



MD/EP 3498693 T2 2025.02.28

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3498693 (13) T2

(51) Int. Cl: C07D 213/42 (2006.01.01)
A61K 31/437 (2006.01.01)
A61K 31/4375 (2006.01.01)
A61K 31/44 (2006.01.01)
A61K 31/4406 (2006.01.01)
A61K 31/444 (2006.01.01)
A61K 31/4965 (2006.01.01)
A61K 31/497 (2006.01.01)
A61K 31/505 (2006.01.01)
A61K 31/506 (2006.01.01)
A61K 31/53 (2006.01.01)
A61K 31/5383 (2006.01.01)
A61P 35/00 (2006.01.01)
A61P 43/00 (2006.01.01)
C07D 213/65 (2006.01.01)
C07D 213/68 (2006.01.01)
C07D 213/73 (2006.01.01)
C07D 213/75 (2006.01.01)
C07D 239/20 (2006.01.01)
C07D 253/06 (2006.01.01)
C07D 401/12 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2019 0698 (22) Data de depozit: 2017.08.09 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 17839533.1, 2017.08.09 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3498693, 2019.06.19 (31) Numărul cererii prioritare: 2016158038; 2017016275 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2016.08.10; 2017.01.31 (33) Țara cererii prioritare: JP; JP	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 02/2025, 2025.02.28 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 44/2024, 2024.10.30 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 07/2019, 2019.07.31
(71) Solicitant: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, JP (72) Inventatori: FUJIMOTO Jun, JP; LIU Xin, CN; KURASAWA Osamu, JP; TAKAGI Terufumi, JP; CARY Douglas Robert, JP; BANNO Hiroshi, JP; ASANO Yasutomi, JP; KOJIMA Takuto, JP (73) Titular: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, JP (74) Mandatar autorizat: SOCOLOVA Sofia	

(54) Compus heterociclic

MD/EP 3498693 T2 2025.02.28

(57) Rezumat:

Prezenta invenție se referă la un compus heterociclic care poate avea o acțiune de inhibare a 2(GCN2) nedepresibilă de control general și este de așteptat să fie util pentru profilaxia sau tratamentul bolilor asociate cu GCN2, inclusiv cancerul și altele asemenea, o metodă de producere a acestuia și utilizarea acestuia.

Revendicări: 12

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de titular)****[Domeniul tehnic]**

Prezenta invenție se referă la un compus heterociclic care poate avea o acțiune de inhibare a 2(GCN2) nedepresibilă de control general și este de așteptat să fie util pentru profilaxia sau tratamentul bolilor asociate cu GCN2, inclusiv cancerul și altele asemenea, o metodă de producere a acestuia și utilizarea acestuia.

(Cadrul invenției)

Răspunsul la stres integrat (ISR) joacă un rol esențial atunci când celulele se adaptează la condiții de stres, cum ar fi hipoxia și malnutriția (document non-brevet 1). ISR este reglat de 4 tipuri de kinaze eIF2 α (EIF2AK); factorul de inițiere 2 alfa kinază (HRI) reglat de hem, protein kinază activată de ARN dublu catenar (PKR), kinaza reticulului endoplasmatic de tip PKR (PERK), GCN2. Aceste EIF2AK sunt activate sub un anumit stres și fosforilează un factor de reglare a inițierii translației proteinei, eIF2 α . Se știe că GCN2 este activat prin lipsa de aminoacizi, iradierea ultravioletă și altele asemenea. Fosforilarea eIF2 α de către GCN2 este considerată a provoca expresia factorului de transcripție activator 4 (ATF4) în avalul acestuia și implicarea în sinteza aminoacizilor, metabolism, moartea celulelor și altele asemenea.

În micromediul intratumoral, angiogeneza poate deveni insuficientă la nivel local împreună cu proliferarea anormală a celulelor canceroase și altele asemenea. Când aprovizionarea hematologică este stagnată, se induce o stare de deficit de oxigen sau de nutrienți. Celulele canceroase susțin creșterea tumorii având capacitatea de a supraviețui depășind aceste medii dure.

Se sugerează că respectiv calea GCN2/eIF2 α /ATF4 are posibilitatea de a juca un rol important în supraviețuirea și proliferarea celulelor în starea lipsită de aminoacizi și este implicată în angiogeneza tumorii (documente non-brevet 2, 3). În plus, s-a raportat că GCN2 prezintă o expresie ridicată în anumite tumori în comparație cu țesuturile normale (document non-brevet 3).

Ca și compus care inhibă GCN2, sunt cunoscuți compușii descriși în documentele de brevet 1 - 3 și altele asemenea. Cu toate acestea, dezvoltarea specifică a acțiunii anticancer și a efectelor preventive și terapeutice asupra altor boli care sunt cauzate de inhibarea GCN2 este absentă. Documentul non-brevet 4 dezvoltă inhibitori de Raf, iar documentele de brevet 4, 5 și 6 dezvoltă derivați de pirimidină și compuși care sunt derivați de pirimidilpirolopiridinonă și având o structură de sulfonamidă pentru tratamentul cancerului și bolilor autoimune. Până în prezent, nu există niciun compus lansat ca agent terapeutic pentru cancer și alte boli bazat pe o acțiune inhibitoare a GCN2.

[Lista de documente]**[Documente de brevet]**

document de brevet 1: WO 2013/110309
document de brevet 2: WO 2014/135244
document de brevet 3: WO 2014/135245
document de brevet 4: WO 2006/082371
document de brevet 5: WO 2010/145998
document de brevet 6: CN105732614

[documente non-brevet]

document non-brevet 1: Wek și colab., Biochem. Soc. Trans. (2006), 34 (Pt1): 7-11
document non-brevet 2: Wang și colab., Neoplasia, Aug 2013, Vol. 15, nr.8, pag.989-997
document non-brevet 3: Ye și colab., The EMBO Journal (2010), 29, Nr. 12, 2082-2096
document non-brevet 4: Li și colab., ACS Med. Chim. Lett. (2015), 6, 543-547

[REZUMATUL INVENȚIEI]**[Probleme care urmează să fie rezolvate prin invenție]**

Un obiectiv al prezentei invenții este de a furniza un compus heterociclic care poate avea o acțiune inhibitoare a GCN2 și este de așteptat să fie util pentru profilaxia sau tratamentul bolilor asociate cu GCN2, inclusiv cancerul și altele asemenea, și un medicament care îl conține.

[Mijloace de rezolvare a problemelor]

Prezenții inventatori au efectuat studii intensive în încercarea de a rezolva problemele menționate mai sus și au constatat că un compus reprezentat prin următoarea formulă (I) poate avea o acțiune superioară inhibitoare a GCN2, ceea ce a dus la finalizarea prezentei invenții.

Invenția este prezentată în setul de revendicări anexat.

[Efectul invenției]

Conform prezentei invenții, este furnizat un compus heterociclic care poate avea o acțiune inhibitoare a GCN2 și este de așteptat să fie util pentru profilaxia sau tratamentul bolilor asociate cu GCN2, inclusiv cancerul și altele asemenea, și un medicament care îl conține.

(Descrierea detaliată a invenției)

Definiția fiecărui substituent utilizat în prezenta specificație este descrisă în detaliu în cele ce urmează. Dacă nu este indicat în mod special, fiecare substituent este așa cum este definit mai jos.

În prezenta specificație, exemplele de „atom de halogen” includ fluor, clor, brom și iod.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare alchil C₁₋₆” includ metil, etil, propil, izopropil, butil, izobutil, sec-butil, terț-butil, pentil, izopentil, neopentil, 1-etilpropil, hexil, izohexil, 1,1-dimetilbutil, 2,2-dimetilbutil, 3,3-dimetilbutil și 2-etilbutil.

În prezenta descriere, exemple de „grupare alchil C₁₋₆ opțional halogenată” includ o grupare alchil C₁₋₆ având opțional 1 până la 7, de preferință 1 până la 5 atomi de halogen. Exemple specifice ale acestora includ metil, clormetil, difluormetil, triclorometil, trifluormetil, etil, 2-bromoetil, 2,2,2-trifluoretil, tetrafluoretil, pentafluoretil, propil, 2,2-difluorpropil, 3,3,3-trifluorpropil, izopropil, butil, 4,4,4-trifluorbutil, izobutil, sec-butil, terț-butil, pentil, izopentil, neopentil, 5,5,5-trifluorpentil, hexil și 6,6,6-trifluorhexil.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare alchenil C₂₋₆” includ etenil, 1-propenil, 2-propenil, 2-metil-1-propenil, 1-butenil, 2-butenil, 3-butenil, 3-metil-2-butenil, 1-pentenil, 2-pentenil, 3-pentenil, 4-pentenil, 4-metil-3-pentenil, 1-hexenil, 3-hexenil și 5-hexenil.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare alchinil C₂₋₆” includ etinil, 1-propinil, 2-propinil, 1-butininil, 2-butininil, 3-butininil, 1-pentinil, 2-pentinil, 3-pentinil, 4-pentinil, 1-hexinil, 2-hexinil, 3-hexinil, 4-hexinil, 5-hexinil și 4-metil-2-pentinil.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare cicloalchil C₃₋₁₀” includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclooctil, biciclo[2.2.1]heptil, biciclo[2.2.2]octil, biciclo[3.2.1]octil și adamantil.

În prezenta descriere, exemple de „grupare cicloalchil C₃₋₁₀ opțional halogenată” includ o grupare cicloalchil C₃₋₁₀ având opțional 1 până la 7, de preferință 1 până la 5 atomi de halogen. Exemple specifice ale acestora includ ciclopropil, 2,2-difluorciclopropil, 2,3-difluorciclopropil, ciclobutil, difluorciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil și ciclooctil.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare cicloalchenil C₃₋₁₀” includ ciclopropenil, ciclobutenil, ciclopentenil, ciclohexenil, cicloheptenil și ciclooctenil.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare aril C₆₋₁₄” includ fenil, 1-naftil, 2-naftil, 1-antril, 2-antril și 9-antril.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare aralchil C₇₋₁₆” includ benzil, fenetil, naftilmetil și fenilpropil.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare alcoxi C₁₋₆” includ metoxi, etoxi, propoxi, izopropoxi, butoxi, izobutoxi, sec-butoxi, terț-butoxi, pentiloxi și hexiloxi.

În prezenta descriere, exemple de „grupare alcoxi C₁₋₆ opțional halogenată” includ o grupare alcoxi C₁₋₆ având opțional 1 până la 7, de preferință 1 până la 5 atomi de halogen. Exemple specifice ale acestora includ metoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoretoxi, propoxi, izopropoxi, butoxi, 4,4,4-trifluorbutoxi, izobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi și hexiloxi.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare cicloalchiloxi C₃₋₁₀” include ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi și ciclooctiloxi.

În prezenta specificație, exemplele de „alchiltio C₁₋₆” includ metiltio, etiltio, propiltio, izopropiltio, butiltio, sec-butiltio, terț-butiltio, pentiltio și hexiltio.

În prezenta specificație, exemple de „grupare alchiltio C₁₋₆ opțional halogenată” includ o grupare alchiltio C₁₋₆ având opțional 1 până la 7, de preferință 1 până la 5 atomi de halogen. Exemple specifice ale acestora includ metiltio, difluormetiltio, trifluormetiltio, etiltio, propiltio, izopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorbutiltio, pentiltio și hexiltio.

În prezenta specificație, exemplele de „C₁₋₆ grupare alchil-carbonil” includ acetil, propanoil, butanoil, 2-metilpropanoil, pentanoil, 3-metilbutanoil, 2-metilbutanoil, 2,2-dimetilpropanoil, hexanoil și heptanoil.

În prezenta descriere, exemple de „grupare alchil-carbonil C₁₋₆ opțional halogenată” includ o grupare alchil-carbonil C₁₋₆ având opțional 1 până la 7, de preferință 1 până la 5 atomi de halogen. Exemple specifice ale acestora includ acetil, cloracetil, trifluoracetil, tricloracetil, propanoil, butanoil, pentanoil și hexanoil.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare alcoxi-carbonil C₁₋₆” includ metoxycarbonil, etoxycarbonil, propoxycarbonil, izopropoxycarbonil, butoxycarbonil, izobutoxycarbonil, sec-butoxycarbonil, terț-butoxycarbonil, pentiloxycarbonil și hexiloxycarbonil.

5 În prezenta specificație, exemplele de „grupare aril-carbonil C₆₋₁₄” includ benzoil, 1-naftoil și 2-naftoil.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare aralchil-carbonil C₇₋₁₆” includ fenilacetil și fenilpropionil.

În prezenta descriere, exemple de „grupare heterociclicarbonil aromatică cu 5 până la 14 atomi” includ nicotinoil, izonicotinoil, tenoil și furoil.

10 În prezenta specificație, exemplele de „grupare heterociclicarbonil nearomatică cu 3 până la 14 atomi” includ morfolinilcarbonil, piperidinilcarbonil și pirolidinilcarbonil.

În prezenta descriere, exemple de „grupare mono- sau di-alchil-carbamoil C₁₋₆” includ metilcarbamoil, etilcarbamoil, dimetilcarbamoil, dietilcarbamoil și N-etil-N-metilcarbamoil.

15 În prezenta descriere, exemple de „grupare mono- sau di-aralchil-carbamoil C₇₋₁₆” includ benzilcarbamoil și fenetilcarbamoil.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare alchilsulfonil C₁₋₆” include metilsulfonil, etilsulfonil, propilsulfonil, izopropilsulfonil, butilsulfonil, secbutilsulfonil și terț-butilsulfonil.

20 În prezenta descriere, exemple de „grupare alchilsulfonil C₁₋₆ opțional halogenată” includ o grupare alchilsulfonil C₁₋₆ având opțional 1 până la 7, de preferință 1 până la 5 atomi de halogen. Exemple specifice ale acestora includ metilsulfonil, difluormetilsulfonil, trifluormetilsulfonil, etilsulfonil, propilsulfonil, izopropilsulfonil, butilsulfonil, 4,4,4-trifluorbutilsulfonil, pentilsulfonil și hexilsulfonil.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare arilsulfonil C₆₋₁₄” includ fenilsulfonil, 1-naftilsulfonil și 2-naftilsulfonil.

25 În prezenta specificație, exemplele de „substituent” includ un atom de halogen, o grupare ciano, o grupare nitro, o grupare hidrocarbură opțional substituită, o grupare heterociclică opțional substituită, o grupare acil, o grupare amino opțional substituită, o grupare carbamoil opțional substituită, o grupare tiocarbamoil opțional substituită, o grupare sulfamoil opțional substituită, o grupare hidroxi opțional substituită, o grupare sulfanil (SH) opțional substituită și o grupare silil opțional substituită.

30 În prezenta specificație, exemplele de „grupare hidrocarbură” (inclusiv „grupare hidrocarbură” a „grupării hidrocarburi opțional substituite”) includ o grupare alchil C₁₋₆, o grupare alchenil C₂₋₆, o grupare alchinil C₂₋₆, o grupare cicloalchil C₃₋₁₀, o grupare cicloalchenil C₃₋₁₀, o grupare aril C₆₋₁₄ și o grupare aralchil C₇₋₁₆.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare hidrocarbură opțional substituită” includ o grupare hidrocarbură având opțional substituent(i) selectat(i) din următoarea grupă de substituenți A.

35 **[grupa de substituent A]**

(1) un atom de halogen,

(2) o grupare nitro,

40 (3) o grupare ciano,

(4) o grupare oxo,

(5) o grupare hidroxi,

6) o grupare alcoxi C₁₋₆ opțional halogenată,

(7) o grupare ariloxi C₆₋₁₄ (de exemplu, fenoxi, naftoxi),

(8) o grupare aralchiloxi C₇₋₁₆ (de exemplu, benziloxi),

45 (9) o grupare heterocicliciloxi aromatică cu 5 până la 14 atomi (de exemplu, piridiloxi),

(10) o grupare heterocicliciloxi nearomatică cu 3 până la 14 atomi (de exemplu, morfoliniloxi, piperidiniloxi),

(11) o grupare alchil-carboniloxi C₁₋₆ (de exemplu, acetoxi, propanoiloxi),

(12) o grupare aril-carboniloxi C₆₋₁₄ (de exemplu, benzoiloxi, 1-naftoiloxi, 2-naftoiloxi),

50 (13) o grupare alcoxi-carboniloxi C₁₋₆ (de exemplu, metoxycarboniloxi, etoxycarboniloxi, propoxycarboniloxi, butoxycarboniloxi),

(14) o grupare mono- sau di-alchil-carbamoiloxi C₁₋₆ (de exemplu, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi),

(15) o grupare aril-carbamoiloxi C₆₋₁₄ (de exemplu, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi),

55 (16) o grupare heterociclicilcarboniloxi aromatică cu 5 până la 14 atomi (de exemplu, nicotinoiloxi),

(17) o grupare heterociclicilcarboniloxi nearomatică cu 3 până la 14 atomi (de exemplu, morfolinilcarboniloxi, piperidinilcarboniloxi),

(18) o grupare alchilsulfoniloxi C₁₋₆ opțional halogenată (de exemplu, metilsulfoniloxi, trifluormetilsulfoniloxi),

