exemplul de referință 1, folosind 2-brompropan în loc de iodiciclopentan, s-a obținut acid 4-amino-1-izopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic.

Conform procedurii din Exemplul 1, folosind acid 4-amino-1-izopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic în loc de acid 4-amino-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic și folosind 4-((metiltio)metil)anilină în loc de 4-(metoximetil)anilină, s-a obținut compusul din titlu (63%).

Exemplul 16: Sinteza 4-amino-N-(4-((metiltio)metil)fenil)-1-(pentan-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidă

Conform procedurilor de sinteză din etapele 1 și 2 din Exemplul de referință 1, folosind 3-brompentan în loc de iodciclopentan, s-a obținut acid 4-amino-1-(pentan-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic.

Conform procedeului din Exemplul 1, folosind acid 4-amino-1-(pentan-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic în loc de acid 4-amino-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic și folosind 4-((metiltio)metil)anilină în loc de 4-(metoximetil)anilină, s-a obținut compusul din titlu (65%).

Exemplul 17: 4-amino-1-ciclohexil-N-(4-(metoximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidă

Conform procedurilor de sinteză din etapele 1 și 2 din Exemplul de referință 1, folosind bromciclohexan în loc de iodciclopentan, s-a obținut acid 4-amino-1-ciclohexil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic.

Conform procedeului din Exemplul 1, folosind acidul 4-amino-1-ciclohexil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic în loc de acid 4-amino-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic, a fost obținut compusul din titlu (16%).

Exemplul 18: Sinteza 4-amino-1-ciclohexil-N-(4-((metiltio)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidei

Conform procedeului din Exemplul 17, folosind 4-((metiltio)metil)anilină în loc de 4-(metoximetil)anilină, s-a obținut compusul din titlu (85%).

Exemplul 19: Sinteza 1-(adamantan-2-il)-4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidei

38 mg de acid 1-(adamantan-2-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic obținut în etapa 2 din Exemplul de referință 2, 20 mg de 4-(metoximetil)anilină și 55 mg de HATU s-au dizolvat în 1 ml DMF și s-au adăugat 62 μ l de diizopropiletilamină. Amestecul a fost menținut sub agitare la temperatura camerei timp de 18 ore și s-a adăugat apă la amestecul de reacție, după care s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu apă și s-a uscat pe sulfat de magneziu anhidru, după care soluția organică s-a concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (cloroform $\rightarrow$ cloroform / metanol = 10/1), obținând astfel 26 mg de compus din titlu.

Exemplul 20: Sinteza 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidei

Conform procedurilor de sinteză din etapele 1 și 2 din Exemplul de referință 2, folosind cis-4-metilciclohexanol în loc de 2-adamantanol, a fost obținut acidul 4-amino-1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic.

Conform procedeului din Exemplul 19, folosind acidul 4-amino-1-(trans-4-metilciclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic în loc de acid 1-(adamantan-2-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic, a fost obținut compusul din titlu (82%).

Exemplul 21: Sinteza 4-amino-1-(1-fluorpropan-2-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidei

Conform procedurilor de sinteză din etapele 1 și 2 din Exemplul de referință 2, folosind 1-fluorpropan-2-ol în loc de 2-adamantanol, s-a obținut acid 4-amino-1-(1-fluorpropan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic.

Conform procedeului din Exemplul 19, folosind acid 4-amino-1-(1-fluorpropan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic în loc de acid 1-(adamantan-2-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic, a fost obținut compusul din titlu (58%).

Exemplul 22: Sinteza 4-amino-1-(tert-butil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidei

S-au adăugat 121 mg de HATU la o soluție de 50 mg de acid 4-amino-1-(tert-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic obținut în etapa 2 din Exemplul de referință 3, 34 mg de 4-(metoximetil)anilină și 0,11 ml de N,N-diizopropiletilamină în 1 ml DMF, la temperatura camerei. După ce s-a menținut sub agitare la temperatura camerei timp de 1 oră, amestecul a fost diluat cu acetat de etil și spălat cu apă, după care s-a spălat ulterior cu o soluție apoasă saturată de clorură de

sodiu. Stratul organic obținut a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, după care s-a filtrat și concentrat. Precipitatul obținut a fost suspendat și spălat cu metanol, filtrat și uscat la presiune redusă, obținând astfel 65 mg din compusul din titlu.

5 **Exemplul 23: 4-amino-1-(terț-butil)-N-(4-((metiltio)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidei**

Conform procedurii din Exemplul 22, folosind 4-((metiltio)metil)anilină în loc de 4-(metoximetil)anilină, a fost obținut compusul din titlu (77%).

10 **Exemplul 24: Sinteza 4-amino-7-izopropil-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei**

67 mg de acid 4-amino-7-izopropil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic obținut în etapa 3 din Exemplul de referință 4, 50 mg de 4-(metoximetil)anilină și 138 mg de HATU au fost dizolvate în 1 ml DMF și s-au adăugat 158 μl de diizopropiletilamină. După ce s-a menținut sub agitare la temperatura camerei timp de 5 ore, s-a adăugat apă la amestecul de reacție, după care s-a extras cu cloroform. Stratul organic a fost spălat cu apă și s-a uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Soluția organică a fost concentrată la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (cloroform -> cloroform / metanol = 10/1), obținând astfel 76 mg de compus din titlu.

Exemplul 25: Sinteza 4-amino-7-ciclopentil-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurilor de sinteză din etapele 1 până la 3 din Exemplul de referință 4, folosind ciclopentanol în loc de propan-2-ol, a fost obținut acid 4-amino-7-ciclopentil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic.

Conform procedurii din Exemplul 24, folosind acid 4-amino-7-ciclopentil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic în loc de acid 4-amino-7-izopropil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic, a fost obținut compusul din titlu (69%).

Exemplul 26: Sinteza 4-amino-7-(1-fluor-2-metilpropan-2-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurilor de sinteză din etapele 1 până la 5 din Exemplul de referință 5, folosind clorhidrat de 1-fluor-2-metilpropan-2-amină în loc de terț-butilamină, s-a obținut acid 4-amino-7-(1-fluor-2-metilpropan-2-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic

Conform procedurii din Exemplul 2, folosind acidul 4-amino-7-(1-fluor-2-metilpropan-2-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic în loc de acid 4-amino-7-(terț-butil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic, a fost obținut compusul din titlu (67%).

40 **Exemplul 27: Sinteza 4-amino-7-(terț-butil)-N-(4-propilfenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei**

Conform procedurii din Exemplul 2, folosind 4-propilanilină în loc de 4-(metoximetil)anilină, s-a obținut compusul din titlu (48%).

45 **Exemplul 28: Sinteza 4-amino-7-(terț-butil)-N-(4-(piridin-2-ilamino)fenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei**

Conform procedurii din Exemplul 2, folosind N-(2-piridil)benzen-1,4-diamină în loc de 4-(metoximetil)anilină, s-a obținut compusul din titlu (100%).

50 **Exemplul 29: Sinteza 4-amino-7-(terț-butil)-N-(4-((metiltio)metil)fenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă**

Conform procedurii din Exemplul 2, folosind 4-((metiltio)metil)anilină în loc de 4-(metoximetil)anilină, a fost obținut compusul din titlu (29%).

55 **Exemplul 30: Sinteza 4-amino-7-(terț-butil)-N-(3-fluor-4-(metoximetil)fenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei**

Conform procedurii din Exemplul 2, folosind 3-fluor-4-(metoximetil)anilină obținută în Exemplul de referință 8, în loc de 4-(metoximetil)anilină, s-a obținut compusul din titlu (43%).

Exemplul 31: Sinteza 4-amino-7-(tert-butil)-N-(3-clor-4-(metoximetil)fenil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurii din Exemplul 2, folosind 3-clor-4-(metoximetil)anilină în loc de 4-(metoximetil)anilină, s-a obținut compusul din titlu (27%).

Exemplul 32: Sinteza 4-amino-7-(tert-butil)-N-(4-(metoximetil)-3-metilfenil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurii din Exemplul 2, folosind 4-(metoximetil)-3-metil-anilină, care a fost obținută folosind (2-metil-4-nitrofenil)metanol în loc de (2-fluor-4-nitrofenil)metanol în conformitate cu exemplul de referință 8, în loc de 4-(metoximetil)anilină, s-a obținut compusul din titlu (82%).

Exemplul 33: Sinteza 4-amino-7-(tert-butil)-N-(2-metoxi-4-(metoximetil)fenil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurii din Exemplul 2, folosind 2-metoxi-4-(metoximetil)anilină, care a fost obținută folosind (3-metoxi-4-nitrofenil)metanol în loc de (2-fluor-4-nitrofenil)metanol în conformitate cu Exemplul de referință 8, în loc de 4-(metoximetil)anilină, s-a obținut compusul din titlu (60%).

Exemplul 34: Sinteza 4-amino-7-(tert-butil)-N-(4-etinilfenil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă

Conform procedurii din Exemplul 2, folosind 4-(etinilfenil)anilină în loc de 4-(metoximetil)anilină, s-a obținut compusul din titlu (52%).

Exemplul 35: 4-amino-7-(terț-butil)-N-(4-((metoxi-d3)-metil)fenil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă

Conform procedurii din Exemplul 2, folosind 4-((metoxi-d3)metil)anilină, care a fost sintetizată folosind (4-nitrofenil)metanol și iodură de metil (d3) în conformitate cu exemplul de referință 8, în loc de 4-(metoximetil)anilină, a fost obținut compusul din titlu (45%).

Exemplul 36: Sinteza 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă

Conform procedurilor de sinteză din etapele 1 până la 5 din Exemplul de referință 5, folosind clorhidrat de 1-metilciclopropanamină în loc de terț-butilamină, a fost obținut acid 4-amino-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic.

Conform procedurii din Exemplul 2, folosind acid 4-amino-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic în loc de acid 4-amino-7-(terț-butil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic, a fost obținut compusul din titlu (8%).

Exemplul 37: Sinteza 4-amino-7-(1-metilciclopropil)-N-(4-((metiltio)metil)fenil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurii din Exemplul 36, folosind 4-((metiltio)metil)anilină în loc de 4-(metoximetil)anilină, a fost obținut compusul din titlu (78%).

Exemplul 38: Sinteza 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(tert-pentil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurilor de sinteză din etapele 1 până la 5 din Exemplul de referință 5, folosind 2-metilbutan-2-amină în loc de terț-butilamină, a fost obținut acid 4-amino-7-(tert-pentil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic.

Conform procedurii din Exemplul 2, folosind acid 4-amino-7-(terț-pentil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic în loc de acid 4-amino-7-(tert-butil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic, a fost obținut compusul din titlu (82%).

Exemplul 39: Sinteza 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclobutil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurilor de sinteză din etapele 1 până la 5 din Exemplul de referință 5, folosind clorhidrat de 1-metilciclobutanamină în loc de terț-butilamină, a fost obținut acid 4-amino-7-(1-metilciclobutil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic.

Conform procedurii din Exemplul 2, folosind acid 4-amino-7-(1-metilciclobutil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic în loc de acid 4-amino-7-(tert-butil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic, a fost obținut compusul din titlu (69%).

5 Exemplul 40: Sinteza 4-amino-7-(1-fluor-2-metilpropan-2-il)-N-(4-((metiltio)metil)fenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurii din Exemplul 26, folosind 4-((metiltio)metil)anilină în loc de 4-(metoximetil)anilină, a fost obținut compusul din titlu (55%).

10 Exemplul 41: Sinteza 4-amino-7-(1-fluor-2-metilpropan-2-il)-N-(3-fluor-4-(metoximetil)fenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurii din Exemplul 26, folosind 3-fluor-4-(metoximetil)anilină, care a fost obținută în Exemplul de referință 8, în loc de 4-(metoximetil)anilină, s-a obținut compusul din titlu (50%).

15 Exemplul 42: Sinteza 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(2-(tiofen-2-il)propan-2-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurilor de sinteză din etapele 1 până la 5 din Exemplul de referință 5, folosind 2-(tiofen-2-il)propan-2-amină în loc de tert-butilamină, a fost obținut acidul 4-amino-7-(2-(tiofen-2-il)propan-2-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic.

20 Conform procedurii din Exemplul 2, folosind acid 4-amino-7-(2-(tiofen-2-il)propan-2-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic în loc de acid 4-amino-7-(tert-butil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic, a fost obținut compusul din titlu (86%).

25 Exemplul 43: Sinteza 4-amino-7-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurilor de sinteză din etapele 1 până la 5 din Exemplul de referință 5, folosind biciclo[2,2,1]heptan-2-amină în loc de tert-butilamină, a fost obținut acid 4-amino-7-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic.

30 Conform procedurii din Exemplul 2, folosind acid 4-amino-7-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic în loc de acid 4-amino-7-(tert-butil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic, a fost obținut compusul din titlu (67%).

35 Exemplul 44: 4-amino-7-(biciclo[1,1,1]pentan-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă

Conform procedurilor de sinteză din etapele 1 la 5 din Exemplul de referință 5, folosind clorhidrat de biciclo[1.1.1]pentan-1-amină în loc de tert-butilamină, s-a obținut acid 4-amino-7-(biciclo[1,1,1]pentan-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic

40 Conform procedurii din Exemplul 2, folosind acidul 4-amino-7-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic în loc de acid 4-amino-7-(tert-butil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic, a fost obținut compusul din titlu (76%).

Exemplul 45: Sinteza 4-amino-7-(1-(fluormetil)ciclopropil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă

45 O soluție de 100 mg de 7-(1-(fluormetil)ciclopropil)-5-iod-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină, obținută în etapa 3 din Exemplul de referință 6, 100 mg de 4-(metoximetil)anilină, 90 μl de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-enă și 20 mg de complex de diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen-paladiu(II)-diclormetan în 3 ml de NMP a fost menținută sub agitare în atmosferă de monoxid de carbon la 100 °C timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat și purificat prin cromatografie pe silicagel (hexan-acetat de etil-metanol), obținând astfel 86 mg de compus din titlu.

50 Exemplul 46: Sinteza 4-amino-7-(1-(difluormetil)ciclopropil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

55 Conform procedurilor de sinteză din etapele 1 până la 3 din Exemplul de referință 6, folosind clorhidrat de 1-(difluormetil)ciclopropanamină în loc de clorhidrat de 1-(fluormetil)ciclopropanamină, s-a obținut 7-(1-(difluormetil)ciclopropil)-5-iod-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină.

60 Conform procedurii din Exemplul 45, folosind 7-(1-(difluormetil)ciclopropil)-5-iod-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină în loc de 7-(1-(fluormetil)ciclopropil)-5-iod-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină, a fost obținut compusul din titlu (80%).

Exemplul 47: Sinteza 4-amino-7-(1-etilciclopropil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurilor de sinteză din etapele 1 până la 3 din Exemplul de referință 6, folosind clorhidrat de 1-etilciclopropanamină în loc de clorhidrat de 1-(fluormetil)ciclopropanamină, a fost obținută 7-(1-etilciclopropil)-5-iod-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină.

Conform procedurii din Exemplul 45, folosind 7-(1-etilciclopropil)-5-iod-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină în loc de 7-(1-(fluormetil)ciclopropil)-5-iod-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină, a fost obținut compusul din titlu (60%).

Exemplul 48: Sinteza 4-amino-N-(3-fluor-4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă

Conform procedurilor de sinteză din etapele 1 până la 3 din Exemplul de referință 6, folosind clorhidrat de 1-metilciclopropan în loc de clorhidrat de 1-(fluormetil)ciclopropanamină, a fost obținută 5-iod-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină.

Conform procedurii din Exemplul 45, folosind 5-iod-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină în loc de 7-(1-(fluormetil)ciclopropil)-5-iod-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină și folosind 3-fluor-4-(metoximetil)anilină, care a fost obținută în Exemplul de referință 8 în loc de 4-(metoximetil)anilină, a fost obținut compusul din titlu (80%).

Exemplul 49: Sinteza 7-([1,1-bi(ciclopropan)]-1-il)-4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă

Conform procedurilor de sinteză din etapele 1 până la 3 din Exemplul de referință 6, folosind clorhidrat de 1-ciclopropilciclopropanamină în loc de clorhidrat de 1-(fluormetil)ciclopropanamină, s-a obținut 7-([1,1-bi(ciclopropan)]-1-il)-5-iod-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină.

Conform procedurii din Exemplul 45, utilizând 7-([1,1-bi(ciclopropan)]-1-il)-5-iod-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină în loc de 7-(1-(fluormetil)ciclopropil)-5-iod-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină, a fost obținut compusul din titlu (50%).

Exemplul 50: Sinteza 4-amino-7-(1,1-difluor-2-metilpropan-2-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă

Conform procedurilor de sinteză din etapele 1 până la 3 în Exemplul de referință 6, folosind clorhidrat de 1,1-difluor-2-metilpropan-2-amină în loc de clorhidrat de 1-(fluormetil)ciclopropanamină, s-a obținut 7-(1,1-difluor-2-metilpropan-2-il)-5-iod-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină.

Conform procedurii din Exemplul 45, folosind 7-(1,1-difluor-2-metilpropan-2-il)-5-iod-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină în loc de 7-(1-(fluormetil)ciclopropil)-5-iod-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină, a fost obținut compusul din titlu (32%).

Exemplul 51: Sinteza 4-amino-7-(2,3-dimetilbutan-2-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurilor de sinteză din etapele 1 până la 3 din Exemplul de referință 6, folosind clorhidrat de 2,3-dimetilbutan-2-amină în loc de clorhidrat de 1-(fluormetil)ciclopropanamină, s-a obținut 7-(2,3-dimetilbutan-2-il)-5-iod-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină.

Conform procedurii din Exemplul 45, folosind 7-(2,3-dimetilbutan-2-il)-5-iod-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină în loc de 7-(1-(fluormetil)ciclopropil)-5-iod-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină, a fost obținut compusul din titlu (74%).

Exemplul 52: Sinteza 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(2,3,3-trimetilbutan-2-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurilor de sinteză din etapele 1 până la 3 din Exemplul de referință 6, folosind 2,3,3-trimetilbutan-2-amină în loc de clorhidrat de 1-(fluormetil)ciclopropanamină, s-a obținut 5-iod-7-(2,3,3-trimetilbutan-2-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină.

Conform procedurii din Exemplul 45, folosind 5-iod-7-(2,3,3-trimetilbutan-2-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină în loc de 7-(1-(fluormetil)ciclopropil)-5-iod-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină, a fost obținut compusul din titlu (80%).

Exemplul 53: Sinteza 4-amino-7-(2-ciclopropilpropan-2-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurilor de sinteză din etapele 1 până la 3 din Exemplul de referință 6, folosind clorhidrat de 2-ciclopropilpropan-2-amină în loc de clorhidrat de 1-(fluormetil)ciclopropanamină, s-a obținut 7-(2-ciclopropilpropan-2-il)-5-iod-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină.

- 5 Conform procedurii din Exemplul 45, folosind 7-(2-ciclopropilpropan-2-il)-5-iod-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină în loc de 7-(1-(fluormetil)ciclopropil)-5-iod-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină, a fost obținut compusul din titlu (30%).

10 **Exemplul 54: Sinteza 4-amino-7-(2-ciclopropilpropan-2-il)-N-(3-fluor-4-(metoximetil)fenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei**

Conform procedurii din Exemplul 53, folosind 3-fluor-4-(metoximetil)anilină în loc de 4-(metoximetil)anilină, s-a obținut compusul din titlu (40%).

15 **Exemplul 55: 4-amino-6-brom-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă**

Etapă 1: Sinteza acidului 4-amino-6-brom-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic

- 20 S-au adăugat 3 ml de THF, 3 ml de metanol și 0,62 ml de soluție apoasă de hidroxid de litiu (4 mol/l) la 80 mg de 4-amino-6-brom-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilat de metil, obținut în Exemplul de referință 9. Amestecul a fost menținut sub agitare la temperatura camerei peste noapte. S-au adăugat 10 ml de apă și amestecul a fost neutralizat cu o soluție apoasă de HCl 2N, obținând astfel un precipitat. După îndepărtarea solventului, reziduul a
- 25 fost menținut sub agitare cu răcire cu gheață timp de 30 de minute și precipitatul a fost filtrat, obținând astfel 73 mg de compus din titlu.
- Proprietăți fizice: m/z $[M + H]^+$ 313,0

30 **Etapă 2: Sinteza 4-amino-6-brom-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă**

- 10,1 mg de acid 4-amino-6-brom-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic, obținut în etapa 1, au fost dizolvate în 1 ml DMF și s-au adăugat 5,3 mg de 4-(metoximetil)anilină, 17 μ l de DIPEA și 18,5 mg de HATU, după care s-a menținut sub agitare la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost împărțit între acetat de etil și apă și
- 35 stratul organic a fost spălat cu o soluție apoasă de NaOH 1N, apă și cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, după care s-a uscat pe sulfat de sodiu anhidru. După filtrare, filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat pe coloană cu silicagel (acetat de etil / metanol = 1/0 -> 8/1), obținând astfel 6,7 mg de compus din titlu.

40 **Exemplul 56: 4-amino-6-clor-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă**

Etapă 1: Sinteza de 4-amino-6-clor-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilatului de metil

- 45 111 mg de 4-amino-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilat de metil sintetizat în conformitate cu procedurile de la etapele 1 până la 4 din Exemplul de referință 5, folosind clorhidrat de 1-metilciclopropanamină în loc de tert-butilamină, s-au dizolvat în 4,5 ml DMF și au fost adăugate 90 mg de N-clorsuccinimidă la temperatura camerei, după care s-a menținut sub agitare peste noapte. Amestecul de reacție a fost împărțit între acetat de etil și o
- 50 soluție apoasă de tiosulfat de sodiu 10% și stratul organic a fost spălat cu apă și cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, după care s-a uscat pe sulfat de sodiu anhidru. După filtrare, filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat pe coloană cu silicagel (acetat de etil / metanol = 1/0 -> 8/1), obținând astfel 45 mg de compus din titlu.
- Proprietăți fizice: m/z $[M + H]^+$ 281,1

55

Etapă 2: Sinteza acidului 4-amino-6-clor-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic

- Conform procedurii din etapa 1 din Exemplul 55, din 36 mg de 4-amino-6-clor-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilat de metil, obținut în etapa 1, a fost obținut
- 60 compusul din titlu (87%).
- Proprietăți fizice: m/z $[M + H]^+$ 267,0

Etapa 3: Sinteza 4-amino-6-clor-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurii din etapa 2 din Exemplul 55, folosind 17,6 mg acid 4-amino-6-clor-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic, obținut în etapa 2, s-a obținut compusul din titlu (47%).

Exemplul 57: 4-amino-6-metoxi-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă**Etapa 1: Sinteza de 4-amino-6-metoxi-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilatului de metil**

1,66 g de 4-amino-6-brom-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă, obținută în etapa 3 din Exemplul de referință 9, au fost dizolvați în 27 ml de THF și s-au adăugat 327 mg de dimetilaminopiridină și 5,84 g de dicarbonat de di-t-butil, după care s-a menținut sub agitare la temperatura camerei peste noapte. După îndepărtarea THF, s-au adăugat 25 ml metanol și s-au adăugat în continuare 5 ml dintr-o soluție de metoxid de sodiu 5M în metanol, după care s-a menținut sub agitare la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost neutralizat cu HCl 2N și a fost repartizat între acetat de etil și apă. Stratul organic a fost spălat cu apă și cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, după care s-a uscat pe sulfat de sodiu anhidru. După filtrare, filtratul a fost concentrat. La reziduu s-au adăugat 5 ml de diclormetan și 5 ml de acid trifluoracetic și amestecul a fost menținut sub agitare cu răcire cu gheață timp de 1 oră. După îndepărtarea acidului trifluoracetic, reziduul a fost împărțit între acetat de etil și o soluție apoasă de bicarbonat de sodiu. Stratul organic a fost spălat cu apă și cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu și s-a uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat pe coloană cu silicagel (acetat de etil / metanol = 1/0 -> 8/1), obținând astfel 400 mg de compus din titlu.

Proprietăți fizice: m/z [M + H]⁺ 277,1

Etapa 2: Sinteza 4-amino-6-metoxi-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurilor din etapele 1 și 2 din Exemplul 55, din 4-amino-6-metoxi-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilat de metil, obținut în etapa 1, a fost obținut compusul din titlu (50%).

Exemplul 58: 4-amino-6-ciano-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă**Etapa 1: Sinteza de 4-amino-6-ciano-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilatului de metil**

77 mg de 4-amino-6-brom-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilat de metil, obținut în Exemplul de referință 9, au fost dizolvate în 2,5 ml DMF și s-au adăugat 53 mg de cianură de cupru, după care s-a menținut sub agitare la 120 °C, în atmosferă de azot timp de 9 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (acetat de etil / metanol = 1/0 -> 8/1), obținând astfel 40 mg din compusul din titlu.

Proprietăți fizice: m/z [M + H]⁺ 272,1

Etapa 2: Sinteza 4-amino-6-ciano-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurilor din etapele 1 și 2 din Exemplul 55, din 4-amino-6-ciano-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilat de metil, obținut în etapa 1, a fost obținut compusul din titlu (35%).

Exemplul 59: Sinteza 4-amino-6-brom-7-(1-metilciclopropil)-N-(4-((metiltio)metil)fenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurii din etapa 2 din Exemplul 55, folosind acidul 4-amino-6-brom-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic, obținut în etapa 1 din Exemplu 55, și 4-((metiltio)metil)anilină, a fost obținut compusul din titlu (44%).

Exemplul 60: 4-amino-7-(terț-butil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-metil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă

Etapă 1: Sinteza acidului 4-amino-7-(tert-butil)-6-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic

Conform procedurilor din etapele 4 și 5 din Exemplul de referință 5, folosind 135 mg de 7-(tert-butil)-5-iod-6-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amină, obținută în Exemplul de referință 7, s-a obținut compusul din titlu (45%).

Proprietăți fizice: m/z $[M + H]^+$ 249,1

Etapă 2: Sinteza 4-amino-7-(tert-butil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă

Conform procedurii din etapa 2 din Exemplul 55, folosind acidul 4-amino-7-(tert-butil)-6-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic, obținut în etapa 1, a fost obținut compusul din titlu (30%).

Exemplul 61: 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(piridin-3-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă**Etapă 1: Sinteza 4-amino-7-(1-metilciclopropil)-6-(piridin-3-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilatului de metil**

50 mg de 4-amino-6-brom-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilat de metil, obținut în Exemplul de referință 9, 56 mg de acid 3-piridinboronic, 14 mg de tris(dibenzilidenacetone)dipaladiu, 14 mg de 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-izopropil-1,1'-bifenil și 49 mg de carbonat de sodiu au reacționat într-un amestec cu 1,5 ml de 1,4-dioxan și 500 μ l de apă, la 120 °C, timp de 1 oră, într-un reactor cu microunde. La amestecul de reacție s-a adăugat cloroform și materia insolubilă a fost filtrată, după care s-a concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (acetat de etil / metanol = 1/0 -> 8/1), obținând astfel 27 mg de compus din titlu.

Proprietăți fizice: m/z $[M + H]^+$ 324,1

Etapă 2: Sinteza acidului 4-amino-7-(1-metilciclopropil)-6-(piridin-3-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic

26 mg de 4-amino-7-(1-metilciclopropil)-6-(piridin-3-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilat de metil, obținut în etapa 1, au fost suspendate în 2 ml de THF și 2 ml de metanol. S-au adăugat 0,20 ml soluție apoasă de hidroxid de litiu (4 mol/l) și s-au agitat la temperatura camerei peste noapte. S-au adăugat 10 ml de apă și amestecul a fost neutralizat cu o soluție apoasă HCl 2N, după care s-a extras stratului apos cu cloroform. Stratul organic a fost spălat cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu și s-a uscat pe sulfat de sodiu anhidru, după care s-a îndepărtat solventul, obținând astfel 13 mg de compus din titlu.

Proprietăți fizice: m/z $[M + H]^+$ 310,1

Etapă 3: Sinteza 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(piridin-3-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurii din etapa 2 din Exemplul 55, folosind acid 4-amino-7-(1-metilciclopropil)-6-(piridin-3-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic, obținut în etapa 2, s-a obținut compusul din titlu (9%).

Exemplul 62: 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-metil-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă**Etapă 1: Sinteza de 4-amino-6-metil-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilatului de metil**

30 mg de 4-amino-6-brom-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilat de metil, obținut în exemplul de referință 9, 55 mg de acid metilboronic, 8 mg de tris(dibenzilidenacetone)dipaladiu, 5 mg triciclohexilfosfină și 58 mg fosfat de tripotasiu au reacționat într-un amestec cu 1,5 ml 1,4-dioxan și 150 μ l de apă la 120 °C timp de 1 oră, într-un reactor cu microunde. La amestecul de reacție s-a adăugat cloroform și materia insolubilă a fost filtrată, după care s-a concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (acetat de etil / metanol = 1/0 -> 8/1), obținând astfel 20 mg compus din titlu.

Proprietăți fizice: m/z $[M + H]^+$ 261,2

Etapă 2: Sinteza 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-metil-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurilor din etapele 1 și 2 din Exemplul 55, folosind 4-amino-6-metil-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilat de metil, obținut în etapa 1, a fost obținut compusul din titlu (6%).

Exemplul 63: 4-amino-6-ciclopropil-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă

Conform procedurilor din etapele 1 și 2 din Exemplul 62, folosind 4-amino-6-brom-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilat de metil, obținut în Exemplul de referință 9, și acid ciclopropilboronic în loc de acid metilboronic, s-a obținut compusul din titlu (38%).

Exemplul 64: 6-acetil-4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă**Etapă 1: Sinteza 6-acetil-4-amino-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilatului de metil**

S-a adăugat 1 ml toluen la 60 mg de 4-amino-6-brom-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilat de metil, obținut în Exemplul de referință 9, 75 μ l de tributil(1-etoxi)staniu și 21 mg tetrakis(trifenilfosfin)paladiu și amestecul a reacționat la 130 °C timp de 4 ore într-un reactor cu microunde. După ce amestecul de reacție a fost concentrat, reziduul a fost purificat prin cromatografie pe aminogel (hexan / acetat de etil = 10/4 $\rightarrow$ 0/1). După concentrarea fracției țintă, s-a adăugat 1 ml de THF și 300 μ l de soluție de acid clorhidric (2 mol/l), după care s-a menținut sub agitare la temperatura camerei peste noapte. După aceea, amestecul a reacționat în continuare la 50 °C timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost împărțit între acetat de etil și o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu, iar stratul organic a fost spălat cu apă și cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, după care s-a uscat pe sulfat de sodiu anhidru. După filtrare, filtratul a fost concentrat, obținând astfel 45 mg de compus din titlu.

Proprietăți fizice: m / z [M + H]⁺ 289,2

Etapă 2: Sinteza 6-acetil-4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurilor din etapele 1 și 2 din Exemplul 55, folosind 6-acetil-4-amino-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilat de metil, obținut în etapa 1, a fost obținut compusul din titlu (48%).

Exemplul 65: 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-vinil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă**Etapă 1: Sinteza 4-amino-7-(1-metilciclopropil)-6-vinil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilatului de metil**

S-au adăugat 1,5 ml de toluen la 90 mg de 4-amino-6-brom-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilat de metil, obținut în exemplul de referință 9, 97 μ l de tributilvinilstanu și 32 mg de tetrakis(trifenilfosfin)paladiu și amestecul a reacționat la 130 °C timp de 3 ore într-un reactor cu microunde. După concentrarea soluției de reacție, reziduul a fost purificat prin cromatografie cu aminogel (hexan / acetat de etil = 4/1 $\rightarrow$ 3/5), obținând astfel 67 mg din compusul din titlu.

Proprietăți fizice: m / z [M + H]⁺ 273,2

Etapă 2: Sinteza 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-vinil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurilor din etapele 1 și 2 din Exemplul 55, folosind 4-amino-7-(1-metilciclopropil)-6-vinil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilat de metil, obținut în etapa 1, a fost obținut compusul din titlu (27%).

Exemplul 66: Sinteza 4-amino-7-ciclobutil-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurilor de sinteză din etapele 1 până la 5 din Exemplul de referință 5, folosind ciclobutanamină în loc de terț-butilamină, s-a obținut acid 4-amino-7-ciclobutil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic

Conform procedurii din Exemplul 2, folosind acid 4-amino-7-ciclobutil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic în loc de acid 4-amino-7-(tert-butil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic, a fost obținut compusul din titlu (86%).

5 Exemplul 67: Sinteza 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-1-(cis-2-metilciclopentil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidei

Conform procedurilor de sinteză din etapele 1 și 2 din Exemplul de referință 2, folosind trans-2-metilciclopentanol în loc de 2-adamantanol, a fost obținut acidul 4-amino-1-(cis-2-metilciclopentil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic.

10 Conform procedurii din Exemplul 19, folosind acidul 4-amino-1-(cis-2-metilciclopentil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic în loc de acid 1-(adamantan-2-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic, a fost obținut compusul din titlu (52%).

15 Exemplul 68: Sinteza 4-amino-1-ciclopentil-N-(4-etinilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidei

Conform procedurii de sinteză din Exemplul 1, folosind 4-etinilanilină în loc de 4-(metoximetil)anilină, s-a obținut compusul din titlu (88%).

20 Exemplul 69: Sinteza 4-amino-6-fluor-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă

50 mg de 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă, obținută în Exemplul 36, s-au dizolvat în 1,5 ml de DMF și au fost adăugate 151 mg bis(tetrafluorborat) de 1-clormetil-4-fluor-1,4-diazoniabi-ciclo[2,2,2]octan, răcind cu gheață. Amestecul a fost apoi menținut sub agitare, răcind cu gheață, și după 1 oră s-au adăugat 151 mg de bis(tetrafluorborat) de 1-clormetil-4-fluor-1,4-diazoniabi-ciclo[2,2,2]octan. Amestecul a fost menținut sub agitare în continuare timp de 1 oră și apoi amestecul de reacție a fost împărțit între cloroform și apă. Stratul organic a fost spălat cu apă și cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat pe coloană cu silicagel (acetat de etil / metanol = 1/0 -> 8/1), obținând astfel 2,7 mg de compus din titlu.

Exemplul 70: Sinteza 4-amino-1-ciclopentil-N-(4-(trifluormetoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidei

35 Conform procedurilor de sinteză din Exemplul 1, folosind 4-(trifluormetoxi)anilină în loc de 4-(metoximetil)anilină, s-a obținut compusul din titlu (45%).

Exemplul 71: Sinteza 4-amino-N-(3-benzilfenil)-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidei

40 Conform procedurilor de sinteză din Exemplul 1, folosind 3-benzilanilină în loc de 4-(metoximetil)anilină, s-a obținut compusul din titlu (58%).

Exemplul 72: Sinteza 4-amino-1-ciclopentil-N-(4-(oxazol-2-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidă

45 Conform procedurilor de sinteză din Exemplul 1, folosind 4-(oxazol-2-il)anilină în loc de 4-(metoximetil)anilină, s-a obținut compusul din titlu (32%).

Exemplul 73: Sinteza 4-amino-N-(4-cianofenil)-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidei

50 Conform procedurii de sinteză din Exemplul 1, folosind 4-aminobenzonitril în loc de 4-(metoximetil)anilină, s-a obținut compusul din titlu (69%).

Exemplul 74: Sinteza 4-amino-1-ciclopentil-N-(4-nitrofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidei

55 Conform procedurii de sinteză din Exemplul 1, folosind 4-nitroanilină în loc de 4-(metoximetil)anilină, s-a obținut compusul din titlu (65%).

Exemplul 75: Sinteza 4-amino-N-(benzo[b]tiofen-5-il)-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidei

60 Conform procedurii de sinteză din Exemplul 1, folosind benzo[b]tiofen-5-amină în loc de 4-(metoximetil)anilină, s-a obținut compusul din titlu (33%).

Exemplul 76: Sinteza 4-amino-1-ciclopentil-N-(4-etinil-3-fluorfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidei

Conform procedurii de sinteză din Exemplul 1, folosind 4-etinil-3-fluoranilină în loc de 4-(metoximetil)anilină, s-a obținut compusul din titlu (34%).

Exemplul 77: Sinteza 4-amino-N-(4-brom-2-metilfenil)-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidă

Conform procedurii de sinteză din Exemplul 1, folosind 4-brom-2-metilanilină în loc de 4-(metoximetil)anilină, s-a obținut compusul din titlu (51%).

Exemplul 78: Sinteza 4-amino-1-(3-fluorprop-1-en-2-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidei

Conform procedurilor de sinteză din etapele 1 și 2 din Exemplul de referință 2, folosind 1,3-difluorpropan-2-ol în loc de 2-adamantanol, s-a obținut acidul 4-amino-1-(3-fluorprop-1-en-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic

Conform procedurii din Exemplul 19, folosind acid 4-amino-1-(3-fluorprop-1-en-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic în loc de acid 1-(adamantan-2-il)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic, a fost obținut compusul din titlu (90%).

Exemplul 79: Sinteza 4-amino-7-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurilor de sinteză din etapele 1 până la 3 din Exemplul de referință 6, folosind 1-metoxi-2-metilpropan-2-amină în loc de clorhidrat de 1-(fluormetil)ciclopropanamină, s-a obținut 5-iod-7-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină.

Conform procedurii din Exemplul 45, folosind 5-iod-7-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină în loc de 7-(1)-(fluormetil)ciclopropil)-5-iod-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină, a fost obținut compusul din titlu (70%).

Exemplul 80: Sinteza N-(4-(1H-pirazol-3-il)fenil)-4-amino-7-(tert-butil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurii de sinteză din Exemplul 2, folosind 4-(1H-pirazol-3-il)anilină în loc de 4-(metoximetil)anilină, s-a obținut compusul din titlu (94%).

Exemplul 81: Sinteza 4-amino-7-(tert-butil)-N-(5-(metoximetil)piridină-2-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă

Conform procedurii din Exemplul 45, folosind 7-(tert-butil)-5-iod-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină, obținută în etapa 3 din Exemplul de referință 5, și 5-(metoximetil)piridină-2-amină, sintetizată conform procedurii descrise în publicația internațională nr. WO2010/058846, a fost obținut compusul din titlu (64%).

Exemplul 82: Sinteza 4-amino-1-(4,4-difluorciclohexil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidă

33 mg de 4-amino-1-(4,4-difluorciclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilat de metil obținut în etapa 2 din Exemplul de referință 10, au fost dizolvate în 2 ml de metanol. S-au adăugat 0,05 ml soluție apoasă 5M de hidroxid de sodiu la temperatura camerei și amestecul a fost menținut sub agitare la 60 °C timp de 1 oră. După răcire, s-au adăugat 0,2 ml dintr-o soluție apoasă de acid clorhidric 5M și amestecul a fost concentrat la presiune redusă. Solidul obținut a fost suspendat în 2 ml de DMF și au fost adăugate 17 mg de 4-(metoximetil)anilină, 60 mg de HATU și 0,055 ml de N,N-diizopropiletilamină la temperatura camerei, după care s-a menținut sub agitare la aceeași temperatură timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil și spălat cu apă și cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu. Stratul organic obținut a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat. Reziduul obținut a fost suspendat în metanol și filtrat, după care s-a uscat la 60 °C la presiune redusă, obținând astfel 29 mg din compusul din titlu.

Exemplul 83: Sinteza 4-amino-1-ciclopentil-N-(4-(hidroximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidei

1 ml de acid trifluoracetic și 50 μl de apă au fost adăugate la 90 mg de 4-amino-1-ciclopentil-N-(4-(metoximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidă din Exemplul 1 și amestecul a fost menținut sub agitare la 100 °C timp de 1 oră. După răcire, amestecul a fost concentrat și s-a adăugat o soluție de amoniac-metanol la reziduul obținut, după care s-a menținut

sub agitare timp de 30 de minute. După concentrare, reziduul obținut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (solvent de dezvoltare: cloroform / metanol) și concentrat. Precipitatul obținut a fost suspendat și spălat cu metanol și filtrat, după care s-a uscat la presiune redusă, obținând astfel compusul din titlu (58%).

5

Exemplul 84: Sinteza 4-amino-1-ciclopentil-N-(izochroman-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidei

Conform procedurii de sinteză din Exemplul 1, folosind izochroman-6-amină în loc de 4-(metoximetil)anilină, s-a obținut compusul din titlu (60%).

10

Exemplul 85: Sinteza 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

5,15 g de 4-amino-6-brom-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă, prezentată în Exemplul 55, a fost dizolvată în 50 ml DMF. S-au adăugat 228 mg iodură de cupru, 5,24 g de 4-(prop-2-in-il)morfolină, 5,0 ml de trietilamină și 1,38 g de tetrakis(trifenilfosfin)paladiu, după care s-a degazat. După aceea, amestecul a fost menținut sub agitare la 100 °C timp de 2 ore. Solventul a fost îndepărtat din amestecul de reacție și reziduul a fost purificat pe coloană cu silicagel (cloroform / metanol = 1/0 -> 8/1). Apoi, fracțiunile care conțin subproduse au fost concentrate și repurificate pe coloană de silicagel (acetat de etil / metanol = 1/0 -> 4/1), obținând astfel 2,78 g de compus din titlu.

20

Exemplul 86: Sinteza 4-amino-6-(4-hidroxi-4-metilpent-1-in-1-il)-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurii din Exemplul 85, folosind 2-metilpen-4-tin-2-ol în loc de 4-(prop-2-in-1-il)morfolină, s-a obținut compusul din titlu (36%).

25

Exemplul 87: Sinteza 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurii din Exemplul 85, folosind 4-etiniltetrahidro-2H-piran în loc de 4-(prop-2-in-1-il)morfolină, s-a obținut compusul din titlu (66%).

30

Exemplul 88: Sinteza 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-(pirolidin-1-il)prop-1-in-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurii din Exemplul 85, folosind 1-(pro-2-pin-1-il)pirolidină în loc de 4-(prop-2-in-1-il)morfolină, s-a obținut compusul din titlu (46%).

35

Exemplul 89: Sinteza (R)-4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

S-a adăugat 721 μl de alcool (R)-(-)-tetrahidrofurfurilic la o suspensie de 371 mg de hidruură de sodiu (60%) în 15 ml de DMF, sub agitare la temperatura de răcire cu gheață. Amestecul a fost apoi menținut sub agitare la temperatura camerei timp de 30 de minute. La amestec s-a adăugat o soluție de 800 mg de 4-amino-6-brom-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă, prezentată în Exemplul 55, în 5 ml de DMF și s-a menținut sub agitare la 80 °C, peste noapte. După răcire, amestecul de reacție a fost împărțit între acetat de etil și apă și stratul organic a fost spălat cu apă și cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, după care s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a îndepărtat solventul. Reziduul a fost purificat pe coloană cu silicagel (acetat de etil / metanol = 1/0 -> 8/1), obținându-se astfel 644 mg din compusul din titlu.

40

45

Exemplul 90: Sinteza 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)etinil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

1,2 g de 4-amino-6-brom-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă, prezentată în Exemplul 55, a fost dizolvată în 40 ml DMF și au fost adăugate 53 mg iodură de cupru, 890 mg 4-etinil-1-metil-pirazol, 2,3 ml trietilamină și 320 mg tetrakis(trifenilfosfin)paladiu, după care s-a degazat și s-a menținut sub agitare la 110 °C timp de 1,5 ore. La amestecul de reacție a fost adăugată o soluție saturată de bicarbonat de sodiu, după care s-a extras cu cloroform. Stratul organic a fost spălat cu apă și s-a uscat pe sulfat de magneziu anhidru, după care solventul organic a fost îndepărtat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă, obținând astfel 700 mg de compus din titlu.

55

60

Exemplul 91: Sinteza 4-amino-6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletilnil)-N-[4-

(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurii din Exemplul 90, folosind 3-etinilimidazo[1,2-b]piridazină în loc de 4-etinil-1-metil-pirazol, s-a obținut compusul din titlu (58%).

5 **Exemplul 92: Sinteza 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)etinil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei**

Conform procedurii din Exemplul 90, folosind 3-etinil-1-metil-pirazol în loc de 4-etinil-1-metil-pirazol, s-a obținut compusul din titlu (28%).

10 **Exemplul 93: Sinteza 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-((1-metil-1H-imidazol-5-il)etinil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei**

Conform procedurii din Exemplul 90, folosind 5-etinil-1-metil-imidazol în loc de 4-etinil-1-metil-pirazol, s-a obținut compusul din titlu (37%).

15 **Exemplul 94: Sinteza 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-(piridin-3-iletinil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei**

Conform procedurii din Exemplul 90, folosind 3-etinilpiridină în loc de 4-etinil-1-metil-pirazol, s-a obținut compusul din titlu (34%).

20 **Exemplul 95: Sinteza 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(prop-1-in-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei**

6,6 mg de iodură de cupru, 2,4 ml de propilenă (1,0 mol/l soluție DMF), 146 μl de trietilamină și 24 mg de diclorobistrifenilfosfină de paladiu au fost adăugate la 150 mg de 4-amino-6-brom-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă, prezentată în Exemplul 55. Amestecul a fost menținut sub agitare la 80 °C timp de 5 ore. Amestecul de reacție a fost împărțit între cloroform și apă și a fost filtrat printr-un separator de fază. Filtratul a fost concentrat și reziduul a fost purificat pe coloană cu silicagel (acetat de etil / metanol = 1/0 -> 8/1). Apoi, fracțiile care conțin subproduse au fost concentrate și repurificate pe coloană cu silicagel (cloroform / metanol = 1/0 -> 8/1), obținând astfel 107 mg de compus din titlu.

Conform procedurii din Exemplul 89, folosind compușii arătați în tabelul 1 în loc de alcoolul (R)-(-)- tetrahidrofurfurilic, s-au obținut compuși 96 până la 102 din Exemple.

Tabelul 1

Compuși din Exemple	Denumirea compușilor din Exemple	Compuși utilizați	Randament
96	(R)-4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-(2-metoxipropoxi)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	(2R)-2-metoxipropan-1-ol	66%
97	(S)-4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metanol	72%
98	4-amino-6-(2-fluoretoksi)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	2-fluorethanol	17%
99	4-amino-6-izobutoxi-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	2-metilpropan-1-ol	7,50%
100	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-(2-metoxipropoxi)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	2-metoxipropan-1-ol	52%
101	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	tetrahidro-3-furanmetanol	64%

Compuși din Exemple	Denumirea compușilor din Exemple	Compuși utilizați	Randament
102	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metoxi)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	tetrahidropiran-2-metanol	68%

Conform procedurii de sinteză din Exemplul 85, folosind compușii arătați în tabelul 2 în loc de 4-(prop-2-in-1-il)morfolină, s-au obținut compușii 103 până la 105 din Exemple.

5 Tabelul 2

Compuși din Exemple	Denumirea compușilor din Exemple	Compuși utilizați	Randament
103	4-amino-6-(3-(1-hidroxiciclobutil)prop-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	1-(prop-2-in-1-il)ciclobutan-1-ol	46%
104	4-amino-6-(3-ciclopropil-3-hidroxiprop-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	1-ciclopropilprop-2-in-1-ol	63%
105	4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-(piperidin-1-il)prop-1-in-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	1-(prop-2-in-1-il)piperidină	15%

Conform procedurii de sinteză din Exemplul 36, folosind compușii arătați în Tabelul 3 în loc de 4-(metoximetil)anilină, s-au obținut compuși 106 până la 108 din Exemple.

10 Tabelul 3

Compuși din Exemple	Denumirea compușilor din Exemple	Compuși utilizați	Randament
106	4-amino-N-(4-(furan-2-il)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	4-(2-furil)anilină	68%
107	(E)-4-amino-7-(1-metilciclopropil)-N-(4-(prop-1-en-1-il)fenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	4-[(E)-1-propenil] anilină	56%
108	4-amino-N-(4-etinilfenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	4-etinilanilină	65%

Exemplul 109: Sinteza (E)-4-amino-6-(3-hidroxiprop-1-en-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

15

Conform procedurilor din etapele 1 și 2 din Exemplul 62, a fost efectuată o reacție folosind (E)-tert-butildimetil((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)oxi)silan în loc de 4-amino-6-brom-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilat de metil, prezentat în Exemplul de referință 9, și acid metilboronic și s-a obținut compusul din titlu (4%).

20

Exemplul 110: Sinteza 4-amino-6-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

10 mg de 4-amino-6-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)prop-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă, prezentată în Exemplul 180, au fost dizolvate în 1,5 ml THF și s-au adăugat 3,3 μl de acid acetic și 29 μl de

25

fluorură de tetrabutilamoniu (1,0 mol/l soluție de THF), după care s-a menținut sub agitare timp de 30 de minute. Amestecul de reacție a fost concentrat și reziduul a fost purificat pe coloană cu silicagel (acetat de etil / metanol = 1/0 -> 8/1), obținând astfel 6 mg de compus din titlu.

- Conform procedurii de sinteză din Exemplul 90, folosind compușii arătați în Tabelele 4 până la 7 în loc de 4-etinil-1-metil-pirazol, au fost obținuți compușii 111 până la 114, 118 până la 126, 128 până la 132, 134, 142 până la 144, 151, 152, 155 la 163, 165, 166, 168 la 170, 172 la 178, 181 la 189, 191 la 193 și 195 -200 din Exemple.

10 Tabelul 4

Compuși din Exemple	Denumirea compușilor din Exemple	Compuși utilizați	Randament
111	4-amino-6-(3-hidroxi-3-(piridin-3-il)but-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	2-(piridin-3-il)-3-butin-2-ol	22%
112	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-((4-oxociclohexil)etinil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	4-etinilciclohexanonă	43%
113	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-((2-metoxifenil)etinil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	1-2-metoxibenzen etinil	23%
114	4-amino-6-((1-etil-1H-pirazol-5-il)etinil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	1etil-5-etinil-pirazol	71%
118	4-amino-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)etinil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	1etil-4-etinil-pirazol	72%
119	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(tiofen-2-iletinil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	2-etiniltiofen	28%
120	4-amino-6-((6-clorpiridin-3-il)etinil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	2clor-5-etinil-piridină	2,3%
121	6-((1H-indol-3-il)etinil)-4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	3-etinil-1H-indol	36%
122	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-((3-((piridin-4-ilmetil)amino)fenil)etinil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	3etinil-N-(4-piridilmetil)anilină	39%
123	4-amino-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-iletinil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	3-etinilimidazo[1,2-a]piridină	55%
124	4-amino-6-(3-hidroxi-3-but-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-	3-butin-2-ol	29%

Compuși din Exemple	Denumirea compușilor din Exemple	Compuși utilizați	Randament
	metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă		
125	4-amino-6-(3-(3-hidroxi-oxetan-3-il)prop-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol [2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	3-prop-2-inil-oxetan-3-ol	57%
126	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-((2-metiltiazol-4-il)etnil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	4-2-metil-etnil-tiazol	33%
128	6-((1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)etnil)-4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol [2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	5-1H-etnil pirol[2,3-b]piridină	53%
129	6-((1H-pirazol-5-il)etnil)-4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	5-etnil-1H-pirazol	43%
130	4-amino-6-((3-fluorfenil)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	1-etnil-3-fluor-benzen	37%

Tabelul 5

131	4-amino-6-((1-hidroxiciclopentil)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	1-etnilciclopentanol	41%
132	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-in-1-il)-7H-pirol [2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	1-metil-4-prop-2-inil-piperazină	38%
134	4-amino-6-(3-amino-3-metilbut-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	2-metil-3-butin-2-amină	30%
142	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-(3-metil-3-morfolinobut-1-in-1-il)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	4-(1,1-dimetilprop-2-nil)morfolină	20%
143	4-amino-6-(3-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)prop-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	4-(prop-2-in-1-il) oxan-4-ol	23%
144	4-amino-6-((1-izopropil-1H-pirazol-4-il)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	4-etnil-1-izopropil-pirazol	67%
151	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-tiomorfolinoprop-1-in-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	4-prop-2-iniltiomorfolină	51%
152	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)prop-1-in-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	4-prop-2-iniltetrahidropiran	81%
155	4-amino-6-((6-aminopiridin-3-il)etnil)-N-(4-	5-etnilpiridin-2-amină	64%

	(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă		
156	4-amino-6-(3-(2,5-dioximidazolidin-4-il)prop-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	5-prop-2-inilimidazolidine-2,4-dionă	11%
157	4-amino-6-(4-hidroxi-hex-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	5-hexin-3-ol	10%
158	4-amino-6-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)etinil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	6-etinil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazină	73%
159	4-amino-6-(furo[3,2-b]piridin-6-iletinil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	6-etinilfuro[3,2-b] piridină	43%
160	6-((1H-pirazol-4-il)etinil)-4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	4-etinilpirazol-1-carboxilat de tert-butil	10%
161	6-((1H-pirol-2-il)etinil)-4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	terț-butil-2-etinilpirol-1-carboxilat	51%
162	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(feniletinil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	fenil acetilenă	67%

Tabelul 6

163	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-(3-metil-3-(1H-pirol-1-il)but-1-in-1-il)-7-(1-metilciclopropil)-7Hpirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	1-(1,1-dimetilprop-2-inil)pirol	38%
165	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-((4-metoxifeni)etinil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	1-etinil 4-metoxibenzen	25%
166	4-amino-6-((1-hidroxiciclopropil)etinil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	1-etinilciclopropanol	26%
168	4-amino-6-(3-(3-ciclopropilureido)prop-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	1-ciclopropil-3-prop-2-inil-uree	34%
169	6-(3-(1H-pirol-1-il)prop-1-in-1-il)-4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7Hpirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	1-prop-2-nilpirol	2,8%
170	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-((1-metil-1H-imidazol-2-il)etinil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	2-etinil-1-metil-imidazol	18%
172	4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-(piridin-2-iletinil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	2-etinilpiridină	17%
173	4-amino-6-(5-((2-fluorpiridin-3-il)oxi)pent-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	2-fluor-3-pent-4-ni-1-iloxi-piridină	65%
174	4-amino-6-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-N-	2metil-3-butin-1-ol	31%

	(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă		
175	4-amino-6-((5-fluorpiridin-3-il)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	35-etinil-fluorpiridină	31%
176	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(tiofen-3-iletinil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	3-etiniltiofen	38%
177	4-amino-6-((3-hidroxitetrahydrofuran-3-il)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	3-etiniltetrahydrofuran-3-ol	86%
178	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-(1-oxidetiomorfolino)prop-1-in-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	clorhidrat de 1-oxid de 4-(propi-2-nil-1-il)tio-morfolină	100%
181	4-amino-6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	4etinil-1,3-dimetil-pirazol	79%
182	4-amino-6-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	4etinil-1,5-dimetil-pirazol	65%
183	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-((1-metilpiperidin-4-il)etnil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	4-etinil-1-metil-piperidină	30%

Tabelul 7

184	4-amino-6-((3,5-dimetilizoxazol-4-il)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	4etinil-3,5-dimetilizoxazol	20%
185	4-amino-6-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)etnil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	4-etiniltetrahidropiran-4-ol	66%
186	4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-(piridin-4-iletinil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	4-etinilpiridină	7%
187	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(4-morfolinobut-1-in-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	4-(3-butin-1-il)morfolină	39%
188	4-amino-6-(4-hidroxipent-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	4-pentin-2-ol	42%
189	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-(3-(4-metoxipiperidin-1-il)prop-1-in-1-il)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	4-metoxi-1-prop-2-nil-piperidină	63%
191	6-((1H-imidazol-5-il)etnil)-4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	5-etinil-1H-imidazol	32%
192	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-((6-	5-etinil-2-metoxi-piridină	18%

	metoxipiridin-3-il)etinil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă		
193	4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-(tiazol-5-iletinil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	5-etiniltiazol	46%
195	4-amino-6-((5-cianopiridin-3-il)etinil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	5-etinilpiridină-3-carbonitril	46%
196	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(pirimidin-5-iletinil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	5-etinilpirimidină	25%
197	4-amino-6-(3-((2-metoxietil) (metil)amino)prop-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	N-(2-metoxietinil)-N-metil-prop-2-in-1-amină	56%
198	4-amino-6-(3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	N,N-dimetilprop-2-in-1-amină	13%
199	4-amino-6-(3-ciclohexilprop-1-in-1-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	propil-2-nilciclohexan	62%
200	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-(3-metoxiprop-1-in-1-il)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	3-metoxilprop-1-ină	44%

Conform procedurii de sinteză din Exemplul 115, folosind compușii arătați în tabelul 8 în loc de 4-((metiltio)metil)anilină, s-au obținut compușii 116 și 117 din Exemple.

5

Tabelul 8

Compuși din Exemple	Denumirea compușilor din Exemple	Compuși utilizați	Randament
116	4-amino-6-etoxi-N-(4-(furan-2-il)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	4-(2-furil)anilină	32%
117	(E)-4-amino-6-etoxi-7-(1-metilciclopropil)-N-(4-(prop-1-en-1-il)fenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	4-[(E)-1-propenil] anilină	23%

10 Exemplul 115: Sinteza 4-amino-6-etoxi-7-(1-metilciclopropil)-N-(4-((metiltio)metil)fenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă

15 Conform procedurii de sinteză din Exemplul 59, folosind acid 4-amino-6-etoxi-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic, prezentat în etapa 1 din Exemplul 127, în loc de acid 4-amino-6-brom-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic, a fost obținut compusul din titlu (64%).

Exemplul 127: Sinteza 4-amino-6-etoxi-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

20 Etapa 1: Sinteza acidului 4-amino-6-etoxi-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic

714 mg de 4-amino-6-clor-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilat de metil, prezentat în etapa 1 din Exemplul 56, a fost dizolvat în 12 ml de THF și s-au adăugat 155

mg dimetilaminopiridină și 1,66 g dicarbonat de tert-butil, după care s-a menținut sub agitare la 50 °C timp de 1 oră.

După îndepărtarea solventului, reziduul a fost împărțit între acetat de etil și apă și stratul organic a fost spălat cu apă și cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și concentrat. La reziduu s-au adăugat 20 ml de etanol și 3 ml de etoxid de sodiu (o soluție de etanol 20%) și amestecul a fost menținut sub agitare peste noapte. La amestecul de reacție s-au adăugat 20 ml de etanol și 12 ml de soluție apoasă 4N de hidroxid de sodiu și amestecul a fost menținut sub agitare la 80 °C timp de 6 ore. După răcire, la amestecul de reacție s-au adăugat 30 ml de apă și s-a eliminat etanolul pe un evaporator. Reziduul a fost corectat la un pH de 4 cu o soluție apoasă 2N de HCl și precipitatul generat a fost menținut sub agitare, cu răcire cu gheață, timp de 1 oră și a fost filtrat, obținând astfel 400 mg de compus din titlu.

Etapă 2: Sinteza 4-amino-6-etoxi-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurii de sinteză din etapa 2 din Exemplul 55, folosind acidul 4-amino-6-etoxi-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic, obținut în etapa 1, în loc de acid 4-amino-6-brom-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic, a fost obținut compusul din titlu (56%).

Exemplul 133: Sinteza 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(metiltio)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă

100 mg de 4-amino-6-brom-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă, prezentată în Exemplul 55, a fost dizolvată în 1 ml DMF și s-au adăugat 330 μl de metil mercaptan de sodiu (o soluție apoasă aproximativ 15%) la temperatura camerei. După ce s-a menținut sub agitare timp de 30 de minute, amestecul a fost diluat cu apă și solidul obținut a fost filtrat, spălat cu apă și uscat la 60 °C la presiune redusă, obținând astfel 87 mg de compus din titlu.

Exemplul 135: Sinteza 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

S-a adăugat 100 μl alcool tetrahidrofurfurilic la o suspensie de 52 mg de hidruură de sodiu (60%) în 1 ml de DMF, cu agitare în timp ce amestecul a fost răcit cu gheață, iar apoi amestecul a fost menținut sub agitare la temperatura camerei timp de 30 de minute. A fost adăugată o soluție de 30 mg de 4-amino-6-clor-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă, prezentată în Exemplul 56, în 1 ml de DMF și amestecul a fost menținut sub agitare la 80 °C peste noapte. După răcire, amestecul de reacție a fost împărțit între acetat de etil și apă și stratul organic a fost spălat cu apă și cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu și s-a uscat pe sulfat de sodiu, după care s-a îndepărtat solventul. Reziduul a fost purificat pe coloană cu silicagel (acetat de etil / metanol = 1/0 -> 8/1) și prin HPLC, obținând astfel 32,2 mg din compusul din titlu.

Conform procedurii de sinteză din Exemplul 135, folosind compușii arătați în tabelul 9 în loc de alcool tetrahidrofurfurilic, s-au obținut compuși 136 până la 141 din Exemple.

Tabelul 9

Compuși din Exemple	Denumirea compușilor din Exemple	Compuși utilizați	Randament
136	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(2-(2-oxopirolidin-1-il)etoxi)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	1-(2-hidroxietil)pirolidin-2-onă	1.9%
137	4-amino-6-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	2-metoxi-2-propan-1-ol	59%
138	4-amino-6-(2-metoxietoxi)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-	2-metoxietanol	53%

Compuși din Exemple	Denumirea compușilor din Exemple	Compuși utilizați	Randament
	d]pirimidin-5-carboxamidă		
139	4-amino-6-(3-metoxi-3-metilbutoxi)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	3-metoxi-3-metilbutanol	50%
140	4-amino-6-(ciclopentilmetoxi)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	ciclopentan metanol	57%
141	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	tetrahidropiran-4-metanol	41%

Exemplul 145: Sinteza 4-amino-6-(4-(hidroximetil)fenil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

100 mg de 4-amino-6-brom-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă, prezentată în Exemplul 55, 148 mg de fosfat de potasiu, 70 mg de acid 4-(hidroximetil)fenilboronic și 13 mg de tetrakis(trifenilfosfin)paladiu s-au menținut sub agitare într-un amestec de solvent format din 2 ml de dioxan și 0,2 ml de apă, la 130 °C, timp de 1 o oră, într-un reactor cu microunde. La amestecul de reacție obținut s-au adăugat acetat de etil și apă și stratul organic a fost porționat. Stratul organic obținut a fost concentrat la presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (solvent de dezvoltare: cloroform-metanol). După concentrare, reziduul obținut a fost suspendat în metanol, filtrat și uscat la presiune redusă, obținând astfel 57 mg din compusul din titlu.

Exemplul 146: Sinteza 4-amino-6-izopropoxi-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă

50 mg de 4-amino-6-clor-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă, prezentată în Exemplul 56, a fost dizolvată în 1,5 ml DMF și au fost adăugate 160 mg izopropoxid de sodiu, după care s-a menținut sub agitare cu încălzire la 100 °C timp de 8 ore. Amestecul de reacție a fost împărțit între acetat de etil și apă și stratul organic a fost concentrat, urmat de purificarea reziduului prin HPLC preparativă cu fază inversă, obținând astfel 2,9 mg din compusul din titlu.

Conform procedurii de sinteză din Exemplul 145, folosind compușii arătați în tabelul 10 în locul acidului 4-(hidroximetil)fenilboronic, s-au obținut compușii 147 până la 150 și 203 din Exemple.

Tabelul 10

Compuși din Exemple	Denumirea compușilor din Exemple	Compuși utilizați	Randament
147	6-(6-acetamidopiridin-3-il)-4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	acidul (6-acetamido-3-piridil)boronic	34%
148	4-amino-6-(4-hidroxifenil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol	49%
149	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(prop-1-en-2-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	4,4,5,5-tetrametil-2-(1-propen-2-il)-1,3,2-dioxaborolan	55%
150	4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-	1metil-4-(4,4,5,5-	11%

Compuși din Exemple	Denumirea compușilor din Exemple	Compuși utilizați	Randament
	(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-(1-metilciclopropil)-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	
203	4-amino-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă	2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan	60%

Exemplul 153: Sinteza 4-amino-6-(4-formilfenil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

5 Cu referire la Exemplul 145, folosind acid 4-formilfenilboronic în loc de acid (4-(hidroximetil)fenil)boronic, a fost efectuată o reacție. La amestecul de reacție obținut s-au adăugat acetat de etil și apă și stratul organic a fost porționat. Stratul organic obținut a fost concentrat la presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (solvent de dezvoltare: cloroform-metanol). După concentrare, reziduul obținut a fost suspendat în metanol, filtrat și uscat la presiune redusă, obținând astfel 23 mg de compus din titlu.

Exemplul 154: Sinteza 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-fenil-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

15 Conform procedurii de sinteză din Exemplul 153, folosind acid fenilboronic în locul acidului 4-formilfenilboronic, a fost obținut compusul din titlu (44%).

Exemplul 164: Sinteza 4-amino-6-(3-(hidroximetil)fenil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

20 100 mg de 4-amino-6-brom-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă, prezentată în Exemplul 55, 148 mg de fosfat de potasiu, 70 mg de acid 3-(hidroximetil)fenil)boronic și 13 mg de tetrakis(trifenilfosfin)paladiu s-au menținut sub agitare într-un solvent mixt de 2 ml de dioxan și 0,2 ml de apă la 140 °C timp de 1 o oră într-un reactor cu microunde. La amestecul de reacție obținut s-au adăugat acetat de etil și apă și stratul organic a fost porționat. Stratul organic obținut a fost concentrat la presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (solvent de dezvoltare: cloroform-metanol). După concentrare, reziduul obținut a fost purificat din nou prin HPLC preparativă cu fază inversă și alcalinizat cu bicarbonat de sodiu saturat, urmat de extracție cu cloroform. Stratul organic obținut a fost concentrat și reziduul a fost suspendat în metanol, filtrat și uscat la presiune redusă, obținând astfel 28 mg de compus din titlu.

Exemplul 167: Sinteza 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(1H-pirazol-4-il)-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

35 Conform procedurii de sinteză din Exemplul 164, folosind 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-carboxilat de tert-butil în loc de acid [3-(hidroximetil) fenil]boronic, s-au obținut 16 mg din compusul din titlu.

Exemplul 171: Sinteza 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

40 Conform procedurii de sinteză din Exemplul 145, folosind 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazină în loc de acid (4-(hidroxi-metil)fenil)boronic, au fost obținute 84 mg de compus din titlu.

Exemplul 179: Sinteza 4-amino-6-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

50 Conform procedurii de sinteză din Exemplul 164, folosind acid (6-

(hidroximetil)piridin-3-il)boronic in loc de acid (4-(hidroximetil)fenil)boronic, s-au obținut 47 mg de compus din titlu.

Exemplul 180: Sinteza 4-amino-6-(3-(tert-butildimetilsilil)oxi)prop-1-in-1-il-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă

50 mg de 4-amino-6-brom-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă, prezentată în Exemplul 55, au fost dizolvate în 1 ml DMF. S-au adăugat 2 mg iodură de cupru, 65 mg de 2-propin-1-ol, 50 µl de trietilamină și 13 mg de tetrakis(trifenilfosfin)paladiu și s-au degazat, după care s-a menținut sub agitare la 100 °C timp de 1,5 ore. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost împărțit între cloroform și apă și stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu saturat, filtrat și concentrat. Reziduul a fost dizolvat în 2 ml de diclormetan și apoi s-au adăugat 6 mg de imidazol și 7 mg de clorură de tert-butildimetilsilil, după care s-a menținut sub agitare la temperatura camerei timp de 5 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat și reziduul a fost purificat pe coloană cu silicagel (acetat de etil / metanol = 1/0 -> 8/1), obținând astfel 13 mg de compus din titlu.

Exemplul 190: Sinteza 4-amino-6-(6-fluorpiridin-3-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedeului din Exemplul 164, folosind acid (6-fluorpiridin-3-il)boronic in loc de acid 4-(hidroximetil)fenil)boronic, s-au obținut 47 mg de compus din titlu.