- (19) o grupare arilsulfoniloxi C₆₋₁₄ opțional substituită cu o grupare alchil C₁₋₆ (de exemplu, fenilsulfoniloxi, toluensulfoniloxi),
- (20) o grupare alchiltio C₁₋₆ opțional halogenată,
- (21) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 atomi,
- 5 (22) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 atomi,
- (23) o grupare formil,
- (24) o grupare carboxi,
- (25) o grupare alchil-carbonil C₁₋₆ opțional halogenată,
- (26) o grupare aril-carbonil C₆₋₁₄,
- 10 (27) o grupare heterociclicarbonil aromatică cu 5 până la 14 atomi,
- (28) o grupare heterociclicarbonil nearomatică cu 3 până la 14 atomi,
- (29) o grupare alcoxi-carbonil C₁₋₆,
- (30) o grupare ariloxicarbonil C₆₋₁₄ (de exemplu, feniloxicarbonil, 1-naftiloxicarbonil, 2-naftiloxicarbonil),
- 15 (31) o grupare aralchiloxicarbonil C₇₋₁₆ (de exemplu, benziloxicarbonil, fenetiloxicarbonil),
- (32) o grupare carbamoil,
- (33) o grupare tiocarbamoil,
- (34) o grupare mono- sau di-alchil-carbamoil C₁₋₆,
- (35) o grupare aril-carbamoil C₆₋₁₄ (de exemplu, fenilcarbamoil),
- 20 (36) o grupare heterociclicarbamoil aromatică cu 5 până la 14 atomi (de exemplu, piridilcarbamoil, tienilcarbamoil),
- (37) o grupare heterociclicarbamoil nearomatică cu 3 până la 14 atomi (de exemplu, morfolinilcarbamoil, piperidinilcarbamoil),
- (38) o grupare alchilsulfonil C₁₋₆ opțional halogenată,
- 25 (39) o grupare arilsulfonil C₆₋₁₄,
- (40) o grupare heterocicilsulfonil aromatică cu 5 până la 14 atomi (de exemplu, piridilsulfonil, tienilsulfonil),
- (41) o grupare alchilsulfinil C₁₋₆ opțional halogenată,
- (42) o grupare arilsulfinil C₆₋₁₄ (de exemplu, fenilsulfinil, 1-naftilsulfinil, 2-naftilsulfinil),
- 30 (43) o grupare heterocicilsulfinil aromatică cu 5 până la 14 atomi (de exemplu, piridilsulfinil, tienilsulfinil),
- (44) o grupare amino,
- (45) o grupare mono- sau di-alchilamino C₁₋₆ (de exemplu, metilamino, etilamino, propilamino, izopropilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, N-etil-N-metilamino),
- 35 (46) o grupare mono- sau di-arilamino C₆₋₁₄ (de exemplu, fenilamino),
- (47) o grupare heterocicilamino aromatică cu 5 până la 14 atomi (de exemplu, piridilamino),
- (48) o grupare aralchilamino C₇₋₁₆ (de exemplu, benzilamino),
- (49) o grupare formilamino,
- 40 (50) o grupare alchil-carbonilamino C₁₋₆ (de exemplu, acetilamino, propanoilamino, butanoilamino),
- (51) o grupare amino (C₁₋₆ alchil) (C₁₋₆ alchil-carbonil) (de exemplu, N-acetil-N-metilamino),
- (52) o grupare aril-carbonilamino C₆₋₁₄ (de exemplu, fenilcarbonilamino, naftilcarbonilamino),
- (53) o grupare alcoxi-carbonilamino C₁₋₆ (de exemplu, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, terț-butoxicarbonilamino),
- 45 (54) o grupare aralchiloxi-carbonilamino C₇₋₁₆ (de exemplu, benziloxicarbonilamino),
- (55) o grupare alchilsulfonilamino C₁₋₆ (de exemplu, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino),
- (56) o grupare arilsulfonilamino C₆₋₁₄ opțional substituită cu o grupare alchil C₁₋₆ (de exemplu, fenilsulfonilamino, toluensulfonilamino),
- 50 (57) o grupare alchil C₁₋₆ opțional halogenată,
- (58) o grupare alchenil C₂₋₆,
- (59) o grupare alchinil C₂₋₆,
- (60) o grupare cicloalchil C₃₋₁₀,
- (61) o grupare cicloalchenil C₃₋₁₀ și
- 55 (62) o grupare aril C₆₋₁₄.

Numărul substituenților menționați mai sus din „gruparea hidrocarbură opțional substituită” este, de exemplu, 1 până la 5, de preferință 1 până la 3. Când numărul substituenților este doi sau mai mulți, substituenții respectivi pot fi aceiași sau diferiți.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare heterociclică” (inclusiv „grupare heterociclică” a „grupării heterociclice opțional substituite”) includ (i) o grupare heterociclică aromatică, (ii) o grupare heterociclică nearomatică și (iii) o grupare heterociclică cu punte de 7 - la 10 atomi, fiecare conținând, ca atom constitutiv de inel pe lângă atomul de carbon, 1 până la 4 heteroatomi selectați dintre un azot atom,

un atom de sulf și un atom de oxigen.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare heterociclică aromatică” (inclusiv „grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri”) includ o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de preferință cu 5 până la 10 membri) care conține, ca atom care constituie inelul în afară de atomul de carbon, 1 până la 4 heteroatomi selectați dintre un atom de azot, un atom de sulf și un atom de oxigen.

Exemple preferate de „grupare heterociclică aromatică” includ grupări heterociclice aromatice monociclice cu 5 sau 6 membri, cum ar fi tienil, furil, pirolil, imidazolil, pirazolil, tiazolil, izotiazolil, oxazolil, izoxazolil, piridil, pirazinil, pirimidinil, pirazinil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, 1,2,4-tiadiazolil, 1,3,4-tiadiazolil, triazolil, tetrazolil, triazinil și alții asemenea; și grupări heterociclice aromatice policiclice fuzionate cu 8 până la 14 atomi (de preferință bi sau triciclice), cum ar fi benzotiofenil, benzofuranil, benzimidazolil, benzoxazolil, benzizoxazolil, benzotiazolil, benzisotiazolil, benzotriazolil, imidazopiridinil, tienopiridinil, furopiridinil, pirolpiridinil, pirazolopiridinil, oxazolopiridinil, tiazolopiridinil, imidazopirimidinil, tienopirimidinil, furopirimidinil, pirolpirimidinil, pirazolopirimidinil, oxazolopirimidinil, tiazolopirimidinil, pirazolotriazinil, nafto[2,3-b]tienil, fenoxatinil, indolil, izoindolil, 1H-indazolil, purinil, izochinolil, chinolil, ftalazinil, naftiridinil, chinoxalinil, chinazolinil, cinolinil, carbazolil, β -carbolinil, fenantridinil, acridinil, fenazinil, fenotiazinil, fenoxazinil și altele asemenea.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare heterociclică nearomatică” (inclusiv „grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri”) includ o grupare nearomatică cu 3 până la 14 membri (de preferință 4 până la 10 membri), grupare heterociclică aromatică care conține, ca atom de constituire a inelului, pe lângă atomul de carbon, 1 până la 4 heteroatomi selectați dintre un atom de azot, un atom de sulf și un atom de oxigen.

Exemple preferate de „grupare heterociclică nearomatică” includ grupări heterociclice nearomatice monociclice cu 3 până la 8 atomi, cum ar fi aziridinil, oxiranil, tiiranil, azetidil, oxetanil, tietanil, tetrahidrotienil, tetrahidrofuranil, pirolinil, pirolidinil, imidazolinil, imidazolidinil, oxazolinil, oxazolidinil, pirazolinil, pirazolidinil, tiazolinil, tiazolidinil, tetrahidroizotiazolil, tetrahidrooxazolil, tetrahidroizooxazolil, piperidinil, piperazinil, tetrahidropiridinil, dihidropiridinil, dihidrotiopiranil, tetrahidropirimidinil, tetrahidropiridazinil, dihidropiranil, tetrahidropiranil, tetrahidrotiopiranil, morfolinil, tiomorfolinil, azepanil, diazepanil, azepinil, oxepanil, azocanil, diazocanil și altele asemenea; grupări heterociclice nearomatice policiclice condensate cu 9 până la 14 atomi (de preferință bi sau triciclice), cum ar fi dihidrobenzofuranil, dihidrobenzimidazolil, dihidrobenzoxazolil, dihidrobenzotiazolil, dihidrobenzotiazolil, dihidronafto[2,3-b]tienil, tetrahidroizochinolil, tetrahidrochinolil, 4H-chinolizininil, indolinil, izoindolinil, tetrahidrotieno[2,3-c]piridinil, tetrahidrobenzazepinil, tetrahidrochinoxalinil, tetrahidrofenantridinil, hexahidrofenotiazinil, hexahidrofenoxazinil, tetrahidroftalazinil, tetrahidronaftiridinil, tetrahidrochinazolinil, tetrahidrocinolinil, tetrahidrocarbazolil, tetrahidro- β -carbolinil, tetrahidroacridinil, tetrahidrofenazinil, tetrahidrotioxantenil, octahidroizoquinolil și altele asemenea.

În prezenta specificație, exemplele preferate de „grupare heterociclică cu punte cu 7 până la 10 membri” includ chinuclidinil și 7-azabicyclo[2.2.1]heptanil.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare heterociclică care conține azot” includ o „grupare heterociclică” care conține cel puțin un atom de azot ca atom constitutiv de inel.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare heterociclică opțional substituită” includ o grupare heterociclică având opțional substituent(i) selectat(i) din grupul de substituent A menționat mai sus.

Numărul de substituenți din „gruparea heterociclică opțional substituită” este, de exemplu, de la 1 la 3. Când numărul de substituenți este doi sau mai mulți, substituenții respectivi pot fi aceiași sau diferiți.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare acil” includ o grupare formil, o grupare carboxi, o grupare carbamoil, o grupare tiocarbamoil, o grupare sulfino, o grupare sulfo, o grupare sulfamoil și o grupare fosfono, fiecare având opțional „1 sau 2 substituenți selectați dintre o grupare alchil C₁₋₆, o grupare alchenil C₂₋₆, o grupare cicloalchil C₃₋₁₀, o grupare cicloalchenil C₃₋₁₀, o grupare aril C₆₋₁₄, o grupare aralchil C₇₋₁₆, o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri și o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri, fiecare dintre acestea având opțional 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen, o grupare alcoxi C₁₋₆ opțional halogenată, o grupare hidroxi, o grupare nitro, o grupare ciano, o grupare amino și o grupare carbamoil”.

Exemplele de „grupare acil” includ, de asemenea, o grupare hidrocarbură-sulfonil, o grupare heterocicilsulfonil, o grupare hidrocarbură-sulfonil și o grupare heterocicilsulfonil.

Aici, gruparea hidrocarbură-sulfonil înseamnă o grupare sulfonil legată de o grupare hidrocarbură, gruparea heterocicilsulfonil înseamnă o grupare sulfonil legată de o grupare heterociclică, gruparea hidrocarbură-sulfonil înseamnă o grupare sulfonil legată de o grupare hidrocarbură, iar gruparea heterocicilsulfonil înseamnă o grupare heterociclică. grupare sulfonil legată.

Exemplele preferate de „grupare acil” includ o grupare formil, o grupare carboxi, o grupare alchil-carbonil C₁₋₆, o grupare alchenil-carbonil C₂₋₆ (de exemplu, crotonoil), o grupare cicloalchilcarbonil C₃₋₁₀ (de exemplu, ciclobutancarbonil, ciclopentancarbonil, ciclohexancarbonil, cicloheptancarbonil), o grupare cicloalchenil-carbonil C₃₋₁₀ (de exemplu, 2-ciclohexencarbonil), o grupare aril-carbonil C₆₋₁₄, o grupare aralchil-carbonil C₇₋₁₆, o grupare heterocicilcarbonil aromatică cu 5 până la 14 membri, o grupare heterocicilcarbonil nearomatică cu 3 până la 14 atomi, o grupare alcoxi-carbonil C₁₋₆, o grupare ariloxycarbonil C₆₋₁₄ (de exemplu, feniloxycarbonil, naftiloxycarbonil), o grupare aralchiloxycarbonil C₇₋₁₆, o grupare aralchiloxycarbonil (de exemplu, benziloxycarbonil, fenetiloxycarbonil), o grupare carbamoil, o grupare mono- sau di-alchil-carbamoil C₁₋₆, o grupare mono- sau di-alchenil-carbamoil C₂₋₆ (de exemplu, dialilcarbamoil), o grupare mono- sau di- cicloalchil-carbamoil C₃₋₁₀ (de exemplu, ciclopropilcarbamoil), o grupare mono- sau di- aril-carbamoil C₆₋₁₄ (de exemplu, fenilcarbamoil), o grupare mono- sau di- aralchil-carbamoil C₇₋₁₆, o grupare heterocicilcarbamoil aromatică cu 5 până la 14 atomi (de exemplu, piridilcarbamoil), o grupare tiocarbamoil, o grupare mono- sau di- alchil-tiocarbamoil C₁₋₆ (de exemplu, metiltiocarbamoil, N-etil-N-metiltiocarbamoil), o grupare mono- sau di- alchenil-tiocarbamoil C₂₋₆ (de exemplu, dialiltiocarbamoil), o grupare mono- sau di- cicloalchil-tiocarbamoil C₃₋₁₀ (de exemplu, ciclopropiltiocarbamoil, ciclohexiltiocarbamoil), o grupare mono- sau di- aril-tiocarbamoil C₆₋₁₄ (de exemplu, feniltiocarbamoil), o grupare mono- sau di- aralchil-tiocarbamoil C₇₋₁₆ (de exemplu, benziltiocarbamoil, feniltiocarbamoil), o grupare heterociciltiocarbamoil aromatică cu 5 până la 14 atomi (de exemplu, piridiltiocarbamoil), o grupare sulfino, o grupare alchilsulfonil C₁₋₆ (de exemplu, metilsulfonil, etilsulfonil), o grupare sulfo, o grupare alchilsulfonil C₁₋₆, o grupare arilsulfonil C₆₋₁₄, o grupare fosfono și o grupare mono- sau di- alchilfosfon C₁₋₆ (de exemplu, dimetilfosfono, dietilfosfono, diizopropilfosfono, dibutilfosfono).

În prezenta specificație, exemplele de „grupare amino opțional substituită” includ o grupare amino având opțional „1 sau 2 substituenți selectați dintr-o grupare alchil C₁₋₆, o grupare alchenil C₂₋₆, o grupare cicloalchil C₃₋₁₀, o grupare aril C₆₋₁₄, o grupare aralchil C₇₋₁₆, o grupare alchil-carbonil C₁₋₆, o grupare aril-carbonil C₆₋₁₄, o grupare aralchil-carbonil C₇₋₁₆, o grupare heterocicilcarbonil aromatică cu 5 până la 14 membri, o grupare heterocicilcarbonil nearomatică cu 3 până la 14 atomi, o grupare alcoxi-carbonil C₁₋₆, o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 atomi, o grupare carbamoil, o grupare mono- sau di-alchil-carbamoil C₁₋₆, o grupare mono- sau di- aralchil-carbamoil C₇₋₁₆, o grupare alchilsulfonil C₁₋₆ și o grupare arilsulfonil C₆₋₁₄, fiecare dintre acestea având opțional 1 până la 3 substituenți selectați din grupul substituent A”.

Exemplele preferate de grupare amino opțional substituită includ o grupare amino, o grupare mono- sau di- alchil C₁₋₆ opțional halogenată), o grupare amino (de exemplu, metilamino, trifluormetilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino, dibutilamino), o grupare mono- sau di- alchenilamino C₂₋₆ (de exemplu, dialilamino), o grupare mono- sau di- cicloalchilamino C₃₋₁₀ (de exemplu, ciclopropilamino, ciclohexilamino), o grupare mono- sau di- arilamino C₆₋₁₄ (de exemplu, fenilamino), o grupare mono- sau di- aralchilamino C₇₋₁₆ (de exemplu, benzilamino, dibenzilamino), o grupare mono sau di-(alchil C₁₋₆ opțional halogenată)-carbonilamino (de exemplu, acetilamino, propionilamino), grupare mono- sau di- aril-carbonilamino C₆₋₁₄ (de exemplu, benzoilamino), o grupare mono- sau di- aralchil-carbonilamino C₇₋₁₆ (de exemplu, benzilcarbonilamino), o grupare mono- sau di- heterocicilcarbonilamino aromatică cu 5 până la 14 atomi (de exemplu, nicotinoilamino, izonicotinoilamino), o grupare mono- sau di-heterocicil nearomatică cu 3 până la 14 atomi (de exemplu, piperidinilcarbonilamino), o grupare mono- sau di- alcoxi-carbonilamino C₁₋₆ (de exemplu, tert-butoxicarbonilamino), o grupare heterocicilamino aromatică cu 5 până la 14 atomi (de exemplu, piridilamino), o grupare carbamoilamino, o grupare (mono- sau di- alchil-carbamoil C₁₋₆) amino (de exemplu, metilcarbamoilamino), o grupare (mono- sau di- aralchil-carbamoil C₇₋₁₆) amino (de exemplu, benzilcarbamoilamino), o grupare alchilsulfonilamino C₁₋₆ (de exemplu, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino), o grupare arilsulfonilamino C₆₋₁₄ (de exemplu, fenilsulfonilamino), o grupare (alchil C₁₋₆) (alchil-carbonil C₁₋₆), o grupare amino (de exemplu, N-acetil-N-metilamino) și o grupare (alchil C₁₋₆) (aril-carbonil C₆₋₁₄) o grupare amino (de exemplu, N-benzoil-N-metilamino).

În prezenta specificație, exemplele de „grupare carbamoil substituită opțional” includ o grupare carbamoil având opțional „1 sau 2 substituenți selectați dintre o grupare alchil C₁₋₆, o grupare alchenil C₂₋₆, o grupare cicloalchil C₃₋₁₀, o grupare aril C₆₋₁₄, o grupare aralchil C₇₋₁₆, o grupare alchil-carbonil C₁₋₆, o

grupare aril-carbonil C₆₋₁₄, o grupare aralchil-carbonil C₇₋₁₆, o grupare heterociclicarbonil aromatică cu 5 până la 14 membri, o grupare heterociclicarbonil nearomatică cu 3 până la 14 atomi, o grupare alcoxi-carbonil C₁₋₆, o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 atomi, o grupare carbamoil, o grupare mono- sau di- alchil-carbamoil C₁₋₆ și o grupare mono- sau di- aralchil-carbamoil C₇₋₁₆, fiecare dintre acestea

5 având opțional 1 până la 3 substituenți selectați din grupul substituent A".

Exemplele preferate de grupare carbamoil opțional substituită includ o grupare carbamoil, o grupare mono- sau di- alchil-carbamoil C₁₋₆, o grupare mono- sau di- alchenil-carbamoil C₂₋₆ (de exemplu, dialilcarbamoil), o grupare mono- sau di- cicloalchil-carbamoil C₃₋₁₀ (de exemplu, ciclopropilcarbamoil, ciclohexilcarbamoil), o grupare mono- sau di- aril-carbamoil C₆₋₁₄ (de exemplu, fenilcarbamoil), o grupare

10 mono- sau di- aralchil-carbamoil C₇₋₁₆, o grupare mono- sau di- alchil-carbonil-carbamoil C₁₋₆ (de exemplu, acetilcarbamoil, propionilcarbamoil), o grupare mono- sau di-aril-carbonil-carbamoil C₆₋₁₄ (de exemplu, benzoilcarbamoil) și o grupare heterociclicarbamoil aromatică cu 5 până la 14 atomi (de exemplu, piridilcarbamoil).