Exemplul 194: Sinteza 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(pirimidin-5-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Cu referire la Exemplul 145, folosind 86 mg acid pirimidin-5-ilboronic in locul acidului 4-(hidroximetil)fenil)boronic, a fost efectuată o reacție. La amestecul de reacție obținut s-au adăugat acetat de etil și apă și stratul organic a fost porționat. Stratul organic obținut a fost concentrat la presiune redusă, iar reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (solvent de dezvoltare: cloroform-metanol). După concentrare, reziduul obținut a fost purificat din nou prin HPLC preparativă cu fază inversă. După concentrare, reziduul a fost purificat din nou prin cromatografie pe silicagel (cloroform-metanol). Reziduul obținut a fost suspendat în hexan-acetat de etil, s-a filtrat și uscat la presiune redusă, obținând astfel 10 mg de compus din titlu.

Exemplul 201: Sinteza 4-amino-6-clor-7-(1-fluor-2-metilpropan-2-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Etapa 1: Sinteza de 4-amino-6-clor-7-(1-fluor-2-metilpropan-2-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilatul de metil

Cu referire la procedura de sinteză din etapa 1 din Exemplul 56, folosind 4-amino-7-(1-fluor-2-metilpropan-2-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilat de metil, care a fost sintetizat folosind clorhidrat de 1-fluor-2-metilpropan-2-amină în loc de tert-butilamină conform procedurilor din etapele 1 până la 4 din Exemplul de referință 5, în loc de 4-amino-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilat metil, s-a obținut compusul din titlu (12%).

Etapa 2: Sinteza acidului 4-amino-6-clor-7-(1-fluor-2-metilpropan-2-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic

Conform procedeului de sinteză din etapa 2 din Exemplul 56, folosind 4-amino-6-clor-7-(1-fluor-2-metilpropan-2-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilat de metil, obținut în etapa 1, a fost obținut compusul din titlu (75%).

Etapa 3: Sinteza 4-amino-6-clor-7-(1-fluor-2-metilpropan-2-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedeului de sinteză din etapa 3 din Exemplul 56, folosind acidul 4-amino-6-clor-7-(1-fluor-2-metilpropan-2-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic, obținut în etapa 2, a fost obținut compusul din titlu (35%).

Exemplul 202: Sinteza 4-amino-7-(tert-butil)-6-clor-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei**Etapă 1: 4-amino-6-clor-7-(tert-butil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilat de metil**

Cu referire la procedura de sinteză din etapa 1 din Exemplul 56, folosind 4-amino-7-(tert-butil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilat de metil, obținut în etapa 4 din Exemplul de referință 5, în loc de 4-amino-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilat de metil, s-a obținut compusul din titlu (11%).

Etapă 2: Sinteza acidului 4-amino-6-clor-7-(tert-butil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic

Conform procedurii de sinteză din etapa 2 din Exemplul 56, folosind 4-amino-6-clor-7-(tert-butil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilat de metil, obținută în etapa 1, s-a obținut compusul din titlu (74%).

Etapă 3: Sinteza 4-amino-7-(tert-butil)-6-clor-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurii de sinteză din etapa 3 din Exemplul 56, folosind acidul 4-amino-6-clor-7-(tert-butil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic, obținut în etapa 2, s-a obținut compusul din titlu (46%).

Exemplul 204: Sinteza 4-amino-6-(1-hidroxietil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă

23 mg de 6-acetil-4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă, prezentată în Exemplul 64, au fost dizolvate în 2 ml de metanol. S-au adăugat 7 mg de borohidru de sodiu la temperatura camerei și amestecul a fost menținut sub agitare timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost împărțit între acetat de etil și apă și stratul organic a fost spălat cu apă și cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, s-a uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat pe coloană cu silicagel (acetat de etil / metanol = 1/0 -> 8/1), obținând astfel 13,6 mg din compusul din titlu.

Exemplul 205: Sinteza 4-amino-N-(3-fluor-4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurii de sinteză din Exemplul 90, folosind 4-amino-6-brom-N-(3-fluor-4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă, prezentată în Exemplul de referință 11, în loc de 4-amino-6-brom-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă și folosind 4-etiniltetrahidropiran în locul 4-etinil-1-metil-pirazolului, s-a obținut compusul din titlu (53%).

Exemplul 206: Sinteza 4-amino-N-(3-fluor-4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurii de sinteză din Exemplul 205, folosind 4-prop-2-etilmorfolină în loc de 4-etiniltetrahidropiran, a fost obținut compusul din titlu (42%).

Exemplul 207: 4-amino-6-etil-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă**Etapă 1: Sinteza de 4-amino-6-etil-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilatului de metil**

20 mg de 4-amino-7-(1-metilciclopropil)-6-vinil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilat de metil, prezentat în etapa 1 din Exemplul 65, au fost dizolvate în 5 ml de acetat de etil și la acestea s-au adăugat 5 mg de paladiu pe cărbune 10%, după care s-a menținut sub agitare în

atmosferă de hidrogen timp de 2 ore. Materia insolubilă a fost filtrată prin Celită și filtratul a fost concentrat, obținând astfel 20 mg de compus din titlu.

5 Etapa 2: Sinteza 4-amino-6-etil-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedurilor din etapele 1 și 2 din Exemplul 55, folosind 4-amino-6-etil-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilat, obținut în etapa 1, în loc de 4-amino-6-brom-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilat de metil, s-a obținut compusul din titlu (26%).

10

Exemplul comparativ 1: Sinteza 1-(tert-butil)-3-(p-toluil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-aminei

Conform procedurii de sinteză din Tetrahedron Letters, 52(44), 5761-5763; 2011, a fost obținut compusul din titlu (30%).

15

Exemplul comparativ 2: Sinteza 4-amino-7-ciclopentil-N-(4-fenoxifenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

Conform procedeelor de sinteză din Exemplul 25, folosind 4-fenoxilanilină în loc de 4-(metoximetil)anilină, s-a obținut compusul din titlu (79%).

20

Exemplul comparativ 3: Sinteza 4-amino-7-(tert-butil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-N-metil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

25 Etapa 1: Sinteza N-[4-(metoximetil)fenil]-2-nitrobenzensulfonamidei

S-au adăugat 1,9 g de clorură de 2-nitrobenzenulfonil la o soluție de 1,0 g de 4-(metoximetil)anilină și 1,5 ml de trietilamină în 10 ml cloroform și amestecul a fost menținut sub agitare peste noapte. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (solvent de dezvoltare: hexan-acetat de etil), s-a concentrat și uscat la presiune redusă, obținând astfel 1,89 g de compus din titlu.

30

Etapa 2: Sinteza N-[4-(metoximetil)fenil]-N-metil-2-nitro-benzensulfonamidei

S-au adăugat 0,53 ml iodură de metil la o suspensie de 1,84 g de N-[4-(metoximetil)fenil]-2-nitro-benzensulfonamidă, obținută în etapa 1, și 1,58 g de carbonat de potasiu în 20 ml de DMF și amestecul a fost menținut sub agitare la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil și apă. După extracția cu acetat de etil, stratul organic obținut a fost spălat cu apă de două ori și apoi spălat cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, după care s-a uscat pe sulfat de sodiu anhidru. Soluția obținută a fost filtrată, concentrată și uscată la presiune redusă, obținând astfel 2,04 g de compus din titlu.

40

Etapa 3: Sinteza 4-(metoximetil)-N-metil-anilinei

S-au adăugat 1,59 ml de 3-metilbenzentiol la o suspensie de 2,51 g de N-[4-(metoximetil)fenil]-N-metil-2-nitro-benzensulfonamidă, obținută în etapa 2, și 2,51 g de carbonat de potasiu în 10 ml de DMF și amestecul a fost menținut sub agitare la temperatura camerei timp de 5 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil-apă și s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu apă de două ori și apoi s-a spălat cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, după care s-a uscat pe sulfat de sodiu anhidru. Soluția obținută a fost filtrată și concentrată, iar reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, s-a concentrat și uscat la presiune redusă, obținând astfel 0,81 g de compus din titlu.

45

50

55 Etapa 4: Sinteza 4-amino-7-(tert-butil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-N-metil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

O soluție de 59 mg de 4-(metoximetil)-N-metil-anilină, 48 μl de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-enă, 12 mg de complex de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen-diclorură de paladiu(II)-diclormetan și 50 mg de 7-(tert-butil)-5-iod-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină, prezentată în etapa 3 din Exemplul de referință 5, în 1 ml de DMA s-au menținut sub agitare în atmosferă de monoxid de carbon la 110 °C timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost purificat

60

prin cromatografie pe silicagel (solvent de dezvoltare: cloroform-metanol), s-a concentrat și purificat din nou printr-un sistem preparativ cu fază inversă. După concentrare, reziduul rezultat a fost suspendat și spălat cu hexan-acetat de etil, filtrat și uscat la 60 °C, la presiune redusă, obținând astfel 3,5 mg de compus din titlu.

5

Exemplul comparativ 4: Sinteza 7-(tert-butil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-4-(metilamino)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

10

Etapă 1: Sinteza 7-(tert-butil)-5-iod-N-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-aminei

15

400 mg de 7-(tert-butil)-4-clor-5-iod-7H-pirololo[2,3-d]pirimidină, prezentată în etapa 2 din Exemplul de referință 5, s-a adăugat la 10 ml soluție de metilamină în THF și amestecul a fost menținut sub agitare la 120 °C timp de 12 ore, într-un reactor cu microunde. Amestecul de reacție obținut a fost concentrat și purificat prin cromatografie pe silicagel bazic (solvent de dezvoltare: hexan-acetat de etil), după care s-a concentrat, obținând astfel 400 mg de compus din titlu.

Etapă 2: Sinteza 7-(tert-butil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-4-(metilamino)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidei

20

25

7-(tert-butil)-5-iod-N-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amină, obținută în etapa 1, 103 mg de 4-(metoximetil)anilină, 90 μ l de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-enă și 24 mg de complex de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen-diclorură de paladiu(II)-diclormetan s-au adăugat la 1 ml de DMA și amestecul a fost menținut sub agitare în atmosferă de monoxid de carbon la 110 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacție obținut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (solvent de dezvoltare: hexan-acetat de etil), s-a concentrat și purificat din nou prin cromatografie pe silicagel bazic, după care s-a concentrat, obținând astfel 52 mg din compusul din titlu.

Exemplul comparativ 5: Sinteza 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamidei

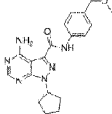
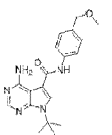
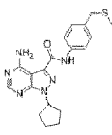
30

Conform procedurii de sinteză din Exemplul 1, folosind acidul 4-amino-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic, prezentat în Exemplul de referință 12, în loc de acid 4-amino-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxilic, a fost obținut compusul din titlu (33%).

35

Tabelele 11 până la 34 prezintă formulele structurale și proprietățile fizice ale compușilor obținuți în Exemple și Exemple Comparative.

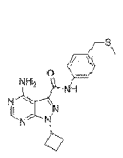
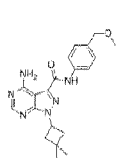
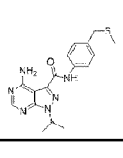
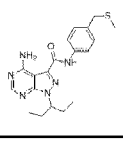
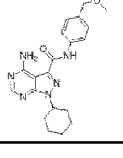
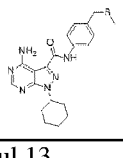
Tabelul 11

Exp. compus	Formula structurală	Proprietăți fizice
1		m / z [M + H] + 367,1
		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,36 (1H, s), 8,51 (1H, brs), 8,24 (1H, s), 8,09 (1H, brs), 7,78 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,25-5,22 (1 H, m), 4,38 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,15-2,11 (4H, m), 1,98-1,94 (2H, m), 1,74-1,69 (2H, m)
2		m / z [M + H] + 354,4
		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm: 10,04 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,65 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,3 Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,75 (9H, s)
3		m / z [M + H] + 383,9
		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm: 10,35 (1 H, s), 8,52 (1 H, brs), 8,24 (1 H, s), 8,09 (1H, brs), 7,75-7,72 (2H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,25-5,21 (1 H, m), 3,68 (2H, s), 2,16-2,11 (4H, m), 1,96-1,91 (2H, m), 1,95 (3H, s), 1,71-1,67 (2H, m)
4		m / z [M + H] + 389,2
		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm: 10,43 (1H, s), 8,50 (1H, s),

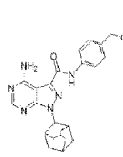
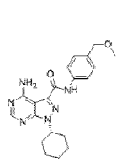
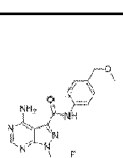
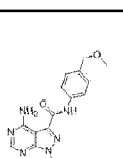
Exp. compus	Formula structurală	Proprietăți fizice
		8,25 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,89-7,87 (2H, m), 7,73-7,69 (3H, m), 6,91 (1 H, dd, J = 3,4, 0,7 Hz), 6,58 (1 H, dd, J = 3,4, 1,7 Hz), 5,26-5,20 (1 H, m), 2,18-2,13 (4H, m), 1,98-1,90 (2H, m), 1,74-1,69 (2H, m)
5		m / z [M + H] + 414,3 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 10,23 (1H, s), 8,61 (1 H, s), 8,24 (1 H, s), 8,18 (1 H, s), 8,06 (1 H, s), 7,65-7,61 (2 H, m), 7,24-7,19 (2 H, m), 7,10-7,04 (4 H, m), 6,81-6,77 (1 H, m), 5,25-5,21 (1 H, m), 2,14-2,10 (4H, m), 1,96-1,93 (2H, m), 1,71-1,67 (2H, m)
6		m / z [M + H] + 393,2 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 10,24 (1 H, s), 8,54 (1 H, brs), 8,24 (1 H, s), 8,08 (1H, brs), 7,68 (1 H, s), 7,51 (1 H, dd, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,20 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 5,25-5,21 (1 H, m), 4,22-4,18 (1 H, m), 3,25 (3H, s), 3,14-3,05 (2H, m), 2,86 (2H, td, J = 15,5, 3,6 Hz), 2,16-2,10 (4H, m), 1,96-1,93 (2H, m), 1,71-1,69 (2H, m)
7		m / z [M + H] + 349,2 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,39 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,80 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,71 (1 H, dd, J = 17,6, 11,0 Hz), 5,79 (1 H, d, J = 17,8 Hz), 5,25-5,20 (2H, m), 2,15-2,13 (4H, m), 1,96-1,92 (2H, m), 1,71-1,68 (2H, m)
8		m / z [M + H] + 357,1 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,50 (1H, s), 8,40 (1H, brs), 8,25 (1H, s), 8,11 (1H, brs), 7,98 (1 H, t, J = 2,0 Hz), 7,80-7,78 (1 H, m), 7,41 (1 H, t, J = 8,0 Hz), 7,22 (1 H, dd, J = 7,7, 1,6 Hz), 5,26-5,22 (1 H, m), 2,18-2,11 (4H, m), 1,98-1,95 (2H, m), 1,72-1,69 (2H, m).
9		m / z [M + H] + 363,3 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,34 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,24 (1 H, s), 8,09 (1H, s), 7,74 (2H, d, J = 85Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,37 (1 H, m), 6,29-6,23 (1 H, m), 5,25-5,21 (1 H, m), 2,15-2,11 (4H, m), 1,96-1,93 (2H, m), 1,84 (3H, dd, J = 6,6, 1,2 Hz), 1,71-1,69 (2H, m)

Tabelul 12

10		m / z [M + H] + 365,1 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 10,43 (1H, s), 8,51 (1H, brs), 8,25 (1H, s), 8,12 (1H, brs), 7,79-7,77 (2H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,82 (2H, s), 5,61-5,57 (1 H, m), 4,38 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,99-2,86 (4H, m)
11		m / z [M + H] + 381,1 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 10,35-10,31 (1H, m), 8,52 (1H, br s), 8,23 (1H, s), 8,10 (1H, br s), 7,78-7,73 (2H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,4 Hz), 5,37-5,19 (1H, m), 4,37 (2H, s), 3,26 (3H, s), 2,29-1,18 (7H, m), 1,13-1,02 (3H, m).
12		m / z [M + H] + 354,5 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 10,50 (1H, s), 8,51 (1H, brs), 8,24 (1H, s), 8,11 (1H, brs), 7,82-7,79 (2H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,36-5,34 (1H, m), 4,39 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,86-2,81 (2H, m), 2,46-2,38 (2H, m), 1,90-1,86 (2H, m).

13		m / z [M + H] + 370,3 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 10,49 (1H, s), 8,52 (1H, brs), 8,24 (1H, s), 8,11 (1H, brs), 7,78-7,75 (2H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,5Hz), 5,38-5,34 (1H, m), 3,68 (2H, s), 2,86-2,79 (2H, m), 2,46-2,39 (2H, m), 1,96 (3H, s), 1,91-1,86 (2H, m)
14		m / z [M + H] + 382,5 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,43 (1H, s), 8,49 (1H, brs), 8,24 (1H, s), 8,11 (1H, brs), 7,79 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,3 Hz), 5,39-5,31 (1 H, m), 4,39 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,67-2,62 (2H, m), 2,29-2,24 (2H, m), 1,28 (6H, s).
15		m / z [M + H] + 357,8 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,40 (1 H, s), 8,53 (1 H, brs), 8,24 (1 H, s), 8,09 (1H, brs), 7,75 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,10-5,07 (1 H, m), 3,68 (2H, s), 1,95 (3H, s), 1,55 (6H, d, J = 6,6 Hz).
16		m / z [M + H] + 386,4 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,38 (1H, s), 8,56 (1H, brs), 8,23 (1H, s), 8,10 (1H, brs), 7,76 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,66-4,60 (1 H, m), 3,68 (2H, s), 2,11-2,03 (2H, m), 1,95 (3H, s), 1,94-1,85 (2H, m), 0,67 (6H, t, J = 7,3 Hz).
17		m / z [M + H] + 381,1 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 10,38 (1H, s), 8,51 (1H, br s), 8,25 (1H, s), 8,07 (1H, br s), 7,80 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,73-4,68 (1H, m), 4,38 (2H, s), 3,29 (3H, s), 2,14-1,84 (6H, m), 1,76-1,69 (1 H, m), 1,54-1,41 (2H, m), 1,33-1,22 (1 H, m).
18		m / z [M + H] + 397,2 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 10,39 (1H, s), 8,53 (1H, brs), 8,24 (1H, s), 8,10 (1H, brs), 7,77-7,75 (2H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,73-4,67 (1H, m), 3,68 (2H, s), 2,09-1,86 (6H, m), 1,95 (3H, s), 1,73-1,70 (1 H, m), 1,48-1,42 (2H, m), 1,28-1,22 (1H, m).

Tabelul 13

19		m / z [M + H] + 433,5 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,21 (1H, s), 8,52 (1 H, brs), 8,23 (1 H, s), 8,08 (1H, brs), 7,73 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,88 (1H, s), 4,39 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,70 (2H, m), 2,34-2,31 (2H, m), 2,00-1,90 (6H, m), 1,78 (2H, brs), 1,61-1,58 (2H, m)
20		m / z [M + H] + 395,0 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,40 (1 H, s), 8,52 (1 H, brs), 8,24 (1 H, s), 8,09 (1H, brs), 7,79 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,3Hz), 4,70-4,64 (1H, m), 4,38 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,16-2,06 (2H, m), 1,95-1,92 (2H, m), 1,84-1,81 (2H, m), 1,49-1,48 (1H, m), 1,22-1,13 (2H, m), 0,93 (3H, d, J = 6,6 Hz).
21		m / z [M + H] + 359,1 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,47 (1 H, s), 8,52 (1 H, brs), 8,26 (1 H, s), 8,16 (1 H, brs), 7,79 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,28-5,26 (1 H, m), 5,05-4,73 (2H, m), 4,39 (2H, s), 3,28 (3H, s), 1,50 (3H, dd, J = 7,0, 1,3 Hz)
22		m / z [M + H] + 355,2 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1H-RMN (DMSO-D6) δ ppm: 10,24 (1 H, s), 8,52 (1 H, br s), 8,22 (1 H, s), 8,01 (1 H, br s), 7,75 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,4Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,77 (9H, s)
23		m / z [M + H] + 371,2

		1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,22 (1 H, s), 8,52 (1 H, br s), 8,22 (1 H, s), 8,00 (1 H, br s), 7,70 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,4Hz), 3,66 (2H, s), 3,30 (3H, s), 1,77 (9H, s)
24		m / z [M + H] + 341,3 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,02 (1H, s) 8,38 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,67 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,4Hz), 4,96-4,93 (1 H, m), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,48 (6H, d, J = 6,4Hz)
25		m / z [M + H] + 366,3 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,01 (1 H, s) 8,34 (1 H, s), 8,11 (1 H, s), 7,66 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,8H z), 5,10-5,06 (1 H, m), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,18-2,14 (2H, m), 1,91-1,83 (4 H, m), 1,73-1,71 (2H, m)
26		m / z [M + H] + 373,5 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 10,10 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,66 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,8H z), 5,02 (2H, d, J = 47,3 Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,74 (6H, s)
27		m / z [M + H] + 352,2 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,98 (s, 1H) 8,32 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,5Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 2,53-2,49 (m, 2H), 1,74 (s, 9H), 1,59-1,53 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H),

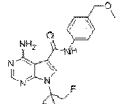
Tabelul 14

28		m / z [M + H] + 402, 2 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 9,96 (1 H, s), 9,01 (1 H, s), 8,33 (1 H, s), 8,17-8,12 (4H, m), 7,66 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,56-7,51 (3H, m), 6,80 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 6,70 (1 H, td, J = 5,0, 2,4 Hz), 1,74 (9 H, s)
29		m / z [M + H] + 370,3 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 10,05 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,61 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,5 Hz), 3,67 (2H, s), 1,95 (3H, s), 1,74 (9H, s).
30		m / z [M + H] + 372,3 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 10,19 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,65 (1H, J = 12,7, 2,0 Hz), 7,46-7,37 (2H, m), 4,40 (2H, s), 3,28 (3H, s), 1,74 (9H, s).
31		m / z [M + H] + 388,1 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,15 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 8,12 (1 H, s), 7,86 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,65 (1 H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,45 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 4,44 (2H, s), 3,33 (3H, s), 1,74 (9H, s).
32		m / z [M + H] + 368,3 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 9,97 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,50-7,49 (2H, m), 7,26-7,23 (1H, m), 4,36 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,27 (3H, s), 1,74 (9H, s)
33		m / z [M + H] + 384,3 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 9,56 (1 H, s), 8,36 (1 H, s), 8,10 (1 H, s), 7,44 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,03 (1 H, d, J = 1,2 Hz), 6,90 (1 H, J = 8,2, 1,1 Hz), 4,40 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,30 (3H, s), 1,73 (9H, s)
34		m / z [M + H] + 334,1 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 10,16 (1H, s) 8,36 (1H, s) 8,13 (1H, s)

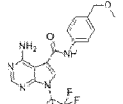
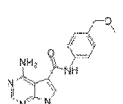
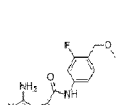
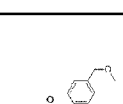
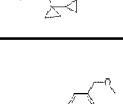
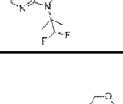
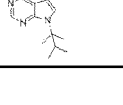
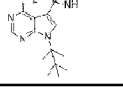
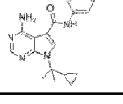
		s) 7,82-7,67 (2H, m) 7,53-7,43 (2H, m) 4,13 (1H, s) 1,76 (9H, s)
35		m / z [M + H] + 357,2 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,06 (1H, s) 8,35 (1H, s) 8,12 (1H, s) 7,74 - 7,57 (2H, m) 7,31 (2H, d, J = 8,5 4 Hz) 4,37 (2H, s) 1,75 (9H, s)
36		m / z [M + H] + 353,4 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) 10,01 (1 H, s), 8,29 (1 H, s), 8,14 (1 H, s), 7,69 (2 H, d, J = 8,4Hz) 7,29 (2H, d, J = 8,8H z), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s) 1,56 (3H, s), 1,16 (2H, m), 1,01 (2H, m)

Tabelul 15

37		m / z [M + H] + 368,9 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 10,01 (1 H, s), 8,29 (1 H, s), 8,14 (1 H, s), 7,62 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8 5 Hz), 3,66 (2H, s), 1,94 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,16 (2H, m), 1,01 (2H, m)
38		m / z [M + H] + 369,3 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 10,05 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,09 (1H, s), (27,65 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,30 (2H) , d, J = 8,5 Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,23 (2H, q, J = 7,4 Hz), 1,70 (6H, t, J = 7,9 Hz), 0,56 (3H , t, J = 7,4 Hz).
39		m / z [M + H] + 367,2 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 10,02 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,66 (2H, d, J = 8,5Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,3 Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,72-2,64 (2H, m), 2,40-2,35 (2H, m), 2,07-2,00 (1 H, m), 1,90-1,88 (1H, m), 1,67 (3H, s)
40		m / z [M + H] + 388,3 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 10,09 (1H, s) 8,33 (1H, H, s), 8,11 (1H, s), 7,63-7,61 (2H, m), 7,28 (2H, d, J = 8,4Hz), 5,0 2 (2H, d, J = 47,3 Hz), 3,66 (2H, s), 1,95 (3H, s), 1,74 (6H, brs)
41		m / z [M + H] + 390,1 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 10,24 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,67-7,64 (1H, m), 7,47-7,37 (2H, m), 5,02 (2H, d, J = 47,1 Hz), 4,40 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,74 (6H, s)
42		m / z [M + H] + 422,2 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 10,14 (1H, s), 8,46 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,67-7,65 (2H, m), 7,34-7,30 (3H, m), 6,92-6,90 (2H, m), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,19 (6H, s)
43		m / z [M + H] + 393,5 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 10,01 (1 H, s), 8,41 (1 H, s), 8,11 (1 H, s), 7,66-7,63 (2H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,67-4,64 (1 H, m), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,45 (1 H, m), 2,36 (1 H, m), 2,02-1,96 (1 H, m) , 1,86-1,83 (1 H, m), 1,78-1,76 (1H, m) 1,61-1,54 (2H, m), 1,39-1,37 (1H, m), 1,30-1,28 (2H, m)
44		m / z [M + H] + 364,0 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 10,06 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,66 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,70 (1 H, s), 2,41 (6H, s)

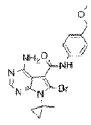
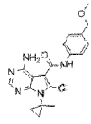
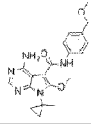
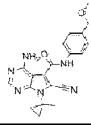
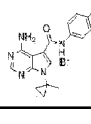
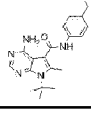
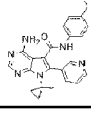
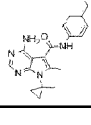
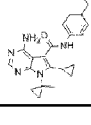
45		m / z [M + H] + 370,3
		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm: 10,07 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,67 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,71-4,59 (2H, m), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,32 (4H, m)

Tabelul 16

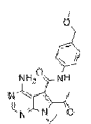
46		m / z [M + H] + 388,1
		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm: 10,11 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,68 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,29-6,01 (1 H, m), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,51-1,45 (4H, m)
47		m / z [M + H] + 366,3
		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm: 10,01 (1 H, s), 8,29 (1 H, s), 8,14 (1 H, s), 7,67 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,29 (2H, d, J = 5 Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,84-1,80 (2H, m), 1,13-1,11 (2H, m), 1,03-1,02 (2H, m) , 0,78 (3H, t, J = 7,3 Hz)
48		m / z [M + H] + 370,1
		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm: 10,16 (1 H, s), 8,29 (1 H, s), 8,14 (1 H, s), 7,66 (1 H, dd, J = 12,6, 1,8 Hz), 7,46 (1 H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,38 (1 H, t, J = 8,3 Hz), 4,39 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,18-1,16 (2H , m), 1,03-1,00 (2H, m)
49		m / z [M + H] + 378,2
		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm: 10,00 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,66 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,36 (2H, s), 3,26 (3H, s), 1,55 (1 H, m), 1,11-1,08 (2H, m), 0,98-0,95 (2H, m), 0,40-0,37 (2H, m), 0,34-0,31 (2H, m)
50		m / z [M + H] + 390,2
		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,12 (1 H, s), 8,37 (1H, s), 8,12 (1 H, s), 7,65 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,19-6,91 (1 H, m), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,80 (6H, s)
51		m / z [M + H] + 382,2
		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm: 10,04 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,65 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 3,23-3,17 (1H, m), 1,67 (6H, s), 0,70 (6H, d, J = 6,8 Hz)
52		m / z [M + H] + 396,2
		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δppm: 10,01 (1 H, s), 8,39 (1 H, s), 8,05 (1 H, s), 7,64 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,85 (6H, s), 0,91 (9H, s)
53		m / z [M + H] + 380,2
		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm: 10,08 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,64 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,3 Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,86-1,81 (1H, m), 1,62 (6H, s), 0,56-0,47 (4H, m)
54		m / z [M + H] + 398,2
		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,21 (1 H, s), 8,41 (1 H, s), 8,11 (1 H, s), 7,65 (1 H, dd, J = 12,6, 1,8 Hz), 7,46- 7,37 (2H, m), 4,40 (2H, s), 3,28 (3H, s), 1,84 (1 H, m), 1,63 (6H, s), 0,55-0,49 (4H, m)

Tabelul 17

55		m / z [M + H] + 432,0
----	--	-----------------------

		1H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,51 (1 H, s) 8,34 (1 H, s) 7,62 (2H, d, J = 8,29 Hz) 7,3 (2H, d, J = 8,29 Hz) 4,47 (2H, s) 3,40 (3H, s) 1,61 (3H, s) 1,38-1,10 (4H, m)
56		m / z [M + H] + 386,1 1H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,50 (1H, s) 8,35 (1H, s) 7,56 - 7,66 (2H, m) 7,38 (2H, d, J = 8,29 Hz) 4,47 (2H, s) 3,40 (3H, s) 1,60 (3H, s) 1,51-1,14 (4H, m)
57		m / z [M + H] + 382,2 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm: 9,62 (1 H, s) 8,15 (1 H, s) 7,68 (2H, d, J = 8,29 Hz) 7,53 (2H, br s) 7,30 (2H, d), J = 8,29 Hz) 4,38 (2H, s) 4,15 (3H, s) 3,28 (3H, s) 1,57 (3H, s) 1,24-1,13 (2H, m) 1,13-1,00 (2H, m)
58		m / z [M + H] + 377,2 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm: 10,79 (1 H, s) 8,32 (1 H, s) 7,66 (2H, d, J = 8,54 Hz) 7,59 (2H, brs) 7,36 (2H, d, J = 8,54 Hz) 4,40 (2H, s) 3,29 (3H, s) 1,58 (3H, s) 1,40-1,27 (2H, m) 1,25-1,12 (2 H, m)
59		m / z [M + H] + 448,0 1H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,48 (1H, s) 8,34 (1H, s) 7,59 (2H, d, J = 8,54 Hz) 7,35 (2H, d, J = 8,29 Hz) 7,05 (2H, br s) 3,69 (2H, s) 2,02 (3H, s) 1,60 (3H, s) 1,38 - 1,12 (4H, m)
60		m / z [M + H] + 368,2 1H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,26 (1H, s) 7,58 (2H, br d, J = 7,80 Hz) 7,45 (1 H, s) 7,37 (2H, br d, J = 7,80 Hz) 6,12 (2H, brs) 4,46 (2H, s) 3,40 (3H, s) 2,83 (3H, s) 1,93 (9H, s)
61		m / z [M + H] + 429,1 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm: 9,28 (1H, s) 8,74-8,69 (1H, m) 8,66-8,61 (1 H, m) 8,26 (1 H, s) 8,05-7,96 (1 H, m) 7,58 -7,50 (1H, m) 7,27-7,13 (6H, m) 4,30 (2H, s) 3,23 (3H, s) 1,66 (3H, s) 0,92-0,63 (4H, m)
62		m / z [M + H] + 366,2 1H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,35 (1 H, s) 7,56 (2H, d, J = 8,54 Hz) 7,45 (1 H, brs) 7,37 (2H, d, J = 8,29 Hz) 6,56 (2H, brs) 4,46 (2H, s) 3,40 (3H, s) 2,84 (3H, s) 1,56 (3H, s) 1,33 1,12 (4H, m)
63		m / z [M + H] + 392,3 1H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,36 (1 H, s) 8,12 (1 H, s) 7,62 (2H, brd, J = 8,05 Hz) 7,38 (2H, d, J = 8,54 Hz) 4,46 (2H, s) 3,41 (3H, s) 2,14-2,05 (1H, m) 1,65 (3H, s) 1,39-1,00 (8H, m)

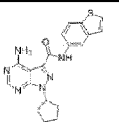
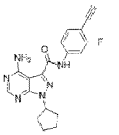
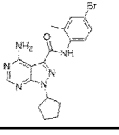
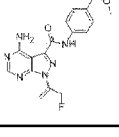
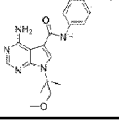
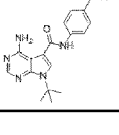
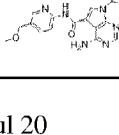
Tabelul 18

		m / z [M + H] + 394,1 1H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9,77 (1 H, s) 8,44 (1 H, s) 7,69-7,64 (2H, m) 7,38-7,33 (2H, m) 7,07-7,03 (2H, m) 4,46 (2H, m), s) 3,39 (3H, s) 2,82 (3H, s) 1,90 (3H, s) 1,18-1,05 (4H, m)
64		m / z [M + H] + 378,3 1H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 3,36 (1H, s) 8,02 (1H, s) 7,53 (2H, d, J = 8,54 Hz) 7,38-7,33 (2H, m) 7,19-7,08 (1H, m) 6,00-5,89 (2H, m) 4,45 (2H, s) 3,40 (3H, s) 1,59 (3H, s) 1,32-1,08 (4 H, m)
65		