În prezenta specificație, exemplele de „grupare tiocarbamoil opțional substituită” includ o grupare tiocarbamoil având opțional „1 sau 2 substituenți selectați dintre o grupare alchil C₁₋₆, o grupare alchenil C₂₋₆, o grupare cicloalchil C₃₋₁₀, o grupare aril C₆₋₁₄, o grupare aralchil C₇₋₁₆, o grupare alchil-carbonil C₁₋₆, o grupare aril-carbonil C₆₋₁₄, o grupare aralchil-carbonil C₇₋₁₆, o grupare heterociclicarbonil aromatică cu 5 până la 14 membri, o grupare heterociclicarbonil nearomatică cu 3 până la 14 atomi, o grupare alcoxi-

20 carbonil C₁₋₆, o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 atomi, o grupare carbamoil, o grupare mono- sau di- alchil-carbamoil C₁₋₆ și o grupare mono- sau di- aralchil-carbamoil C₇₋₁₆, fiecare dintre acestea având opțional 1 până la 3 substituenți selectați din grupul substituent A".

Exemplele preferate de grupare tiocarbamoil opțional substituită includ o grupare tiocarbamoil, o grupare mono- sau di- alchil-tiocarbamoil C₁₋₆ (de exemplu, metiltiocarbamoil, etiltiocarbamoil, dimetiltiocarbamoil, dietiltiocarbamoil, N-etil-N-metiltiocarbamoil), o grupare mono- sau di- alchenil-

25 tiocarbamoil C₂₋₆ (de exemplu, dialiltiocarbamoil), o grupare mono- sau di- cicloalchil-tiocarbamoil C₃₋₁₀ (de exemplu, ciclopropiltiocarbamoil, ciclohexiltiocarbamoil), o grupare mono- sau di-aril-tiocarbamoil C₆₋₁₄ (de exemplu, feniltiocarbamoil), o grupare mono- sau di- aralchil-tiocarbamoil C₇₋₁₆ (de exemplu, benziltiocarbamoil, fenetiltiocarbamoil), o grupare mono- sau di- alchil-carbonil-tiocarbamoil C₁₋₆ (de exemplu, acetiltiocarbamoil, propioniltiocarbamoil), o grupare mono- sau di- aril-carbonil-tiocarbamoil C₆₋₁₄ (de exemplu, benzoiltiocarbamoil) și o grupare heterociclictiocarbamoil aromatică cu 5 până la 14 atomi (de exemplu, piridiltiocarbamoil).

În prezenta specificație, exemplele de „grupare sulfamoil opțional substituită” includ o grupare sulfamoil având opțional „1 sau 2 substituenți selectați dintre o grupare alchil C₁₋₆, o grupare alchenil C₂₋₆, o grupare cicloalchil C₃₋₁₀, o grupare aril C₆₋₁₄, o grupare aralchil C₇₋₁₆, o grupare alchil-carbonil C₁₋₆, o grupare aril-carbonil C₆₋₁₄, o grupare aralchil-carbonil C₇₋₁₆, o grupare heterociclicarbonil aromatică cu 5 până la 14 membri, o grupare heterociclicarbonil nearomatică cu 3 până la 14 atomi, o grupare alcoxi-

35 carbonil C₁₋₆, o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 atomi, o grupare carbamoil, o grupare mono- sau di- alchil-carbamoil C₁₋₆ și o grupare mono- sau di- aralchil-carbamoil C₇₋₁₆, fiecare dintre acestea având opțional 1 până la 3 substituenți selectați din grupul substituent A".

Exemplele preferate de grupare sulfamoil opțional substituită includ o grupare sulfamoil, o grupare mono- sau di- alchil-sulfamoil C₁₋₆ (de exemplu, metilsulfamoil, etilsulfamoil, dimetilsulfamoil, dietilsulfamoil, N-etil-N-metilsulfamoil), o grupare mono- sau di- alchenil-sulfamoil C₂₋₆ (de exemplu, dialilsulfamoil), o grupare mono- sau di- cicloalchil-sulfamoil C₃₋₁₀ (de exemplu, ciclopropilsulfamoil, ciclohexilsulfamoil), o grupare mono- sau di-C₆₋₁₄ grupare aril-sulfamoil (de exemplu, fenilsulfamoil), un

45 mono- sau di- aralchil-sulfamoil C₇₋₁₆ (de exemplu, benzilsulfamoil, fenetilsulfamoil), o grupare mono- sau di- alchil-carbonil-sulfamoil C₁₋₆ (de exemplu, acetilsulfamoil, propionilsulfamoil), o grupare mono- sau di- aril-carbonil-sulfamoil C₆₋₁₄ (de exemplu, benzoilsulfamoil) și o grupare heterociclilsulfamoil aromatică cu 5 până la 14 atomi (de exemplu, piridilsulfamoil).

În prezenta specificație, exemplele de „grupare hidroxi opțional substituită” includ o grupare hidroxil având opțional „un substituent selectat dintre o grupare alchil C₁₋₆, o grupare alchenil C₂₋₆, o grupare cicloalchil C₃₋₁₀, o grupare aril C₆₋₁₄, o grupare aralchil C₇₋₁₆, o grupare alchil-carbonil C₁₋₆, o grupare aril-carbonil C₆₋₁₄, o grupare aralchil-carbonil C₇₋₁₆, o grupare heterociclicarbonil aromatică cu 5 până la 14 membri, o grupare heterociclicarbonil nearomatică cu 3 până la 14 atomi, o grupare alcoxi-

55 carbonil C₁₋₆, o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 atomi, o grupare carbamoil, o grupare mono- sau di- alchil-carbamoil C₁₋₆, o grupare mono- sau di- aralchil-carbamoil C₇₋₁₆, o grupare alchilsulfonil C₁₋₆ și o grupare arilsulfonil C₆₋₁₄, fiecare dintre acestea având opțional 1 până la 3 substituenți selectați din grupul substituent A". Exemple preferate de grupare hidroxi opțional substituită includ o grupare hidroxi, o grupare alcoxi C₁₋₆, o grupare alcheniloxi C₂₋₆ (de exemplu, aliloxi, 2-buteniloxi, 2-penteniloxi, 3-hexeniloxi), o grupare cicloalchiloxi C₃₋₁₀ (de exemplu, ciclohexiloxi), o grupare ariloxi C₆₋₁₄ (de exemplu,

fenoxi, naftiloxi), o grupare aralchiloxi C₇₋₁₆ (de exemplu, benziloxi, fenetiloxi), un C₁₋₆ grupare alchil-carboniloxi (de exemplu, acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, izobutiriloxi, pivaloiloxi), o grupare aril-carboniloxi C₆₋₁₄ (de exemplu, benzoiloxi), o grupare aralchil-carboniloxi C₇₋₁₆ (de exemplu, benzilcarboniloxi), o grupare heterociclicarboniloxi aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, nicotinoiloxi), o grupare heterociclicarboniloxi nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, piperidinilcarboniloxi), o grupare alcoxi-carboniloxi C₁₋₆ (de exemplu, terț-butoxicarboniloxi), o grupare heterociciloxi aromatică cu 5 până la 14 atomi (de exemplu, piridiloxi), o grupare carbamoiloxi, o grupare alchil-carbamoiloxi C₁₋₆ (de exemplu, metilcarbamoiloxi), o grupare aralchil-carbamoiloxi C₇₋₁₆ (de exemplu, benzilcarbamoiloxi), o grupare alchilsulfoniloxi C₁₋₆ de exemplu, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi) și o grupare arilsulfoniloxi C₆₋₁₄ (de exemplu, fenilsulfoniloxi).

În prezenta specificație, exemplele de „grupare sulfanil opțional substituită” includ o grupare sulfanil având opțional „un substituent selectat dintr-o grupare alchil C₁₋₆, o grupare alchenil C₂₋₆, o grupare cicloalchil C₃₋₁₀, o grupare aril C₆₋₁₄, o grupare aralchil C₇₋₁₆, o grupare alchil-carbonil C₁₋₆, o grupare aril-carbonil C₆₋₁₄ și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 atomi, fiecare dintre acestea având opțional 1 până la 3 substituenți selectați dintre grupul de substituent A” și o grupare sulfanil halogenată.

Exemplele preferate de grupare sulfanil opțional substituită includ o grupare sulfanil (-SH), o grupare alchiltio C₁₋₆, o grupare alcheniltio C₂₋₆ (de exemplu, aliltio, 2-buteniltio, 2-penteniltio, 3-hexeniltio), o grupare cicloalchiltio C₃₋₁₀ (de exemplu, ciclohexiltio), o grupare ariltio C₆₋₁₄ (de exemplu, feniltio, naftiltio), o grupare aralchiltio C₇₋₁₆ (de exemplu, benziltio, fenetiltio), o grupare alchil-carboniltio C₁₋₆ (de exemplu, acetiltio, propioniltio, butiriltio, izobutiriltio, pivaloiltio), o grupare aril-carboniltio C₆₋₁₄ (de exemplu, benzoiltio), o grupare heterociciltio aromatică cu 5 până la 14 atomi (de exemplu, piridiltio) și o grupare tio halogenată (de exemplu, pentafluorotio).

În prezenta specificație, exemplele de „grupare silil opțional substituită” includ o grupare silil având opțional „1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare alchil C₁₋₆, o grupare alchenil C₂₋₆, o grupare cicloalchil C₃₋₁₀, o grupare aril C₆₋₁₄ și o grupare aralchil C₇₋₁₆, fiecare dintre acestea având opțional 1 până la 3 substituenți selectați din grupul substituent A”.

Exemplele preferate de grupare silil opțional substituită includ o grupare tri-alchilsilil C₁₋₆ (de exemplu, trimetilsilil, terț-butil(dimetil)silil).

În prezenta descriere, exemplele de „hidrocarbociclu” includ un hidrocarbociclu aromatic C₆₋₁₄, cicloalcan C₃₋₁₀ și cicloalchenă C₃₋₁₀.

În prezenta specificație, exemplele de „hidrocarbociclu C₆₋₁₄ aromatic” includ benzenul și naftalina.

În prezenta specificație, exemplele de „cicloalcan C₃₋₁₀” includ ciclopropan, ciclobutan, ciclopentan, ciclohexan, cicloheptan și ciclooctan.

În prezenta specificație, exemplele de „cicloalchenă C₃₋₁₀” includ ciclopropenă, ciclobutenă, ciclopentenă, ciclohexenă, cicloheptenă și ciclooctenă.

În prezenta specificație, exemplele de „heterociclu” includ un heterociclu aromatic și un heterociclu nearomatic, fiecare conținând, ca atom constitutiv de inel pe lângă atomul de carbon, 1 până la 4 heteroatomi selectați dintre un atom de azot, un atom de sulf și un atom de oxigen.

În prezenta specificație, exemplele de „heterociclu aromatic” includ un heterociclu aromatic cu 5 până la 14 membri (de preferință cu 5 până la 10 membri) care conține, ca atom constitutiv de inel pe lângă atomul de carbon, 1 până la 4 heteroatomi selectați dintre un atom de azot, un atom de sulf și un atom de oxigen. Exemplele preferate de „heterociclu aromatic” includ heterocicli aromatici monociclici cu 5 sau 6 membri, cum ar fi tiofen, furan, pirol, imidazol, pirazol, tiazol, izotiazol, oxazol, izoxazol, piridină, pirazină, pirimidină, 1, 2, pirimidină, 4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, triazol, tetrazol, triazină și altele asemenea; și heterocicli aromatici policiclici fuzionați cu 8 până la 14 atomi (de preferință bi sau triciclici), cum ar fi benzotiofen, benzofuran, benzimidazol, benzoxazol, benzizoxazol, benzotiazol, benzizotiazol, benzotriazol, imidazopiridină, tienopiridină, fuopiridină, piropiridină, pirazolopiridină, oxazolopiridină, tiazolopiridină, imidazopirazină, imidazopirimidină, tienopirimidină, fuopirimidină, piropirimidină, pirazolopirimidină, oxazolopirimidină, tiazolopirimidină, pirazolopirimidină, pirazolotriazină, nafto[2,3-b]tiofen, fenoxatiin, indol, izoindol, 1H-indazol, purină, izochinolină, chinolină, ftalazină, naftiridină, chinoxalină, chinazolină, cinolină, carbazol, β-carbolină, fenantridină, acridină, fenazină, fenotiazină, fenoxatiină și altele asemenea.

În prezenta specificație, exemplele de „heterociclu nearomatic” includ un heterociclu nearomatic cu 3 până la 14 membri (de preferință 4 până la 10 membri) care conține, ca atom constitutiv de inel, pe lângă atomul de carbon, 1 până la 4 heteroatomi selectați dintre un atom de azot, un atom de sulf și un atom de oxigen. Exemplele preferate de „heterociclu nearomatic” includ heterocicli monociclici nearomatici cu 3 până la 8 membri, cum ar fi aziridină, oxiran, tiiran, azetidină, oxetan, tietan, tetrahidrotiofen, tetrahidrofuran, pirolină, pirolidină, imidazolină, imidazolidină, oxazolină, oxazolidină, pirazolină,

pirazolidină, tiazolină, tiazolidină, tetrahydroizotiazol, tetrahydrooxazol, tetrahydroizoxazol, piperidină, piperazină, tetrahidropiridină, dihidropiridină, dihidrotiopiran, tetrahidropirimidină, tetrahidropiridazină, dihidropiran, tetrahidropiran, tetrahidrotiopiran, morfolină, azepan, diazepan, azepină, azocan, diazocan, oxepan și altele asemenea; și

- 5 heterocicli policiclici nearomatici fuzionați cu 9-14 atomi (de preferință bi sau triciclici), cum ar fi dihidrobenzofuran, dihidrobenzimidazol, dihidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, dihidrobenzizotiazol, dihidronafto[2,3-b]tiofen, tetrahydroizochinolină, tetrahydrochinolină, 4H-chinolină, indolină, izoindolină, tetrahidrotieno[2,3-c]piridină, tetrahydrobenzazepină, tetrahydrochinoxalină, tetrahydrofenantridină, hexahydrofenotiazină, hexahydrofenoxazină, tetrahydroftalazină, tetrahidronaftiridină, tetrahydrochinazolină, tetrahydrocinolină, tetrahydrocarbazol, tetrahydro-β-carbolină, tetrahydroacridină, tetrahydrofenazină, tetrahidrotioxantenă, octahydroizochinolină și altele asemenea.

În prezenta specificație, exemplele de „heterociclu care conține azot” includ un „heterociclu” care conține cel puțin un atom de azot ca atom constitutiv de inel.

- 15 În prezenta specificație, exemplele de „ciclu aromatic cu 6 atomi” al „ciclului aromatic cu 6 atomi substituit opțional” includ „ciclul benzenic” și „heterociclul aromatic” menționat mai sus având 6 membri și, ca substituent al acestuia, poate fi menționat „substituentul” menționat mai sus.

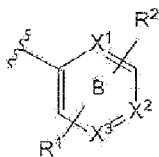
În prezenta specificație, exemplele de „ciclu cu 5 până la 7 atomi” ale „ciclului cu 5 până la 7 membri substituit opțional” includ „ciclul de hidrocarbură” și „heterociclul” menționate mai sus având 5 până la 7 membri, și ca substituent al acestuia, poate fi menționat „substituentul” menționat mai sus.

- 20 În prezenta specificație, exemplele de „ciclu aromatic cu 6 membri care conține azot” al „ciclului aromatic cu 6 membri care conține azot suplimentar opțional substituit” includ „heterociclul aromatic” menționat mai sus care conține cel puțin un atom de azot ca atom constitutiv al inelului și având 6 membri, și ca substituent al acestuia, poate fi menționat „substituentul” menționat mai sus.

- 25 În prezenta specificație, exemplele de „ciclu” al „ciclului substituit opțional” includ „ciclul de hidrocarbură” și „heterociclul” menționate mai sus, iar ca substituent al acestora, poate fi menționat „substituentul” menționat mai sus.

Definiția fiecărui simbol din formula (I) este descrisă în detaliu în cele ce urmează.

Inelul A din formula (I) este:



- 30 în care inelul B este opțional substituit suplimentar cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen și (2) o grupare alchil C₁₋₆ opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi, unde reziduurile X¹ la X³, și R¹ și R² sunt așa cum sunt definite în revendicarea 1.

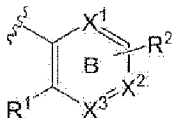
Combinăția lui X¹, X² și X³ (X¹, X², X³) este (atom de carbon, atom de carbon, atom de carbon) sau (atom de carbon, atom de carbon, atom de azot).

- 35 Inelul B este opțional substituit suplimentar, la poziția(pozițiile) substituibilă(e), cu 1 - 3 (preferabil 1 - 2, mai preferabil 1) substituenți, care sunt selectați dintre (1) un atom de halogen (de exemplu, un atom de clor) sau (2) o grupare alchil C₁₋₆ (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi. Când sunt prezenți mai mulți substituenți, fiecare substituent poate fi același sau diferit.

- 40 R¹ este (1) un atom de clor, un atom de brom, (2) metil, trifluormetil, sau (3) o grupare hidroxi substituită cu metil sau trifluormetil.

R² este (1) un atom de halogen (de exemplu, atom de clor, atom de brom), (2) o grupare alchil C₁₋₆ (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor) și o grupare hidroxi, sau (3) o grupare alcoxi C₁₋₆ (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor).

- 45 Într-o variantă de realizare a prezentei invenții, inelul A are, de preferință, formula:



în care fiecare simbol este așa cum este definit mai sus.

X⁶ este un atom de hidrogen, un atom de fluor sau un atom de clor

X⁷ este un atom de fluor sau un atom de clor

- 50 Combinăția lui X⁸ și X⁹ (X⁸, X⁹) este (atom de carbon, atom de azot), (atom de azot, atom de carbon) sau (atom de azot, atom de azot).

Inelul E este opțional substituit suplimentar, la poziția (pozițiile) substituibilă(e), cu 1 - 3 (de preferință 1 - 2, mai preferabil 1) grupări alchil C₁₋₆. Substituenții opționali ai lui X¹⁰ sunt selectați dintre (1) o grupare alchil C₁₋₆ (de exemplu, izopropil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi, (2) o grupare cicloalchil C₃₋₁₀ (de exemplu, ciclopropil, ciclohexil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi, sau (3) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 atomi (de exemplu, tetrahidrofuranil). Când sunt prezenți mai mulți substituenți, fiecare substituent poate fi același sau diferit.

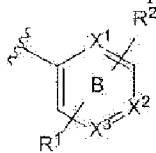
X¹⁰ este o grupare amino substituită opțional cu 1 - 2 substituenți selectați dintre (1) o grupare alchil C₁₋₆ (de exemplu, izopropil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi, (2) o grupare cicloalchil C₃₋₁₀ (de exemplu, ciclopropil, ciclohexil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi, și (3) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 atomi (de exemplu, tetrahidrofuranil).

Într-o variantă de realizare a prezentei invenții, inelul E este un inel aromatic cu 6 atomi care conține azot substituit opțional, așa cum este prezentat în formula (I), X⁸ este un atom de carbon, X⁹ este un atom de azot și X¹⁰ este o grupare amino opțional substituită, care are un substituent așa cum s-a indicat mai sus. Un astfel de compus este superior în activitatea inhibitoare a GCN2 și este preferabil în mod deosebit din aspectele farmacocineticii și toxicității.

Exemplele preferate de compus (I) includ următorii compuși.

[Compusul D]

Compusul (I) în care inelul A este (1) formula:



în care combinația lui X¹, X² și X³ (X¹, X², X³) este (atom de carbon, atom de carbon, atom de carbon) sau (atom de carbon, atom de carbon, atom de azot);

R¹ este (1) un atom de clor, un atom de brom, (2) metil, trifluormetil sau (3) o grupare hidroxi substituită cu metil sau trifluormetil;

R² este (1) un atom de halogen (de exemplu, atom de clor, atom de brom), (2) o grupare alchil C₁₋₆ (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor) și o grupare hidroxi sau (3) o grupare alcoxi C₁₋₆ (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor);

Inelul B este opțional substituit suplimentar cu 1 - 3 (de preferință 1 - 2, mai preferabil 1) substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen (de exemplu, un atom de clor) și (2) o grupare alchil C₁₋₆ (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi,

X⁶ este un atom de hidrogen, un atom de fluor sau un atom de clor;

X⁷ este un atom de fluor sau un atom de clor;

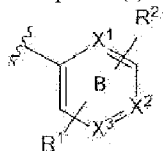
combinația lui X⁸ și X⁹ (X⁸, X⁹) este (atom de carbon, atom de azot), (atom de azot, atom de carbon) sau (atom de azot, atom de azot);

inelul E este opțional substituit suplimentar cu 1 - 3 (de preferință 1 - 2, mai preferabil 1) grupări alchil C₁₋₆ (de exemplu, metil); și

X¹⁰ este o grupare amino substituită opțional cu 1 - 2 substituenți selectați dintre (1) o grupare alchil C₁₋₆ (de exemplu, izopropil), (2) o grupare cicloalchil C₃₋₁₀ (de exemplu, ciclopropil) și (3) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 atomi (de exemplu, tetrahidrofuranil).

[Compusul D-1]

Compusul (I) în care inelul A are formula:



în care combinația lui X¹, X² și X³ (X¹, X², X³) este (atom de carbon, atom de carbon, atom de carbon) sau (atom de carbon, atom de carbon, atom de azot);

R¹ este (1) un atom de clor, un atom de brom, (2) metil, trifluormetil sau (3) o grupare hidroxi substituită cu metil sau trifluormetil;

R² este (1) un atom de halogen (de exemplu, atom de clor, atom de brom), (2) o grupare alchil C₁₋₆ (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor) și o grupare hidroxi sau (3) o grupare alcoxi C₁₋₆ (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor);

Inelul B este opțional substituit suplimentar cu 1 - 3 (de preferință 1 - 2, mai preferabil 1) substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen (de exemplu, un atom de clor) și (2) o grupare alchil C₁₋₆ (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi;

X⁶ este un atom de hidrogen, un atom de fluor sau un atom de clor;

5 X⁷ este un atom de fluor sau un atom de clor;

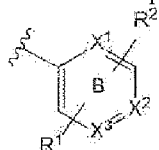
combinația lui X⁸ și X⁹ (X⁸, X⁹) este (atom de carbon, atom de azot), (atom de azot, atom de carbon) sau (atom de azot, atom de azot);

inelul E este opțional substituit suplimentar cu 1 - 3 (de preferință 1 - 2, mai preferabil 1) grupări alchil C₁₋₆ (de exemplu, metil); și

10 X¹⁰ este o grupare amino substituită opțional cu 1 - 2 substituenți selectați dintre (1) o grupare alchil C₁₋₆ (de exemplu, izopropil), (2) o grupare cicloalchil C₃₋₁₀ (de exemplu, ciclopropil) și (3) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 atomi (de exemplu, tetrahidrofuranil);

[Compusul D-3]

Compusul (I) în care inelul A este (1) formula:



15 în care combinația lui X¹, X² și X³ (X¹, X², X³) este (atom de carbon, atom de carbon, atom de carbon) sau (atom de carbon, atom de carbon, atom de azot);

R¹ este (1) un atom de clor, (2) metil, trifluormetil sau (3) o grupare hidroxi substituită cu metil sau trifluormetil;

20 R² este (1) un atom de halogen (de exemplu, un atom de clor), (2) o grupare alchil C₁₋₆ (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor) și o grupare hidroxi sau (3) o grupare alcoxi C₁₋₆ (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor);

25 Inelul B este opțional substituit suplimentar cu 1 - 3 (de preferință 1 - 2, mai preferabil 1) substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen (de exemplu, un atom de clor) și (2) o grupare alchil C₁₋₆ (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi,

X⁶ este un atom de hidrogen, un atom de fluor sau un atom de clor;

X⁷ este un atom de fluor sau un atom de clor;

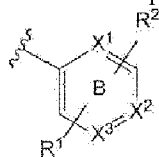
30 combinația lui X⁸ și X⁹ (X⁸, X⁹) este (atom de carbon, atom de azot), (atom de azot, atom de carbon) sau (atom de azot, atom de azot);

inelul E este opțional substituit suplimentar cu 1 - 3 (de preferință 1 - 2, mai preferabil 1) grupări alchil C₁₋₆ (de exemplu, metil); și

35 X¹⁰ este o grupare amino substituită opțional cu 1 - 2 substituenți selectați dintre (1) o grupare alchil C₁₋₆ (de exemplu, izopropil), (2) o grupare cicloalchil C₃₋₁₀ (de exemplu, ciclopropil) și (3) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 atomi (de exemplu, tetrahidrofuranil).

[Compusul D-5]

Compusul (I) în care inelul A are formula:



40 în care combinația lui X¹, X² și X³ (X¹, X², X³) este (atom de carbon, atom de carbon, atom de carbon) sau (atom de carbon, atom de carbon, atom de azot);

R¹ este (1) un atom de clor, (2) metil, trifluormetil sau (3) o grupare hidroxi substituită cu metil sau trifluormetil;

45 R² este (1) un atom de halogen (de exemplu, un atom de clor), (2) o grupare alchil C₁₋₆ (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor) și o grupare hidroxi sau (3) o grupare alcoxi C₁₋₆ (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor);

Inelul B este opțional substituit suplimentar cu 1 - 3 (de preferință 1 - 2, mai preferabil 1) substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen (de exemplu, un atom de clor) și (2) o grupare alchil C₁₋₆ (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi;

50 X⁶ este un atom de hidrogen, un atom de fluor sau un atom de clor;

X⁷ este un atom de fluor sau un atom de clor;

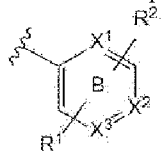
combinația lui X^8 și X^9 (X^8 , X^9) este (atom de carbon, atom de azot), (atom de azot, atom de carbon) sau (atom de azot, atom de azot);

inelul E este opțional substituit suplimentar cu 1 - 3 (de preferință 1 - 2, mai preferabil 1) grupări alchil C_{1-6} (de exemplu, metil); și

X^{10} este o grupare amino substituită opțional cu 1 - 2 substituenți selectați dintre (1) o grupare alchil C_{1-6} (de exemplu, izopropil), (2) o grupare cicloalchil C_{3-10} (de exemplu, ciclopropil) și (3) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 atomi (de exemplu, tetrahidrofuranil).

[Compusul D-I]

Compusul (I) în care inelul A este (1) formula:



în care combinația lui X^1 , X^2 și X^3 (X^1 , X^2 , X^3) este (atom de carbon, atom de carbon, atom de carbon) sau (atom de carbon, atom de carbon, atom de azot);

R^1 este (1) un atom de clor, un atom de brom, (2) metil, trifluormetil sau (3) o grupare hidroxi substituită cu metil sau trifluormetil;

R^2 este (1) un atom de halogen (de exemplu, atom de clor, atom de brom), (2) o grupare alchil C_{1-6} (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor) și o grupare hidroxi sau (3) o grupare alcoxi C_{1-6} (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor);

Inelul B este opțional substituit suplimentar cu 1 - 3 (de preferință 1 - 2, mai preferabil 1) substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen (de exemplu, un atom de clor) și (2) o grupare alchil C_{1-6} (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi,

X^6 este un atom de hidrogen, un atom de fluor sau un atom de clor;

X^7 este un atom de fluor sau un atom de clor;

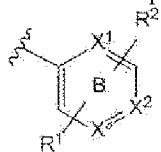
combinația lui X^8 și X^9 (X^8 , X^9) este (atom de carbon, atom de azot), (atom de azot, atom de carbon) sau (atom de azot, atom de azot);

inelul E este opțional substituit suplimentar cu 1 - 3 (de preferință 1 - 2, mai preferabil 1) grupări alchil C_{1-6} (de exemplu, metil); și

X^{10} este o grupare amino substituită opțional cu 1 - 2 substituenți selectați dintre (1) o grupare alchil C_{1-6} (de exemplu, izopropil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi, (2) o grupare cicloalchil C_{3-10} (de exemplu, ciclopropil, ciclohexil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi și (3) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 atomi (de exemplu, tetrahidrofuranil).

[Compusul D-1-I]

Compusul (I) în care inelul A are formula:



în care combinația lui X^1 , X^2 și X^3 (X^1 , X^2 , X^3) este (atom de carbon, atom de carbon, atom de carbon) sau (atom de carbon, atom de carbon, atom de azot);

R^1 este (1) un atom de clor, un atom de brom, (2) metil, trifluormetil sau (3) o grupare hidroxi substituită cu metil sau trifluormetil;

R^2 este (1) un atom de halogen (de exemplu, atom de clor, atom de brom), (2) o grupare alchil C_{1-6} (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor) și o grupare hidroxi sau (3) o grupare alcoxi C_{1-6} (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor);

Inelul B este opțional substituit suplimentar cu 1 - 3 (de preferință 1 - 2, mai preferabil 1) substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen (de exemplu, un atom de clor) și (2) o grupare alchil C_{1-6} (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi;

X^6 este un atom de hidrogen, un atom de fluor sau un atom de clor;

X^7 este un atom de fluor sau un atom de clor;

combinația lui X^8 și X^9 (X^8 , X^9) este (atom de carbon, atom de azot), (atom de azot, atom de carbon) sau (atom de azot, atom de azot);

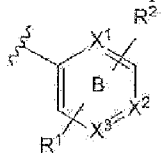
inelul E este opțional substituit suplimentar cu 1 - 3 (de preferință 1 - 2, mai preferabil 1) grupări alchil C_{1-6} (de exemplu, metil); și

X^{10} este o grupare amino substituită opțional cu 1 - 2 substituenți selectați dintre (1) o grupare alchil C_{1-6} (de exemplu, izopropil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi, (2) o grupare cicloalchil C_{3-10} (de exemplu, ciclopropil, ciclohexil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi și (3) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 atomi (de exemplu, tetrahidrofuranil).

5 **[Compusul D-3-I]**

COMPUS HETEROCICLIC

Compusul (I) în care inelul A este (1) formula:



în care combinația lui X^1 , X^2 și X^3 (X^1 , X^2 , X^3) este (atom de carbon, atom de carbon, atom de carbon) sau (atom de carbon, atom de carbon, atom de azot);

R^1 este (1) un atom de clor, (2) metil, trifluormetil sau (3) o grupare hidroxi substituită cu metil sau trifluormetil;

R^2 este (1) un atom de halogen (de exemplu, un atom de clor), (2) o grupare alchil C_{1-6} (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor) și o grupare hidroxi sau (3) o grupare alcoxi C_{1-6} (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor);

Inelul B este opțional substituit suplimentar cu 1 - 3 (de preferință 1 - 2, mai preferabil 1) substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen (de exemplu, un atom de clor) și (2) o grupare alchil C_{1-6} (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi,

X^6 este un atom de hidrogen, un atom de fluor sau un atom de clor;

X^7 este un atom de fluor sau un atom de clor;

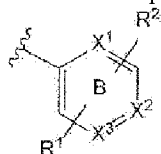
combinația lui X^8 și X^9 (X^8 , X^9) este (atom de carbon, atom de azot), (atom de azot, atom de carbon) sau (atom de azot, atom de azot);

inelul E este opțional substituit suplimentar cu 1 - 3 (de preferință 1 - 2, mai preferabil 1) grupări alchil C_{1-6} (de exemplu, metil); și

X^{10} este o grupare amino substituită opțional cu 1 - 2 substituenți selectați dintre (1) o grupare alchil C_{1-6} (de exemplu, izopropil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi, (2) o grupare cicloalchil C_{3-10} (de exemplu, ciclopropil, ciclohexil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi și (3) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 atomi (de exemplu, tetrahidrofuranil).

[Compusul D-5-I]

Compusul (I) în care inelul A are formula:



în care combinația lui X^1 , X^2 și X^3 (X^1 , X^2 , X^3) este (atom de carbon, atom de carbon, atom de carbon) sau (atom de carbon, atom de carbon, atom de azot);

R^1 este (1) un atom de clor, un atom de brom, (2) metil, trifluormetil sau (3) o grupare hidroxi substituită cu metil sau trifluormetil;

R^2 este (1) un atom de halogen (de exemplu, atom de clor, atom de brom), (2) o grupare alchil C_{1-6} (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor) și o grupare hidroxi sau (3) o grupare alcoxi C_{1-6} (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor);

Inelul B este opțional substituit suplimentar cu 1 - 3 (de preferință 1 - 2, mai preferabil 1) substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen (de exemplu, un atom de clor) și (2) o grupare alchil C_{1-6} (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi;

X^6 este un atom de hidrogen, un atom de fluor sau un atom de clor;

X^7 este un atom de fluor sau un atom de clor;

combinația lui X^8 și X^9 (X^8 , X^9) este (atom de carbon, atom de azot), (atom de azot, atom de carbon) sau (atom de azot, atom de azot);

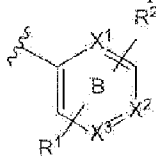
inelul E este opțional substituit suplimentar cu 1 - 3 (de preferință 1 - 2, mai preferabil 1) grupări alchil C_{1-6} (de exemplu, metil); și

X^{10} este o grupare amino substituită opțional cu 1 - 2 substituenți selectați dintre (1) o grupare alchil C_{1-6} (de exemplu, izopropil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi, (2) o grupare

cicloalchil C₃₋₁₀ (de exemplu, ciclopropil, ciclohexil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi și (3) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 atomi (de exemplu, tetrahidrofuranil).

[Compusul D-6-I]

Compusul (I) în care inelul A este (1) formula:



în care combinația lui X¹, X² și X³ (X¹, X², X³) este (atom de carbon, atom de carbon, atom de carbon) sau (atom de carbon, atom de carbon, atom de azot);

R¹ este (1) un atom de clor, un atom de brom, (2) metil, trifluormetil sau (3) o grupare hidroxi substituită cu metil sau trifluormetil;

R² este (1) un atom de halogen (de exemplu, atom de clor, atom de brom), (2) o grupare alchil C₁₋₆ (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor) și o grupare hidroxi sau (3) o grupare alcoxi C₁₋₆ (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor);

Inelul B este opțional substituit suplimentar cu 1 - 3 (de preferință 1 - 2, mai preferabil 1) substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen (de exemplu, un atom de clor) și (2) o grupare alchil C₁₋₆ (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi;

X⁶ este un atom de hidrogen, un atom de fluor sau un atom de clor;

X⁷ este un atom de fluor sau un atom de clor;

combinația lui X⁸ și X⁹ (X⁸, X⁹) este (atom de carbon, atom de azot);

inelul E este opțional substituit suplimentar cu 1 - 3 (de preferință 1 - 2, mai preferabil 1) grupări alchil C₁₋₆ (de exemplu, metil); și

X¹⁰ este o grupare amino substituită opțional cu 1 - 2 substituenți selectați dintre (1) o grupare alchil C₁₋₆ (de exemplu, izopropil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi, (2) o grupare cicloalchil C₃₋₁₀ (de exemplu, ciclopropil, ciclohexil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi și (3) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 atomi (de exemplu, tetrahidrofuranil).

Exemple specifice de compus (I) includ în special,

N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă (Exemplul 7),

5-clor-N-(2,4-difluor-3-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etil)fenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă (Exemplul 174), sau

2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etil)fenil)-3-(hidroximetil)benzensulfonamida (Exemplul 180) este de preferat.

Ca sare a unui compus reprezentat prin formula (I), este de preferat o sare acceptabilă farmacologic. Exemple de astfel de sare includ săruri cu baze anorganice, săruri cu baze organice, săruri cu acizi anorganici, săruri cu acizi organici și săruri cu aminoacizi bazici sau acizi.

Exemple preferate de săruri cu baze anorganice includ săruri de metale alcaline cum ar fi sarea de sodiu, sarea de potasiu și altele asemenea; săruri ale metalelor alcalino-pământoase cum ar fi sarea de calciu, sarea de magneziu și altele asemenea; sare de aluminiu; și sare de amoniu.

Exemplele preferate de săruri cu baze organice includ săruri cu trimetilamină, trietilamină, piridină, picolină, etanolamină, dietanolamină, trietanolamină, trometamină [tris(hidroximetil)metilamină], tert-butilamină, ciclohexilamină, benzilamină, dicitlohexilamină, N,N-dibenziletildiamină.

Exemplele preferate de săruri cu acizi anorganici includ săruri cu acid clorhidric, bromură de hidrogen, acid azotic, acid sulfuric, acid fosforic.