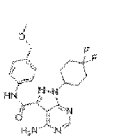
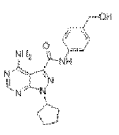
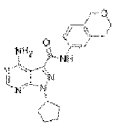
66		m/z [M + H] + 353,2 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 5 ppm: 10,06 (1H, s), 8,52 (1 H, s), 8,11 (1 H, s), 7,68 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,18 (1 H, m), 4,37 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,50-2,45 (4H, m), 1,90-1,86 (2H, m)
67		m/z [M + H] + 381,4 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm: 10 22 (1H, s), 8,51 (1H, brs), 8,24 (1 H, s), 8,07 (1H, brs), 7,76 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,30 (2H, m), 5,30-5,27 (1 H, m), 4,39 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,36-1,22 (7H, m), 0,47 (2H, d, J = 6,8 Hz)
68		m/z [M + H] + 347,3 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm: 10 48 (1H, s), 8,42 (1H, brs), 8,24 (1H, s), 8,08 (1H, brs), 7,86-7,83 (2H, m), 7,58 (1 H, m), 7,50-7,47 (2H, m), 5,25-5,21 (1H, m), 2,14-2,07 (4H, m), 1,96-1,92 (2H, m), 1,71-1,68 (2H, m), m)
69		m/z [M + H] + 370,3 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm: 9,94 (1H, s) 8,19 (1H, s) 7,71-7,53 (2H, m) 7,44 (2H, brs) 7,31 (2H, d, J = 8,54 Hz) 4,38 (2H, s) 3,28 (3H, s) 1,52 (3H, s) 1,31-1,13 (2H, m) 1,12-1,03 (2H, m)
70		m/z [M + H] + 407,4 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm: 10,54 (1 H, s), 8,44 (1H, brs), 8,24 (1H, s), 8,08 (1H, brs), 7,93-7,89 (2H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,27-5,19 (1 H, m), 2,18-2,11 (4H, m), 1,99-1,89 (2H, m), 1,74-1,68 (2H, m)
71		m/z [M + H] + 413,2 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm: 10,28 (1H, s), 8,48 (1H, brs), 8,23 (1H, s), 8,04 (1H, brs), 7,65-7,54 (3H, m), 7,31-7,23 (4H, m), 7,20-7,15 (1H, m), 7,04-7,02 (1H, m), 5,24-5,20 (1H, m), 3,94 (2H, s), 2,14-2. 09 (4H, m), 1,95 - 1,91 (2H, m), 1,71-1,68 (2H, m)
72		m/z [M + H] + 390,1 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm: 10,57 (1 H, s), 8,42 (1 H, brs), 8,25 (1 H, s), 8,19 (1 H, d, J = 1,0 Hz), 8,10 (1 H, brs), 8,00 (4H, m), 7,36 (1 H, d, J = 0,7 Hz), 5,28-5,20 (1H, m), 2,17-2,12 (4H, m), 1,99-1,92 (2H, m), 1,72-1,68 (2H, m)

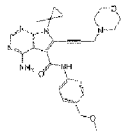
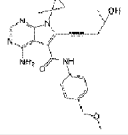
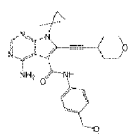
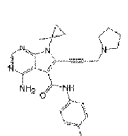
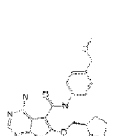
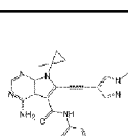
Tabelul 19

73		m/z [M + H] + 348,3 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm: 10,69 (1 H, s), 8,31 (1 H, brs), 8,25 (1 H, s), 8,11 (1H, brs), 8,06-8,03 (2H, m), 7,86-7,83 (2H, m) 5,27-5,20 (1 H, m), 2,19-2,10 (4H, m), 1,98-1,89 (2H, m), 1,75-1,69 (2H, m).
74		m/z [M + H] + 368,2 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 5 ppm: 10,85 (1H, s), 8,29-8. 25 (4H, m), 8,18-8,13 (3H, m) 5,27-5,23 (1 H, m), 2,20-2,11 (4H, m), 1,99-1,94 (2H, m), 1,73-1,69 (2H, m)
75		m/z [M + H] + 379. 2 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,46 (1H, s), 8,56 (1H, brs), 8,39 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,24 (1 H, s), 8,07 (1 H, brs), 7,99 (1H, d, J = 8,8Hz),

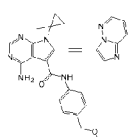
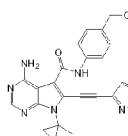
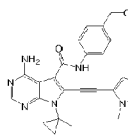
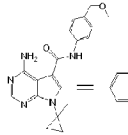
		7,78 (1 H, d, J = 5,6Hz), 7,75-7,72 (1 H, m), 7,48-7,46 (1 H, m), 5,28-5,21 (1 H, m), 2,20-2,07 (4H, m), 2,00-1,91 (2H, m), 1,75-1,65 (2H, m)
76		m / z [M + H] + 365,2 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,75 (1H, s), 8,45 (1H, brs), 8,37 (1H, s), 8,24 (1H, brs), 8,01 (1 H, dd, J = 12,2 , 2,0 Hz), 7,83 (1 H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,75-7,65 (1 H, m), 5,39-5,32 (1 H, m), 4,57 (1 H, s), 2,31-2,19 (4H, m), 2,10-2,02 (2H, m), 1,87-1,77 (2H, m)
77		m / z [M + H] + 417,0 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 10,06 (1H, s), 8,46 (1H, brs), 8,24 (1H, s), 8,05 (1H, brs), 7,53-7,41 (3H, m), 5,26-5,23 (1 H, m), 2,26 (3H, s), 2,14-2,09 (4H, m), 1,95-1,93 (2H, m), 1,72-1,66 (2H, m)
78		m / z [M + H] + 357,1 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,55 (1 H, s), 8,62 (1 H, brs), 8,34 (1 H, s), 8,29 (1 H, brs), 7,78 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,38 (1 H, s), 5,74 (1 H, s), 5,65 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 5,62 (1 H, s), 4,39 (2H, s), 3,29 (3H, s)
79		m / z [M + H] + 347,3 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 10,08 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,09 (1H, s), 7,65 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,36 (2H, s), 3,94 (2H, s), 3,27 (3H, s), 3,13 (3H, s), 1,70 (6H, s)
80		m / z [M + H] + 376,2 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,10 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 8,12 (1 H, s), 7,93 (1 H, brs), 7,78 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,73-7,70 (2H, m), 7,68 (1H, brs), 6,67 (1 H, m), 1,7 5 (9H, s)
81		m / z [M + H] + 355,1 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,83 (1 H, s) 8,64 (1 H, s) 8,34 (1 H, d, J = 2,20 Hz) 8,14 (1 H, d, J = 8,54 Hz) 8,12 (1 H, s) 7,77 (1 H, dd, J = 8,66, 2,56 Hz) 4,41 (2H, s) 3,30 (3H, s) 1,73 (9H, s)

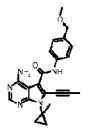
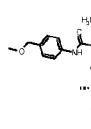
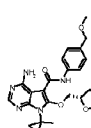
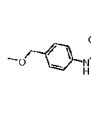
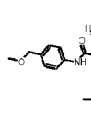
Tabelul 20

82		m / z [M + H] + 417,4 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 10,44 (1H, s), 8,52 (1H, br s), 8,24 (1H, s), 8,11 (1H, br s), 7,76 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,4 Hz), 5,01-4,91 (1H, m), 4,37 (2H, s), 3,26 (3H, s), 2,39-1,98 (8H, m).
83		m / z [M + H] + 353. 1 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 10,29 (1H, s), 8,52 (1H, br s), 8,24 (1 H, s), 8,06 (1H, br s), 7,74 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,28-5,15 (2H, m), 4,48 (2H, d, J = 5,6 Hz), 2,18-2,09 (4H, m), 1,99-1,90 (2H, m), 1,73-1,66 (2H, m).
84		m / z [M + H] + 379,1 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 10,22 (1H, s), 8,49 (1H, br s), 8,22 (1H, s), 8,04 (1H, br s), 7,61-7,5 8 (1H, m), 7,57-7,53 (1 H, m), 7 02 (1 H, d, J = 8. 1 H z), 5,26-5,17 (1H, m), 4,64 (2H, s), 3,88-3,84 (2H, m), 2,80-2,76 (2H, m), 2,15-2,08 (4H, m), 1,98-1,8 9 (2H, m), 1,73-1,61 (2H, m).
85		m / z [M + H] + 475,3 1H-RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm: 9,28 (1 H, s), 8 37 (1 H, s), 7,64 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,4 Hz)), 4,46 (2H, s), 3,78 (2H, s), 3,74-3,73 (4H, m), 3,38 (3H, s), 2,70-2,68 (4H, m), 1,62 (3H, s), 1,39 - 1,36 (2H, m),

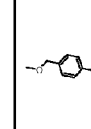
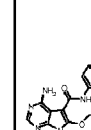
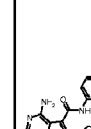
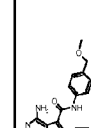
		1,16-1,14 (2H, m).
86		m / z [M + H] + 448,4 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,92 (1H, s), 8,16 (1H, s), 7,66 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,76 (1H, s), 4,35 (2H, s), 3,26 (3H, s), 2,72 (2H, s), 1,49 (3H, s), 1,23 (6H, s), 1,23-1,04 (4H, m),
87		m / z [M + H] + 460,4 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 9,96 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,65 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,56 (2H, br s), 7,28 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,34 (2H, s), 3,78-3,76 (2 H, m), 3,44-3,42 (2H, m), 3,25 (3 H, s), 3,12-3,08 (1H, m), 1,85-1,83 (2H, m), 1,64-1,62 (2H, m), 1,49 (3H, s), 1,24-1,22 (2H, m), 1,07-1,05 (2H, m).
88		m / z [M + H] + 459,2 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 10,02 (1H, s), 8,16 (1H, s), 7,64 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,53 (2H, s), 7,28 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,35 (2H, s), 3,80 (2H, s), 3,24 (3H, s), 2,56-2,54 (4H, m), 1,58-1,55 (4H, m), 1,49 (3H, s), 1,24-1,23 (2H, m), 1,07-1,05 (2H, m).
89		m / z [M + H] + 452,3 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,61 (1 H, s), 8,11 (1 H, s), 7,62 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,51 (1 H, dd, J = 9,7, 2,4 Hz), 4,34 (2H, s), 4,30 (1 H, td, J = 7,2, 2,4 Hz), 4,23 (1 H, dd, J = 9,5, 7,7 Hz), 3,76-3,64 (2H, m), 3,25 (3H, s), 2,07-1,96 (1H, m), 1,89-1,78 (2H, m), 1,71-1,68 (1H,
90		m / z [M + H] + 456,1 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 10,11 (1H, s), 8,22 (1H, brs), 8,17 (1H, s), 7,72-7,63 (5H, m), 7,31 (2 H, d, J = 8,5 Hz), 4,36 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,27 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,29 (2H, m), 1,13 (2H, m).

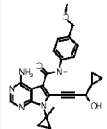
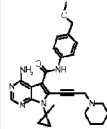
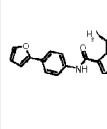
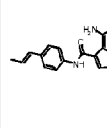
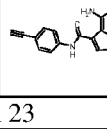
Tabelul 21

91		m / z [M + H] + 493,5 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 10,20 (1 H, s), 8,47 (1 H, dd, J = 4,4, 1,5 Hz), 8,28 - 8,26 (1 H, m), 8,23 (2H, brs), 7,73 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,68 (2H, m), 7,39-7,36 (1H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,38 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,60 (3H, s), 1,36 (2H, m), 1,20 (2H, m)
92		m / z [M + H] + 456,2 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,19 (1H, s), 8,22 (1H, s), 7,83 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,64 (2H, brs), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,53 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 4,36 (2H, s), 3,90 (3H, s), 3,27 (3H, s), 1,54 (3 H, s), 1,31 (2H, m), 1,13 (2H, m)
93		m / z [M + H] + 456,4 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,28 (1 H, s), 8,22 (1H, s), 7,84 (1 H, brs), 7,67 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,52 (2H, brs), 7,37-7,29 (3H, m), 4,36 (2H, s), 3,61 (3H, s), 3,27 (3H, s), 1,56 (3H, s), 1,31 (2H, m), 1,16 (2H, m)
94		m / z [M + H] + 453,1 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,31 (1H, s), 8,95-8,62 (2H, m), 8,26 (1 H, s), 7,92 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,71 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,60-7,49 (3H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,35 (2H, s), 3,26 (3H, s), 1,56 (3H, s), 1,33-1,31 (2H, m), 1,19-1,17 (2H, m)

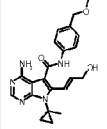
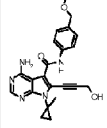
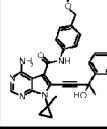
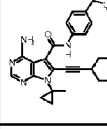
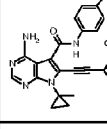
95		m/z $[M + H]^+$ 390,4 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,96 (1 H, s) 8,17 (1 H, s) 7,67 (2 H, d, J = 8,43 Hz) 7,51 - 7,76 (2 H, m) 7,30 (2 H, d, J = 8,43 Hz) 4,37 (2 H, s) 3,27 (3 H, s) 2,30 (3 H, s) 1,49 (3 H, s) 1,18 - 1,30 (2 H, m) 104 - 1,14 (2H, m)
96		m/z $[M + H]^+$ + 440,5 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 9,35 (1 H, s) 8,34 (1 H, s) 7,63 (2 H, d, J = 782 Hz) 7,33 (2 H, d, J = 8,43 Hz) 4,44 (2 H, s) 4,42 (1 H, d, J = 2,57 Hz) 4,32 - 4,38 (1 H, m) 3,78 - 3,85 (1 H, m) 3,39 (3 H, s) 3,30 (3 H, s) 1,71 (3 H, s) 1,34 - 1,43 (4 H, m) 1,24 - 1,32 (1 H, m) 1,05 - 1,17 (2 H, m)
97		m/z $[M + H]^+$ + 452,5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,62 (1 H, s) 8,12 (1 H, s) 7,63 (2 H, d, J = 8,43 Hz) 7,28 (2 H, d, J = 8,43 Hz) 4,52 (1 H, dd, J = 9,71, 2,38 Hz) 4,35 (2 H, s) 4,28 - 4,34 (1 H, m) 4,20 - 4,27 (1 H, m) 3,65 - 3,76 (2 H, m) 3,26 (3 H, s) 1,96 -2,07 (1 H, m) 1,78 - 1,90 (2 H, m) 1,66 - 1,76 (1 H, m) 1,59 (3 H, s) 1,20 - 1,27 (1 H, m) 1,01 - 1,17 (3 H, m)
98		m/z $[M + H]^+$ + 414,2 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,53 (1 H, s) 8,14 (1 H, s) 7,62 (2 H, d, J = 8,43 Hz) 7,27 (2 H, d, J = 8,40 Hz) 4,89 - 4,93 (1 H, m) 4,76 - 4,81 (1 H, m) 4,64 - 4,68 (1 H, m) 4,56 - 4,60 (1 H, m) 4,35 (2 H, s) 3,26 (3 H, s) 1,57 (3 H, s) 1,17- 1,23 (2 H, m) 1,01 - 1,08 (2 H, m)
99		m/z $[M + H]^+$ + 424,3 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,63 (1 H, s) 8,13 (1 H, s) 7,63 (2 H, d, J = 8,43 Hz) 7,40 (2 H, br s) 7,28 (2 H, d, J = 8,80 Hz) 4,35 (2 H, s) 4,05 (2 H, d, J = 6,23 Hz) 3,26 (3 H, s) 2,10 (1 H, dt, J = 13,11, 6,46 Hz) 1,55 (3 H, s) 1,15 - 1,21 (2 H, m) 1,02 - 1,06 (2 H, m) 1,00 (6 H, d, J = 6,60 Hz)

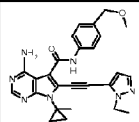
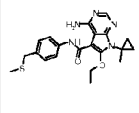
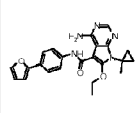
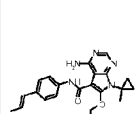
Tabelul 22

100		m/z $[M + H]^+$ + 440,5 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm: 9,35 (1 H, s) 8,34 (1 H, s) 7,63 (2 H, d, J = 8,43 Hz) 7,33 (2 H, d, J = 8,43 Hz) 4,44 (2 H, s) 4,42 (1 H, d, J = 2,57 Hz) 4,32 - 4,38 (1 H, m) 3,78 - 3,85 (1 H, m) 3,39 (3 H, s) 3,30 (3 H, s) 1,70 (3 H, s) 1,34 - 1,43 (4 H, m) 1,22 - 1,33 (1 H, m) 1,05 - 1,17 (2 H, m)
101		m/z $[M + H]^+$ + 452,4 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm: 8,75 (1 H, s) 8,34 (1 H, s) 7,57 (2 H, d, J = 8,4 3 Hz) 7,35 (2 H, d, J = 8,43 Hz) 4,44 (2 H, s) 4,26 - 4,37 (2 H, m) 3,91 - 3,97 (2 H, m) 3,76 - 3,85 (2 H, m) 3,39 (3 H, s) 2,81 - 2,91 (1 H, m) 2,14 -2,2 4 (1 H, m) 1,72 - 1,83 (1 H, m) 1,69 (3H,s) 1,27-1,36 (2H, m) 1,10 - 1,17 (2H m)
102		m/z $[M + H]^+$ + 466,5 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm: 9,41 (1 H, s) 8,33 (1 H, s) 7,61 (2H, d, J = 8,43 Hz) 7,29 - 7,35 (2 H, m) 4,42 - 4,46 (3 H, m) 4,30 (1 H, dd, J = 9,90, 7,33 Hz) 3,88 (1 H, dd, J = 11,36, 2,93 Hz) 3,76 - 3,83 (1 H, m) 3,39 - 3,47 (1 H, m) 3,39 (3H, s) 1,70 (3H, s) 1,51 - 1,61 (6 H, m) 1,24 - 1,38 (2 H, m) 1,06 - 1,13 (2H, m)
103		m/z $[M + H]^+$ + 460,4 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,89 (1 H, s) 8,17 (1 H, s) 7,68 (2 H, d, J = 8,43 Hz) 7,29 (2 H, d, J = 8,43 Hz) 5,40 (1 H, s) 4,36 (2H, s) 3,26 (3H, s) 2,89 (2 H, s) 1,98 -2,13 (4 H, m) 1,52 - 1,69 (2 H, m) 1,49 (3 H, s) 1,22 - 1,27 (2 H, m) 1,05 - 1,11 (2 H, m)

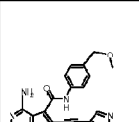
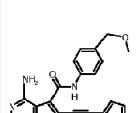
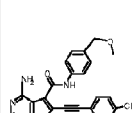
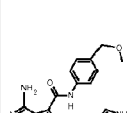
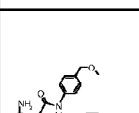
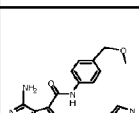
104		m/z [M + H] + 446,4 ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,90 (1 H, s) 8,19 (1 H, br s) 7,67-7,72 (2 H, m) 7,29 (2 H, d, <i>J</i> = 8,43 Hz) 5,78 (1 H, d, <i>J</i> = 6,23 Hz) 4,36 (2 H, s) 4,28 - 4,34 (1 H, m) 3,26 (3 H, s) 1,50 (3 H, s) 1,20 - 1,29 (3 H, m) 1,01 - 1,17 (2H, m) 0,28 - 0,50 (4H, m)
105		m/z [M + H] + 473,4 ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,09 (1H, br s) 8,20 (1 H, s) 7,68 (2H, d, <i>J</i> = 8,54 Hz) 7,55 (2H, br s) 7,31 (2 H, d, <i>J</i> = 8,54 Hz) 4,37 (2 H, s) 3,68 (2H,s) 3,26 (3H, s) 2,45 -2,48 (4H, m) 1,53 (3H,s) 1,36 - 1,46 (4H, m) 120 - 129 (4H, m) 1,06 - 1,13 (2H, m)
106		m/z [M + H] + 374,3 ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,06 (1 H, s) 8,30 (1 H, s) 8,13 (1 H, s) 7,74 - 7,78 (2 H, m) 7,70 - 7,72 (1 H, m) 7,66 - 7,70 (2 H, m) 6,86 (1 H, d, <i>J</i> = 3,30 Hz) 6,57 (1 H, dd, <i>J</i> = 3,30, 1,83 Hz) 1,56 (3 H, s) 1,15 - 1,22 (2H, m) 1,00 - 1,04 (2H, m)
107		m/z [M + H] + 348,4 ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9,93 - 10,01 (1 H, m) 8,27 (1 H,s) 8,11 - 8,14 (1 H, m) 7,62 (2 H, d, <i>J</i> = 8,43 Hz) 7,35 (2H, d, <i>J</i> = 8,43 Hz) 6,32 - 6,41 (1 H, m) 6,16 - 6,28 (1 H, m) 1,83 (3H, d, <i>J</i> = 6,60 Hz) 1,55 (3 H, s) 1,12 - 1,19 (2H, m) 0,98 - 1,03 (2H, m)
108		m/z [M + H] + 332,4 ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10,11 (1 H, s) 8,29 (1 H, s) 8,13 (1 H, s) 7,72 (2 H, d, <i>J</i> = 8,80 Hz) 7,45 (2 H, d, <i>J</i> = 8,80 Hz) 4,10 (1 H, s) 1,55 (3 H, s) 1,14-1,22 (2 H, m) 0,99 - 1,06 (2 H, m)

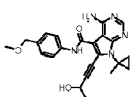
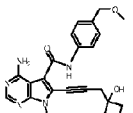
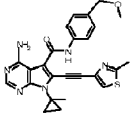
Tabelul 23

109		m/z [M + H] + 408,3 ¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm: 8,34 (1 H, s) 8,06 (1 H, s) 7,56 (2 H, d, <i>J</i> = 8,29 Hz) 7,34 (2H, d, <i>J</i> = 8,54 Hz) 7,09 (1 H, dt <i>J</i> = 16,28, 1,98 Hz) 6,49 (1 H, dt <i>J</i> = 16,22, 4,45 Hz) 4,46 - 4,50 (2 H, m) 4,44 (2 H, s) 3,40 (3 H, s) 1,58 (3 H, s) 1,19 - 1,37 (2 H, m) 1,07- 1,18 (2 H, m)
110		m/z [M + H] + 406,1 ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9,94 (1 H, s) 8,18 (1 H, s) 7,70 (2 H, d, <i>J</i> = 8,43 Hz) 7,30 (2 H, d, <i>J</i> = 8,43 Hz) 5,61 (1 H, t <i>J</i> = 5,87 Hz) 4,51 (2 H, d, <i>J</i> = 5,87 Hz) 4,3 6 (2 H, s) 3,26 (3 H, s) 1,50 (3 H, s) 1,17-1,29 (2H, m) 1,06 - 1,16 (2H, m)
111		m/z [M + H] + 497,2 ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10,02 (1H, s) 8,89 (1 H, d, <i>J</i> = 2,20 Hz) 8,39 - 8,51 (2 H, m) 8,19 (1 H, s) 8,00 (1 H, dt, <i>J</i> = 7,97, 1,88 Hz) 7,54 - 7,68 (4 H, m) 7,21 - 7,31 (3 H, m) 4,35 (2 H, s) 3,26 (3 H, s) 1,81 (3 H, s) 1,47 (3 H, s) 1,16 - 1,29 (2 H, m) 0,95 - 1,06 (2 H, m)
112		m/z [M + H] + 472,2 ¹ H-RMN (DMSO-D6) δ ppm: 10,06 (1H, s), 8,18 (1H, brs), 8,13 (1H, brs), 7,66 (2H, d, <i>J</i> = 8,5 Hz), 7,54 (2H, s), 7,29 (2H, d, <i>J</i> = 8,5 Hz), 4,36 (2H, s), 3,26 (3H, s), 2,45-2,42 (2H, m), 2,34-2,30 (2H, m), 2,13-2,10 (2H, m), 1,98-1,95 (2H, m), 1,51 (3H, s), 1,25 (2H, m), 1,08 (2H, m).
113		m/z [M + H] + 482,5 ¹ H-RMN (DMSO-D6) δ ppm: 10,09 (1H,s), 8,21 (1 H,s), 7,68 (2H, d, <i>J</i> = 8,5Hz), 7,63-7,42 (2H, m), 7,33 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,10 (1 H, d, <i>J</i> = 8,5 Hz), 7,01 (1 H, t <i>J</i> = 7,4 Hz), 4,38 (2H, s), 3,55 (3 H, s), 3,27 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,33 (2H, t, <i>J</i> = 6,0 Hz), 1,16 (2H, t <i>J</i> = 6,3 Hz).
114		m/z [M + H] + 470,5 ¹ H-RMN (DMSO-D6) δ ppm: 10,42 (1 H, s), 8,24 (1 H, s), 7,67 (2H, d, <i>J</i> =

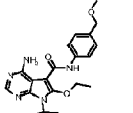
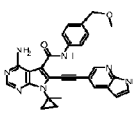
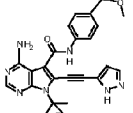
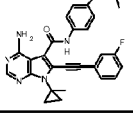
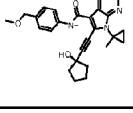
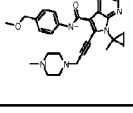
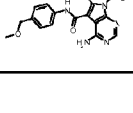
		8,5 Hz), 7,56 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,50 (2H, brs), 7,31 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,61 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 4,37 (2H, s), 4,17 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,26 (3H, s), 1,57 (3H, s), 132-131 (2H, m), 1,18-1,15 (5H, m).
115		m / z [M + H] + 412,3 ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δppm: 9,59 (1 H, s) 8,13 (1 H, s) 7,61 (2H, d, J = 8,43 Hz) 7,48 - 7,59 (2 H, m) 7,27 (2 H, d, J = 8,43 Hz) 4,38 (2 H, q, J = 6,97 Hz) 3,65 (2 H, s) 1,89 - 2,01 (3 H, m) 1,55 (3 H, s) 1,43 (3H, t J = 6,96 Hz) 1,14 - 1,22 (2H, m) 1,02 - 1,10 (2H, m)
116		m / z [M + H] + 418,4 ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δppm: 9,70 (1 H, s) 8,13 (1 H, s) 7,72 - 7,76 (2 H, m) 7,70 - 7,72 (1 H, m) 7,65 - 7,69 (2 H, m) 7,51 (2 H, brs) 6,86 (1 H, d, J = 3,65 Hz) 6,57 (1 H, dd, J = 3,30, 1,83 Hz) 4,39 (2 H, q, J = 7,21 Hz) 1,55 (3 H, s) 1,44 (3 H, t, J = 6,96 Hz) 1,16 - 1,21 (2 H, m) 0,99 - 1,10 (2 H, m)
117		m / z [M + H] + 392,2 ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9,59 (1 H, s) 8,13 (1 H, s) 7,61 (2 H, d, J = 8,80 Hz) 7,34 (2 H, d, J = 8,80 Hz) 6,37 (1 H, dd, J = 15,76, 1,47 Hz) 6,21 (1 H, dq, J = 15,72, 6,37 Hz) 4,37 (2 H, q, J = 6,96 Hz) 1,82 (3 H, dd, J = 6,42, 1,28 Hz) 1,55 (3 H, s) 1,43 (3 H, t, J = 6,96 Hz) 1,15 - 1,20 (2 H, m) 1,02 - 1,08 (2 H, m)

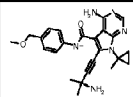
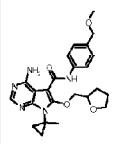
Tabelul 24

118		m / z [M + H] + 470,5 ¹ H-RMN (DMSO-D6) δppm: 10,11 (1 H, s), 8,21-8,20 (2H, m), 7,72 (1 H, d, J = 0,5 Hz), 7,69-7,67 (2H, m), 7,63-7,62 (2H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,36 (2H, s), 4,17 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,27 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,37 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,31-1,28 (2H, m), 1,14-1,12 (2H, m).
119		m / z [M + H] + 458,1 ¹ H-RMN (DMSO-D6) δppm: 10,26 (1 H, s), 8,22 (1 H, s), 7,77 (1 H, dd, J = 5,1, 1,2 Hz), 7,73 (2 H, dd, J = 6,7, 1,8 Hz), 7,46 (1 H, dd, J = 3,7, 1,0 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,17 (1 H, dd, J = 5,1, 3,7 Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,55 (3 H, s), 1,31-1,30 (2H, m), 116-113 (2H, m).
120		m / z [M + H] + 487,1 ¹ H-RMN (DMSO-D6) δppm: 10,31 (1H, s), 8,54 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 8,23 (1 H, s), 7,98 (1 H, t, J = 4,1 Hz), 7,72 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,66-7,55 (1H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,3 Hz), 4,37 (2H, s), 3,28 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,32 (2H, m), 1,20 (2H, m).
121		m / z [M + H] + 491,2 ¹ H-RMN (DMSO-D6) δppm: 11,81 (1 H,s), 10,24 (1 H,s), 8,21 (1 H,s), 7,84 (1 H, d, J = 2,7 Hz), 7,71 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,64-7,47 (4H, m), 7,30 (2 H, d, J = 8,5 Hz), 7,18 (1 H, dt, J = 10,4, 3,8 Hz), 7,00 (1 H, dt, J = 10,3, 3,8 Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,61 (3H, s), 1,38-1,35 (2H, m), 1,2-1,17 (2H, m).
122		m / z [M + H] + 558,4 ¹ H-RMN (DMSO-D6) δppm: 10,17 (1H, s), 8,47 (1 H, m), 8,21 (1H, s), 7,72-7,70 (2H, m), 7,60-7,54 (2H, brs), 7,32-7,25 (3H, m), 7,15-7,11 (2H, m), 6,73-6,67 (3H, m), 6,62 (1 H, m), brs, 4,36 (2H, s), 4,25-4,24 (2H, m), 3,27 (3H, s), 1,52 (3H, s), 1,30-1,27 (2H, m), 110-107 (2H, m).
123		m / z [M + H] + 492,3 ¹ H-RMN (DMSO-D6) δppm: 10,45 (1 H,s), 8,42 (1 H, m), 8,25 (2H, m), 7,75-7,74 (1 H, m), 7,67 (2H, m), 7,52 (2H, brs), 7,42 (1 H, t, J = 6,7 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,90 (1 H, t, J = 6,7 Hz), 4,36 (2H, s), 3,26

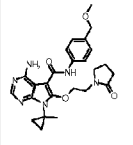
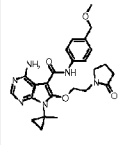
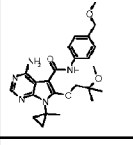
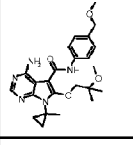
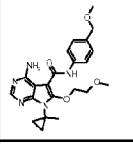
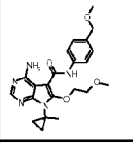
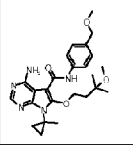
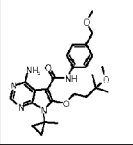
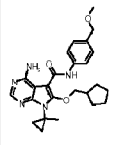
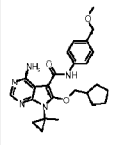
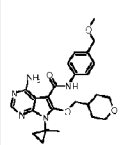
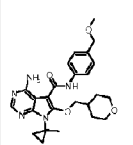
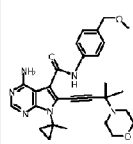
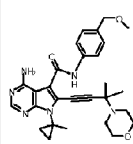
		(3H, s), 1,60 (3H, s), 1,38-1,35 (2H, m), 1,21-1,18 (2H, m).
124		m/z [M + H] + 420,3 ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9,92 (1 H, s) 8,18 (1 H, s) 7,70 (3H, d, <i>J</i> = 8,43 Hz) 7,29 (2 H, d, <i>J</i> = 8,43 Hz) 4,78 (1 H, q, <i>J</i> = 6,60 Hz) 4,36 (2H, s) 3,26 (3H, s) 1,50 (3 H, s) 1,43 (3 H, d, <i>J</i> = 6,60 Hz) 1,19 - 1,29 (2H, m) 1,06 - 1,11 (2H, m)
125		m/z [M + H] + 462,4 ¹ H-RMN (DMSO-D6) δ ppm: 9,90 (1 H, s), 8,18 (1 H, s), 7,69-7,66 (2H, m), 7,30 (2H, d, <i>J</i> = 8,5 Hz), 4,48 (4H, q, <i>J</i> = 6,8 Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 3,11 (2H, s), 1,49 (3H, s), 1,23 (2H, m), 1,08 (2H, m).
126		m/z [M + H] + 473,2 ¹ H-RMN (DMSO-D6) δ ppm: 10,22 (1H, s), 8,24 (1H, brs), 7,99 (1H, s), 7,76 (2H, d, <i>J</i> = 8,5 Hz), 7,30 (2H, d, <i>J</i> = 8,5 Hz), 4,36 (2 H, s), 3,27 (3H, s), 2,70 (3H, s), 1,55 (3 H, s), 1,33-1,300 (2H, m), 1,17-1,13 (2H, m).