Exemplele preferate de săruri cu acizi organici includ săruri cu acid formic, acid acetic, acid trifluoracetic, acid ftalic, acid fumaric, acid oxalic, acid tartric, acid maleic, acid citric, acid succinic, acid malic, acid malonic, acid metansulfonic, acid benzensulfonic, acid p-toluensulfonic.

Exemplele preferate de săruri cu aminoacizi bazici includ săruri cu arginină, lizină, ornitină.

Exemplele preferate de săruri cu aminoacid acid includ săruri cu acid aspartic, acid glutamic.

Când compusul (I) este o sare, este de preferat o sare cu acid acetic, acid fumaric, acid maleic, acid succinic, acid malic, acid tartric, acid citric, acid malonic sau acid trifluoracetic.

Metoda de producere a compusului din prezenta invenție este explicată în cele ce urmează.

Materiile prime și reactivii utilizați în fiecare etapă din următoarea metodă de producție și compușii obținuți pot forma fiecare o sare. Exemplele de sare le includ pe cele similare cu sărurile menționate mai sus ale compusului prezentei invenții și altele asemenea.

Când compusul obținut în fiecare etapă este un compus liber, acesta poate fi transformat într-o sare dorită printr-o metodă cunoscută în sine. În schimb, atunci când compusul obținut în fiecare etapă este o sare, acesta poate fi transformat într-o formă liberă sau într-un alt fel de sare dorit printr-o metodă cunoscută în sine.

5 Compusul obținut în fiecare etapă poate fi de asemenea utilizat pentru următoarea reacție ca amestec de reacție al acestuia sau după obținerea unui produs brut al acestuia. Alternativ, compusul obținut în fiecare etapă poate fi izolat și/sau purificat din amestecul de reacție printr-un mijloc de separare cum ar fi concentrare, cristalizare, recristalizare, distilare, extracție cu solvent, fracționare, cromatografie și altele asemenea conform unei metode convenționale.

10 Când materiile prime și compușii reactivi ai fiecărei etape sunt disponibili comercial, produsele disponibile comercial pot fi utilizate așa cum sunt.

În reacția fiecărei etape, în timp ce timpul de reacție variază în funcție de reactivii și solvenții care trebuie utilizați, dacă nu se specifică altfel, este în general de 1 min - 48 ore, de preferință 10 min - 8 ore.

15 În reacția fiecărei etape, în timp ce temperatura de reacție variază în funcție de reactivii și solvenții care trebuie utilizați, dacă nu se specifică altfel, este în general de la -78°C la 300°C, de preferință de la -78°C la 150°C.

În reacția fiecărei etape, în timp ce presiunea variază în funcție de reactivii și solvenții care trebuie utilizați, dacă nu se specifică altfel, este în general 1 atm - 20 atm, de preferință 1 atm - 3 atm.

20 În reacția fiecărei etape, de exemplu, se folosesc uneori sintetizatoare cu microunde, cum ar fi Initiator fabricate de Biotage și altele asemenea. În timp ce temperatura de reacție variază în funcție de reactivii și solvenții care trebuie utilizați, dacă nu se specifică altfel, este în general temperatura camerei - 300°C, de preferință 50°C - 250°C. În timp ce, timpul de reacție variază în funcție de reactivii și solvenții care trebuie utilizați, dacă nu se specifică altfel, este în general de 1 min - 48 ore, de preferință 1 min - 8 ore.

25 În reacția fiecărei etape, dacă nu se specifică altfel, se folosește un reactiv în 0,5 echivalenți - 20 echivalenți, de preferință 0,8 echivalenți - 5 echivalenți, raportat la substrat. Când un reactiv este utilizat ca și catalizator, reactivul este utilizat în 0,001 echivalent - 1 echivalent, de preferință 0,01 echivalent - 0,2 echivalent, raportat la substrat. Când reactivul este, de asemenea, un solvent de reacție, reactivul este utilizat într-o cantitate de solvent.

30 În reacția fiecărei etape, dacă nu se specifică altfel, aceasta se realizează fără solvent sau prin dizolvarea sau suspendarea într-un solvent adecvat. Exemple specifice de solvent le includ pe cele descrise în Exemple și următoarele.

alcooli: metanol, etanol, alcool terț-butilic, 2-metoxietanol și alții asemenea;

eteri: dietil eter, difenil eter, tetrahidrofuran, 1,2-dimetoxietan și alții asemenea;

35 hidrocarburi aromatice: clorbenzen, toluen, xilen și altele asemenea;

hidrocarburi saturate: ciclohexan, hexan și altele asemenea;

amide: N,N-dimetilformamidă, N-metilpirolidonă și altele asemenea;

hidrocarburi halogenate: diclormetan, tetracolorură de carbon și altele asemenea;

nitriți: acetonitril și alții asemenea;

40 sulfoxizi: dimetil sulfoxid și alții asemenea;

baze organice aromatice: piridină și altele asemenea;

anhidride acide: anhidridă acetică și altele asemenea;

acizi organici: acid formic, acid acetic, acid trifluoracetic și alții asemenea;

acizi anorganici: acid clorhidric, acid sulfuric și alții asemenea;

45 esteri: acetat de etil și alții asemenea;

cetone: acetona, metil etil cetona și altele asemenea; și apă.

Două sau mai multe tipuri de solvenți menționați mai sus pot fi utilizate prin amestecare într-un raport adecvat.

50 Când o bază este utilizată în reacția fiecărei etape, de exemplu, se utilizează bazele prezentate mai jos sau cele descrise în Exemple.

baze anorganice: hidroxid de sodiu, hidroxid de magneziu, carbonat de sodiu, carbonat de calciu, carbonat acid de sodiu și altele asemenea;

baze organice: trietilamină, dietilamină, piridină, 4-dimetilaminopiridină, N,N-dimetilanilină, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen, imidazol, piperidină și altele asemenea;

55 alcoxizi metalici: etoxid de sodiu, terț-butoxid de potasiu și alții asemenea;

hidruri de metale alcaline: hidrură de sodiu și altele asemenea;

amide metalice: amidă de sodiu, diizopropil amidă de litiu, hexametil disilazidă de litiu și altele asemenea; și

litiu organic: n-butillitiu și altele asemenea.

Când un catalizator acid sau acidice este utilizat în reacția fiecărei etape, de exemplu, sunt utilizați acizi și catalizatori acizici prezentați mai jos sau cei descriși în Exemple.

acizi anorganici: acid clorhidric, acid sulfuric, acid azotic, acid bromhidric, acid fosforic și alții asemenea;

5 acizi organici: acid acetic, acid trifluoracetic, acid citric, acid p-toluensulfonic, acid 10-camforsulfonic și alții asemenea; și

Acizi Lewis: complex de trifluorură de bor dietil eter, iodură de zinc, clorură de aluminiu anhidră, clorură de zinc anhidră, clorură de fier anhidră și altele asemenea.

10 Dacă nu se specifică altfel, reacția fiecărei etape se realizează conform unei metode cunoscute în sine, de exemplu, metodele descrise în Jikken Kagaku Kouza ediția a 5-a, vol. 13 - vol. 19 (The Chemical Society of Japan ed.); Shinjikken Kagaku Kouza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 14 - vol. 15 (The Chemical Society of Japan ed.); Fine Organic Chemistry rev. a 2-a edition (L. F. Fieser, Th. Eicher, NANKODO); rev. Organic Name Reactions, Their Mechanism and Essence (Hideo Togo, Kodansha); ORGANIC SYNTHESIS Volum Colectiv I - VII (John Wiley & Sons Inc); Modern Organic Synthesis in the Laboratory, A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 1 - Vol. 14 (Elsevier Japan KK); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (supervizor de traducere Kiyoshi Tomioka, KAGAKUDOJIN); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989 și altele asemenea, sau metodele descrise în Exemple.

20 În fiecare etapă, reacția de protecție sau deprotecție a unei grupări funcționale este realizată prin metoda cunoscută în sine, de exemplu, metodele descrise în "Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed." (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts) Wiley-Interscience, 2007; "Protecting Groups Ed. a III-a." (P. J. Kocienski) Thieme, 2004 și altele asemenea, sau metodele descrise în Exemple.

25 Exemple de grupare protectoare a grupării hidroxil a alcoolului și altele asemenea și a unei grupări hidroxil fenolice includ grupări eter protectoare cum ar fi metoximetil eter, benzil eter, terț-butildimetilsilil eter, tetrahidropirani eter și altele asemenea; grupări protectoare ester carboxilat cum ar fi ester acetat și altele asemenea; grupări protectoare ester sulfonat cum ar fi esterul metansulfonat și altele asemenea; grupări protectoare de ester carbonat, cum ar fi carbonatul de terț-butil și altele asemenea, și altele asemenea.

30 Exemplele de grupare protectoare a grupării carbonil a aldehidei includ grupări protectoare ale acetalului, cum ar fi dimetil acetal și altele asemenea; grupări de protecție ciclice ale acetalului cum ar fi 1,3-dioxan și altele asemenea, și altele asemenea.

35 Exemple de grupare protectoare a grupării carbonil a cetonei includ grupări protectoare cetal cum ar fi dimetil cetal și altele asemenea; grupări protectoare ciclice de cetal cum ar fi 1,3-dioxan și altele asemenea; grupări protectoare de oximă, cum ar fi O-metiloximă și altele asemenea; grupări de protecție a hidrazonului cum ar fi N,N-dimetilhidrazonă și altele asemenea, și altele asemenea.

Exemplele de grupare protectoare de carboxil includ grupări de protecție a esterului, cum ar fi esterul metilic și altele asemenea; grupări protectoare amidice cum ar fi N,N-dimetilamidă și altele asemenea, și altele asemenea.

40 Exemple de grupări protectoare tiol includ grupări protectoare eter, cum ar fi benzil tioeter și altele asemenea; grupări protectoare a esterului, cum ar fi tioacetat ester, tiocarbonat, tiocarbamat și altele asemenea, și altele asemenea.

45 Exemple de grupare protectoare a unei grupări amino și a unui heterociclu aromatic cum ar fi imidazol, pirol, indol și altele asemenea includ grupări protectoare carbamat, cum ar fi carbamat de benzil și altele asemenea; grupări protectoare amidice cum ar fi acetamidă și altele asemenea; grupări protectoare alchilamină, cum ar fi N-trifenilmetilamină, 4-metoxibenzilamină și altele asemenea, grupări protectoare sulfonamidă cum ar fi metansulfonamidă și altele asemenea, și altele asemenea.

50 Gruparea protectoare poate fi îndepărtată printr-o metodă cunoscută în sine, de exemplu, o metodă care utilizează acid, bază, lumină ultravioletă, hidrazină, fenilhidrazină, N-metilditiocarbamat de sodiu, fluorură de tetrabutilamoniu, acetat de paladiu, halogenură de trialkilsilil (de exemplu, iodură de trimetildietilsilil, bromură de trimetilsilil), o metodă de reducere și altele asemenea.

55 Când se realizează o reacție de reducere în fiecare etapă, exemplele de agent reducător care trebuie utilizat includ hidruri metalice cum ar fi hidrură de litiu aluminiu, triacetoxiborohidru de sodiu, cianoborohidru de sodiu, hidrură de diizobutilaluminiu (DIBAL-H), borohidru de sodiu, triacetoxiborohidru de sodiu și tetracetoxiborohidru de sodiu; borani cum ar fi complexul boran tetrahidrofuran și alții asemenea; nichel Raney; cobalt Raney; hidrogen; acid formic; trietilsilan și altele asemenea. Când o legătură dublă sau triplă carbon-carbon este redusă, se utilizează o metodă care utilizează un catalizator cum ar fi paladiu-carbon, catalizator Lindlar și altele asemenea. De asemenea, este disponibilă o metodă care utilizează atât borani, cât și săruri, cum ar fi clorura de calciu și altele asemenea.

Când se realizează o reacție de oxidare în fiecare etapă, exemplele de oxidant care trebuie utilizat includ peracizi cum ar fi acidul m-clorperbenzoic (mCPBA), peroxidul de hidrogen, hidroperoxidul de tert-butil și alții asemenea; perclorați cum ar fi perclorat de tetrabutilamoniu și alții asemenea; clorați cum ar fi cloratul de sodiu și alții asemenea; cloriți cum ar fi cloritul de sodiu și alții asemenea; acizi periodici cum ar fi periodatul de sodiu și alții asemenea; reactivi cu iod cu valență ridicată, cum ar fi iodosilbenzen și alții asemenea; reactivi care conțin mangan cum ar fi dioxid de mangan, permanganat de potasiu și altele asemenea; plumb cum ar fi tetraacetat de plumb și alții asemenea; reactivi care conțin crom cum ar fi clorocromat de piridiniu (PCC), dicromat de piridiniu (PDC), reactiv Jones și alții asemenea; compuși halogen cum ar fi N-bromosuccinimidă (NBS) și alții asemenea; oxigen; ozon; complex de piridină de trioxid de sulf; tetraoxid de osmiu; dioxid de seleniu; 2,3-diclor-5,6-diciano-1,4-benzochinonă (DDQ) și altele asemenea.

Când se efectuează o reacție de ciclizare a radicalilor în fiecare etapă, exemplele de inițiator radical care trebuie utilizat includ compuși azoici cum ar fi azobisisobutironitril (AIBN) și alții asemenea; inițiatori radicali solubili în apă cum ar fi acidul 4,4'-azobis-4-cianopentanoic (ACPA) și alții asemenea; trietilbor în prezența aerului sau oxigenului; peroxid de benzoil și altele asemenea. În plus, exemplele de agent de reacție cu radicali care trebuie utilizat includ tributilstanan, trimetilsililsilan, 1,1,2,2-tetrafenildisilan, difenilsilan, iodură de samariu și altele asemenea.

Când reacția Wittig este efectuată în fiecare etapă, exemplele de reactiv Wittig care trebuie utilizat includ alchilidenfosforani și altele asemenea. Alchilidenfosforanii pot fi preparați printr-o metodă cunoscută în sine, de exemplu, prin reacția unei sări de fosfoniu cu o bază tare.

Când reacția Horner-Emmons este efectuată în fiecare etapă, exemplele de reactiv care trebuie utilizat includ esteri ai acidului fosfonoacetic cum ar fi dimetilfosfonoacetat de metil, dietilfosfonoacetat de etil și alții asemenea; și baze cum ar fi hidruri de metale alcaline, litiu organic și altele asemenea.

Când reacția Friedel-Crafts este efectuată în fiecare etapă, exemplele de reactiv care trebuie utilizat includ o combinație de acid Lewis și clorură de acid sau o combinație de acid Lewis și un agent de alchilare (de exemplu, halogenuri de alchil, alcool, olefine și altele asemenea). Alternativ, un acid organic și un acid anorganic pot fi utilizați, de asemenea, în locul acidului Lewis, și anhidridă acidă, cum ar fi anhidrida acetică și altele asemenea, poate fi de asemenea utilizată în loc de clorură de acid.

Când o reacție de substituție nucleofilă aromatică este efectuată în fiecare etapă, un agent nucleofil (de exemplu, amine, imidazol și altele asemenea) și o bază (de exemplu, baze organice și altele asemenea) sunt utilizate ca reactiv.

Când o reacție de adiție nucleofilă cu carbanion, o reacție de adiție nucleofilă 1,4 cu carbanion (reacție de adiție Michael) sau o reacție de substituție nucleofilă cu carbanion este efectuată în fiecare etapă, exemplele de bază care trebuie utilizate pentru dezvoltarea de carbanion includ litiu organic, alcoxi metalici, baze anorganice, baze organice și altele asemenea.

Când reacția Grignard este efectuată în fiecare etapă, exemplele de reactiv Grignard includ halogenuri de aril magneziu cum ar fi bromură de fenil magneziu și altele asemenea; și halogenuri de alchil magneziu cum ar fi bromură de metil magneziu și altele asemenea. Reactivul Grignard poate fi preparat printr-o metodă cunoscută în sine, de exemplu, prin reacția de halogenură de alchil sau halogenură de aril cu magneziu metalic în eter sau tetrahidrofuran ca solvent.

Când reacția de condensare Knoevenagel este efectuată în fiecare etapă, un compus metilen activ ținut între două grupări atrăgătoare de electroni (de exemplu, acid malonic, dietil malonat, malonitril și altele asemenea) și o bază (de exemplu, baze organice, alcoxi metalici, baze anorganice) sunt utilizați ca reactivi.

Când reacția Vilsmeier-Haack este efectuată în fiecare etapă, se utilizează ca reactivi clorură de fosforil și un derivat de amidă (de exemplu, N,N-dimetilformamidă și altele asemenea).

Când în fiecare etapă se realizează o reacție de azidare a alcoolilor, halogenurilor de alchil sau esterilor de sulfonat, exemplele de agent de azidare care trebuie utilizat includ difenilfosforil azidă (DPPA), trimetilsilil azidă, azidă de sodiu și altele asemenea. De exemplu, când alcoolii sunt azidați, poate fi folosită o metodă care utilizează difenilfosforil azidă și 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-enă (DBU), o metodă care utilizează trimetilsilil azida și acidul Lewis și altele asemenea.

Când se realizează o reacție de aminare reductivă în fiecare etapă, exemplele de agent reducător care trebuie utilizat includ triacetoxiborohidruură de sodiu, cianoborohidruură de sodiu, hidrogen, acid formic și altele asemenea. Când substratul este un compus amină, exemplele de compus carbonil care trebuie utilizat în afară de para-formaldehidă includ aldehide cum ar fi acetaldehida și altele asemenea, cetone cum ar fi ciclohexanona și altele asemenea. Când substratul este un compus carbonil, exemplele de amine care trebuie utilizate includ amoniac, amine primare cum ar fi metilamina și altele asemenea; amine secundare cum ar fi dimetilamina și altele asemenea, și altele asemenea.

Când reacția Mitsunobu este efectuată în fiecare etapă, esteri azodicarboxilați (de exemplu, azodicarboxilat de dietil (DEAD), azodicarboxilat de diizopropil (DIAD) și alții asemenea) și trifenilfosfină sunt utilizați ca reactivi.

Când o reacție de esterificare, reacție de amidare sau reacție de ureare este efectuată în fiecare etapă, exemplele de reactiv care trebuie utilizat includ forme acil halogenate cum ar fi clorura acidă, bromura acidă și altele asemenea; și acizi carboxilici activați cum ar fi anhidrida acidă, forma esterului activ, forma esterului acidului sulfuric și altele asemenea. Exemple de activator de acid carboxilic includ agenți de condensare carbodiimidă, cum ar fi clorhidratul de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă (WSCD) și alții asemenea; agenți de condensare a triazinei cum ar fi clorură-n-hidrat de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfoliniu (DMT-MM) și alții asemenea; agenți de condensare ester carbonat, cum ar fi 1,1-carbonildiimidazol (CDI) și alții asemenea; difenilfosforil azidă (DPPA); sare de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfoniu (reactiv BOP); iodură de 2-clor-1-metil-piridiniu (reactiv Mukaiyama); clorură de tionil; haloformați de alchil inferior, cum ar fi cloroformiatul de etil și alții asemenea; O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniu hexafluorofosfat (HATU); acid sulfuric; o combinație a acestora și altele asemenea. Când este utilizat un agent de condensare carbodiimidă, aditivi precum 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), N-hidroxisuccinimidă (HOSu), dimetilaminopiridină (DMAP) și alții asemenea pot fi adăugați suplimentar la reacție.

Când se efectuează o reacție de cuplare în fiecare etapă, exemplele de catalizator metalic care trebuie utilizat includ compuși de paladiu, cum ar fi acetat de paladiu (II), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu (0), diclorobis(trifenilfosfină)paladiu (II), diclorobis(trietilfosfină)paladiu(II), tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu(0), clorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen paladiu(II), diclorobis(triciclohexilfosfină)paladiu(II), bis(di-terț-butil(4-dimetilaminofenil)fosfină)dicloropaladiu(II) și altele asemenea; compuși de nichel cum ar fi tetrakis(trifenilfosfină)nichel(0) și alții asemenea; compuși de rodium cum ar fi clorura de tris(trifenilfosfină)rodium(III) și alții asemenea; un compus de cobalt; compuși de cupru cum ar fi oxid de cupru, iodură de cupru (I) și alții asemenea; un compus de platină și altele asemenea. O bază poate fi adăugată suplimentar la reacție și exemple de astfel de baze includ baze anorganice, săruri organice și altele asemenea.

Când se realizează o reacție de tiocarbonilare în fiecare etapă, pentasulfura de difosfor este utilizată reprezentativ ca agent de tiocarbonilare. Pe lângă pentasulfura de difosfor, un reactiv având o structură de 1,3,2,4-ditiadifosfat-2,4-disulfură, cum ar fi 2,4-bis(4-metoxifenil-1,3,2,4-ditiadifosetan-2,4-disulfură pot fi de asemenea utilizate (reactiv Lawesson) și altele asemenea.

Când reacția Wohl-Ziegler este efectuată în fiecare etapă, exemplele de agent de halogenare care trebuie utilizat includ N-iodosuccinimidă, N-bromsuccinimidă (NBS), N-clorosuccinimidă (NCS), brom, clorură de sulfură și altele asemenea. Mai mult, reacția poate fi accelerată prin adăugarea de căldură, lumină, inițiatori radicali cum ar fi peroxidul de benzoil, azobisisobutironitril și altele asemenea la reacție.

Când o reacție de halogenare a unei grupări hidroxi este efectuată în fiecare etapă, exemplele de agent de halogenare care trebuie utilizat includ halogenura acidă a acidului halohidric și acidul anorganic; în mod specific, acid clorhidric, clorură de tionil, oxiclurura de fosfor și altele asemenea pentru clorurare și acid bromhidric 48% și altele asemenea pentru bromurare. În plus, poate fi utilizată o metodă de obținere a unei forme de halogenură de alchil din alcool prin reacția cu trifenilfosfină și tetraclorură de carbon sau tetrabromură de carbon și altele asemenea. Alternativ, poate fi utilizată o metodă de sinteză a unei forme de halogenură de alchil printr-o reacție în două etape incluzând conversia alcoolului în ester al acidului sulfonic și reacția acestuia cu bromură de litiu, clorură de litiu sau iodură de sodiu.

Când reacția Arbuzov este efectuată în fiecare etapă, exemplele de reactiv care trebuie utilizat includ halogenuri de alchil, cum ar fi bromacetat de etil și altele asemenea; și fosfiți cum ar fi fosfit de trietil, fosfit de tri(izopropil) și alții asemenea.

Când se realizează o reacție de esterificare cu sulfonat în fiecare etapă, exemplele de agent de sulfonilare care trebuie utilizat includ clorura de metansulfonil, clorura de p-toluensulfonil, anhidrida metansulfonică, anhidrida p-toluensulfonică și altele asemenea.

Când se realizează o reacție de hidroliză în fiecare etapă, un acid sau o bază este utilizat ca reactiv. În plus, când se realizează o reacție de hidroliză acidă a esterului de terț-butil, se adaugă uneori acid formic, trietilsilan și altele asemenea pentru a capta reductiv cationul de terț-butil produs secundar.

Când se realizează o reacție de deshidratare în fiecare etapă, exemplele de agent de deshidratare care trebuie utilizat includ acid sulfuric, pentaoxid de fosfor, oxiclurură de fosfor, N,N'-diciiclohexilcarbodiimidă, alumina, acid polifosforic și altele asemenea.

Când se realizează o reacție de detrimetilsililare în fiecare etapă, exemplele de reactiv care trebuie utilizat includ fluoruri cum ar fi TBAF și altele asemenea, acizi cum ar fi acidul clorhidric și altele asemenea, și baze precum hidroxidul de potasiu și altele asemenea.

Când se realizează o reacție de sulfonamidare în fiecare etapă, exemplele de reactiv care trebuie utilizat includ halogenuri de sulfonyl cum ar fi clorura de sulfonyl și altele asemenea.

Când o reacție de sinteză a clorurii de sulfonyl din aniline prin reacția Sandmeyer este efectuată în fiecare etapă, exemplele de reactiv care trebuie utilizat pentru o etapă de diazotare includ săruri de nitriți cum ar fi azotatul de sodiu și altele asemenea. De asemenea, se utilizează un acid cum ar fi acidul clorhidric și altele asemenea. Ca reactiv care trebuie utilizat într-o etapă de conversie a unei grupări diazonio într-o grupare clorură de sulfonyl, pot fi menționate o soluție care conține dioxid de sulf, clorură de cupru(I) și altele asemenea. Soluția care conține dioxid de sulf este obținută printr-o reacție folosind clorură de tionil și apă și altele asemenea. Reacția este efectuată de preferință la 0°C sau mai jos.

Când în fiecare etapă se realizează o reacție de sinteză a unui compus de sulfură de benzil din aniline sau dintr-un compus heterociclic având grupare amino, exemplele de reactiv care trebuie utilizat includ nitriți de alchil, cum ar fi azotatul de amil și altele asemenea, disulfura de 1,2-dibenzil și altele asemenea.

Când în fiecare etapă se realizează o reacție de substituție nucleofilă de la un inel aromatic având halogen și un compus heterociclic la un compus benzilsulfură, exemplele de reactiv care trebuie utilizat includ tioli cum ar fi benzilmercaptan și alții asemenea, catalizatori de metale tranziționale cum ar fi tris(dibenzilideneacetona) dipaladiu(0) și alții asemenea, liganzi cum ar fi 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantenă, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen și altele asemenea, baze cum ar fi DIPEA și altele asemenea.

Când o reacție de sinteză a unui compus heterociclic având halogen dintr-un compus heterociclic având o grupare amino prin reacția Sandmeyer este efectuată în fiecare etapă, exemplele de reactiv care urmează să fie utilizat pentru o etapă de diazotare includ nitriți de alchil cum ar fi azotatul de amil și altele asemenea, clorură de cupru (II) și altele asemenea.

Când în fiecare etapă se realizează o reacție de sinteză a unui compus clorură de sulfonyl dintr-un compus de sulfură de benzil, exemplele de solvent și reactiv care urmează să fie utilizat includ solvenți precum acid acetic, apă și altele asemenea, halogeni cum ar fi N-clorosuccinimidă și altele asemenea, și altele asemenea.

Când se realizează o reacție de clorosulfonylare a aromaticelor în fiecare etapă, pot fi menționate exemple de reactiv care trebuie utilizat includ acidul clorosulfonic.

Când se realizează o reacție de metilare a unei grupări hidroxi a clorurii de sulfonyl în fiecare etapă, exemplele de reactiv care trebuie utilizat includ hidrofluorura de trifluoroboran, (diazometil)trimetilsilan și altele asemenea.

Când se realizează o reacție de metastază Curtius în fiecare etapă, exemplele de reactiv care trebuie utilizat includ baze cum ar fi diizopropiletilamină (DIPEA) și altele asemenea, difenilfosforil azidă, tert-butanol și altele asemenea.

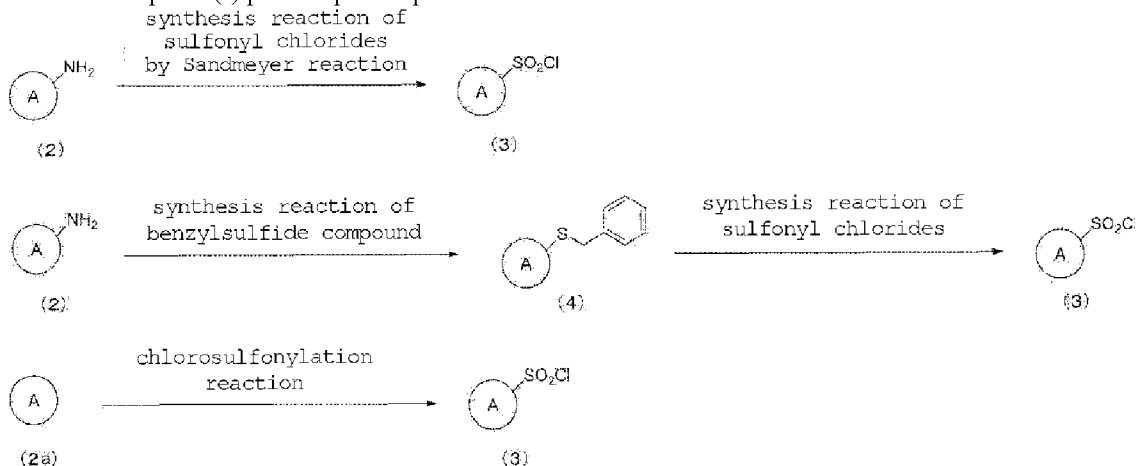
Când se realizează o reacție de sinteză de la acizi sulfonici la cloruri de sulfonyl în fiecare etapă, exemplele de reactiv care trebuie utilizat includ clorură de tionil, o cantitate catalitică de DMF și altele asemenea.

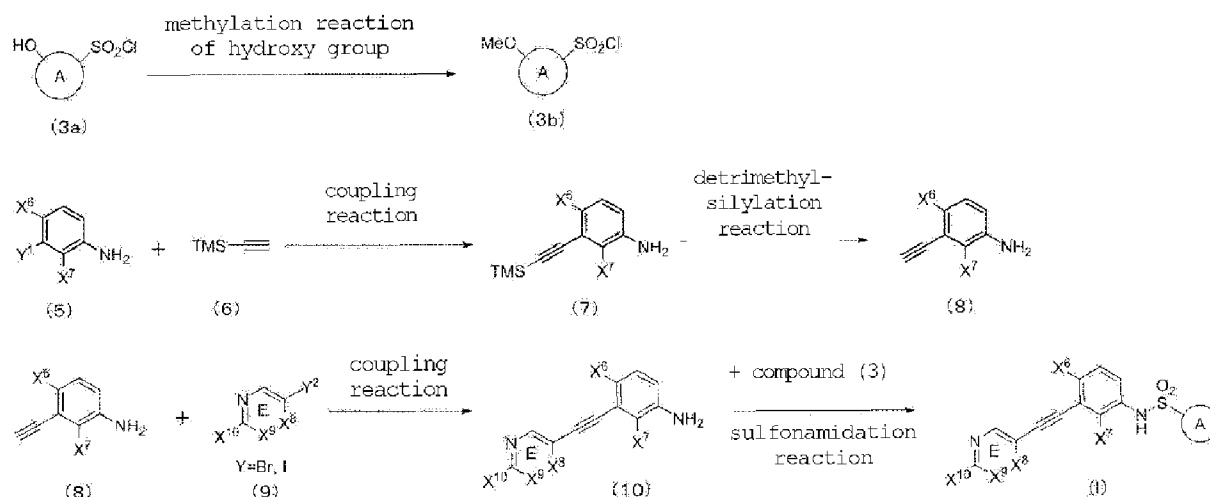
În cele ce urmează, metoda de producere a compusului (I) este explicată mai specific, incluzând schemele de reacție.

Dacă nu se specifică altfel, fiecare simbol din următoarele scheme de reacție este așa cum este definit mai sus.

[Metoda de producție A-1]

Compusul (I) poate fi produs prin următoarea metodă.





în care Y^1 și Y^2 sunt fiecare în mod independent un atom de brom sau un atom de iod, iar alte simboluri sunt definite mai sus.

Compusul (3) (în mod specific, compusul care este o clorură de sulfonil) utilizat pentru reacția de sulfonamidare poate fi produs prin supunerea compusului (2) la o reacție de sinteză a clorurilor de sulfonil prin reacția Sandmeyer. De asemenea, compusul (3) poate fi produs prin supunerea compusului (2) la o reacție de sinteză a unui compus de benzilsulfură și supunerea compusului (4) obținut la o reacție de sinteză a clorurilor de sulfonil. Mai mult, compusul (3) poate fi produs și prin supunerea compusului (2a) la o reacție de clorosulfonilare.

Prin transformarea substituentului compusului astfel obținut (3) prin aplicarea unui mijloc cunoscut în sine (adică introducerea substituentului și conversia grupării funcționale), poate fi de asemenea produs un alt compus conținut în compusul (3) sau o sare a acestuia.

De exemplu, compusul (3b) conținut în compusul (3) poate fi produs prin supunerea compusului (3a) conținut în compusul (3) la o reacție de metilare a grupării hidroxi.

Compusul (7) poate fi produs prin supunerea compusului (5) și compusului (6) la o reacție de cuplare.

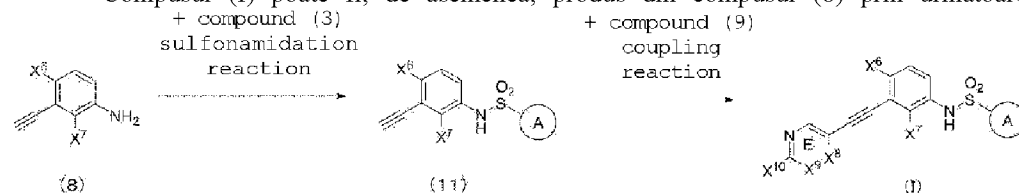
Compusul (8) poate fi produs prin supunerea compusului (7) la o reacție de detritylsililare.

Compusul (10) poate fi produs prin supunerea compusului (8) și compusului (9) la o reacție de cuplare.

Compusul (I) poate fi produs prin supunerea compusului (10) la o reacție de sulfonamidare.

[Metoda de producție A-2]

Compusul (I) poate fi, de asemenea, produs din compusul (8) prin următoarea metodă.

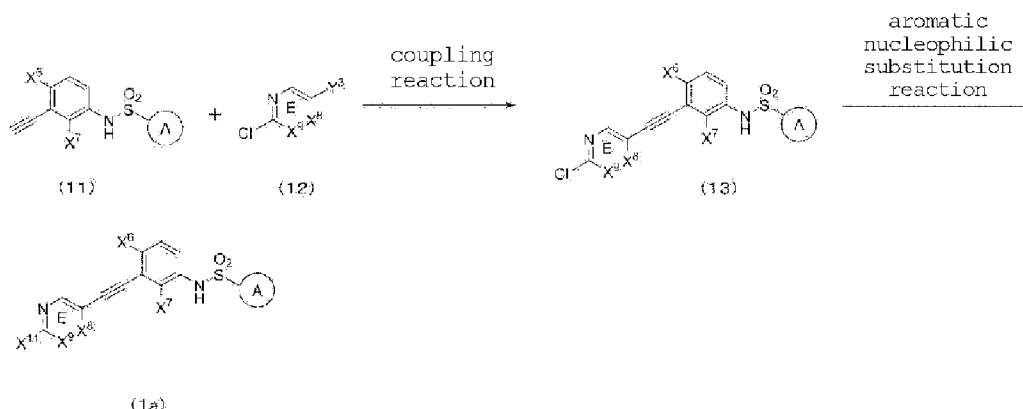


Compusul (11) poate fi produs prin supunerea compusului (8) la o reacție de sulfonamidare.

Compusul (I) poate fi produs prin supunerea compusului (11) și compusului (9) la o reacție de cuplare.

[Metoda de producție A-3]

Compusul (Ia) conținut în compusul (I) poate fi, de asemenea, produs prin următoarea metodă.



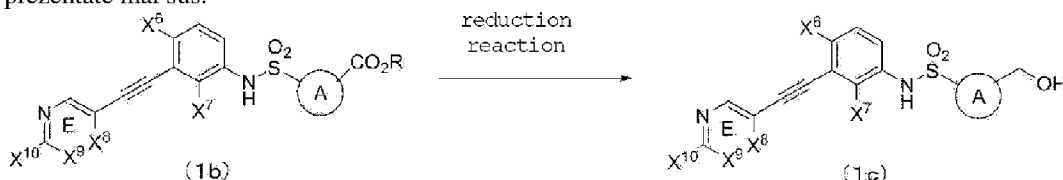
în care X^{11} este o grupare amino opțional substituită, Y^3 este un atom de brom sau un atom de iod, iar alte simboluri sunt cele definite mai sus.

5 Compusul (13) poate fi produs prin supunerea compusului (11) și compusului (12) la o reacție de cuplare.

Compusul (1a) poate fi produs prin supunerea compusului (13) la o reacție de substituție nucleofilă aromatică.

[Metoda de producție A-4]

10 Compusul (1c) conținut în compusul (I) poate fi produs din compusul (1b) conținut în compusul (I) prin următoarea metodă. Compusul (1b) poate fi produs prin metodele de producție A-1 până la A-3 prezentate mai sus.