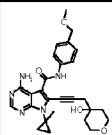
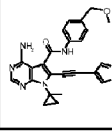
Tabelul 25

127		m/z [M + H] + 396,2 ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9,61 (1 H, s) 8,12 (1 H, s) 7,64 (2 H, d, <i>J</i> = 8,43 Hz) 7,52 (2 H, br s) 7,26 - 7,31 (2 H, m) 4,34 - 4,41 (4 H, m) 3,25 - 3,27 (3 H, m) 1,55 (3 H, s) 1,43 (3 H, t, <i>J</i> = 6,96 Hz) 1,15 - 1,21 (2 H, m) 1,03 - 1,10 (2 H, m)
128		m/z [M + H] + 492,3 ¹ H-RMN (DMSO-D6) δ ppm: 12,02 (1H, s), 10,27 (1H, s), 8,37 (1H, brs), 8,23 (1H, m), 8,16 (1H, m), 7,75 (2H, d, <i>J</i> = 8,5 Hz), 7,61 - 7,56 (3H, m), 7,32 (2H, d, <i>J</i> = 8,3 Hz), 6,53-6,50 (1 H, m), 4,37 (2 H, d, <i>J</i> = 5,1 Hz), 3,28 (3H, s), 1,59 (3H, s), 1,35 (2H, m), 1,23-1,20 (2H, m).
129		m/z [M + H] + 442,4 ¹ H-RMN (DMSO-D6) δ ppm: 13,41 (1H, s), 10,19 (1H, s), 8,22 (1H, s), 7,89 (1 H, brs), 7,73 (2H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,68-7,64 (2H, m), 7,29 (2H, d, <i>J</i> = 8,3 Hz), 6,57 (1 H, d, <i>J</i> = 1,7 Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,33-1,30 (2H, m), 1,14 (2H, m).
130		m/z [M + H] + 470,2 ¹ H-RMN (DMSO-D6) δ ppm: 10,33 (1H, s), 8,24 (1H, brs), 7,73 (2H, d, <i>J</i> = 8,5 Hz), 7,58 (2H, brs), 7,54-7,48 (1 H, m), 7,38-7,31 (5H, m), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,34-1,31 (2H, m), 1,21-1,18 (2H, m).
131		m/z [M + H] + 460,3 ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,89 (1 H, s) 8,18 (1 H, s) 7,71 (2 H, d, <i>J</i> = 8,43 Hz) 7,30 (2 H, d, <i>J</i> = 8,43 Hz) 4,36 (2 H, s) 3,26 (3 H, s) 1,89 - 2,03 (4 H, m) 1,63 - 1,80 (4 H, m) 1,49 (3 H, s) 1,19 - 1,30 (2 H, m) 1,05 - 1,13 (2 H, m)
132		m/z [M + H] + 488,3 ¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 9,31 (1 H, s) 8,36 (1 H, s) 7,64 (2 H, m, <i>J</i> = 8,43 Hz) 7,35 (2 H, m, <i>J</i> = 8,43 Hz) 4,45 (2 H, s) 3,76 (2 H, s) 3,39 (3 H, s) 2,65 - 2,79 (4 H, m) 2,37-2,57 (4 H, m) 2,28 (3 H, s) 1,60 (3 H, s) 1,33 - 1,40 (2 H, m) 1,10 - 1,17 (2 H, m)
133		m/z [M + H] + 398,6 ¹ H-RMN (DMSO-D6) δ ppm: 10,44 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,69 (2H, <i>J</i> = 8,3 Hz, d), 7,41-7,31 (4H, m), 4,37 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,43 (3H, s), 1,52 (3H, s), 1,24-1,12 (4H, m).
134		m/z [M + H] + 433,2

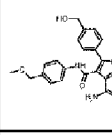
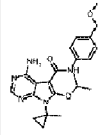
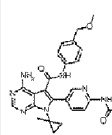
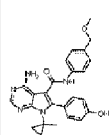
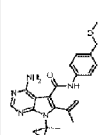
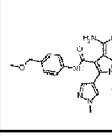
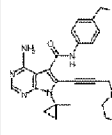
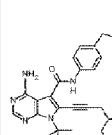
		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,85 (1 H, s) 8,17 (1 H, s) 7,72 (2 H, d, $J = 8,80$ Hz) 7,30 (2 H, d, $J = 8,43$ Hz) 4,36 (2 H, s) 3,26 (3 H, s) 1,49 (3 H, s) 1,43 (6 H, s) 1,21 - 1,33 (2 H, m) 1,06 - 1,18 (2 H, m)
135		m / z [M + H] + 452,4 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,62 (1 H, s) 8,12 (1 H, s) 7,63 (2 H, d, $J = 8,43$ Hz) 7,28 (2 H, d, $J = 8,43$ Hz) 4,53 (1 H, dd, $J = 9,71, 2,38$ Hz) 4,35 (2 H, s) 4,28 - 4,34 (1 H, m) 4,20 - 4,27 (1 H, m) 3,65 - 3,76 (2 H, m) 3,26 (3 H, s) 1,95 - 2,08 (1 H, m) 1,79 - 1,90 (2 H, m) 1,66 - 1,77 (1 H, m) 1,59 (3 H, s) 1,21 - 1,28 (1 H, m) 1,03-1,19 (3 H, m)

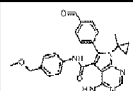
Tabelul 26

		m / z [M + H] + 479,1 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,61 (1 H, s) 8,12 (1 H, s) 7,67 (2 H, d, $J = 8,43$ Hz) 7,47 (2 H, br s) 7,28 (2 H, d, $J = 8,43$ Hz) 4,39 (2 H, t $J = 5,13$ Hz) 4,36 (2 H, s) 3,63 (2 H, t, $J = 5,13$ Hz) 3,47 (2 H, t, $J = 6,96$ Hz) 3,25 (3 H, s) 2,09 - 2,19 (2 H, m) 1,80 - 1,91 (2 H, m) 1,55 (3 H, s) 1,13 - 1,23 (2 H, m) 1,02 - 1,11 (2 H, m)
136		
		m / z [M + H] + 454,4 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm: 9,46 (1 H, s) 8,34 (1 H, s) 7,61 (2 H, d, $J = 8,43$ Hz) 7,33 (2 H, d, $J = 8,43$ Hz) 4,45 (2 H, s) 4,25 (2 H, s) 3,39 (3 H, s) 3,16 (3 H, s) 1,72 (3 H, s) 1,40 (6 H, s) 1,30 - 1,35 (2 H, m) 1,08 - 1,13 (2 H, m)
137		
		m / z [M + H] + 426,2 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm: 9,28 (1 H, s) 8,33 - 8,37 (1 H, m) 7,62 (2 H, d, $J = 7,83$ Hz) 7,33 (2 H, d, $J = 8,43$ Hz) 4,54 - 4,58 (2 H, m) 4,45 (2 H, s) 3,82 - 3,86 (2 H, m) 3,39 (3 H, s) 3,36 (3 H, s) 1,70 - 1,72 (3 H, m) 1,31 - 1,37 (2 H, m) 1,08 - 1,13 (2 H, m)
138		
		m / z [M + H] + 468,2 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,64 (1 H, s) 8,12 (1 H, s) 7,64 (2 H, d, $J = 8,43$ Hz) 7,47 (2 H, br s) 7,28 (2 H, d, $J = 8,43$ Hz) 4,31 - 4,39 (4 H, m) 3,25 (3 H, s) 2,99 (3 H, s) 2,04 (2 H, t $J = 7,51$ Hz) 1,54 (3 H, s) 1,14 - 1,21 (2 H, m) 1,09 (6 H, s) 1,01 - 1,07 (2 H, m)
139		
		m / z [M + H] + 450,6 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,64 - 9,66 (1 H, m) 8,13 (1 H, s) 7,63 (2 H, d, $J = 7,67$ Hz) 7,42 (2 H, br s) 7,28 (2 H, d, $J = 8,43$ Hz) 4,35 (2 H, s) 4,16 (2 H, d, $J = 6,97$ Hz) 3,26 (3 H, s) 2,29 - 2,46 (1 H, m) 1,68 - 1,80 (2 H, m) 1,54 - 1,57 (4 H, m) 1,55 (3 H, s) 1,34 - 1,44 (2 H, m) 1,12 - 1,25 (2 H, m) 1,02 - 1,07 (2 H, m)
140		
		m / z [M + H] + 466,2 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,68 (1 H, s) 8,14 (1 H, s) 7,63 (2 H, d, $J = 8,43$ Hz) 7,37 (2 H, br s) 7,28 (2 H, d, $J = 8,43$ Hz) 4,31 - 4,39 (2 H, m) 4,10 (2 H, d, $J = 5,87$ Hz) 3,81 (2 H, br dd, $J = 11,36, 2,93$ Hz) 3,21 - 3,30 (5 H, m) 2,00 - 2,22 (1 H, m) 1,66 (2 H, br d, $J = 12,46$ Hz) 1,54 (3 H, s) 1,32 - 1,49 (2 H, m) 1,10-1,25 (2 H, m) 1,02 - 1,07 (2 H, m)
141		
		m / z [M + H] + 503,3 ^1H -RMN (DMSO- D_6) ppm: 10,02 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,68-7,66 (2H, m), 7,47 (2H, brs), 7,29 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 4,36 (2H, s), 3,50-3,48 (4H, m), 3,26 (3H, s), 2,58 (4H, t, $J = 4,5$ Hz), 1,53 (3H, s), 1,39 (6H, s), 1,26 (2H, m), 1,11 (2H, m).
142		
		m / z [M + H] + 490,4 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,95 (1 H, s) 8,19 (1 H, br s) 7,65 - 7,71 (2 H, m) 7,67 (2 H, d, $J = 8,43$ Hz) 7,29 (2 H, d, $J = 8,43$ Hz) 4,81 (1 H, s) 4,36 (2 H, s) 3,49 - 3,61 (4 H, m) 3,26 (3 H, s) 2,78 (2 H, s) 1,61 -
143		

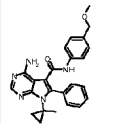
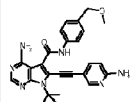
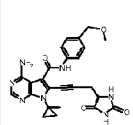
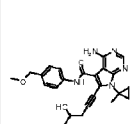
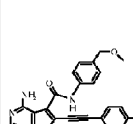
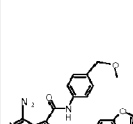
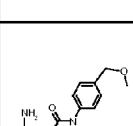
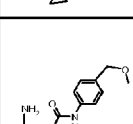
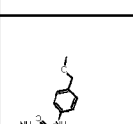
		1,84 (2 H, m) 1,44 - 1,56 (2 H, m) 1,50 (3 H, s) 1,19 - 1,30 (2 H, m) 1,06 - 1,16 (2 H, m)
144		m / z [M + H] + 484,5 1H-RMN (DMSO-D6) ppm: 10,11 (1H, s), 8,21-8,20 (2H, m), 7,71 (1H, m), 7,70-7,68 (2H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,55 (1 H, m), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,41 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,31-1,24 (2H, m), 1,16-1,13 (2H, m).

Tabelul 27

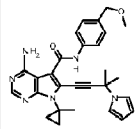
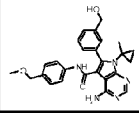
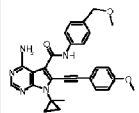
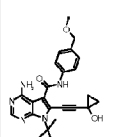
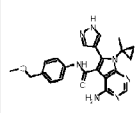
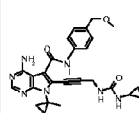
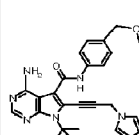
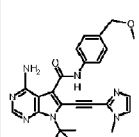
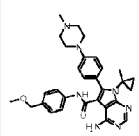
145		m / z [M + H] + 458,4 1H-RMN (DMSO-D6) δ ppm: 8,61 (1 H, s), 8,22 (1 H, s), 7,57 (2H, J = 8,3 Hz, d), 7,47 (2H, J = 8,3 Hz, d), 7,30 (2H, s), 7,17-7,12 (4H, m), 5,35 (1 H, J = 5,6 Hz, t), 4,59 (2H, J = 5,6 Hz, d), 4,28 (2H, s), 3,22 (3H, s), 1,59 (3H, s), 0,85-0,65 (4H, m).
146		m / z [M + H] + 410,3 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,51 (1 H, s) 8,13 (1 H, s) 7,63 (2 H, d, J= 8,43 Hz) 7,29 (2 H, d, J= 8,43 Hz) 4,80 (1 H, chin, J= 6,14 Hz) 4,35 (2 H, s) 3,26 (3 H, s) 1,58 (3 H, s) 1,37 (6 H, d, J= 6,23 Hz) 1,16 - 1,22 (2 H, m) 1,03 - 1,08 (2 H, m)
147		m / z [M + H] + 486,1 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,66 (1 H, s) 9,31 (1 H, s) 8,38 (1 H, d, J= 1,71 Hz) 8,25 (1 H, s) 8,20 (1 H, s) 7,97- 8,05 (1 H, m) 7,26 - 7,31 (2 H, m) 7,17- 7,21 (2 H, m) 7,13 - 7,17 (2 H, m) 4,31 (2 H, s) 3,25 (3 H, s) 2,11 (3 H, s) 1,66 (3 H, s) 0,71 - 0,90 (4 H, m)
148		m / z [M + H] + 444,3 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,05 (1 H, s) 8,47 (1 H, s) 8,39 (1 H, s) 7,42 - 7,47 (2 H, m) 7,09 - 7,25 (4 H, m) 6,94 - 6,99 (2 H, m) 4,31 (2 H, s) 3,24 (5 H, s) 1,58 (3 H, s) 0,72 - 0,91 (4 H, m)
149		m / z [M + H] + 392,1 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,51 (1 H, s) 8,19 (1 H, s) 7,56 (2 H, d, J= 8,30 Hz) 7,29 (2 H, d, J= 8,54 Hz) 7,08 (2 H, s) 5,64 (1 H, s) 5,38 (1 H, s) 4,36 (2 H, s) 3,27 (3 H, s) 2,21 (3 H, s) 1,61 (3 H, s) 1,22 - 1,29 (2 H, m) 0,98 - 1,04 (2 H, m)
150		m / z [M + H] + 432,3 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,39 (1 H, s) 8,18 (1 H, s) 7,61 (2 H, d, J= 8,54 Hz) 7,30 (2 H, d, J= 8,54 Hz) 7,23 (2 H, s) 4,37 (2 H, s) 3,25 - 3,30 (3 H, m) 2,27 (3 H, s) 1,58 (3 H, s) 0,97- 1,09 (4 H, m)
151		m / z [M + H] + 491,3 1H-RMN (DMSO-D6) m ppm: 10,09 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,68-7,66 (2H, m), 7,55 (2H, brs), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,36 (2H, s), 3,72 (2H, s), 3,26 (3H, s), 2,79-2,77 (4H, m), 2,53 (4H, m), 1,52 (3H, s), 1,28-1,25 (2H, m), 1,13-1,09 (2H, m).
152		m / z [M + H] + 474,5 1H-RMN (DMSO-D6) m ppm: 9,99 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,66-7,64 (2H, m), 7,32-7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,37 (2H, s), 3,73 (2H, dt, J = 10,2, 1,8 Hz), 3,26 (3H, s), 3,14 (2H, td, J = 11,7, 2,0 Hz), 2,61 (2H, d, J = 6,6 Hz), 1,78 (1 H, m), 1,65 (2H, dd, J = 12,9, 2,0 Hz), 1,50 (3H, s), 1,32-1,31 (2H, m), 1,25 (2H, m), 1,09-1,06 (2H, m).
153		m / z [M + H] + 456,4 1H-RMN (DMSO-D6) δ ppm: 10,05 (1H, s), 9,20 (1H, s), 8,26 (1H, s),

	8,01 (2H, J = 8,3 Hz, d), 7,79 (2H, J = 8,3 Hz, d), 7,21-7,14 (6H, m), 4,28 (2H, s), 3,22 (3H, s), 1,68 (3H, s), 0,84-0,62 (4H, m).
---	---

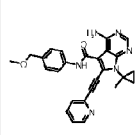
Tabelul 28

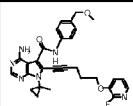
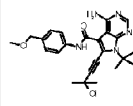
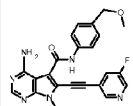
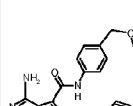
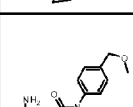
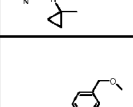
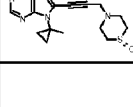
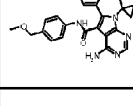
154		m / z [M + H] + 428,2
		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δppm: 8,62 (1 H, s) 8,25 (1 H, s) 7,60 - 7,65 (2H, m) 7,52 - 7,59 (3H, m) 7,31 (2H, s) 7,05 - 7,25 (4H, m) 4,29 (2H, s) 3,23 (3H, s) 1,60 (3H, s) 0,64 - 0,90 (4H, m)
155		m / z [M + H] + 468,2
		¹ H-RMN (DM SO-D6) δppm: 10,15 (1 H, s), 8,20 (1 H, s), 8,11 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,72-7,70 (2H, m), 7,48 (1 H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz) , 7,31 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,66 (2H, s), 6,49-6,46 (1H, m), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,54 (3H, s), 1,31-1,28 (2H, m), 1,17-1,13 (2H, m).
156		m / z [M + H] + 488,3
		¹ H-RMN (DMSO-D6) δppm: 10,85 (1H, s), 9,87 (1H, s), 8,18 (1H, brs), 8,12 (1H, brs), 7,67 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,37 (2H, d, J = 5,1 Hz), 4,36-4,33 (1 H, m), 3,27 (3H, s), 3,10-3,07 (2H, m), 1,45 (3H, s), 1,18- 1,17 (2H, m), 1,09-1,08 (2H, m).
157		m / z [M + H] + 448,3
		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δppm 9,92 (1 H, s) 8,17 (1 H, s) 7,67 (2H, d, J= 8,43 Hz) 7,29 (2 H, d, J= 843 Hz) 4,96 (1H, br s) 4,36 (2H, s) 3,54 - 3,68 (1 H, m) 3,26 (3H, s) 2,73 (2H, d, J= 5,87 Hz) 1,54 - 1,66 (1 H, m) 1,49 (3 H, s) 1,39-1,47 (1H, m) 1,24 (2H, s) 1,01 - 1,13 (2H, m) 0,82 (3H, t J= 7,33 Hz)
158		m / z [M + H] + 509,3
		¹ H-RMN (DMSO-D6) δppm: 10,12 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,73-7,69 (2H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,79 (1H, t J = 1,0 Hz), 6,70 (2H, d, J = 1,5 Hz), 6,06 (1H, brs), 4,37 (2H, s), 4,15 (2H, m), 3,30-3,26 (2H, m), 3,27 (3H, s), 1,55 (3H, s) , s), 1,32 (2H, m), 1,14 (2H, m).
159		m / z [M + H] + 493,3
		¹ H-RMN (DMSO-D6) δppm: 10,36 (1 H, s), 8,64 (1 H, d, J = 1,7 Hz), 8,47 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 8,24 (1 H, s), 8,21 (1 H, m), 7,75 (2H , d, J = 8,5 Hz), 7,59 (2H, brs), 7,32 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (1 H, dd, J = 2,3, 0,9 Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,59 (3H, s), 1,36-1,33 (2H, m), 1,25-1,22 (2H, m).
160		m / z [M + H] + 442,1
		¹ H-RMN (DMSO-D6) δppm: 13,41 (1H, brs), 10,11 (1H, s), 8,20 (2H, s), 7,76 (1H, brs), 7,69 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,62 (2H, brs), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,31-1,28 (2H, m), 1,16-1,13 (2H, t J = 6,5 Hz).
161		m / z [M + H] + 441,5
		¹ H-RMN (DMSO-D6) δppm: 11,72 (1H, s), 10,06 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,68 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,00-6,99 (1H, m), 6,53-6,51 (1 H, m), 6,18-6,16 (1 H, m), 4,36 (2H, s), 3,26 (3H, s), 1,54 (3H, s), 1,29-1,28 (2H, m), 1,18-1,14 (2H, m).
162		m / z [M + H] + 452,4
		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δppm 10,29 (1 H, s) 8,23 (1 H, s) 7,74 (2H, d, J= 8,54 Hz) 7,53 - 7,62 (4 H, m) 7,45 - 7,52 (3 H, m) 7,33 (2 H, d, J = 8,78 Hz) 4,39 (2H, s) 3,29 (3H, s) 1,58 (3H, s) 1,28 - 1,43 (2H, m) 1,12-1,27 (2H, m)

Tabelul 29

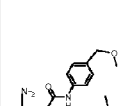
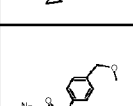
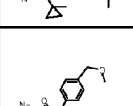
163		$m/z [M + H]^+ + 483,4$ ¹ H-RMN (DMSO-D6) δ ppm: 10,17 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,63 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,50 (2H, brs), 7,28 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,07 (2H, t, $J = 2,2$ Hz), 5,98 (2H, t, $J = 2,2$ Hz), 4,36 (2H, s), 3,26 (3H, s), 1,83 (6H, s), 1,50 (3H, s), 1,25-1,23 (2H, m), 1,09-1,06 (2H, m).
164		$m/z [M + H]^+ + 458,5$ ¹ H-RMN (DMSO-D6) δ ppm: 8,54 (1 H, s), 8,23 (1 H, s), 7,55-7,49 (4H, m), 7,34 (2H, s), 7,17-7,09 (4H, m), 5,32 (1 H, br s), 4,55 (2H, s), 4,28 (2H, s), 3,22 (3H, s), 1,58 (3H, s), 0,84-0,65 (4H, m).
165		$m/z [M + H]^+ + 482,1$ ¹ H-RMN (DMSO-D6) δ ppm: 10,22 (1 H, s), 8,21 (1 H, s), 7,72 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,59 (2H, brs), 7,49 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,31 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,03 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,37 (2H, s), 3,79 (3H, s), 3,27 (3H, s), 1,56 (3H, s), 1,33-1,30 (2H, m), 1,18-1,15 (2H, m).
166		$m/z [M + H]^+ + 432,4$ ¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm: 9,32 (1 H, s), 8,42 (1 H, s), 7,67 (2H, d, $J = 8,43$ Hz), 7,36 (2H, d, $J = 8,06$ Hz), 4,45 (2H, s), 3,40 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,39 - 1,43 (2H, m), 1,30 - 1,36 (2H, m), 1,24 - 1,29 (2H, m), 1,06 - 1,13 (2H, m).
167		$m/z [M + H]^+ + 418,3$ ¹ H-RMN (DMSO-D6) δ ppm: 13,28 (1H, s), 8,96 (1H, s), 8,16 (1H, s), 8,09 (1H, br s), 7,76 (1 H, brs), 7,30-7,23 (4H, m), 7,19 (2H, J = 8,4 Hz, d), 4,30 (2H, s), 3,22 (3H, s), 1,51 (3H, s), 0,90-0,78 (4H, m).
168		$m/z [M + H]^+ + 488,4$ ¹ H-RMN (DMSO-D6) δ ppm: 9,86 (1 H, s), 8,18 (1 H, s), 7,69 (2 H, m), 7,30 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,43 (2H, d, $J = 2,4$ Hz), 4,37 (2H, s), 4,27-4,26 (2H, m), 3,27 (3H, s), 2,35 (1H, m), 1,49 (3H, s), 1,22 (2H, m), 1,08 (2H, m), 0,56 ... 0,53 (2H, m), 0,30 (2H, m).
169		$m/z [M + H]^+ + 455,3$ ¹ H-RMN (DMSO-D6) δ ppm: 10,02 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,60 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,56 (2H, brs), 7,29 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,88 (2H, m), 6,02 (2H, m), 5,28 (2H, s), 4,38 (2H, s), 3,28 (3H, s), 1,46 (3H, s), 1,21 (2H, m), 1,00 (2H, m).
170		$m/z [M + H]^+ + 456,2$ ¹ H-RMN (DM SO-D6) δ ppm: 10,32 (1H, s), 8,25 (1H, brs), 7,72 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,58 (2H, brs), 7,39 (1 H, brs), 7,30 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,09 (1H, brs), 4,36 (2H, s), 3,65 (3H, s), 3,27 (3H, s), 1,58 (3H, s), 1,35-1,32 (2H, m), 1,17- 1,14 (2H, m).
171		$m/z [M + H]^+ + 526,3$ ¹ H-RMN (DMSO-D6) δ ppm: 8,35 (1 H, s), 8,20 (1 H, s), 7,56-7,35 (4H, m), 7,20-7,09 (6H, m), 4,29 (2H, s), 3,27-3,23 (4H, m), 3,22 (3H, s), 2,47-2,43 (4H, m), 2,22 (3H, s), 1,55 (3H, s), 0,87-0,71 (4H, m).

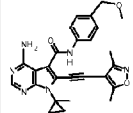
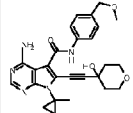
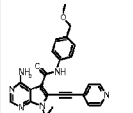
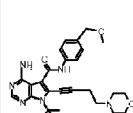
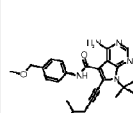
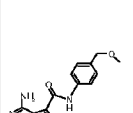
Tabelul 30

172		$m/z [M + H]^+ + 453,1$ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10,29 (1 H, s), 8,67 (1 H, d, $J = 4,90$ Hz), 8,23 (1 H, s), 7,88 (1 H, td, $J = 7,88, 1,83$ Hz), 7,77 (2 H, d, $J = 8,43$ Hz), 7,61 -7,70 (3 H, m), 7,47 (1 H, ddd, $J = 7,61, 5,04, 1,28$ Hz), 7,31 (2 H, d, $J = 8,43$ Hz), 4,37 (2H, s), 3,24 - 3,30 (3H, m), 1,57 (3H, s), 1,28 - 1,41 (2H, m), 1,15 - 1,23 (2H, m).
173		$m/z [M + H]^+ + 529,4$

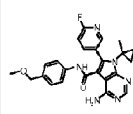
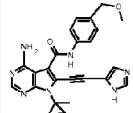
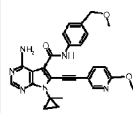
		¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δppm: 9,99 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,65-7,50 (5H, m), 7,26-7,22 (3H, m), 4,34 (2H, s), 4,19 (2H, m), 3,26 (3H, s), 2,82 (2H, m), 2,07 (2H, m), 1,47 (3H, s), 1,22 (2H, m), 1,04 (2H, m).
174		m / z [M + H] + 434,1 ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,89 (1 H, s) 8,20 (1 H, s) 7,73 (2 H, d, J = 8,54 Hz) 7,32 (2 H, d, J = 8,54 Hz) 4,38 (2 H, s) 3,28 (3 H, s) 1,53 (6 H, s) 1,51 (3 H, s) 1,22 - 1,30 (2 H, m) 1,05 - 1,16 (2 H, m)
175		m / z [M + H] + 471,1 ¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δppm: 10,37 (1 H, s), 8,68 (1 H, s), 8,55 (1 H, s), 8,25 (1 H, brs), 7,90-7,87 (1 H, m), 7,73 (2H, d, J = 8,5 Hz) , 7,58 (2H, brs), 7,32 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,32 (2H, M), 1,22 (2H, m).
176		m / z [M + H] + 458,1 ¹ H-RMN (DM SO-D ₆) δppm: 10,21 (1 H, s), 8,22 (1 H, s), 7,97 (1 H, dd, J = 2,9, 1,2 Hz), 7,72-7,70 (3H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,5 Hz) , 7,22 (1 H, dd, J = 4,9, 1,2 Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,31 (2H, m), 1,17 (2H, m).
177		m / z [M + H] + 462,3 ¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δppm: 9,97 (1 H, s), 8,20 (1H, s), 7,72-7,69 (2H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,37 (2H, s), 3,91-3,81 (4H, m), 3,25 (3H, s), 2,33-2,24 (2H, m), 1,50 (3H, s), 1,25-1,23 (2H, m), 1,11-1,08 (2H, m).
178		m / z [M + H] + 507,3 ¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δppm: 10,06 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,67 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,56 (2H, brs), 7,31 (2H, d, J = 8,3 Hz), 4,37 (2H, s), 3,80 (2H, s), 3,27 (3H, s), 3,13-2,69 (8H, m), 1,52 (3H, s), 1,26-1,24 (2H, m), 1,17-1,14 (2H, m).
179		m / z [M + H] + 459,4 ¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δppm: 9,27 (1 H, s), 8,61 (1 H, J = 2,0 Hz, d), 8,24 (1 H, s), 8,00 (1 H, J = 8,0, 2,2 Hz, dd), 7,58 (1 H, J = 8,0 Hz , d), 7,24 (2H, J = 8,5 Hz, d), 7,19-7,11 (4H, m), 5,53 (1 H, J = 5,9 Hz, t), 4,60 (2H, J = 5,9 Hz, d), 4,29 (2H, s), 3,23 (3H, s), 1,65 (3H, s), 0,85-14,65 (4H, m).
180		m / z [M + H] + 520,2 ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,96 (1 H, s) 8,13 (1 H, s) 7,61 (2H, d, J = 8,80 Hz) 7,54 (2H, br s) 7,22 (2H, d, J = 8,43 Hz) 4,67 (2H, s) 4,30 (2H, s) 3,19 (3H, s) 1,44 (3H, s) 1,16 - 1,21 (2H, m) 0,97- 1,08 (2H, m) 0,77 (9H, s) 0,00 (6H, s)

Tabelul 31

181		m / z [M + H] + 470,3 ¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δppm: 10,13 (1H, s), 8,20 (1 H, s), 8,02 (1 H, s), 7,66 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,57 (2H, brs), 7,29 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,36 (2H, s), 3,78 (3H, s), 3,27 (3H, s), 2,12 (3H, s), 1,54 (3 H, s), 1,31-1,28 (2H, m), 1,43-1,11 (2H, m).
182		m / z [M + H] + 470,4 ¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δppm: 10,12 (1H, s), 8,20 (1 H, s), 7,67 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,58 (1 H, s), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,36 (2H, s), 3,75 (3H, s), 3,27 (3H, s), 2,27 (3H, s), 1,55 (3 H, s), 1,30 (2H, m), 1,14-1,13 (2H, m).
183		m / z [M + H] + 473,4 ¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δppm: 9,97 (1 H, s), 8,18 (1 H, s), 7,66 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,62-7,57 (2H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,3 Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,87-2,85 (1 H, m), 2,63-2,60 (2H, m), 2,17-2,16 (2H, m), 2,14

		(3H, s), 1,89-1,85 (2H, m), 1,72-1,65 (2H, m), 1,50 (3H, s), 1,26-1,23 (2H, m), 1,09-1,06 (2H, m).
184		m/z [M + H] + 471,4 ¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δppm: 10,33 (1 H, s), 8,23 (1 H, s), 7,66-7,52 (2H, m), 7,46 (2H, brs), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,36 (2H, s), 3,26 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,31 (2H, m), 1,14 (2H, m).
185		m/z [M + H] + 476,3 ¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δppm: 9,97 (1 H, s), 8,20 (1 H, s), 7,69 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,00 (1 H, s), 4,36 (2H, s), 3,76-3,72 (2H, m), 3,64-3,58 (2H, m), 3,26 (3H, s), 1,95-1,92 (2H, m), 1,77-1,71 (2H, m), 1,52 (3H, s), 1,28-1,25 (2H, m), 1,11-1,07 (2H, m).
186		m/z [M + H] + 453,1 ¹ H RMN (400 MHz, DMSO)-d ₆) δppm: 10,37 (1 H, s) 8,65 (2 H, d, J= 5,87 Hz) 8,24 (1 H, s) 7,73 (2 H, d, J= 8,43 Hz) 7,57 (2 H, s) 7,44 (2 H, d, J= 4,70 Hz) 7,32 (2 H, m, J= 8,43 Hz) 4,37 (2 H, s) 3,28 (3 H, s) 1,57 (3 H, s) 1,27- 1,39 (2 H, m) 1,18 - 1,26 (2H, m)
187		m/z [M + H] + 489,2 ¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δppm: 9,96 (1 H, s), 8,18 (1 H, s), 7,68-7,66 (4H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,37 (2H, s), 3,49 (4H, m), 3,26 (3H, s), 2,82 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,36 (4H, m), 1,50 (3H, s), 1,23 (2H, m), 1,09 (2H, m).
188		m/z [M + H] + 434,2 ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 9. ppm 9,92 (1 H, s) 8,25 (1 H, br s) 7,67 (2 H, brd, J = 8,06 Hz) 7,29 (2 H, br d, J= 8,06 Hz) 4,99 (1 H, br s) 4,36 (2 H, s) 3,82 -3,98 (1 H, m) 3,26 (3 H, s) 2,63-2,79 (2 H, m) 1,49 (3 H, s) 1,21-1,27 (2 H, m) 1,18 (3 H, br d, J= 5,87 Hz) 1,03-1,10 (2H, m)
189		m/z [M + H] + 503,2 ¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δppm: 10,05 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,66 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,54-7,52 (2H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,36 (2H, s), 3,70 (2H, s), 3,27 (3H, s), 3,14 (3H, s), 2,98 (1 H, m), 2,73-2,69 (2H, m), 2,34-2,28 (2H, m), 1,72-1,68 (2H, m), 1,51 (3H, s), 1,36-1,32 (2H, m), 1,27-1,24 (2H, m), 1,11-1,08 (2H, m).