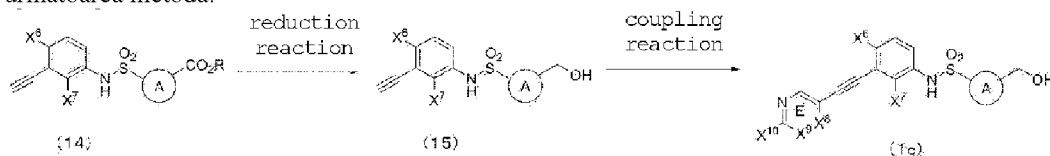


în care R este o grupare alchil, iar alte simboluri sunt definite mai sus.

Compusul (1c) poate fi produs prin supunerea compusului (1b) la o reacție de reducere.

15 **[Metoda de producție A-5]**

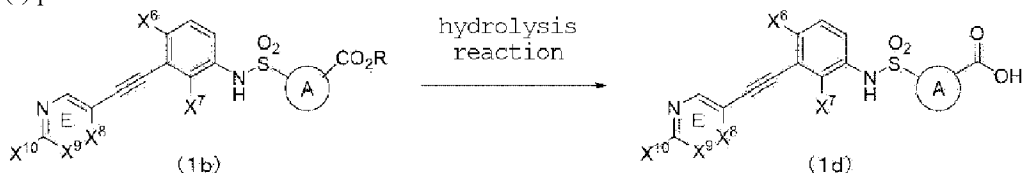
Compusul (1c) poate fi produs de asemenea din compusul (14) conținut în compusul (11) prin următoarea metodă.



20 Compusul (15) poate fi produs prin supunerea compusului (14) la o reacție de reducere. Compusul (1c) poate fi produs prin supunerea compusului (15) la o reacție de cuplare.

[Metoda de producție A-6]

Compusul (1d) conținut în compusul (I) poate fi produs din compusul (1b) conținut în compusul (I) prin următoarea metodă.



25 Compusul (1d) poate fi sintetizat prin supunerea compusului (1b) la o reacție de hidroliză.

[Metoda de producție A-7]

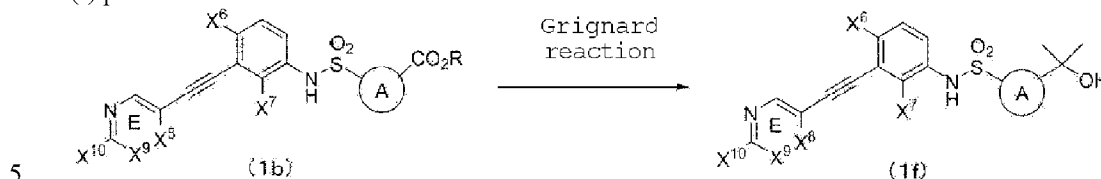
Compusul (1e) conținut în compusul (I) poate fi produs din compusul (1d) conținut în compusul (I) prin următoarea metodă.



Compusul (1e) poate fi sintetizat prin supunerea compusului (1d) la o reacție de amidare.

[Metoda de producție A-8]

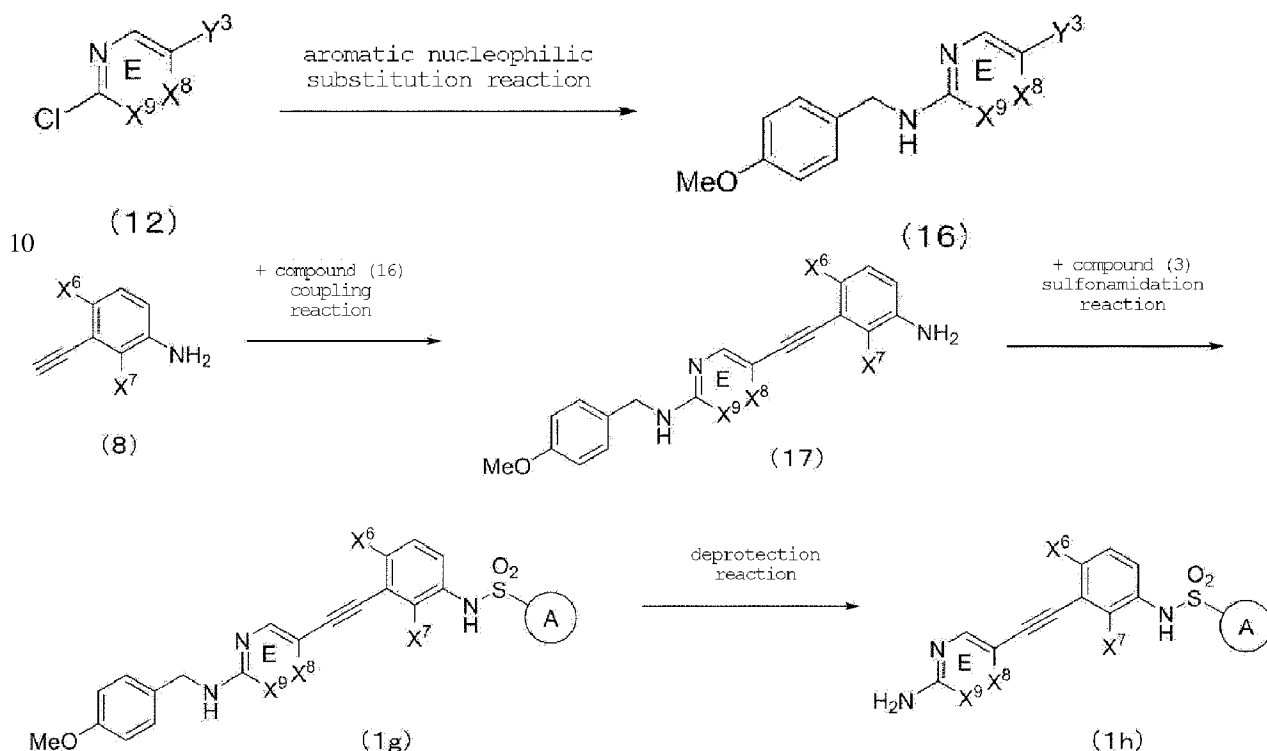
Compusul (1f) conținut în compusul (I) poate fi produs din compusul (1b) conținut în compusul (I) prin următoarea metodă.



Compusul (1f) poate fi produs prin supunerea compusului (1b) la reacția Grignard.

[Metoda de producție A-9]

Compusul (1g) și compusul (1h) conținut în compusul (I) pot fi produși prin următoarea metodă.



Compusul (16) poate fi produs prin supunerea compusului (12) la o reacție de substituție nucleofilă aromatică utilizând 4-metoxibenzilamină.

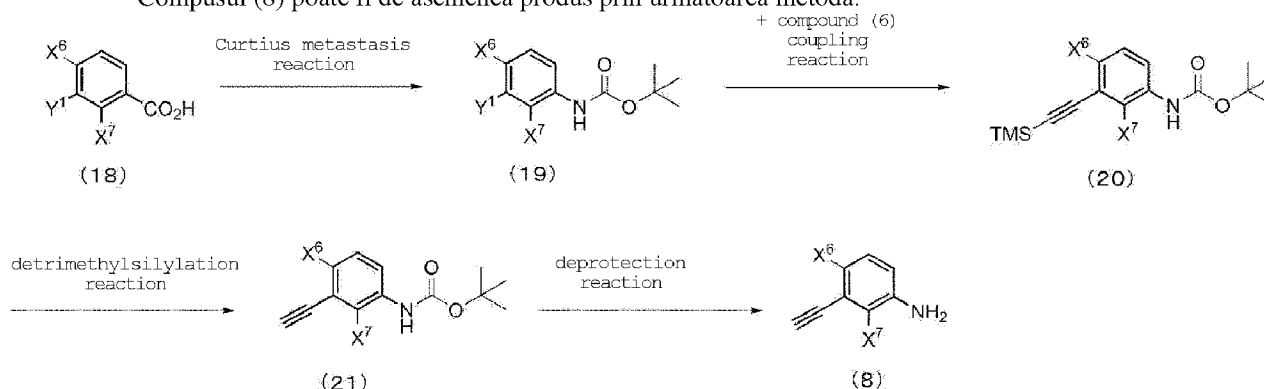
15 Compusul (17) poate fi produs prin supunerea compusului (8) și compusului (16) la o reacție de cuplare.

Compusul (1g) poate fi produs prin supunerea compusului (17) și compusului (3) la o reacție de sulfonamidare.

Compusul (1h) poate fi produs prin supunerea compusului (1g) la o reacție de deprotejare a grupării 4-metoxibenzil folosind acizi cum ar fi acidul trifluoracetic și alții asemenea.

20 **[Metoda de producție A-10]**

Compusul (8) poate fi de asemenea produs prin următoarea metodă.



Compusul (19) poate fi produs prin supunerea compusului (18) la o reacție de metastază Curtius.

Compusul (20) poate fi produs prin supunerea compusului (19) și compusului (6) la o reacție de

5 cuplare.

Compusul (21) poate fi produs prin supunerea compusului (20) la o reacție de detrimetilsilare.

Compusul (8) poate fi produs prin supunerea compusului (21) la o reacție de deprotecare a grupării tert-butoxicarbonil folosind acizi cum ar fi acid clorhidric/dioxan și alții asemenea.

10 Compusul (2), compusul (2a), compusul (5), compusul (6), compusul (9), compusul (12) și compusul (18) sunt disponibili ca produse disponibile comercial sau produse printr-o metodă cunoscută în sine.

Prin transformarea substituentului compusului (I) astfel obținut prin aplicarea unui mijloc cunoscut în sine (adică introducerea substituentului și conversia grupării funcționale), se poate produce și un alt compus conținut în compusul (I) sau o sare a acestuia.

15 Ca metodă pentru introducerea substituentului și conversia grupării funcționale, se utilizează o metodă generală cunoscută. De exemplu, conversia unui atom de halogen (de exemplu, fluor, clor, brom, iod) și a unei grupări alchilsulfonil-oxi C₁₋₆ opțional halogenate [de exemplu, metansulfoniloxi, etansulfoniloxi, triclormetansulfoniloxi, trifluormetansulfoniloxi(triflat)] la o grupare metil, o grupare ciclopropil, o grupare vinil, o grupare ciano, o grupare formil, o grupare carbonil, o grupare carboxil, o grupare amino, o grupare boril și altele asemenea, conversia unei grupări formil într-o grupare etinil printr-o reacție de omologare Seyferth-Gilbert, conversia unui ester într-o grupare carboxi prin hidroliză, conversia unei grupări carboxi într-o grupare carbamoil prin amidare, conversia unei grupări carboxi într-o grupare hidroximetil prin reducere, conversia unei grupări carbonil într-o formă de alcool prin reducere și alchilare, aminarea reductivă a unei grupări carbonil, oximarea unei grupări carbonil, acilarea unei grupări amino, urearea unei grupări amino, sulfonilarea unei grupări amino, alchilarea unei grupări amino, substituția sau aminarea halogenului activ cu amină, alchilarea unei grupări hidroxi și substituția sau aminarea unei grupări hidroxi se pot menționa.

25 La efectuarea introducerii substituentului și conversiei grupării funcționale, atunci când este prezent un situs reactiv în care are loc o reacție diferită de reacția intenționată, o grupare protectoare poate fi introdusă în prealabil în situsul reactiv printr-un mijloc cunoscut în sine și, după realizarea reacției intenționate, gruparea protectoare este îndepărtată de asemenea printr-un mijloc cunoscut în sine pentru a produce un compus în scopul prezentei invenții.

30 De exemplu, când un compus de pornire și un intermediar au o grupare amino, o grupare carboxil sau o grupare hidroxil ca substituent, aceste grupări pot fi protejate de o grupare protectoare utilizată în general în chimia peptidelor și altele asemenea. În acest caz, compusul obiect poate fi obținut prin îndepărtarea grupării protectoare după cum este necesar după reacție.

Compusul (I) obținut prin metoda de producție menționată mai sus poate fi izolat și purificat prin mijloace cunoscute, cum ar fi extracția cu solvent, schimbarea pH-ului soluției, transferul de fază, cristalizarea, recristalizarea, cromatografia și altele asemenea.

40 Când compusul (I) are un izomer optic, un stereoisomer, un regioizomer sau un rotamer, acestea sunt cuprinse, de asemenea, în compusul (I) și pot fi obținute ca un singur produs conform unei metode de sinteză și unei metode de separare cunoscute în sine. De exemplu, când compusul (I) are un izomer optic, izomerul optic dizolvat din compus este de asemenea cuprins în compusul (I).

Izomerul optic poate fi produs conform unei metode cunoscute în sine.

45 Compusul (I) poate fi un cristal.

Un cristal de compus (I) (denumit în continuare uneori abreviat ca și cristallul prezentei invenții) poate fi produs prin cristalizare, prin aplicarea unei metode de cristalizare cunoscută în sine.

Cristalul din prezenta invenție este superior în ceea ce privește proprietățile fizico-chimice (de exemplu, punctul de topire, solubilitatea, stabilitatea) și proprietățile biologice (de exemplu, farmacocinetica (absorbabilitate, distribuție, metabolism, excreție, eficacitate) și este de așteptat să fie util ca medicament.

În plus, compusul (I) poate fi un co-cristal sau o sare de co-cristal acceptabilă farmaceutic. Aici, co-cristal sau sare co-cristal înseamnă o substanță cristalină constând din două sau mai multe substanțe particulare care sunt solide la temperatura camerei, fiecare având proprietăți fizice diferite (de exemplu, structură, punct de topire, căldură de topire, higroscopicitate și stabilitate). Co-cristalul și sarea co-cristal pot fi produse prin metoda de co-cristalizare cunoscută *in sine*.

Compusul (I) poate fi un hidrat sau un non-hidrat, sau un solvat sau un non-solvat, fiecare dintre acestea fiind cuprins în compusul (I).

Compuși marcați cu un izotop (de exemplu, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I) și altele asemenea sunt de asemenea cuprinse în compusul (I). Compusul (I) marcat cu sau substituit cu un izotop poate fi utilizat, de exemplu, ca un trasor utilizat pentru Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) (trasor PET) și poate fi util în domeniul diagnosticului medical și altele asemenea.

Compusul (I) poate fi un promedicament.

Promedicamentul compusului (I) se referă la un compus care este transformat în compusul (I) ca rezultat al unei reacții cu o enzimă, acid gastric etc. în condiții fiziologice *in vivo*, astfel, un compus care suferă oxidare, reducere, hidroliză enzimatică etc. pentru a se transforma în compusul (I) și un compus care suferă hidroliză și altele asemenea de către acid gastric etc. pentru a se transforma în compusul (I).

Exemple de promedicament pentru compusul (I) includ

(1) un compus obținut prin supunerea de amino din compusul (I) la acilare, alchilare sau fosforilare (de exemplu, un compus obținut prin supunerea de amino din compusul (I) la eicosanoilare, alanilare, pentilaminocarbonilare, (5-metil-2-oxo-1,3)-dioxolen-4-il)metoxicarbonilare, tetrahidrofurilare, pirolidilmetilare, pivaloiloximetilare, terț-butilare, etoxicarbonilare, terț-butoxicarbonilare, acetilare, ciclopropilcarbonilare și altele asemenea);

(2) un compus obținut prin supunerea de hidroxi din compusul (I) la acilare, alchilare, fosforilare sau borare (de exemplu, un compus obținut prin supunerea de hidroxi din compusul (I) la acetilare, palmitoilare, propanoilare, pivaloilare, succinilare, fumarilare, alanilare sau dimetilaminometilcarbonilare și similar);

(3) un compus obținut prin supunerea de carboxi din compusul (I) la esterificare sau amidare (de exemplu, un compus obținut prin supunerea de carboxi din compusul (I) la esterificare etilică, esterificarea fenilică, esterificarea carboximetilică, esterificarea dimetilaminometilică, esterificarea pivaloiloximetilică, esterificarea etoxicarboniloxietilică, esterificarea ftalidilică, esterificarea (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilică, esterificarea ciclohexiloxicarboniletilică sau metilamidare și altele asemenea), și altele asemenea. Acești compuși pot fi produși din compusul (I) conform unei metode cunoscute *in sine*.

Un promedicament pentru compusul (I) poate fi, de asemenea, unul care este transformat în compusul (I) într-o stare fiziologică, cum ar fi cele descrise în IYAKUHHIN no KAIHATSU, Development of Pharmaceuticals, Vol. 7, Design of Molecules, pag. 163-198, publicat de HIROKAWA SHOTEN, 1990.

În prezenta descriere, un promedicament poate fi sub formă de sare. Exemplele de sare le includ pe cele exemplificate ca sarea compusului reprezentat prin formula (I) menționată mai sus.

Compusul (I) sau un promedicament al acestuia (denumit în continuare uneori pur și simplu abreviat ca și compusul prezentei invenții) are o activitate inhibitoare a GCN2 și poate fi util ca agent profilactic sau terapeutic pentru cancer, un inhibitor de creștere a cancerului sau inhibitor de metastază a cancerului.

Compusul din prezenta invenție are o activitate inhibitoare selectivă împotriva GCN2 și este, de asemenea, superior în exprimarea eficacității, farmacocinetică (de exemplu, absorbabilitate, distribuție, metabolism, excreție), solubilitate (de exemplu, solubilitate în apă), interacțiune cu alte produse farmaceutice (de exemplu, acțiunea inhibitoare a enzimei de metabolizare a medicamentelor), siguranță (de exemplu, toxicitate acută, toxicitate cronică, toxicitate genetică, toxicitate pentru reproducere, cardiotoxicitate, carcinogenitate, toxicitate pentru sistemul nervos central) și stabilitate (de exemplu, stabilitate chimică, stabilitate la enzimă). Prin urmare, compusul prezentei invenții poate fi util ca medicament.

Prin urmare, compusul prezentei invenții poate fi utilizat pentru inhibarea acțiunii excesive (anormale) a GCN2 asupra mamiferelor (de exemplu, șoarece, șobolan, hamster, iepure, pisică, câine, bovine, oaie, maimuță, om).