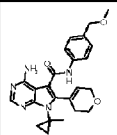
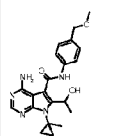
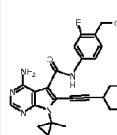
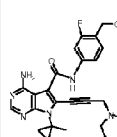
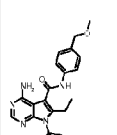
Tabelul 32

190		m/z [M + H] + 447,5 ¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δppm: 9,39 (1 H, s), 8,39-8,37 (1 H, m), 8,25 (1 H, s), 8,21-8,15 (1 H, m), 7,34 (1 H, J = 8,5, 2,7 Hz, dd), 7,26 (2H, J = 8,5 Hz, d), 7,19 (2H, J = 8,5 Hz, d), 7,14 (2H, brs), 4,30 (2H, s), 3,23 (3H, s), 1,64 (3H, s), 0,83-0,69 (4H, m).
191		m/z [M + H] + 442,4 ¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δppm: 10,11 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,84 (1H, brs), 7,75 (2H, d, J = 8,5Hz), 7,65 (1H, brs), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,36 (2 H, s), 3,26 (3H, s), 1,54 (3 H, s), 1,32-1,29 (2H, m), 1,15-1,12 (2H, m).
192		m/z [M + H] + 483,1 ¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δppm: 10,27 (1 H, s), 8,38 (1 H, m), 8,21 (1 H, brs), 7,83 (1 H, d J = 8,5, 1,1 Hz), 7,72 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,95 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 4,37 (2H, s), 3,89 (3H, s), 3,27 (3H, d, J = 0,7 Hz), 1,56 (3H, s), 1,32 (2H, m), 1,19 (2H, m).
193		m/z [M + H] + 459,2 ¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δppm: 10,31 (1H, s), 9,23 (1 H, s), 8,26 (1 H, s), 8,23 (1 H, s), 7,72 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,58 (2H, brs), 7,31 (2H, d, J = 8,5

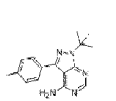
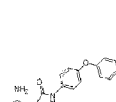
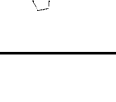
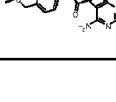
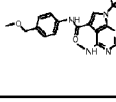
		Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,55 (3 H, s), 1,31 (2H, m), 1,16 (2H, m).
194		m / z [M + H] + 430,7 1H-RMN (CDCB) ppm: 9,42 (1H, s), 9,01 (2 H, brs), 8,45 (1 H, s), 7,24 (2H, J = 8,3 Hz, d), 7,12-7,08 (2H, brm), 6,86-6,71 (3H, brm), 4,39 (2H, s), 3,38 (3H, s), 1,71 (3H, s), 0,97-0,81 (4H, m).
195		m / z [M + H] + 478,4 1H-RMN (DMSO-D6) δppm: 10,38 (1 H, s), 9,06 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,88 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,49 (1 H, t J = 2,1 Hz), 8,25 (1 H, s), 7,73 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,58 (2H, brs), 7,32 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,31-1,30 (2H, m), 1,25-1,22 (2H, m).
196		m / z [M + H] + 454,3 1H-RMN (DMSO-D6) δppm: 10,36 (1 H, s), 9,24 (1 H, s), 8,94 (2H, s), 8,25 (1 H, brs), 7,73 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,59 (2H, brs), 7,32 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,34-1,31 (2H, m), 1,23-1,20 (2H, m).
197		m / z [M + H] + 477,4 1H-RMN (DMSO-D6) δppm: 10,01 (1 H, s), 8,19 (1 H, s), 7,66 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,37 (2H, s), 3,77 (2H, s), 3,30-3,27 (2H, m), 3,27 (3H, s), 3,16 (3H, s), 2,61 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,29 (3H, s), 1,52 (3H, s), 1,26 (2H, m), 1,09 (2H, m).
198		m / z [M + H] + 433,2 1H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) 9. ppm 9,33 (1H, s) 8,36 (1 H, s) 7,61 (2H, d, J= 7,53 Hz) 7,36 (2 H, d, J = 8,80 Hz) 4,45 (2H, s) 3,76 (2 H, s) 3,40 (3H, s) 2,44 (6H, s) 1,63 (3 H, s) 1,35-1,41 (2H, m) 1,13-1,18 (2 H, m)

Tabelul 33

199		m / z [M + H] + 472,5 1H-RMN (DMSO-D6) δppm: 9,97 (1 H, s), 8,18 (1 H, s), 7,66-7,63 (2H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,5Hz), 4,37 (2H, s), 3,26 (3H, s), 2,55 (2H, d, J = 6,3 Hz), 1,79-1,76 (2H, m), 1,60-1,53 (4H, m), 1,50 (3H, s), 1,25-1,23 (2H, m), 1,11-1,03 (7H, m).
200		m / z [M + H] + 420,3 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm: 10,09 (1 H, s) 8,24 (1 H, s) 7,67 (2H, d, J= 8,80 Hz) 7,57 (2H, brs) 7,29 (2 H, d, J= 8,43 Hz) 4,50 (2H, s) 4,36 (2 H, s) 3,32 (3H, s) 3,26 (3 H, s) 1,51 (3 H, s) 1,23-1,29 (2 H, m) 1,06 - 1,12 (2 H, m)
201		m / z [M + H] + 406,3 1H RMN (400 MHz, DMSO)-d6) δppm 10,47 (1 H, s) 8,16 (1 H, s) 7,69 (2 H, d, J= 8,54 Hz) 7,31 (2 H, d, J= 854 Hz) 7,05 (2 H, brs) 5,20 (2 H, d, J= 47,07 Hz) 4,37 (2 H, s) 3,27 (3 H, s) 1,92 (6 H, s)
202		m / z [M + H] + 388,1 1H RMN (400 MHz, DMSO)-d6) δ ppm: 10,42 (1 H, s) 8,16 (1 H, s) 7,69 (2 H, d, J= 8,29 Hz) 7,31 (2 H, d, J= 8,29 Hz) 6,99 (2 H, brs) 4,38 (2 H, s) 3,28 (3 H, s) 1,95 (9 H, s)
203		m / z [M + H] + 434,3 1H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δppm: 8,39 (1 H, s) 8,37 (1 H, s)

		7,58 (2 H, d, $J = 8,54$ Hz) 7,36 (2 H, d, $J = 8,54$ Hz) 7,01 (2 H, br s) 6,33 - 6,46 (1 H, m) 4,49 - 4,53 (2H, m) 4,45 (2H, s) 4,00 (2 H, t $J = 5,37$ Hz) 3,40 (3 H, s) 2,45-2,61 (2H, m) 1,64 (3H, s) 1,17-1,23 (2H, m) 1,07-1,13 (2H, m)
204		m / z [M + H] + 396,4 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,62-11,88 (1 H, m) 8,10 -8,18 (1 H, m) 7,66 (2 H, d, $J = 8,29$ Hz) 7,34 (2 H, d, $J = 8,54$ Hz) 5,71-5,86 (1 H, m) 4,38 (2 H, s) 3,28 (3 H, s) 3,17 (1 H, d, $J = 5,1$ Hz) 1,42-1,64 (6 H, m) 0,93 - 1,40 (4H, m)
205		m / z [M + H] + 478,3 ^1H -RMN (DM S0-D6) δ ppm: 10,18 (1 H, s), 8,19 (1 H, s), 7,68-7,37 (3H, m), 4,40 (2H, s), 3,81-3,76 (2H, m), 3,48-3,42 (2H, m), 3,28 (3H, s), 3,11-3,10 (1H, m), 1,88-1,84 (2H, m), 1,68-1,63 (2H, m), 1,51 (3H, s), 1,25-1,24 (2H, m), 1,10-1,07 (2H, m).
206		m / z [M + H] + 493,4 ^1H -RMN (DMSO-D6) δ ppm: 10,28 (1H, s), 8,20 (1 H, s), 7,65 (1 H, d, $J = 12,4$ Hz), 7,46-7,37 (4H, m), 4,40 (2H, s), 3,69 (2 H, s), 3,49 (4H, m), 3,27 (3H, s), 2,53-2,50 (4H, m), 1,51 (3H, s), 1,27-1,24 (2H, m), 1,11-1,08 (2H, m).
207		m / z [M + H] + 380,3 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORM- d) m ppm: 8,37 (1 H, s) 7,57 (2 H, d, $J = 8,54$ Hz) 7,38 (2 H, d, $J = 8,54$ Hz) 4,47 (2 H, s) 3,41 (3 H, s) 3,21-3,37 (2H, m) 1,59 (3 H, s) 1,46 (3 H, t, $J = 7,56$ Hz) 1,03 - 1,36 (4H, m)

Tabelul 34

Compusul 1 din Exemple comparative		m / z [M + H] + 282, 3 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,36 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 5,35 (br s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,84 (s, 9H)
Compusul 2 din Exemple comparative		m / z [M + H] + 414, 2 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10, 04 (s, 1H), 8, 32 (s, 1 H), 8, 11 (s, 1H), 7, 66-7, 70 (m, 2H), 7,36-7, 40 (m, 2H), 7,0 9-7,13 (m, 1 H) 6,98-7,05 (m, 4H), 5,04-5, 12 (m, 1 H), 2, 14 -2, 18 (m, 2H, 1,81-1, 92 (m, 4H), 1,71-1,73 (m, 2H)
Compusul 3 din Exemple comparative		m / z [M + H] + 368,3 ^1H -HMR (CDCB) ppm: 8,23 (1H, s), 7,38 (2H, $J = 8,3$ Hz, d), 7,24 (2H, $J = 8,3$ Hz, d), 6,18 (1H, s), 4,48 (2H, s), 3,47 (3H, s), 3,42 (3H, s), 1,43 (9 H, s)
Compusul 4 din Exemple comparative		m / z [M + H] + 368,3 ^1H -RMN (DMSO-D6) δ ppm: 10,06 (1H, s), 9,29-9,22 (1 H, m), 8,34 (1 H, s), 8,20 (1 H, s), 7,64 (2H, $J = 8,5$ Hz, d), 7,31 (2H, $J = 8,5$ Hz, d), 4,37 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,99 (3H, $J = 4,6$ Hz, d), 1,75 (9H, s).
Compusul 5 din Exemple comparative		m / z [M + H] + 375,2 ^1H -RMN (DMSO-D6) δ ppm: 10,32 (1H, s), 8,43-8,41 (3H, m), 8,35 (1 H, s), 8,13 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,76 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,30 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s)

Exemplul test 1: Măsurarea activității inhibitoare împotriva RET (in vitro)

In ceea ce privește condițiile de măsurare a activității inhibitoare in vitro a compușilor împotriva activității kinazei RET, site-ul web al AnaSpec afirmă că Srtide (GEEPLYWSFPAKKK) corespunde peptidei substrat pentru reacția de măsurare a activității kinazei RET. Astfel, secvența de aminoacizi a fost parțial modificată și biotinilată pentru a prepara peptide biotinilate (biotină-EEPLYWSFPAKKK). Proteina RET umană recombinantă purificată, folosită la test, a fost achiziționată de la Carna Biosciences, Inc.

Pentru a măsura activitatea inhibitoare, mai întâi, compușii din prezenta invenție au fost diluați individual, treptat, cu dimetilsulfoxid (DMSO). Ulterior, proteina RET, peptida substrat (concentrația finală: 250 nM), clorura de magneziu (concentrația finală: 10 mM), ATP (concentrația finală: 10 pM) și o soluție a compusului din prezenta invenție în DMSO (concentrația finală de DMSO: 2,5%) s-au adăugat într-un tampon pentru reacția kinazei (13,5 mM Tris, pH de 7,5, 2 mM ditiotritol, 0,009% Tween-20). Fiecare dintre amestecuri a fost incubat la 25 °C timp de 100 de minute pentru a efectua o reacție cu kinază. S-a adăugat apoi EDTA pentru a da o concentrație finală de 24 mM, astfel încât reacția să fie încheiată. S-a adăugat la aceasta o soluție de detecție care conține anticorp antifosfotrozină PT66 marcat cu Eu (PerkinElmer) și SureLight APC-SA (PerkinElmer) și fiecare amestec a fost lăsat în repaos la temperatura camerei timp de 2 ore sau mai mult. În cele din urmă, a fost măsurată intensitatea fluorescenței sub lumina de excitație cu lungimea de undă de 337 nm cu un PHERAstar FS (BMG Labtech), la două lungimi de undă, de 620 nm și 665 nm. Nivelul de fosforilare a fost calculat din raportul dintre intensitățile fluorescenței la cele două lungimi de undă, iar concentrația compusului la care fosforilarea a fost inhibată cu 50% a fost definită ca valoare IC₅₀ (nM).

Tabelele 35 și 36 prezintă valori IC₅₀ (nM) pentru activitatea inhibitoare RET ale Vandetanib, ale compușilor din Exemple și ale compușilor 2 până la 5 din Exemplele comparative.

Vandetanib este cunoscut ca având o activitate inhibitoare ridicată împotriva RET (Carlomagno F. Cancer Res., 15 decembrie 2002; 62 (24): 7284-90). Compușii din prezenta invenție, sau sărurile acestora, reprezentați de compușii din Exemple, s-au dovedit că prezintă activitate inhibitoare RET in vitro la un nivel echivalent sau mai mare decât cel al Vandetanib. În schimb, compușii 2 până la 5 din Exemplele Comparative au prezentat o activitate inhibitoare semnificativ mai mică față de RET.

Tabelul 35

Compus din Exemple	IC ₅₀ RET (nM)	Compus din Exemple	IC ₅₀ RET (nM)	Compus din Exemple	IC ₅₀ RET (nM)	Compus din Exemple	IC ₅₀ RET (nM)
1	2,6	25	1,7	49	2,3	88	0,2
2	1,1	26	1,1	50	1,9	89	0,4
3	0,5	27	5,7	51	4,7	90	0,3
4	6,3	28	7,9	52	10,2	91	0,1
5	8,5	29	0,6	53	0,9	92	0,4
6	4,7	30	0,8	54	0,5	93	0,3
7	10,2	31	2,1	55	0,3	94	0,3
8	9,2	32	4,1	56	0,4	95	0,2
9	6,8	33	7,0	57	1,2	96	2,2
10	10,3	34	5,6	58	2,7	97	3,5
11	3,8	35	2,9	59	0,1	98	0,9
12	3,4	36	0,9	60	1,8	99	1,7
13	0,7	37	0,2	61	3,8	100	1,9
14	4,4	38	3,6	62	1,4	101	3,0
15	0,6	39	1,5	63	3,2	102	4,6
16	9,2	40	0,4	64	7,7	103	0,2
17	7,2	41	0,6	65	1,0	104	0,2
18	1,3	42	4,9	66	2,8	105	0,2

Compus din Exemple	IC50 RET (nM)	Compus din Exemple	IC50 RET (nM)	Compus din Exemple	IC50 RET (nM)	Compus din Exemple	IC50 RET (nM)
19	5,8	43	1,3	67	9,2	106	3,8
20	7,2	44	1,6	68	6,7	107	3,8
21	6,6	45	4,4	69	1,9	108	3,3
22	1,1	46	2,7	85	0,2	109	2,5
23	0,3	47	3,9	86	0,2	110	0,3
24	3,2	48	0,8	87	0,2	111	0,5

Tabelul 36

Compus din Exemple	IC50 RET (nM)	Compus din Exemple	IC50 RET (nM)	Compus din Exemple	IC50 RET (nM)	Compus din Exemple	IC50 RET (nM)
112	0,2	137	2,2	162	1,2	187	0,8
113	9,0	138	1,7	163	0,3	188	0,2
114	0,5	139	1,6	164	1,7	189	1,0
115	0,4	140	1,4	165	2,9	190	4,6
116	2,0	141	5,6	166	0,6	191	0,3
117	1,9	142	1,3	167	1,8	192	0,9
118	0,6	143	0,2	168	1,8	193	0,3
119	0,5	144	2,4	169	0,2	194	5,6
120	0,5	145	1,0	170	0,9	195	0,3
121	4,2	146	1,1	171	2,0	196	0,4
122	4,4	147	1,9	172	0,3	197	0,6
123	0,4	148	1,2	173	0,7	198	0,3
124	0,4	149	1,2	174	0,4	199	0,6
125	0,2	150	1,7	175	0,4	200	0,7
126	0,5	151	0,2	176	1,1	203	4,8
127	0,5	152	0,2	177	0,8	204	8,6
128	0,5	153	1,3	178	0,8	205	0,2
129	0,4	154	1,3	179	2,8	206	0,3
130	1,6	155	0,2	180	2,8	207	6,1
131	0,1	156	0,2	181	0,4	vandetanib	9,2
132	1,3	157	0,1	182	0,3	Compus 2 din Exemple comparative	196
133	0,7	158	2,6	183	0,3	Compus 3 din Exemple comparative	435
134	1,6	159	0,2	184	1,0	Compus 4 din Exemple comparative	> 5000
135	0,7	160	0,2	185	0,3	Compus 5 din Exemple comparative	> 5000
136	6,8	161	2,4	186	0,2		

Exemplul test 2: Selectivitate pentru RET comparativ cu alte kinaze (in vitro)

Deoarece inhibitorii multikinază inhibă nu numai RET, ci și diverse căi de semnalizare pentru a suprima creșterea celulelor și alte funcții, inhibitorii prezintă îngrijorare cu privire la posibile efecte secundare diferite, care pot necesita reducerea dozei sau întreruperea administrării de medicament, ceea ce duce la o activitate inhibitoare a RET insuficientă. În cele ce urmează se analizează selectivitatea pentru RET comparativ cu alte kinaze ale compușilor din prezenta invenție sau ale sărurilor acestora.

1) Măsurarea activității inhibitoare RET

Activitatea inhibitoare împotriva RET a fost măsurată în același mod ca în Exemplul test 1.

2) Măsurarea activității inhibitoare SRC

În ceea ce privește condițiile pentru măsurarea activității inhibitoare in vitro a compușilor împotriva activității kinazei SRC, lista de prețuri a reactivilor consumabili din seria LabChip de la PerkinElmer arată că FL-Peptide 4 corespunde peptidei substrat pentru măsurarea activității kinazei SRC. Astfel, FL-Peptide 4 a fost utilizată ca substrat. Proteina SRC umană recombinantă purificată folosită la test a fost achiziționată de la Carna Biosciences, Inc.

Pentru a măsura activitatea inhibitoare, mai întâi, compușii de testat au fost diluați individual, treptat, cu dimetilsulfoxid (DMSO). Ulterior, proteina SRC, FL-Peptide 4 (concentrația finală: 1,5 pM), clorura de magneziu (concentrația finală: 10 mM), ATP (concentrația finală: 15 pM) și o soluție a unui compus de testat în DMSO (concentrația finală de DMSO: 5%) s-au adăugat într-un tampon de reacție (100 mM HEPES, pH de 7,0, 1 mM ditiotritol, 0,003% Brij35, 0,04% Tween-20) care conține un amestec inhibitor fosfatază (PhosSTOP, Roche) și un amestec inhibitor protează (complet Mini, fără EDTA, Roche) la concentrațiile recomandate. Fiecare amestec a fost incubat la 30 °C timp de 90 de minute pentru a efectua o reacție cu kinaza. Apoi, la acesta s-a adăugat EDTA diluat cu un tampon de separare disponibil de la PerkinElmer (concentrația finală: 30 mM) pentru a încheia reacția kinazei. În cele din urmă, peptidele substrat nefosforilate (S) și peptidele fosforilate (P) au fost separate și detectate prin electroforeză capilară microcanal folosind un LabChip EZ Reader II (PerkinElmer). Nivelul de fosforilare a fost calculat din înălțimea pic-urilor de S și P, iar concentrația compusului la care fosforilarea a fost inhibată cu 50% a fost definită drept valoare IC_{50} (nM).

3) Măsurarea activității inhibitoare LCK

În ceea ce privește condițiile pentru măsurarea activității inhibitoare in vitro a compușilor împotriva activității kinazei LCK, site-ul web AnaSpec afirmă că Srctide (GEEPLYWSFPAKKK) corespunde peptidei substrat pentru reacția de măsurare a activității kinazei LCK. Astfel, secvența de aminoacizi a fost parțial modificată și biotinilată pentru a prepara peptide biotinilate (biotină-EEPLYWSFPAKKK). Proteina LCK umană recombinantă purificată folosită la test a fost achiziționată de la Carna Biosciences, Inc.

Pentru a măsura activitatea inhibitoare, mai întâi, compușii de testat au fost diluați individual, treptat, cu dimetilsulfoxid (DMSO). Ulterior, proteina LCK, peptidele de substrat (concentrația finală: 250 nM), clorura de magneziu (concentrația finală: 10 mM), ATP (concentrația finală: 50 pM) și o soluție a unui compus de testat în DMSO (finalul concentrația de DMSO: 5%) s-au adăugat într-un tampon pentru reacția kinazei (13,5 mM Tris, pH de 7,5, 2 mM ditiotritol, 0,009% Tween-20). Fiecare amestec a fost incubat la 25 °C timp de 60 de minute pentru a efectua o reacție de kinază. S-a adăugat apoi EDTA pentru a obține o concentrație finală de 40 mM, astfel încât reacția s-a încheiat. S-a adăugat o soluție de detecție care conține anticorp antifosfotirozină PT66 marcat cu Eu (PerkinElmer) și la aceasta s-a adăugat SureLight APC-SA (PerkinElmer) și fiecare amestec a fost lăsat în repaos la temperatura camerei timp de 2 ore sau mai mult. În cele din urmă, a fost măsurată intensitatea fluorescenței în lumină de excitație cu o lungime de undă de 337 nm, cu un PHERAstar FS (BMG Labtech), la două lungimi de undă, de 620 nm și 665 nm. Nivelul de fosforilare a fost calculat din raportul intensităților fluorescenței la cele două lungimi de undă, iar concentrația compusului la care fosforilarea a fost inhibată cu 50% a fost definită ca valoare IC_{50} (nM).

4) Măsurarea activității inhibitoare AURB (Aurora B)

Activitatea inhibitoare *in vitro* a compușilor împotriva Kinazei AURB a fost măsurată făcând referire la procedura descrisă în JP2008-81492A. Proteina AURB umană recombinantă purificată folosită în test a fost achiziționată de la Carna Biosciences, Inc.

5 Pentru a măsura activitatea inhibitoare, mai întâi, compușii de testat au fost diluați individual, treptat, cu dimetilsulfoxid (DMSO). Ulterior, proteina AURB, FL-Peptide 21 (etalon Life Sciences, concentrația finală: 100 nM), clorură de magneziu (concentrația finală: 1 mM), ATP (concentrația finală: 40 pM) și o soluție a unui compus de testat în DMSO (concentrația finală de DMSO: 5%) s-au adăugat la o soluție tampon pentru reacția kinazei (20 mM HEPES, pH de 7,4, 2 mM ditiotritol, 0,01% Tween-20) și fiecare amestec a fost incubat la 25 °C timp de 60 de minute pentru a efectua o reacție de kinază. La aceasta a fost adăugat un reactiv IMAP de legare progresivă diluat cu tampon IMAP de legare progresivă A (diluție 1: 500, dispozitive moleculare, LLC.) pentru a încheia reacția kinazei. Amestecul de reacție a fost lăsat în repaos într-un loc întunecos, la temperatura camerei timp de 120 minute, iar nivelul de fosforilare a fost calculat din gradul de fluorescență în lumină polarizată măsurat cu PHERAstar (BMG LABTECH, lungimea de undă de excitație: 485 nm, lungimea de undă de detectare: 520 nm). Concentrația compusului la care fosforilarea a fost inhibată cu 50% a fost definită drept valoare IC_{50} (nM).

20 5) Măsurarea activității inhibitoare împotriva EGFR

În ceea ce privește condițiile pentru măsurarea activității inhibitoare *in vitro* a compușilor împotriva activității kinazei EGFR, lista de prețuri a reactivilor consumabili din seria LabChip (marcă comercială) de la PerkinElmer arată că FL-Peptide 22 corespunde peptidei substrat pentru măsurarea activității kinazei EGFR. Astfel, cu referire la secvența de aminoacizi, s-a preparat o peptidă biotinilată (biotină-EEPLYWSFPAKKK). Proteina EGFR umană recombinantă purificată folosită în test a fost achiziționată de la Carna Biosciences, Inc.

Pentru a măsura activitatea inhibitoare, mai întâi, compușii de testat au fost diluați individual, treptat, cu dimetilsulfoxid (DMSO). Ulterior, proteina EGFR, peptida de substrat (concentrația finală: 250 nM), clorura de magneziu (concentrația finală: 10 mM), clorura de mangan (concentrația finală: 10 mM), ATP (concentrația finală: 1,5 pM) și o soluție dintr-un compus de testat în DMSO (concentrația finală de DMSO: 2,5%) s-au adăugat la o soluție tampon pentru reacția kinazei (Carna Biosciences, Inc.). Fiecare amestec a fost incubat la 25 °C timp de 120 minute pentru a efectua o reacție de kinază. S-a adăugat apoi EDTA pentru a obține o concentrație finală de 24 mM, astfel încât reacția să fie încheiată. S-a adăugat o soluție de detecție care conține anticorp antifosfotirozină PT66 marcat cu Eu (PerkinElmer) și SureLight APC-SA (PerkinElmer) și fiecare amestec a fost lăsat în repaos la temperatura camerei timp de 2 ore sau mai mult. În final, intensitatea fluorescenței în lumina de excitație cu o lungime de undă de 337 nm a fost măsurată cu un PHERAstar FS (BMG Labtech) la două lungimi de undă, de 620 nm și 665 nm. Nivelul de fosforilare a fost calculat din raportul dintre intensitățile fluorescenței la cele două lungimi de undă, iar concentrația compusului la care fosforilarea a fost inhibată cu 50% a fost definită ca valoare IC_{50} (nM).

45 6) Selectivitate pentru inhibare RET

Din valorile obținute la secțiunile 1) până la 5) de mai sus, au fost calculate activitatea de inhibare a SRC, IC_{50} (nM) / activitatea de inhibare a RET, IC_{50} (nM), activitatea de inhibare a LCK, IC_{50} (nM) / activitatea de inhibare a RET, IC_{50} (nM), activitatea de inhibare a AURB, IC_{50} (nM) / activitatea de inhibare a RET, IC_{50} (nM) și activitatea de inhibare a EGFR, IC_{50} (nM) / activitatea de inhibare a RET, IC_{50} (nM) și a fost examinată selectivitatea pentru inhibarea RET a compușilor de testat.

Tabelele 37-44 indică rezultatele. Tabelele 37 până la 44 dezvăluie că compușii din prezenta invenție sau sărurile acestora, reprezentați de compușii din Exemple, au prezentat o selectivitate mai mare pentru inhibarea RET, față de SRC, LCK, Aurora B și EGFR, în comparație cu compusul 1 din Exemplele comparative. Compușii din prezenta invenție sau sărurile acestora au prezentat, de asemenea, o selectivitate excelentă pentru inhibarea RET față de alte kinaze (PI3K, TrkB). Astfel, rezultatele sugerează că compușii din prezenta invenție sau sărurile acestora au un potențial redus de a provoca reacții adverse atribuite inhibării kinazelor, altele decât RET.

Tabelul 37

Compus Exemple	din	SRC IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	LCK IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	AURB IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	EGFR IC50 (nM) / RET IC50 (nM)
1		> 1000	>1000		> 1000
2		> 5000	> 5000	> 1000	> 1000
3		>10000	> 5000	> 1000	> 1000
4		> 1000	> 1000		
5		> 1000			
6		> 1000			
8		> 1000	> 1000	> 1000	
9		> 1000	> 1000		
11		> 1000	> 1000		
12		> 1000	> 1000		> 1000
13		>10000	> 1000		> 5000
14		> 1000	>1000		
15		>10000	> 1000		> 5000
16		> 1000	> 1000	> 1000	
17		> 1000			
18		> 5000	> 1000	> 1000	
19		> 1000	> 1000	>1000	
20		> 1000		> 1000	
21		> 1000	> 1000		
22		> 5000	> 1000	> 1000	> 1000
23		>10000	>10000	> 5000	>10000
24		> 1000	> 1000		> 1000
25		> 5000	> 1000		

Tabelul 38

Compus Exemple	din	SRC IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	LCK IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	AURB IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	EGFR IC50 (nM) / RET IC50 (nM)
27		> 1000			
28		> 1000			
29		> 10000	> 1000	> 1000	
30		> 10000	> 1000	> 1000	> 1000
31		> 1000	> 1000		
32		> 1000	> 1000		
33		> 1000	> 1000	> 1000	
34		> 1000			
35		> 1000	> 1000	> 1000	
36		> 10000	> 1000	> 1000	> 1000
37		> 10000	> 5000	> 1000	> 1000
38		> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
39		> 5000	> 1000	> 1000	> 1000
40		> 10000	> 1000	> 1000	> 1000
41		> 10000	> 5000	> 1000	> 1000
42		> 1000	> 1000	> 1000	

Compus Exemple	din	SRC IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	LCK IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	AURB IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	EGFR IC50 (nM) / RET IC50 (nM)
43		> 5000	> 1000	> 1000	
44		> 5000	> 1000	> 1000	> 1000
45		> 1000	> 1000		> 1000
46		> 1000	> 1000		> 1000
47		> 1000	> 1000	> 1000	
48		> 10000	> 1000	> 1000	> 1000
49		> 1000	> 1000		> 1000
50		> 5000	> 1000	> 1000	

Tabelul 39

Compus Exemple	din	SRC IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	LCK IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	AURB IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	EGFR IC50 (nM) / RET IC50 (nM)
51		> 1000	> 1000	> 1000	
53		> 10000	> 1000	> 1000	> 1000
54		> 10000	> 1000	> 1000	> 1000
55		> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
56		> 10000	> 10000	> 5000	> 10000
57		> 5000	> 5000	> 1000	> 1000
58		> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
59		> 10000	> 10000	> 5000	> 5000
60		> 5000	> 5000	> 1000	> 1000
61		> 1000	> 1000	> 1000	
62		> 5000	> 5000	> 5000	> 1000
63		> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
64		> 1000	> 1000		
65		> 10000	> 10000	> 10000	> 5000
66		> 1000	> 1000		> 1000
67		> 1000	> 1000		
68		> 1000	> 1000		
69		> 5000	> 5000	> 1000	> 1000
85		> 10000	> 10000	> 10000	> 1000
86		> 10000	> 10000	> 5000	> 10000
87		> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
88		> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
89		> 10000	> 10000	> 5000	> 5000
90		> 10000	> 10000	> 10000	> 5000

Tabelul 40

Compus Exemple	din	SRC IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	LCK IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	AURB IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	EGFR IC50 (nM) / RET IC50 (nM)
91		> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
92		> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
93		> 10000	> 10000	> 5000	> 5000
94		> 10000	> 10000	> 10000	> 5000

Compus Exemple	din	SRC IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	LCK IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	AURB IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	EGFR IC50 (nM) / RET IC50 (nM)
95		> 10000	> 10000	> 10000	> 1000
96		> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
97		> 1000	> 1000		> 1000
98		> 10000	> 1000	> 1000	> 1000
99		> 5000	> 1000	> 1000	> 1000
100		> 5000	> 1000	> 1000	> 1000
101		> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
102		> 1000	> 1000		> 1000
103		> 10000	> 10000	> 5000	> 5000
104		> 10000	> 5000	> 1000	> 10000
105		> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
106		> 1000			
107		> 1000			
108		> 1000			
109		> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
110		> 10000	> 5000	> 1000	> 1000
111		> 10000	> 5000	> 5000	> 10000
112		> 10000	> 10000	> 1000	> 10000
113		> 1000	> 1000	> 1000	
114		> 10000	> 10000	> 10000	> 5000

Tabelul 41

Compus Exemple	din	SRC IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	LCK IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	AURB IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	EGFR IC50 (nM) / RET IC50 (nM)
115		> 10000	> 1000	> 1000	
116		> 1000	> 1000		
117		> 5000			
118		> 10000	> 10000	> 5000	> 5000
119		> 10000	> 10000	> 10000	> 5000
120		> 10000	> 10000	> 10000	> 1000
121		> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
122		> 1000	> 1000	> 1000	
123		> 10000	> 10000	> 10000	> 1000
124		> 10000	> 5000	> 1000	> 5000
125		> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
126		> 10000	> 10000	> 10000	> 5000
127		> 10000	> 10000	> 5000	> 5000
128		> 10000	> 5000	> 5000	
129		> 10000	> 10000	> 5000	> 5000
130		> 5000	> 5000	> 5000	> 1000
131		> 10000	> 10000	> 5000	> 10000
132		> 5000	> 5000		> 1000
133		> 10000	> 1000	> 1000	> 5000

Compus Exemple	din	SRC IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	LCK IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	AURB IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	EGFR IC50 (nM) / RET IC50 (nM)
134		> 5000	> 5000	> 1000	> 1000
135		> 10000	> 10000	> 1000	> 5000
136		> 1000			
137		> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
138		> 5000	> 1000	> 1000	> 1000

Tabelul 42

Compus Exemple	din	SRC IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	LCK IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	AURB IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	EGFR IC50 (nM) / RET IC50 (nM)
139		> 5000	> 5000	> 1000	> 1000
140		> 5000	> 1000		> 1000
141		> 1000	> 1000	> 1000	
142		> 5000	> 5000	> 1000	> 1000
143		> 10000	> 10000	> 10000	> 5000
144		> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
145		> 5000	> 5000	> 5000	> 1000
146		> 5000	> 1000	> 1000	> 1000
147		> 5000	> 5000	> 5000	> 1000
148		> 5000	> 5000	> 5000	> 1000
149		> 5000	> 5000	> 5000	> 1000
150		> 5000	> 5000	> 1000	> 1000
151		> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
152		> 10000	> 10000	> 10000	> 1000
153		> 5000	> 5000	> 5000	> 1000
154		> 5000	> 5000	> 5000	> 1000
155		> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
156		> 10000	> 10000	> 1000	> 10000
157		> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
158		> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
159		> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
160		> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
161		> 1000	> 1000	> 1000	
162		> 5000	> 5000	> 5000	> 1000

5

Tabelul 43

Compus Exemple	din	SRC IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	LCK IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	AURB IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	EGFR IC50 (nM) / RET IC50 (nM)
163		> 10000	> 10000	> 5000	> 5000
164		> 5000	> 5000	> 1000	> 1000
165		> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
166		> 10000	> 1000	> 1000	> 5000
167		> 5000	> 5000	> 1000	> 1000

Compus din Exemple	SRC IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	LCK IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	AURB IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	EGFR IC50 (nM) / RET IC50 (nM)
168	> 5000	> 1000		> 1000
169	> 10000	> 5000	> 5000	> 5000
170	> 10000	> 1000	> 1000	> 5000
171	> 5000	> 5000	> 5000	> 1000
172	> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
173	> 10000	> 10000	> 10000	> 5000
174	> 10000	> 10000	> 1000	> 10000
175	> 10000	> 10000	> 5000	> 5000
176	> 5000	> 1000	> 5000	
177	> 10000	> 10000	> 1000	> 5000
178	> 10000	> 10000	> 10000	> 5000
179	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
180	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
181	> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
182	> 10000	> 10000	> 10000	> 5000
183	> 10000	> 10000	> 5000	> 10000
184	> 10000	> 10000	> 1000	> 1000
185	> 10000	> 10000	> 5000	> 10000
186	> 10000	> 10000	> 10000	> 10000

Tabelul 44

Compus din Exemple	SRC IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	LCK IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	AURB IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	EGFR IC50 (nM) / RET IC50 (nM)
187	> 10000	> 10000	> 10000	> 5000
188	> 10000	> 10000	> 5000	> 5000
189	> 10000	> 10000	> 10000	> 5000
190	> 1000	> 1000		> 1000
191	> 10000	> 5000	> 5000	> 5000
192	> 10000	> 10000	> 10000	> 5000
193	> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
194	> 1000	> 1000	> 1000	
195	> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
196	> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
197	> 10000	> 10000	> 10000	> 5000
198	> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
199	> 10000	> 10000	> 10000	> 5000
200	> 10000	> 10000	> 1000	> 5000
203	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
204	> 1000			
205	> 10000	> 10000	> 5000	> 10000
206	> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
207	> 1000	> 1000	> 1000	

Compus din Exemple	SRC IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	LCK IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	AURB IC50 (nM) / RET IC50 (nM)	EGFR IC50 (nM) / RET IC50 (nM)
Compusul 1 din Exemple comparative	10	12		

Exemplul test 3: Activitate inhibitoare împotriva mutației de rezistență a RET (in vitro)

1) Măsurarea activității inhibitoare împotriva RET (V804L)

5 In ceea ce privește condițiile pentru măsurarea activității inhibitoare in vitro a compușilor împotriva kinazei RET (V804L) (adică RET cu mutația V804L), site-ul web AnaSpec precizează că Srcide (GEEPLYWSFPAKKK) corespunde peptidei substrat pentru reacția de măsurare a activității kinazei RET. Astfel, secvența de aminoacizi a fost parțial modificată și biotinilată pentru a prepara peptide biotinilate (biotină-EEPLYWSFPAKKK). Proteina RET (V804L) umană recombinantă purificată folosită la test a fost achiziționată de la Eurofins.

10 Pentru a măsura activitatea inhibitoare, mai întâi, compușii de testat au fost diluați individual, treptat, cu dimetilsulfoxid (DMSO). Ulterior, proteina RET (V804L), peptidele de substrat (concentrația finală: 250 nM), clorura de magneziu (concentrația finală: 10 mM), ATP (concentrația finală: 10 pM) și o soluție a unui compus de testat în DMSO (concentrația finală de DMSO: 5%) s-au adăugat într-un tampon pentru reacția kinazei (13,5 mM Tris, pH de 7,5, 2 mM ditiotritol, 0,009% Tween-20). Fiecare dintre amestecuri a fost incubat la 25 °C timp de 120

15 minute pentru a efectua o reacție de kinază. S-a adăugat apoi EDTA pentru a obține o concentrație finală de 40 mM, astfel încât reacția s-a încheiat. S-a adăugat o soluție de detecție care conține anticorp antifosfotirozină PT66 marcat cu Eu (PerkinElmer) și SureLight APC-SA (PerkinElmer) și fiecare amestec a fost lăsat în repaos la temperatura camerei timp de 2 ore sau mai mult. În final, intensitatea fluorescenței în lumina de excitație cu o lungime de undă de 337 nm a fost măsurată cu un PHERAstar FS (BMG Labtech) la două lungimi de undă, de 620 nm și 665 nm. Nivelul de fosforilare a fost calculat din raportul dintre intensitățile fluorescenței la cele două lungimi de undă, iar concentrația compusului la care fosforilarea a fost inhibată cu 50% a fost definită ca

25 valoare IC₅₀ (nM).

2) Măsurarea activității inhibitoare împotriva RET (V804M)

Activitatea kinazei RET (V804M) (adică RET cu mutație V804M) a fost măsurată folosind proteina RET umană (V804M) recombinantă purificată achiziționată de la Eurofins cu concentrația finală de ATP fiind de 13 μM în sistemul de reacție kinază, urmând procedura 1) pentru cealaltă parte.

Tabelele 45 până la 48 prezintă IC₅₀ (nM) a activității inhibitoare împotriva RET cu mutație de rezistență pentru compușii din Exemple, Vandetanib și a compușilor 1 până la 4 din Exemplele comparative.

35 Vandetanib este cunoscut ca având o activitate inhibitoare ridicată împotriva RET (Carlomagno F. Cancer Res. 15 decembrie 2002; 62 (24): 7284-90). Cu toate acestea, Vandetanib a prezentat o activitate inhibitoare semnificativ scăzută împotriva RET (V804L) și RET (V804M).

Compușii 1 până la 4 din Exemplele comparative au prezentat, de asemenea, o activitate inhibitoare semnificativ scăzută împotriva RET (V804L) și RET (V804M).

40 Se menționează că Alectinib prezintă un efect inhibitor asupra RET (V804L) și are un IC₅₀ (nM) de 32 in vitro (Mol Cancer Ther. 2014 Dec; 13 (12): 2910-8). Compușii din prezenta invenție sau sărurile acestora, reprezentați de compușii din Exemple, au prezentat o activitate inhibitoare excelentă împotriva RET (V804L) la un nivel echivalent sau mai mare decât cel al Alectinib. Compușii din prezenta invenție sau sărurile acestora, reprezentați de compușii din Exemple, au prezentat, de asemenea, o activitate inhibitoare ridicată împotriva RET (V804M). Rezultatele sugerează că compușii din prezenta invenție sau sărurile acestora au un efect antitumoral asupra cancerelor și tumorilor care exprimă RET cu mutație în poziția gatekeeper (de exemplu, V804L și V804M).

50 Tabelul 45

Compus din Exemple	RET (V804L) IC50 (nM)	RET (V804M) IC50 (nM)	Compus din Exemple	RET (V804L) IC50 (nM)	RET (V804M) IC50 (nM)
1	3,8	13,9	26	4,1	16,3
2	2,1	8,9	27	25,7	

Compus Exemple	din	RET (V804L) IC50 (nM)	RET (V804M) IC50 (nM)	Compus Exemple	din	RET (V804L) IC50 (nM)	RET (V804M) IC50 (nM)
3		0,9	2,8	28		14,4	
4		6,8		29		1,0	3,8
5		10,1		30		2,6	16,0
6		3,0	17,6	31		7,4	
7		13,2		32		9,0	
8		22,0		33		16,6	
9		4,9		34		6,0	19,9
10		16,4		35		4,6	14,9
11		6,6		36		2,8	11,5
12		6,0		37		0,9	1,9
13		1,4	4,3	38		10,4	
14		7,6		39		3,8	15,0
15		1,5	5,2	40		0,7	2,2
16		27,7		41		1,9	17,5
17		9,4		42		16,0	
18		2,3	8,3	43		2,6	8,4
19		6,4		44		3,0	13,4
20		8,0		45		9,7	
21		12,6		46		6,6	
22		3,7	14,6	47		10,4	
23		0,7	2,1	48		4,0	
24		6,4		49		5,6	19,4
25		3,8	14,9	50		4,7	

Tabelul 46

Compus Exemple	din	RET (V804L) IC50 (nM)	RET (V804M) IC50 (nM)	Compus Exemple	din	RET (V804L) IC50 (nM)	RET (V804M) IC50 (nM)
51		8,1		88		0,4	0,9
52		19,2		89		0,6	2,4
53		1,9	7,7	90		0,9	3,2
54		1,6	13,5	91		0,3	1,0
55		1,1	3,7	92		1,4	5,1
56		1,2	5,8	93		0,9	2,9
57		2,3	10,7	94		0,8	3,1
58		8,3		95		0,3	1,3
59		0,3	0,8	96		4,6	
60		10,6		97		8,1	
61		16,6		98		1,9	6,6
62		5,5	14,6	99		3,5	13,6
63		12,1		100		3,9	15,3
65		4,2	13,6	101		11,5	
66		6,0		102		9,5	
67		22,7		103		0,3	1,0

Compus Exemple	din	RET (V804L) IC50 (nM)	RET (V804M) IC50 (nM)	Compus Exemple	din	RET (V804L) IC50 (nM)	RET (V804M) IC50 (nM)
68		9,8		104		0,4	1,1
69		5,5	20,2	105		0,4	1,0
73		23,6		106		5,3	17,9
79		25,5		107		3,5	10,3
80		30,6		108		3,6	18,3
81		23,2		109		12,8	
85		0,7	1,8	110		0,8	2,9
86		0,3	1,0	111		1,8	4,3
87		0,6	2,0	112		0,5	1,2

Tabelul 47

Compus Exemple	din	RET (V804L) IC50 (nM)	RET (V804H) IC50 (nM)	Compus Exemple	din	RET (V804L) IC50 (nM)	RET (V804M) IC50 (nM)
113		20,6		137		4,3	
114		1,6	5,0	138		3,3	19,7
115		1,0	2,5	139		7,2	
116		4,3	18,1	140		2,2	11,0
117		2,7	10,3	141		15,3	
118		1,9	5,7	142		6,1	20,1
119		1,7	6,2	143		0,6	1,6
120		1,2	3,6	144		8,7	
121		6,4		145		4,7	16,3
122		12,4		146		3,0	12,8
123		1,8	5,8	147		11,7	
124		1,4	3,7	148		6,1	15,6
125		0,6	2,5	149		4,8	
126		2,0	5,9	150		7,5	
127		1,3	7,5	151		0,3	0,3
128		0,9	2,9	152		0,3	0,6
129		1,2	3,8	153		6,7	19,5
130		4,1	13,5	154		6,1	
131		0,5	1,4	155		0,5	1,8
132		3,7	14,2	156		0,5	1,6
133		2,3	8,4	157		0,3	1,0
134		6,0	18,2	158		6,8	19,1
135		1,9	7,1	159		0,5	1,6
136		13,2		160		0,6	1,4

Tabelul 48

Compus Exemple	din	RET (V804L) IC50 (nM)	RET (V804M) IC50 (nM)	Compus Exemple	din	RET (V804L) IC50 (nM)	RET (V804M) IC50 (nM)
161		5,1	16,0	185		1,0	3,4
162		2,8	11,8	186		0,7	1,8

Compus din Exemple	RET (V804L) IC50 (nM)	RET (V804M) IC50 (nM)	Compus din Exemple	RET (V804L) IC50 (nM)	RET (V804M) IC50 (nM)
163	0,7	1,5	187	2,7	8,4
164	8,6		188	0,7	2,2
165	7,3		189	3,7	11,9
166	1,5	5,7	190	24,2	
167	7,9	17,9	191	1,1	3,3
168	5,2	15,6	192	2,7	10,6
169	0,3	0,8	193	0,6	2,0
170	1,8	8,0	195	1,1	3,8
171	12,1		196	1,1	3,1
172	1,2	4,4	197	1,5	5,3
173	1,5	5,0	198	0,8	2,6
174	1,1	4,1	199	0,8	1,3
175	0,4	3,4	200	1,8	5,9
176	2,3	9,4	203	23,3	
177	1,8	7,0	205	0,7	6,6
178	1,9	5,6	206	1,1	5,2
179	14,4		vandetanib	4748	4330
180	4,5	10,2	Compusul 1 din Exemple comparative	3288	3434
181	1,3	3,5	Compusul 2 din Exemple comparative	561	774
182	1,0	3,3	Compusul 3 din Exemple comparative	1410	3785
183	1,1	2,8	Compusul 4 din Exemple comparative	>10000	>10000
184	3,7	12,5			

Exemplul test 4: Evaluarea stabilității în microzomul hepatic

- 5 Soluții ale compușilor de testat în DMSO / acetonitril (concentrația finală a fiecărui compus de testat a fost de 1 pM, concentrația finală de DMSO a fost de 0,01% și concentrația finală de acetonitril a fost de 1%) au fost adăugate individual la o soluție amestec de microzom hepatic (microzom de ficat de șoarece cu o concentrație finală de 0,25 mg / ml, tampon fosfat de potasiu cu o concentrație finală de 100 mM și clorură de magneziu cu o concentrație finală de 3 mM) și fiecare amestec a fost preincubat la 37 °C timp de 5 minute. S-a adăugat un sistem
- 10 generator de NADPH (glucoză-6-fosfat cu o concentrație finală de 10 mM, fosfat de dinucleotidă adenin nicotinamidă oxidată cu o concentrație finală de 1 mM și glucoză-6-fosfat dehidrogenază cu o concentrație finală de 1 unitate / ml) la o porție din fiecare soluție amestec și a fost pornită o reacție metabolică. După incubare la 37 °C timp de 30 minute, a fost adăugată o cantitate dublă de etanol pentru a întrerupe reacția, obținând astfel probe post-reacție. S-a adăugat o cantitate dublă
- 15 de etanol la fiecare soluție amestec rămasă și s-a adăugat suplimentar un sistem generator de NADPH, obținând astfel probe pre-reacție. Probele pre-reacție și probele post-reacție au fost centrifugate la 2000g, iar supernatantul a fost filtrat printr-un filtru de sticlă. Fiecare filtrat a fost apoi introdus în LC-MS / MS și au fost detectate pic-urile MS / MS ale compușilor de testat. Din

raportul dintre pic-ul MS / MS post-reacție și pic-ul MS / MS pre-reacție al compușilor de testat s-a calculat procentul compușilor rămași (% rămas).

- 5 Tabelul 49 prezintă rezultatele. În timp ce compușii 1 și 2 din Exemplele comparative au avut un procent rămas de 0% în ambele cazuri, compușii din prezenta invenție sau sărurile acestora, reprezentați de compușii din Exemple, au avut un procent rămas ridicat. Acest lucru indică faptul că compușii din prezenta invenție sau sărurile acestora sunt semnificativ mai stabili în microzomul hepatic de șoarece decât compușii din Exemplele comparative.

Tabelul 49

Compus din Exemple	Rămas (%)	Compus din Exemple	Rămas (%)	Compus din Exemple	Rămas (%)	Compus din Exemple	Rămas (%)
2	64	93	53	132	77	175	66
26	60	94	60	133	70	176	70
30	54	96	71	134	79	177	72
33	57	97	70	135	67	178	88
35	58	99	51	136	78	179	85
36	73	100	76	137	53	181	62
41	56	101	68	138	68	182	61
45	66	102	60	140	52	183	77
46	65	103	60	141	68	184	58
48	58	104	52	143	68	185	80
49	67	105	52	144	79	187	68
50	53	107	63	145	72	188	68
55	56	108	60	147	68	190	58
56	62	109	68	148	61	191	53
57	86	113	79	149	62	192	79
58	76	114	55	150	78	193	51
60	81	116	55	152	57	194	67
61	81	117	53	154	50	195	70
64	89	118	73	155	64	196	53
65	79	119	70	156	67	197	52
69	69	120	72	157	59	198	57
80	50	121	74	158	85	199	80
85	79	122	62	159	78	203	68
86	66	125	74	161	68	204	83
87	63	126	69	162	76	205	58
88	59	127	70	165	90	206	77
89	69	128	82	167	80	207	72
90	67	129	54	171	77	Compusul 1 din Exemple comparative	0
91	65	130	84	172	61	Compusul 2 din Exemple comparative	0
92	67	131	55	174	72		

Compușii din prezenta invenție au fost suspendați sau dizolvați în HPMC 0,5% și acid clorhidric 0,1 N și au fost administrați oral la șoareci BALB / cA. La timpul de 0,5, 1, 2, 4 și 6 ore după administrarea orală, a fost recoltat sânge din fundul ocular al șoarecilor pentru a obține plasmă. Concentrația compușilor din plasma obținută a fost măsurată prin LC-MS / MS și a fost evaluată absorbția orală.

Rezultatele dezvăluie că concentrația compușilor din prezenta invenție în plasmă a fost suficientă, ceea ce indică o absorbție orală excelentă.

Exemplul test 6: Evaluarea efectului inhibitor al creșterii celulare (1)

A fost efectuat un test de citotoxicitate in vitro pe celule TT (o linie de celule de cancer tiroidian uman cu mutație activatoare RET (C634W)).

O suspensie de celule TT preparată cu mediul Ham's F12K (kaighn's) (Life Technologies Japonia) conținând 10% FBS a fost inoculată în fiecare godeu al unei microplăci cu fund plat cu 96 de godeuri în cantitate de 5×10^3 celule/godeu (0,15 ml) și au fost cultivate într-un incubator care conține 5% dioxid de carbon la 37 °C, peste noapte (ziua 0). Compușii din prezenta invenție au fost dizolvați individual în dimetilsulfoxid pentru a obține o concentrație de 10 mM și apoi au fost diluați cu un mediu RPMI1640 care conține FBS 10% (produs de Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), astfel încât compușii din prezenta invenție au avut, respectiv, o concentrație finală de 40, 12, 4, 1,2, 0,4, 0,12, 0,04 și 0,012 pM. Compușii cu concentrații diferite au fost adăugați individual în godeurile plăcii de cultură conținând celule TT descrise mai sus, într-o cantitate de 0,05 ml / godeu (ziua 1) și au fost cultivate într-un incubator conținând 5% dioxid de carbon la 37 °C timp de 7 zile. După cultivare (ziua 8), 0,1 ml de mediu au fost îndepărtați din fiecare godeu și s-au adăugat 0,1 ml dintr-un reactiv CellTiter Glo 2,0 (Promega Corporation), care este un reactiv de detectare a luminescenței ATP intracelulare, după care s-a menținut sub agitare 1 minut. După ce s-a menținut sub agitare, fiecare cultură a fost lăsată în repaos la temperatura camerei timp de 15 minute, iar chemiluminiscenta a fost măsurată cu un luminometru pentru a o utiliza ca indice al numărului de celule viabile. Ritmul de creștere din ziua 1, la diferite concentrații ale compușilor, a fost calculată cu următoarele ecuații, în funcție de valoarea $T_{ziua\ 8}$ și $C_{ziua\ 1}$, pentru a determina concentrația (GI)₅₀ (nM) compușilor de testat capabili să suprimă creșterea celulelor cu 50%.

$$T_{ziua\ 8} \geq C_{ziua\ 1}$$

$$\text{Ritmul de creștere (\%)} = (T_{ziua\ 8} - C_{ziua\ 1}) / (C_{ziua\ 8} - C_{ziua\ 1}) \times 100$$

$$T_{ziua\ 8} < C_{ziua\ 1}$$

$$\text{Ritmul de creștere (\%)} = (T_{ziua\ 8} - C_{ziua\ 1}) / (C_{ziua\ 1}) \times 100$$

T: Absorbanța godeului în care s-a adăugat un compus de testat.

C: Absorbanța godeului în care nu s-a adăugat un compus de testat.

Ziua 1: Ziua în care s-a adăugat un compus de testat.

Ziua 8: ziua în care s-a efectuat evaluarea.

Tabelul 50 prezintă rezultatele. Compușii din prezenta invenție au prezentat un efect inhibitor de creștere ridicat împotriva celulelor TT.

Tabelul 50

Exemplul nr.	Celule TT, GI50 (nM)	Exemplul nr.	Celule TT, GI50 (nM)
59	11	152	<3
85	10	155	10
86	5	157	5
87	8	160	6
88	<3	163	17
90	20	169	4
91	6	174	19
93	16	183	4
94	13	186	9
95	12	188	13

Exemplul nr.	Celule TT, GI50 (nM)	Exemplul nr.	Celule TT, GI50 (nM)
103	5	191	13
104	6	193	20
105	<3	197	18
111	15	198	7
114	20	199	20
125	12	205	4
131	6	206	4
143	7		

Exemplul test 7: Evaluarea efectului inhibitor al creșterii celulare (2)

5 A fost efectuat un test de citotoxicitate in vitro pe celule LC-2/ad (o linie de celule de adenocarcinom pulmonar uman cu gena de fuziune CCDC6-RET).

10 O suspensie de celule LC-2/ad preparată cu un mediu RPMI1640 care conține FBS 10% a fost inoculată în fiecare godeu al unei microplăci cu fund plat cu 96 de godeuri, într-o cantitate de 5×10^3 celule/godeu (0,15 ml) și au fost cultivate într-un incubator care conține 5% dioxid de carbon la 37 °C, peste noapte (ziua 0). Compușii din prezenta invenție s-au dizolvat individual în dimetilsulfoxid pentru a obține o concentrație de 10 mM și s-au diluat în continuare cu un mediu RPMI1640 care conține FBS 10%, astfel încât compușii din prezenta invenție au o concentrație finală de, respectiv, 40, 12, 4, 1,2, 0,4, 0,12, 0,04 și 0,012 pM. Compușii cu concentrații diferite au fost adăugați individual în fiecare godeu al plăcii de cultură conținând celulele LC-2/ad descrise mai sus, într-o cantitate de 0,05 ml / godeu (ziua 1) și s-a cultivat într-un incubator conținând 5% dioxid de carbon la 37 °C, timp de 7 zile. După cultivare (ziua 8), 0,1 ml de mediu au fost îndepărtați din fiecare godeu și s-au adăugat 0,1 ml dintr-un reactiv CellTiter Glo 2,0 (Promega Corporation), care este un reactiv de detectare a luminescenței ATP intracelulare, după care s-a menținut sub agitare pentru 5 minute. După ce s-a menținut sub agitare, fiecare cultură a fost lăsată în repaus la temperatura camerei, timp de 15 minute, iar chemiluminiscența a fost măsurată cu un luminometru, pentru a o utiliza ca indice al numărului de celule viabile. Concentrația (GI)₅₀ (nM) a fost determinată în același mod ca în Exemplul test 6, în funcție de valoarea lui T_{ziua 8} și C_{ziua 1}.

Tabelul 51 prezintă rezultatele. Compușii din prezenta invenție au prezentat un efect inhibitor al creșterii ridicat.

25 Tabelul 51

Exemplul nr.	Celule LC-2/ad, GI50 (nM)
85	17,7
87	55,4
88	44,6
89	59,5
90	90,6
91	30,9

Exemplul test 8: Evaluarea efectului inhibitor al creșterii celulare (3)

30 A fost efectuat un test de citotoxicitate in vitro pe celule Ba/F3_TEL-RET V804L (o celulă Ba/F3 în care a fost introdusă o genă de fuziune TEL-RET cu mutație gatekeeper V804L).

35 Celulele Ba/F3_TEL-RET V804L au fost obținute prin introducerea ADN-ului plasmidic, care a fost preparat introducând mutația V804L în gena RET a unei gene de fuziune TEL-RET în celule Ba/F3 cu o tehnică standard. O suspensie de celule Ba/F3_TEL-RET V804L preparată cu un mediu RPMI1640 conținând 10% FBS a fost inoculată în fiecare godeu al unei microplăci cu fund plat cu 96 de godeuri, într-o cantitate de 1×10^3 celule/godeu (0,075 ml). Compuși conform prezentei invenții au fost dizolvați individual în dimetilsulfoxid pentru a obține o concentrație de 10 mM și s-au diluat în continuare cu un mediu RPMI1640 care conține FBS 10%, astfel încât compușii din prezenta invenție au o concentrație finală de, respectiv, 40, 12, 4,

1,2, 0,4, 0,12, 0,04 și 0,012 pM. Compușii cu concentrații diferite au fost adăugați individual la fiecare godeu al plăcii de cultură conținând celulele Ba/F3_TEL-RET V804L descrise mai sus, într-o cantitate de 0,025 ml / godeu (ziua 1) și au fost cultivate într-un incubator care conține 5% dioxid de carbon la 37 °C, timp de 4 zile. După cultivare (ziua 4), la acestea s-au adăugat 0,1 ml de reactiv CellTiter Glo 2,0 (Promega Corporation), care este un reactiv de detecție a luminescenței intracelulare ATP, după care s-a menținut sub agitare timp de 5 minute. După ce s-a menținut sub agitare, fiecare cultură a fost lăsată în repaos la temperatura camerei timp de 15 minute, iar chemiluminiscenta a fost măsurată cu un luminometru pentru a o utiliza ca indice al numărului de celule viabile. Evaluarea a fost efectuată în ziua 4, iar concentrația (GI)₅₀ (nM)) a fost determinată în același mod ca în Exemplul test 6, în funcție de valoarea lui T_{ziua 8} și C_{ziua 1}.

Tabelul 52 prezintă rezultatele. Valoarea GI₅₀ a Alectinib, cunoscut pentru efectul său inhibitor împotriva mutației RET V804L, a fost 206 (nM). În comparație, compușii din prezenta invenție au prezentat un efect inhibitor de creștere cu mult superior împotriva celulelor Ba/F3_TEL-RET V804L.

Tabelul 52

Exemplul nr.	Ba/F3_TEL-RET V804L, GI50 (nM)	Exemplul nr.	Ba/F3_TEL-RET V804L, GI50 (nM)
85	8	127	15
86	5	131	5
87	5	143	8
88	<3	152	8
89	14	155	7
92	16	157	<3
93	12	163	9
94	12	166	9
103	9	169	<3
104	3	174	15
105	4	185	11
110	13	188	6
112	20	200	16
124	19		

Exemplul test 9: Evaluarea efectului inhibitor al creșterii celulare (4)

A fost efectuat un test de inhibare al creșterii celulare in vitro pe celule Ba/F3_BCR-RET V804M (o celulă Ba/F3 la care a fost introdusă o genă de fuziune BCR-RET cu mutația gatekeeper V804M).

O suspensie de celule Ba/F3_BCR-RET V804M, preparată cu un mediu RPMI1640 conținând 10% FCS și 2 ng/ml IL3 (Interleukin3) a fost inoculată în fiecare godeu a unei plăci de 384 godeuri, într-o cantitate de 5×10^3 celule/godeu (0,05 ml). Compușii conform prezentei invenții au fost dizolvați individual în dimetilsulfoxid pentru a obține o concentrație de 10 mM și apoi au fost diluați cu un mediu astfel încât compușii din prezenta invenție să aibă o concentrație finală de, respectiv, 1000, 300, 100, 30, 10, 3, 1 și 0,3 pM. Compușii cu concentrații diferite au fost adăugați individual în fiecare godeu al plăcii de cultură care conține celulele Ba/F3_BCR-RET V804M descrise mai sus, într-o cantitate de 50 nl/godeu (ziua 1) și s-a cultivat într-un incubator care conține 5% dioxid de carbon la 37 °C, timp de 2 zile. După cultivare (ziua 3), s-au adăugat 0,015 ml CellTiter Glo (Promega Corporation), care este un reactiv de detecție a luminescenței intracelulare ATP, iar chemiluminiscenta a fost măsurată cu un luminometru pentru a o utiliza ca indice al numărului de celule viabile. Concentrația compusului (IC)₅₀ (nM)) la care viabilitatea celulară din ziua 3 a fost inhibată cu 50% a fost determinată cu următoarea ecuație.

$$\text{Rata de supraviețuire (\%)} = (T_{\text{ziua 3}}) / (C_{\text{ziua 3}}) \times 100$$

T: Absorbanța godeului în care s-a adăugat un compus de testat.

C: Absorbanța godeului în care nu s-a adăugat un compus de testat.

Ziua 1: Ziua în care s-a adăugat un compus de testat.

Ziua 3: ziua în care s-a efectuat evaluarea.

- 5 Tabelul 53 prezintă rezultatele. Compușii din prezenta invenție au prezentat un efect inhibitor de creștere ridicat asupra celulelor Ba/F3_BCR-RET V804M.

Tabelul 53

Exemplul nr.	Ba/F3_BCR-RET V804M, IC50 (nM)	Exemplul nr.	Ba/F3_BCR-RET V804M, IC50 (nM)
85	6,5	155	6,7
86	5,7	157	4,5
87	9,7	159	12,6
88	3,1	160	7,8
90	17,1	169	4,7
91	5,3	174	11,6
93	10,1	181	12,4
94	12,0	182	11,3
103	6,9	183	7,9
105	3,9	185	11,1
111	8,3	186	8,6
112	8,4	193	7,9
131	8,9	198	7,2
143	4,6	206	10,6
152	4,4		

- 10 **Exemplul test 10: Evaluarea efectului antitumoral in vivo folosind modelul cu celule TT implantate subcutanat la șoareci (linie de celule de cancer tiroidian uman cu mutație de activare RET)**

- 15 Liniile de celule (TT) de cancer tiroidian uman au fost implantate subcutanat în flancul drept al șoarecilor masculi BALB/cA Jel-nu/nu în vârstă de 6-7 săptămâni. După aproximativ 2 până la 3 săptămâni de la implantarea celulelor, s-a măsurat lungimea (mm) și lățimea (mm) tumorilor găsite în corpurile șoarecilor. După ce a fost calculat volumul tumoral (volumul tumorii: TV), șoarecii au fost împărțiți în grupuri (n = 5 sau 6), astfel încât grupurile au avut un TV mediu substanțial egal. Ziua în care șoarecii au fost împărțiți în grupuri a fost determinată a fi „ziua de grupare” (ziua 0 sau 1).

- 20 Soluțiile de test conținând compușii din prezenta invenție au fost preparate în doze de 50, 100 sau 150 mg/kg/zi și au fost administrate oral la șoareci timp de 14 zile consecutive (prima zi de administrare este ziua 1). Unui grup martor i-a fost administrat un solvent (0,5% HPMC / 0,1 N HCl).

- 25 Pentru a determina indicele efectului antitumoral, TV a fiecărui grup la care s-a administrat medicament a fost măsurat în ziua 15, iar volumul tumorii în ziua 15 raportat cu volumul tumorii în ziua de grupare (ziua 0 sau 1) (volumul relativ al tumorii: RTV) și T/C (%) s-au calculat din următoarele ecuații și a fost evaluat efectul antitumoral. Când un grup la care s-a administrat oricare dintre compușii din prezenta invenție (grup de tratament cu compuși de testare)
- 30 a prezentat statistic un RTV mediu semnificativ mai mic (testul lui Dunnett, p <0,05) decât RTV mediu al grupului martor, s-a considerat că este prezent un efect antitumoral. Fig. 1 și 2 și tabelele 54 și 55 arată rezultatele. În figuri, simbolul "*" indică o diferență semnificativă din punct de vedere statistic.

$$TV \text{ (mm}^3\text{)} = (\text{lungime} \times \text{lăţime}^2) / 2$$

$$RTV = (TV \text{ în ziua 15}) / (TV \text{ în ziua 0 sau 1})$$

$$T/C (\%) = (RTV \text{ mediu al unui grup tratat cu compus de testat}) / (RTV \text{ mediu al grupului martor}) \times 100$$

- 5 Pentru a determina indicele de toxicitate, a fost măsurată în timp greutatea corporală (greutatea corporală: BW (g)) a șoarecilor, iar modificarea medie a greutatei corporale (modificarea greutatei corporale: BWC (%)) din ziua de grupare (zi 0 sau ziua 1) până în ziua 15 a fost calculată din următoarea ecuație (n: ziua în care greutatea corporală a fost măsurată de 2 ori / săptămână, iar ultima zi de măsurare a fost ziua 15 în care s-a efectuat evaluarea finală). Fig. 3 și 4
- 10 arată rezultatele.

$$BWC (\%) = [(BW \text{ în ziua } n) - (BW \text{ în ziua 0 sau 1})] / (BW \text{ în ziua 0 sau ziua 1}) \times 100$$

- 15 Compușii din prezenta invenție au prezentat un efect antitumoral remarcabil asupra liniei TT de cancer tiroidian uman cu mutație RET activatoare, care a fost implantată subcutanat la șoareci nud. Toxicitatea, cum ar fi pierderea în greutate, nu a fost observată.

Tabelul 54

Denumirea compusului	Doza (mg / kg / zi)	Număr de animale	TV (mm) ³		RTV	T / C (%)
			Ziua 0	Ziua 15	Ziua 15	
			Media ± SE	Media ± SE	Media ± SE	
Martor	-	5	168,64 ± 17,09	604,38 ± 55,15	3,70 ± 0,43	100
Exemplul 85	100	5	169,45 ± 16,73	139,42 ± 10,17	0,87 ± 0,13	23

20

Tabelul 55

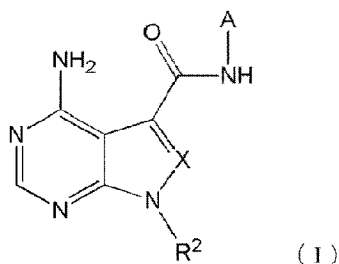
Denumirea compusului	Doza (mg / kg / zi)	Număr de animale	TV (mm) ³		RTV	T / C (%)
			Ziua 1	Ziua 15	Ziua 15	
			Media ± SE	Media ± SE	Media ± SE	
Martor	-	6	133,53 ± 9,05	401,04 ± 32,06	3,07 ± 0,33	100
Exemplul 90	50	6	131,00 ± 7,73	128,26 ± 14,57	0,97 ± 0,07	32
Exemplul 89	150	6	128,61 ± 7,79	90,24 ± 9,95	0,69 ± 0,05	23
Exemplul 87	50	6	129,35 ± 8,52	137,42 ± 17,76	1,05 ± 0,09	34

(56) Referințe bibliografice citate in raportul de documentare:

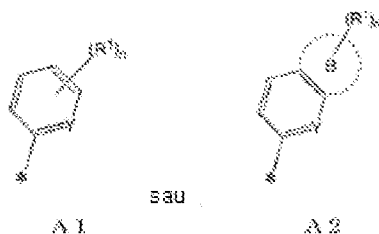
- WO-A1-2014/184069
- WO-A1-2017/038838
- JP-A- 2008 508 358
- JP-A- 2009 518 434

(57) Revendicări:

1. Compus reprezentat prin formula (I) de mai jos sau o sare a acestuia pentru utilizare in prevenirea sau tratarea tumorii maligne:



in care, in Formula (I), A este



in care R¹ este
halogen,

ciano,

nitro,

alchil C1-C6 substituit sau nesubstituit,

alcoxi C1-C6 substituit sau nesubstituit,

alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit,

alchinil C2-C6 substituit sau nesubstituit,

amino substituit sau nesubstituit sau

o grupare heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri, care conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf,

Y este N sau CH și

n este un număr întreg de la 0 la 2,

in care, atunci cand n este 2, cei doi R¹ pot fi identici sau diferiți unul față de celălalt;

in Formula A2, gruparea:



formează, împreună cu gruparea fenil sau piridinil la care este legată această grupare, o hidrocarbură aromatică policiclică C8-C14 sau o grupare heterociclică nesaturată policiclică cu 8 până la 14 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf;

R² este

alchil C3-C10 substituit sau nesubstituit,

cicloalchil C3-C7 substituit sau nesubstituit,
 cicloalchil cu punte C4-C12 substituit sau nesubstituit,
 alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit,
 cicloalchenil C3-C7 substituit sau nesubstituit sau
 o grupare heterociclică saturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri, substituită sau nesubstituită, care conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf,

cu condiția ca atunci când fiecare grupare reprezentată de R^2 are un substituent, substituentul nu trebuie să fie o grupare heterociclică saturată substituită sau nesubstituită care să poată avea cel puțin un heteroatom identic sau diferit, ales dintre oxigen și sulf și are cel puțin un atom de azot; și

X este

N sau

CR^3 , în care R^3 este

hidrogen,

halogen,

ciano,

nitro,

alchil C1-C6 substituit sau nesubstituit,

alcoxi C1-C6 substituit sau nesubstituit,

alchil C1-C6 substituit sau nesubstituit,

cicloalchil C3-C7 substituit sau nesubstituit,

alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit,

alchil C2-C6 substituit sau nesubstituit,

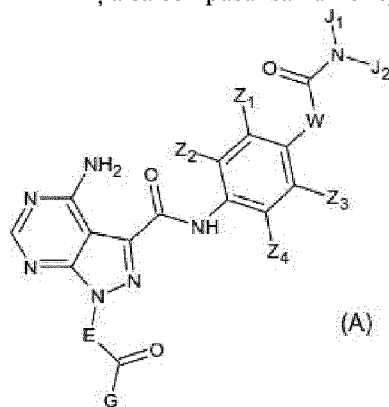
amino substituit sau nesubstituit,

carbamoil substituit sau nesubstituit,

sau hidrocarbură aromatică C6-C14 substituită sau nesubstituită sau

o grupare heterociclică saturată sau nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri, substituită sau nesubstituită, care conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf,

cu condiția ca compusul să nu fie reprezentat prin următoarea formulă (A):



în care E reprezintă o grupare heterociclică saturată care conține azot, cu 4 până la 10 membri, opțional substituită;

G reprezintă $-C(R_4) = C(R_5)(R_6)$;

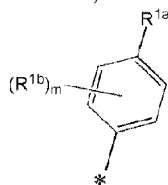
Z_1 , Z_2 , Z_3 și Z_4 sunt atomi de hidrogen sau cel puțin trei dintre Z_1 , Z_2 , Z_3 și Z_4 sunt atomi de hidrogen și restul de Z este un atom de halogen, o grupare ciano, o grupare alchenil C2-C6, o grupare alcoxi C1-C6 opțional substituită, o grupare alchil C1-C6 opțional substituită, o grupă amino opțional substituită sau o grupare heterociclică nesaturată cu 4 până la 10 membri;

W reprezintă $-CH_2-$, un atom de oxigen sau $-NH-$;

J_1 și J_2 sunt identici sau diferiți unul față de celălalt și reprezintă fiecare un atom de hidrogen, o grupare alcoxi C1-C6 opțional substituită, o grupare alchil C1-C6 opțional substituită sau o grupare hidrocarbonată aromatică C6-C14 opțional substituită sau J_1 și J_2 formează, opțional, împreună cu atomul de azot legat de aceștia, o grupare heterociclică saturată conținând azot, cu 4 până la 8 membri opțional substituită; și

R_4 , R_5 și R_6 sunt identici sau diferiți unul față de celălalt și reprezintă fiecare un atom de hidrogen sau o grupare alchil C1-C6 opțional substituită.

2. Compusul sau o sare a acestuia pentru utilizare conform revendicării 1, în care atunci când A este A1, A1 este



în care R^{1a} este

alchil C1-C6 care poate fi substituit cu alcoxi C1-C6 sau alchil C1-C6, în care hidrogenul conținut în alcoxi C1-C6 poate fi substituit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu,

alchenil C2-C6,

alchinil C2-C6,

amino care poate fi substituit cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri, care conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf sau cu o hidrocarbură aromatică C6-C14 sau

o grupare heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf;

R^{1b} este halogen, alchil C1-C6 sau alcoxi C1-C6; și

m este un număr întreg, 0 sau 1.

3. Compusul sau o sare a acestuia pentru utilizare conform revendicării 1 sau 2, în care R^2 este

alchil C3-C10 care poate fi substituit cu halogen, cicloalchil C3-C7 sau cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf,

cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu alchil C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau halogenoalchil C1-C6,

cicloalchil cu punte C4-C12 sau

cicloalchenil C3-C7.

4. Compusul sau o sare a acestuia pentru utilizare conform oricăruia dintre revendicările de la 1 la 3, în care X este CR^3 , R^3 este

hidrogen,

halogen,

ciano,

alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi sau oxo,

alcoxi C1-C6 care poate fi substituit cu

halogen,

alcoxi C1-C6,

cicloalchil C3-C7 sau

una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi înlocuite cu oxo și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf,

alchiltio C1-C4,

cicloalchil C3-C5,

alchenil C2-C6 care poate fi substituit cu hidroxi,

alchinil C2-C6 care poate fi substituit cu

hidroxi,

alcoxi C1-C6,

amino care poate fi substituit cu R^4 , în care R^4 este alchil C1-C6, alcoxi C1-C4 alchil C1-C6 sau carbamoil care poate fi substituit cu cicloalchil C3-C7,

alchilsiloxi C1-C6,

cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu hidroxi sau oxo,

hidrocarbură aromatică C6-C14 care poate fi substituit cu R^5 , în care R^5 este halogen, alchilamino C1-C4 care poate fi substituit cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf sau alcoxi C1-C6,

una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi substituite cu R^6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf, în care R^6 este hidroxi, alchil C1-C6, alcoxi C1-C6 sau oxo,

una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri care pot fi substituite cu R^7 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf, în care R^7 este halogen, ciano, alchil C1-C6, alcoxi C1-C6 sau amino sau

oxi heterociclic nesaturat care poate fi substituit cu halogen, în care ciclul heterociclic nesaturat este un ciclu heterociclic nesaturat monociclic sau policiclic cu 4 până la 10 membri, care conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf,

cu condiția ca poziția legăturii triple a alchinilului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon legat la scheletul 7H-pirol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon,

hidrocarbură aromatică C6-C14 care poate fi substituit cu

hidroxi,

alchil C1-C6 care poate fi substituit cu hidroxi,

formil sau

una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi substituite cu alchil C1-C6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf sau

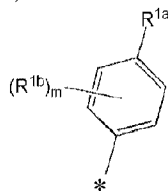
o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, care poate fi substituit cu

halogen,

alchil C1-C6 care poate fi substituit cu hidroxi sau amino care poate fi substituit cu alchil C1-C6 (carbonil),

și conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf.

5. Compusul sau o sare a acestuia pentru utilizare conform oricăruia dintre revendicările de la 1 la 4, în care A este



în care R^{1a} este

alchil C1-C6 care poate fi substituit cu alcoxi C1-C6 sau alchil C1-C6, în care hidrogenul conținut în alcoxi C1-C6 poate fi substituit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu,

alchenil C2-C6,

alchinil C2-C6,

amino care poate fi substituit cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf sau cu o hidrocarbură aromatică C6-C10 sau

o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf;

R^{1b} este halogen, alchil C1-C6 sau alcoxi C1-C6;

m este un număr întreg, 0 sau 1;

R^2 este

alchil C3-C10 care poate fi substituit cu halogen, cicloalchil C3-C7 sau cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf,

cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu alchil C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau halogenoalchil C1-C6 sau

cicloalchil cu punte C4-C12; și

X este

N sau

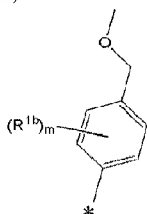
CR^3 , în care R^3 este

hidrogen,

halogen,

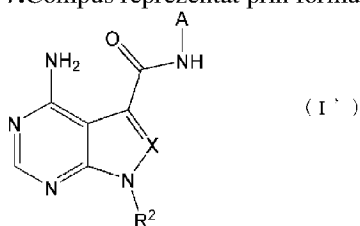
ciano,
 alchil C1-C4,
 alcoxi C1-C6 care poate fi substituit cu
 halogen,
 alcoxi C1-C6,
 cicloalchil C3-C7 sau
 una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care
 pot fi înlocuite cu oxo și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot,
 oxigen și sulf,
 alchiltio C1-C4,
 cicloalchil C3-C5,
 alchenil C2-C4 care poate fi substituit cu hidroxi,
 alchinil C2-C6 care poate fi substituit cu
 hidroxi,
 alcoxi C1-C4,
 amino care poate fi substituit cu R^4 , în care R^4 este alchil C1-C4, alcoxi C1-C4, alchil C1-
 C4 sau carbamoil care poate fi substituit cu cicloalchil C3-C5,
 trialchilsililoxi C1-C6,
 cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu hidroxi sau oxo,
 fenil care poate fi substituit cu R^5 , în care R^5 este halogen, metilamino care poate fi
 substituit cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice cu 4 până la 6
 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf
 sau alcoxi C1-C4,
 una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care
 pot fi substituite cu R^6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot,
 oxigen și sulf, în care R^6 este hidroxi, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau oxo,
 una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau biciclice cu 4 până la 10
 membri care pot fi substituite cu R^7 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați
 dintre azot, oxigen și sulf, în care R^7 este halogen, ciano, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau amino
 sau
 oxi heterociclic nesaturat care poate fi substituit cu halogen, în care ciclul heterociclic
 nesaturat este un ciclu heterociclic nesaturat monociclic cu 4 până la 6 membri conținând 1 până la
 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf,
 cu condiția ca poziția legăturii triple a alchinilului C2-C6 să fie dispusă între atomul de
 carbon legat la scheletul 7H-pirol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de
 carbon,
 fenil care poate fi substituit cu
 hidroxi,
 alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi,
 formil sau
 una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care
 pot fi substituite cu alchil C1-C4 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați
 dintre azot, oxigen și sulf sau
 o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, care poate fi
 substituit cu
 halogen,
 alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi sau
 amino care poate fi substituit cu alchil C1-C4 (carbonil),
 și conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen
 și sulf.

6. Compusul sau o sare a acestuia pentru utilizare conform oricăruia dintre revendicările de
 la 1 la 5, în care A este

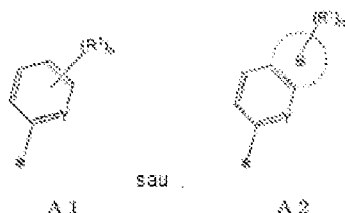


in care R^{1b} este halogen;
 m este un număr întreg, 0 sau 1;
 R^2 este
 alchil C3-C6 ramificat care poate fi substituit cu halogen sau cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu alchil C1-C4 sau cicloalchil C3-C5; și
 X este CR^3 , in care R^3 este
 hidrogen,
 halogen,
 alcoxi C1-C4 care poate fi substituit cu
 alcoxi C1-C4,
 cicloalchil C3-C7 sau
 una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, conținând un atom de oxigen,
 alchil C1-C4,
 alchenil C2-C4,
 alchinil C2-C6 care poate fi substituit cu
 hidroxi,
 amino care poate fi substituit cu R^4 , in care R^4 este alchil C1-C4 sau alcoxi C1-C4 alchil C1-C4,
 cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu hidroxi,
 fenil care poate fi substituit cu R^5 , in care R^5 este halogen,
 una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi substituite cu R^6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf, in care R^6 este hidroxi, alchil C1-C4 sau oxo sau
 una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau biciclice cu 4 până la 10 membri care pot fi substituite cu R^7 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf, in care R^7 este halogen, ciano, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau amino, cu condiția ca poziția legăturii triple a alchinilului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon legat la scheletul 7H-pirololo[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon,
 fenil care poate fi substituit cu hidroxi sau alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi sau
 o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri care conține 1 sau 2 atomi de azot.

7. Compus reprezentat prin formula (I') de mai jos sau o sare a acestuia:



in care, in Formula (I'), A este



in care R^1 este
 halogen,
 ciano,
 nitro,
 alchil C1-C6 substituit sau nesubstituit,
 alcoxi C1-C6 substituit sau nesubstituit,
 alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit,

alchilul C2-C6 substituit sau nesubstituit,
 amino substituit sau nesubstituit sau
 o grupare heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri, care
 conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf,
 Y este N sau CH și
 n este un număr întreg de la 0 la 2,
 în care atunci când n este 2, cei doi R¹ pot fi identici sau diferiți unul față de celălalt;
 în Formula A2, gruparea:



formează, împreună cu gruparea fenil sau piridinil la care este legată această grupare, o
 hidrocarbură aromatică policiclică C8-C14 sau o grupare heterociclică nesaturată policiclică cu 8
 până la 14 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot,
 oxigen și sulf;

R² este

alchil C3-C10 substituit sau nesubstituit,
 cicloalchil C3-C4 substituit sau nesubstituit,
 cicloalchil cu punte C4-C12 substituit sau nesubstituit,
 alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit,
 cicloalchenil C3-C4 substituit sau nesubstituit sau
 o grupare heterociclică saturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri,
 substituită sau nesubstituită, care conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați
 dintre azot, oxigen și sulf,
 cu condiția ca atunci când fiecare grupare reprezentată de R² are un substituent, substituentul nu
 trebuie să fie o grupare heterociclică saturată substituită sau nesubstituită care să poată avea cel
 puțin un heteroatom identic sau diferit ales dintre oxigen și sulf și are cel puțin un atom de azot; și

X este

N sau

CR³, în care R³ este

hidrogen,

halogen,

ciano,

nitro,

alchil C1-C6 substituit sau nesubstituit,

alcoxi C1-C6 substituit sau nesubstituit,

alchil C1-C6 substituit sau nesubstituit,

cicloalchil C3-C7 substituit sau nesubstituit,

alchenil C2-C6 substituit sau nesubstituit,

alchil C2-C6 substituit sau nesubstituit,

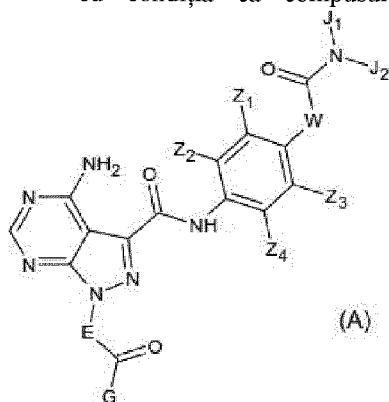
amino substituit sau nesubstituit,

carbamoil substituit sau nesubstituit,

sau hidrocarbură aromatică C6-C14 substituită sau nesubstituită sau

o grupare heterociclică saturată sau nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10
 membri, substituită sau nesubstituită, care conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți,
 selectați dintre azot, oxigen și sulf,

cu condiția ca compusul să nu fie reprezentat prin următoarea formulă (A):



în care E reprezintă o grupare heterociclică saturată care conține azot, cu 4 până la 10 membri, opțional substituită;

G reprezintă $-C(R_4) = C(R_5)(R_6)$;

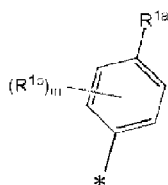
Z_1 , Z_2 , Z_3 și Z_4 sunt atomi de hidrogen sau cel puțin trei dintre Z_1 , Z_2 , Z_3 și Z_4 sunt atomi de hidrogen și restul de Z este un atom de halogen, o grupare ciano, o grupare alchenil C2-C6, o grupare alcoxi C1-C6 opțional substituită, o grupare alchil C1-C6 opțional substituită, o grupă amino opțional substituită sau o grupare heterociclică nesaturată cu 4 până la 10 membri;

W reprezintă $-CH_2-$, un atom de oxigen sau $-NH-$;

J_1 și J_2 sunt identici sau diferiți unul față de celălalt și reprezintă fiecare un atom de hidrogen, o grupare alcoxi C1-C6 opțional substituită, o grupare alchil C1-C6 opțional substituită sau o grupare hidrocarbonată aromatică C6-C14 opțional substituită sau J_1 și J_2 formează, opțional, împreună cu atomul de azot legat de aceștia, o grupare heterociclică saturată conținând azot, cu 4 până la 8 membri opțional substituită; și

R_4 , R_5 și R_6 sunt identici sau diferiți unul față de celălalt și reprezintă fiecare un atom de hidrogen sau o grupare alchil C1-C6 opțional substituită.

8. Compus sau o sare a acestuia conform revendicării 7, în care atunci când A este A1, A1 este



în care R^{1a} este

alchil C1-C6 care poate fi substituit cu alcoxi C1-C6 sau alchil C1-C6, în care hidrogenul conținut în alcoxi C1-C6 poate fi substituit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu,

alchenil C2-C6,

alchinil C2-C6,

amino care poate fi substituit cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri, care conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf sau cu o hidrocarbură aromatică C6-C14 sau

o grupare heterociclică nesaturată monociclică sau policiclică cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf;

R^{1b} este halogen, alchil C1-C6 sau alcoxi C1-C6; și

m este un număr întreg, 0 sau 1.

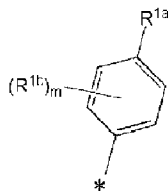
9. Compusul sau o sare a acestuia conform revendicării 7 sau 8, în care R^2 este alchil C3-C10 care poate fi substituit cu halogen, cicloalchil C3-C7 sau cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf,

cicloalchil C3-C4 care poate fi substituit cu alchil C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau halogenoalchil C1-C6,

cicloalchil cu punte C4-C12 sau
cicloalchenil C3-C4.

10. Compusul sau o sare a acestuia conform oricăruia dintre revendicările de la 7 la 9, în care X este CR³, R³ este
hidrogen,
halogen,
ciano,
alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi sau oxo,
alcoxi C1-C6 care poate fi substituit cu
halogen,
alcoxi C1-C6,
cicloalchil C3-C7 sau
una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi înlocuite cu oxo și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf,
alchil C1-C4,
cicloalchil C3-C5,
alchenil C2-C6 care poate fi substituit cu hidroxi,
alchinil C2-C6 care poate fi substituit cu
hidroxi,
alcoxi C1-C6,
amino care poate fi substituit cu R⁴, în care R⁴ este alchil C1-C6, alcoxi C1-C4 alchil C1-C6 sau carbamoil care poate fi substituit cu cicloalchil C3-C7,
alchilsililoxi C1-C6,
cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu hidroxi sau oxo,
hidrocarbură aromatică C6-C14 care poate fi substituit cu R⁵, în care R⁵ este halogen, alchilamino C1-C4 care poate fi substituit cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf sau alcoxi C1-C6,
una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi substituite cu R⁶ și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf, în care R⁶ este hidroxi, alchil C1-C6, alcoxi C1-C6 sau oxo,
una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri care pot fi substituite cu R⁷ și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf, în care R⁷ este halogen, ciano, alchil C1-C6, alcoxi C1-C6 sau amino sau
oxi heterociclic nesaturat care poate fi substituit cu halogen, în care ciclul heterociclic nesaturat este un ciclu heterociclic nesaturat monociclic sau policiclic cu 4 până la 10 membri, care conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf,
cu condiția ca poziția legăturii triple a alchinilului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon legat la scheletul 7H-pirol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon,
hidrocarbură aromatică C6-C14 care poate fi substituit cu
hidroxi,
alchil C1-C6 care poate fi substituit cu hidroxi,
formil sau
una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi substituite cu alchil C1-C6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf sau
o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, care poate fi substituit cu
halogen,
alchil C1-C6 care poate fi substituit cu hidroxi sau amino care poate fi substituit cu alchil C1-C6 (carbonil),
și conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf.

11. Compusul sau o sare a acestuia conform oricăruia dintre revendicările de la 7 la 10, în care A este



in care R^{1a} este

alchil C1-C6 care poate fi substituit cu alcoxi C1-C6 sau alchil C1-C6, in care hidrogenul conținut în alcoxi C1-C6 poate fi substituit cu 1 sau mai mulți atomi de deuteriu,

alchenil C2-C6,

alchinil C2-C6,

amino care poate fi substituit cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf sau cu o hidrocarbură aromatică C6-C10 sau

o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf;

R^{1b} este halogen, alchil C1-C6 sau alcoxi C1-C6;

m este un număr întreg, 0 sau 1;

R^2 este

alchil C3-C10 care poate fi substituit cu halogen, cicloalchil C3-C7 sau cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau policiclice cu 4 până la 10 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf,

cicloalchil C3-C4 care poate fi substituit cu alchil C1-C6, cicloalchil C3-C7 sau halogenoalchil C1-C6 sau

cicloalchil cu punte C4-C12; și

X este

N sau

CR^3 , in care R^3 este

hidrogen,

halogen,

ciano,

alchil C1-C4,

alcoxi C1-C6 care poate fi substituit cu

halogen,

alcoxi C1-C6,

cicloalchil C3-C7 sau

una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 10 membri, care pot fi înlocuite cu oxo și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf,

alchiltio C1-C4,

cicloalchil C3-C5,

alchenil C2-C4 care poate fi substituit cu hidroxi,

alchinil C2-C6 care poate fi substituit cu

hidroxi,

alcoxi C1-C4,

amino care poate fi substituit cu R^4 , in care R^4 este alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 alchil C1-C4 sau carbamoil care poate fi substituit cu cicloalchil C3-C5,

trialchilsililoxi C1-C6,

cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu hidroxi sau oxo,

fenil care poate fi substituit cu R^5 , in care R^5 este halogen, metilamino care poate fi substituit cu una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice cu 4 până la 6 membri, conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți selectați dintre azot, oxigen și sulf sau alcoxi C1-C4,

una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi substituite cu R^6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf, în care R^6 este hidroxi, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau oxo,

una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau biciclice cu 4 până la 10 membri care pot fi substituite cu R^7 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați

dintre azot, oxigen și sulf, în care R^7 este halogen, ciano, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau amino sau

oxi heterociclic nesaturat care poate fi substituit cu halogen, în care ciclul heterociclic nesaturat este un ciclu heterociclic nesaturat monociclic cu 4 până la 6 membri conținând 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf,

cu condiția ca poziția legăturii triple a alchinilului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon legat la scheletul 7H-pirol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon,

fenil care poate fi substituit cu

hidroxi,

alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi,

formil sau

una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi substituite cu alchil C1-C4 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf sau

o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri, care poate fi substituit cu

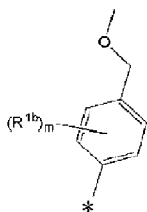
halogen,

alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi sau

amino care poate fi substituit cu alchil C1-C4 (carbonil),

și conține 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf.

12. Compusul sau o sare a acestuia conform oricăruia dintre revendicările de la 7 la 11, în care A este



în care R^{1b} este halogen;

m este un număr întreg, 0 sau 1;

R^2 este

alchil C3-C6 ramificat care poate fi substituit cu halogen sau cicloalchil C3-C4 care poate fi substituit cu alchil C1-C4 sau cicloalchil C3-C5; și

X este CR^3 , în care R^3 este

hidrogen,

halogen,

alcoxi C1-C4 care poate fi substituit cu

alcoxi C1-C4,

cicloalchil C3-C7 sau

una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, conținând un atom de oxigen,

alchil C1-C4,

alchenil C2-C4,

alchinil C2-C6 care poate fi substituit cu

hidroxi,

amino care poate fi substituit cu R^4 , în care R^4 este alchil C1-C4 sau alcoxi C1-C4 alchil C1-C4,

cicloalchil C3-C7 care poate fi substituit cu hidroxi,

fenil care poate fi substituit cu R^5 , în care R^5 este halogen,

una sau mai multe grupări heterociclice saturate monociclice cu 4 până la 6 membri, care pot fi substituite cu R^6 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf, în care R^6 este hidroxi, alchil C1-C4 sau oxo sau

una sau mai multe grupări heterociclice nesaturate monociclice sau biciclice cu 4 până la 10 membri care pot fi substituite cu R^7 și conțin 1 până la 3 heteroatomi identici sau diferiți, selectați dintre azot, oxigen și sulf, în care R^7 este halogen, ciano, alchil C1-C4, alcoxi C1-C4 sau amino,

cu condiția ca poziția legăturii triple a alchinelului C2-C6 să fie dispusă între atomul de carbon legat la scheletul 7H-pirol[2,3-d]pirimidină și un atom de carbon adiacent acestui atom de carbon,

fenil care poate fi substituit cu hidroxi sau alchil C1-C4 care poate fi substituit cu hidroxi sau

o grupare heterociclică nesaturată monociclică cu 4 până la 6 membri care conține 1 sau 2 atomi de azot.

13. Compusul sau o sare a acestuia, conform oricăruia dintre revendicările de la 7 la 12, care este cel puțin un membru selectat din grupul format din:

- (1) 4-amino-7-(terț-butil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (2) 4-amino-7-(1-fluor-2-metilpropan-2-il)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (3) 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (4) 4-amino-6-brom-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (5) 4-amino-6-clor-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (6) 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-vinil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (7) 4-amino-6-fluor-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (8) 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (9) 4-amino-6-(4-hidroxi-4-metilpent-1-in-1-il)-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (10) 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (11) 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-(pirolidin-1-il)prop-1-in-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (12)(R)-4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (13) 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (14) 4-amino-6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilet)-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (15) 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)etil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (16) 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-6-((1-metil-1H-imidazol-5-il)etil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (17) 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-(piridin-3-ilet)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (18) 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(prop-1-in-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (19) 4-amino-N-[4-(metoximetil)fenil]-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-(piperidin-1-il)prop-1-in-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (20) 4-amino-6-etoxi-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (21) 4-amino-6-((1-hidroxiciclopentil)etil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă ;
- (22) 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-tiomorfolino prop-1-in-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (23) 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)prop-1-in-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (24) 4-amino-6-((6-aminopiridin-3-il)etil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (25) 4-amino-6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil)-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;

- (26) 4-amino-N-(4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-((1-metilpiperidin-4-il)etinil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (27) 4-amino-6-(3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il)-N-(4-(metoxi-tim)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă;
- (28) 4-amino-N-(3-fluor-4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă; și
- (29) 4-amino-N-(3-fluor-4-(metoximetil)fenil)-7-(1-metilciclopropil)-6-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamidă; și
- săruri ale acestor compuși.

14. Compusul sau o sare a acestuia conform oricăruia dintre revendicările de la 7 la 13 pentru utilizare ca inhibitor RET.

15. Compusul sau o sare a acestuia conform oricăruia dintre revendicările de la 7 la 13 pentru utilizare ca agent antitumoral.

16. Inhibitor RET cuprinzând compusul sau o sare a acestuia conform oricăruia dintre revendicările de la 7 până la 13 ca ingredient activ.

17. Compoziție farmaceutică cuprinzând compusul sau o sare a acestuia conform oricăruia dintre revendicările de la 7 la 13.

18. Agent antitumoral cuprinzând compusul sau o sare a acestuia conform oricăruia dintre revendicările de la 7 până la 13.

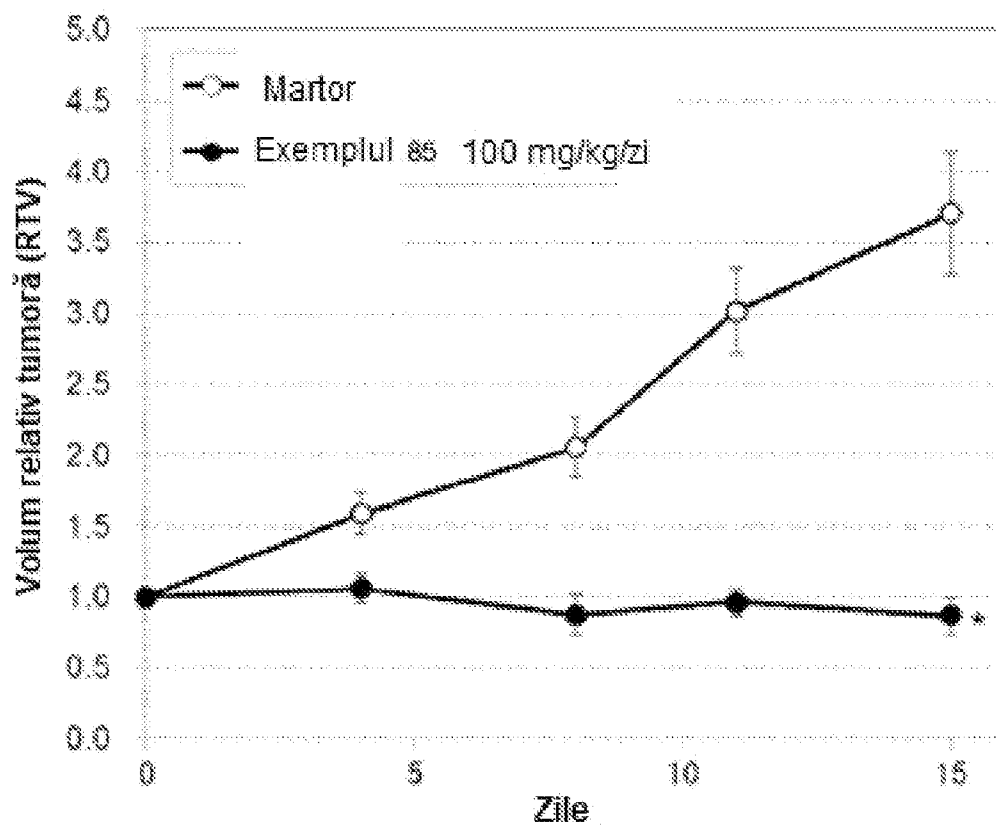


Fig. 1

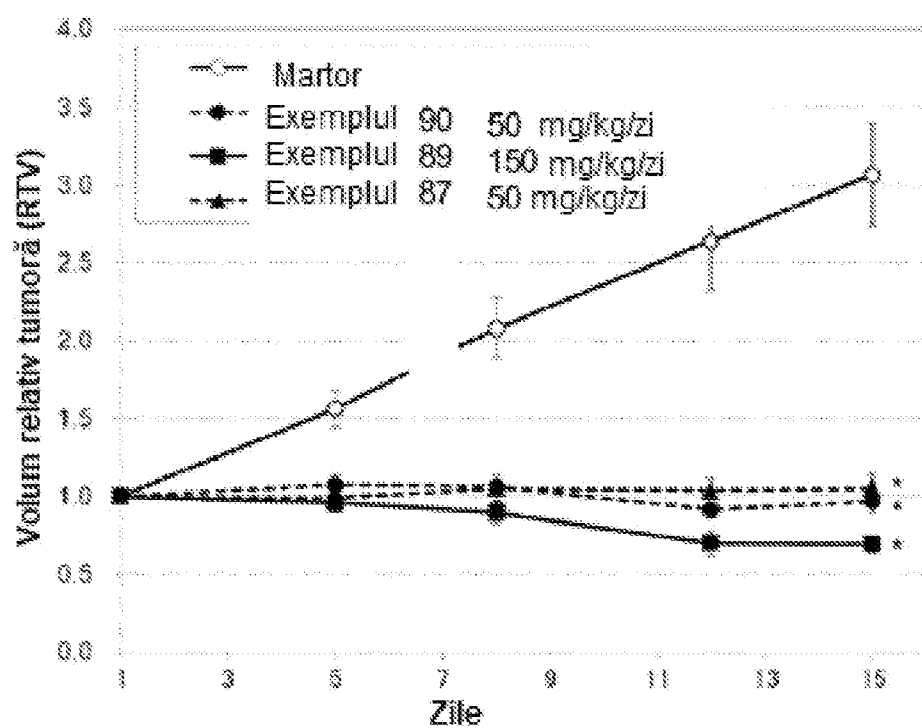


Fig. 2

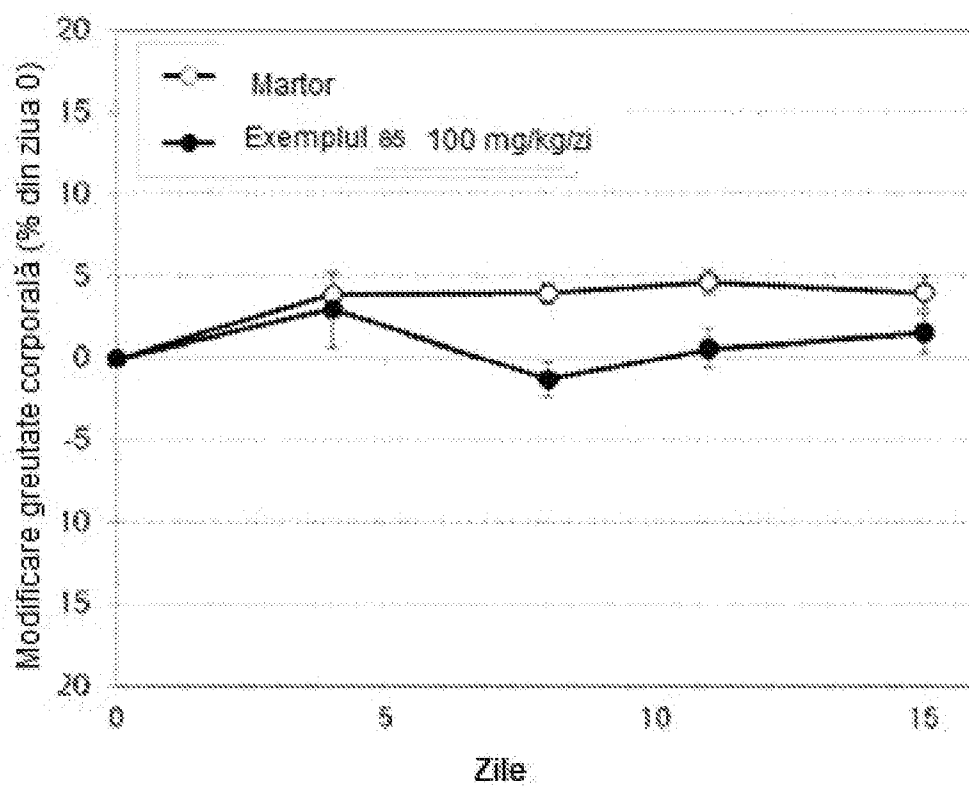


Fig. 3

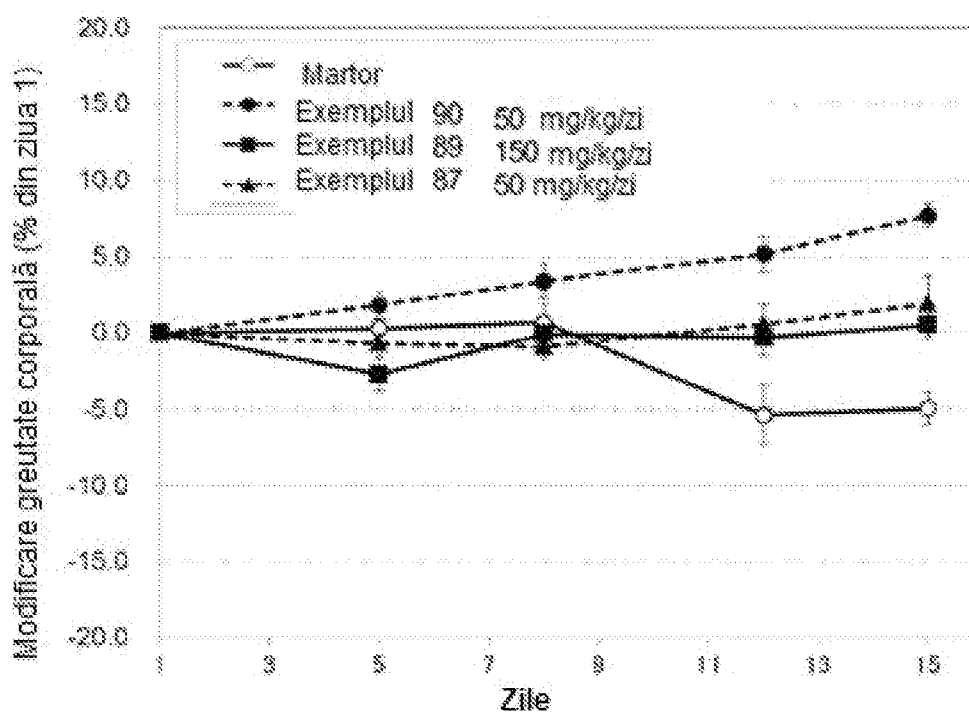


Fig. 4