Compusul prezentei invenții este de așteptat să fie util ca agent profilactic sau terapeutic pentru bolile posibil influențate de GCN2 (uneori fiind abreviat ca „boală asociată cu GCN2” în prezenta specificație), de exemplu, cancer [de exemplu, cancer colorectal (de exemplu, cancer colorectal, cancer

rectal, cancer anal, cancer colorectal familial, cancer colorectal ereditar nonpolipozic, tumoră gastrointestinală stromală), cancer pulmonar (de exemplu, cancer pulmonar fără celule mici, cancer pulmonar cu celule mici, mezoteliom malign), mezoteliom, cancer pancreatic (de exemplu, cancer de canal pancreatic, tumoră endocrină pancreatică), cancer faringian, cancer laringian, cancer esofagian, cancer gastric (de exemplu, adenocarcinom papilar, adenocarcinom mucinos, carcinom adenoscuos), cancer duodenal, cancer de intestin subțire, cancer de sân (de exemplu, carcinom ductal invaziv, carcinom ductal *in situ*, cancer de sân inflamator), cancer ovarian (de exemplu, carcinom epitelial ovarian, tumoare extragonadală cu celule germinale, tumoare cu celule germinale ovariane, tumoră ovariană cu potențial malign scăzut), tumoră testiculară, cancer de prostată (de exemplu, cancer de prostată hormon-dependent, cancer de prostată non-hormon-dependent, cancer de prostată rezistent la castrare), cancer hepatic (de exemplu, hepatom, cancer hepatic primar, cancer al căilor biliare extrahepatice), cancer tiroidian (de exemplu, carcinom medular tiroidian), cancer renal (de exemplu, carcinom cu celule renale (de exemplu, carcinom cu celule renale clare), carcinom cu celule tranzitionale al pelvisului renal și ureter), cancer uterin (de exemplu, cancer de col uterin, cancer de corp uterin, sarcom uterin), coriocarcinom gestațional, tumoră cerebrală (de exemplu, meduloblastom, gliom, astrocitom pineal, astrocitom pilocitar, astrocitom difuz, astrocitom anaplastic, astrocitom hipofizal), blastom retinal, cancer de piele, (de exemplu, carcinom bazocelular, melanom malign (melanom)), sarcom (de exemplu, rabdomiosarcom, leiomiiosarcom, sarcom de țesut moale, sarcom cu celule fusiforme, osteosarcom), tumoră osoasă malignă, cancer de vezică urinară, cancer hematologic (de exemplu, mielom multiplu, leucemie, leucemie mieloidă acută, leucemie limfocitară acută (inclusiv criza blastică a leucemiei cronice)), limfom malign, boala Hodgkin, boală mieloproliferativă cronică), cancer cu nucleu primar necunoscut], inhibitor de creștere a cancerului, inhibitor de metastază a cancerului, promotor de apoptoză și pentru profilaxia sau tratamentul leziunilor pre-canceroase (de exemplu, sindromul mielodisplazic al măduvei osoase).

În special, compusul din prezenta invenție poate fi utilizat ca medicament pentru osteosarcom, leucemie mieloidă acută, leucemie limfocitară acută, cancer pancreatic, cancer colorectal, melanom și limfom malign.

Compusul prezentei invenții poate fi administrat oral sau parenteral ca atare sau ca medicament prin adăugarea unui purtător acceptabil farmacologic la un mamifer (de preferință, uman).

În cele ce urmează, este descris în detaliu un medicament care conține compusul prezentei invenții (uneori pentru a fi abreviat ca „medicamentul prezentei invenții”). Exemple de formă de dozare a medicamentului din prezenta invenție includ preparate orale, cum ar fi tabletă (de exemplu, tabletă acoperită cu zahăr, tabletă filmată, tabletă sublinguală, tabletă bucală, tabletă cu integrare rapidă pe cale orală), pilulă, granulă, pulbere, capsulă (de exemplu, capsulă moale, microcapsule), sirop, emulsie, suspensie, film (de exemplu, peliculă dezintegrabilă oral, film de plasture pe mucoasa cavității bucale) și altele asemenea. În plus, exemplele de formă de dozare a medicamentului din prezenta invenție includ agenți parenterali cum ar fi injecția, perfuzia prin picurare, agent transdermic (de exemplu, agent transdermic de iontoforeză), supozitor, unguent, preparat nazal, preparat pulmonar, picături pentru ochi și altele asemenea. Medicamentul din prezenta invenție poate fi, de asemenea, un preparat cu eliberare controlată, cum ar fi un preparat cu eliberare imediată, preparat cu eliberare susținută (de exemplu, microcapsule cu eliberare susținută) și altele asemenea.

Medicamentul din prezenta invenție poate fi produs printr-o metodă de producție cunoscută utilizată în general în domeniul tehnic al preparatelor (de exemplu, metoda descrisă în Farmacopeea Japoneză). În plus, medicamentul din prezenta invenție poate conține în mod adecvat, acolo unde este necesar, o cantitate adecvată de aditiv, cum ar fi excipient, liant, dezintegrant, lubrifiant, agent de îndulcire, agent tensioactiv, agent de suspendare, emulgator, colorant, conservant, aromatic, corector, stabilizator, agent de îngroșare și altele asemenea utilizate în general în domeniul farmaceutic.

Ca purtător acceptabil din punct de vedere farmacologic menționat anterior, pot fi menționați acești aditivi.

De exemplu, o tabletă poate fi produsă utilizând excipient, liant, dezintegrant, lubrifiant și altele asemenea, iar pilula și granula pot fi produse utilizând excipient, liant și dezintegrant. În plus, pulberea și capsulele pot fi produse utilizând excipient și altele asemenea, siropul poate fi produs utilizând agent de îndulcire și altele asemenea, iar emulsia și suspensia pot fi produse utilizând agent de suspendare, agent tensioactiv, emulgator și altele asemenea.

Exemple de excipient includ lactoză, sucroză, glucoză, amidon, zaharoză, celuloză microcristalină, Glycyrrhiza uralensis, manitol, carbonat acid de sodiu, fosfat de calciu, sulfat de calciu.

Exemplele de liant includ 5 până la 10% în greutate soluție de amidon, 10 până la 20% în greutate soluție de gumă arabică sau soluție de gelatină, 1 până la 5% în greutate soluție de tragacant, soluție de carboximetilceluloză, soluție de alginat de sodiu, glicerol.

Exemplele de dezintegrant includ amidon, carbonat de calciu.

Exemple de lubrifiant includ stearat de magneziu, acid stearic, stearat de calciu, talc purificat.

Exemple de agent de îndulcire includ glucoză, fructoză, zahăr invertit, sorbitol, xilitol, glicerol, sirop simplu.

Exemple de agent tensioactiv includ lauril sulfat de sodiu, polisorbitat 80, ester monogras al sorbitanului, polioxil stearat 40.

Exemple de agent de suspendare includ guma arabică, alginat de sodiu, carboximetilceluloză de sodiu, metilceluloză, bentonită.

Exemplele de emulgator includ guma arabică, tragacant, gelatină, polisorbitat 80.

De exemplu, când medicamentul din prezenta invenție este o tabletă, tableta poate fi produsă conform unei metode cunoscute în sine, prin adăugarea, de exemplu, de excipient (de exemplu, lactoză, zaharoză, amidon), dezintegrant (de exemplu, amidon, carbonat de calciu), liant (de exemplu, amidon, gumă arabică, carboximetilceluloză, polivinilpirolidonă, hidroxipropilceluloză) sau lubrifiant (de exemplu, talc, stearat de magneziu, polietilen glicol 6000) la compusul din prezenta invenție, turnarea prin comprimare a amestecului și, acolo unde este necesar, acoperirea acestuia printr-o metodă cunoscută în sine pentru mascarea gustului, acoperire enterică sau durabilității. Exemple de agent de acoperire care trebuie utilizat pentru acoperire includ hidroxipropilmetilceluloză, etilceluloză, hidroximetilceluloză, hidroxipropilceluloză, polioxietilenglicol, Tween 80, pluronic F68, acetat ftalat de celuloză, hidroxipropilmetilceluloză ftalat, hidroxipropilmetilceluloză acetat succinat (fabricat de Rohm, Germania, copolimer acid metacrilic - acid acrilic) și colorant (de exemplu, oxid roșu de fier, dioxid de titan).

Injectia menționată mai sus include injectia intravenoasă, precum și injectia subcutanată, injectia intradermică, injectia musculară, injectia intraperitoneală, injectia prin picurare și altele asemenea.

O astfel de injecție poate fi preparată printr-o metodă cunoscută în sine, adică prin dizolvarea, suspendarea sau emulsionarea compusului din prezenta invenție într-o soluție apoasă aseptică sau o soluție uleioasă. Exemple de soluție apoasă includ soluție izotonă (de exemplu, D-sorbitol, D-manitol, clorură de sodiu) care conține soluție salină, glucoză și alți agenți auxiliari, și alții asemenea. Soluția apoasă poate conține agenți de solubilizare adecvați, de exemplu, alcool (de exemplu, etanol), polialcool (de exemplu, propilen glicol, polietilen glicol), agent tensioactiv neionic (de exemplu, polisorbitat 80, HCO-50). Exemple de soluție uleioasă includ ulei de susan, ulei de soia și altele asemenea. Soluția uleioasă poate conține agenți de solubilizare adecvați. Exemple de agent de solubilizare includ benzoat de benzil, alcool benzilic și altele asemenea. Injectia poate conține agent de tamponare (de exemplu, tampon fosfat, tampon de acetat de sodiu), agent de calmare (de exemplu, clorură de benzalconiu, clorhidrat de procaină), stabilizator (de exemplu, albumină serică umană, polietilen glicol), conservant (de exemplu, alcool benzilic, fenol), și altele asemenea. Injectia preparată poate fi în general umplută într-o fiolă.

Conținutul de compus al prezentei invenții în medicamentul prezentei invenții variază în funcție de forma preparatului. În general, este de aproximativ 0,01 până la aproximativ 100% în greutate, de preferință aproximativ 2 până la aproximativ 85% în greutate, în plus, de preferință, aproximativ 5 până la aproximativ 70% în greutate, raportat la întregul preparat.

Conținutul de aditiv din medicamentul prezentei invenții variază în funcție de forma preparatului. În general, este de aproximativ 1 până la aproximativ 99,9% în greutate, de preferință aproximativ 10 până la aproximativ 90% în greutate, raportat la întregul preparat.

Compusul prezentei invenții este stabil și slab toxic și poate fi utilizat în siguranță. Doza zilnică de compus din prezenta invenție variază în funcție de starea și greutatea corporală a pacientului, tipul de compus, calea de administrare și altele asemenea. De exemplu, pentru administrarea orală la pacienți în scopul tratamentului cancerului, doza zilnică la un adult (greutate corporală aproximativ 60 kg) este de la aproximativ 1 până la aproximativ 1000 mg, de preferință aproximativ 3 până la aproximativ 300 mg, în plus, de preferință aproximativ 10 până la aproximativ 200 mg din compusul prezentei invenții, și acesta poate fi administrat o dată sau în 2 sau 3 porții.

Când compusul prezentei invenții este administrat parenteral, acesta este în general administrat sub formă de lichid (de exemplu, injecție). O doză de compus din prezenta invenție variază în funcție de subiectul administrării, organul țintă, simptom, metoda de administrare și altele asemenea. De exemplu, în general, aproximativ 0,01 până la aproximativ 100 mg, de preferință aproximativ 0,01 până la aproximativ 50 mg, mai preferabil aproximativ 0,01 până la aproximativ 20 mg, din compusul prezentei invenții se administrează, de preferință, per 1 kg greutate corporală prin injecție intravenoasă.

Compusul prezentei invenții poate fi utilizat în combinație cu alte medicamente. În mod specific, compusul din prezenta invenție poate fi utilizat în combinație cu medicamente cum ar fi agent terapeutic hormonal, agent chimioterapeutic, agent imunoterapeutic sau acțiuni de inhibare a medicamentului ale factorului de creștere celulară și receptorului acestuia, și altele asemenea. În cele ce urmează, un medicament care poate fi utilizat în combinație cu compusul prezentei invenții trebuie abreviat ca „medicament concomitent”.

Ca „agent terapeutic hormonal”, de exemplu, fosfestrol, dietilstilbestrol, clorotrianisen, medroxiprogesteron acetat, megestrol acetat, clormadinonă acetat, ciproteronă acetat, danazol, alilestrenol, gestrinonă, mepartricin, raloxifen, ormeloxifen, levormeloxifen, anti-estrogen (de exemplu, tamoxifen citrat, toremifen citrat), preparat de pilule, mepitiostan, testrolactonă, aminoglutetimidă, agonist LH-RH (de exemplu, goserelină acetat, buserelină, leuprorelină acetat), droloxifen, epitiostanol, etinilestradiol sulfonat, inhibitor de aromatază (de exemplu, fadrozol clorhidrat, anastrozol, retrozol, exemestan, vorozol, formestan), anti-androgen (de exemplu, flutamidă, bicartamidă, nilutamidă, enzalutamidă), inhibitor de 5 α -reductază (de exemplu, finasterid, epristerid, dutasterid), medicament cu hormoni corticoadrenali (de exemplu, dexametazonă, predonison, betametazonă, triamcinolon), inhibitor al sintezei androgenilor (de exemplu, abirateron), retinoid și medicamente care întârzie metabolismul retinoid (de exemplu, liarozol), hormon al glandei tiroidiene, și preparate DDS (Drug Delivery System) ale acestora pot fi utilizate.

Ca „agent chimioterapeutic”, de exemplu, pot fi utilizați agenți de alchilare, antagoniști metabolici, antibiotice antitumorale și medicamente antitumorale derivate din plante.

Ca „agent de alchilare”, de exemplu, muștar de azot, muștar de azot-N-oxid clorhidrat, clorambutil, ciclofosamidă, ifosfamidă, tiotepa, carbocuană, improsulfan tosilat, busulfan, nimustină clorhidrat, mitobronitol, melfalan, dacarbazină, ranimustină, estramustină fosfat de sodiu, trietilenmelamină, carmustină, lomustină, streptozocină, pipobroman, etoglucid, carboplatină, cisplatină, miboplatină, nedaplatină, oxaliplatină, altretamină, ambamustină, dibrospidiu clorhidrat, fotemustină, prednimustină, pumitepa, ribomustin, temozolomidă, treosulfan, trofosfamidă, zinostatină stimalamer, adozelesină, cistemustină, bizelesină, și preparatele DDS ale acestora se pot utiliza.

Ca „antagonist metabolic” se pot utiliza, de exemplu, mercaptopurină, 6-mercaptopurin ribozidă, tioinozin, metotrexat, pemetrexed, enocitabin, citarabină, citarabine ocfosfat, ancitabin clorhidrat, medicament 5-FU (de exemplu, fluorouracil, tegafur, UFT, doxifluridină, carmofur, galocitabină, emitefur, capecitabină), aminopterina, nelzarabină, leucovorin de calciu, tabloid, butocin, folinat de calciu, levofolinat de calciu, cladribină, emitefur, fludarabină, gemcitabină, hidroxicarbamidă, pentostatin, piritrexim, idoxuridină, mitoguazonă, tiazofurin, ambamustină, bendamustină, și preparate DDS ale acestora.

Ca „antibiotic antitumoral” se pot utiliza, de exemplu, actinomicina D, actinomicina C, mitomicina C, cromomicina A3, clorhidrat de bleomicină, sulfat de bleomicină, sulfat de peplomycină, clorhidrat de daunorubicină, clorhidrat de doxorubicină, clorhidrat de aclarubicină, clorhidrat de pirarubicină, clorhidrat de epirubicină, neocarzinostatină, mitramicină, sarkomicină, carzinofilină, mitotan, clorhidrat de zorubicină, clorhidrat de mitoxantronă, clorhidrat de idarubicină și preparate DDS ale acestora (de exemplu, ribozom PEG încapsulat cu doxorubicină).

Ca „agent antitumoral derivat din plante”, de exemplu, pot fi utilizate etopozidă, etopozidă fosfat, vinblastină sulfat, vincristină sulfat, vindesină sulfat, teniposidă, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina și preparate DDS ale acestora.

Ca „agent imunoterapeutic” se pot utiliza picibanil, krestin, schizofilan, lentinan, ubenimex, interferon, interleuchină, clorochină, hidroxiclorochină, factor de stimulare a coloniei de macrofage, factor de stimulare a coloniilor de granulocite, eritropoietină, limfotoxină, vaccin BCG, corynebacterium parvum, levamisol, polizaharidă K, procodazol, anticorp anti-CTLA4 (de exemplu, ipilimumab, tremelimumab), anticorp anti-PD-1 (de exemplu, nivolumab, pembrolizumab), anticorp anti-PD-L1.

„Factorii de creștere celulară” din „acțiunile de inhibare a medicamentelor ale factorului de creștere celulară și ale receptorului acestuia” pot fi orice substanță care promovează proliferarea celulară, care este în mod normal o peptidă care nu are mai mult de 20.000 de greutate moleculară și care poate prezenta activitate la concentrații scăzute prin legarea la un receptor, și în mod specific, (1) EGF (factor de creștere epidermică) sau substanțe care posedă în mod substanțial aceeași activitate ca EGF [de exemplu, TGF α], (2) insulină sau substanțele care posedă în mod substanțial aceeași activitate ca și insulina [de exemplu, insulina, IGF (factorul de creștere asemănător insulinei)-1, IGF-2], (3) FGF (factorul de creștere a fibroblastelor) sau substanțe care posedă în mod substanțial aceeași activitate ca FGF [de exemplu, FGF acid, FGF bazic, KGF (factor de creștere a cheratinocitelor), FGF-10] și (4) alți factori de creștere celulară [de exemplu, CSF (factor de stimulare a coloniilor), EPO (eritropoietină), IL-2 (interleukină-2), NGF (factor de creștere a nervilor), PDGF (factor de creștere derivat din trombocite), TGF β (factor de creștere transformator β), HGF (factor de creștere a hepatocitelor), VEGF (factor de creștere endotelial vascular), heregulină, angiopoietină]; și altele asemenea pot fi utilizate.

„Receptorul factorului de creștere celulară” poate fi orice receptor capabil să se lege la factorii de creștere celulară menționați mai sus și, în mod specific, receptorul EGF, receptorul de heregulină (de exemplu, HER3), receptorul de insulină, receptorul IGF-1, receptorul IGF-2, receptorul FGF -1 sau receptorul FGF-2, receptorul VEGF, receptorul angiopoietină (de exemplu, Tie2), receptorul PDGF și altele asemenea.

Ca „acțiuni de inhibare a medicamentelor ale factorului de creștere celulară și ale receptorului acestuia”, inhibitor de EGF, inhibitor de TGF α , inhibitor de heregulină, inhibitor de insulină, inhibitor de IGF, inhibitor de FGF, inhibitor de KGF, inhibitor de CSF, inhibitor de EPO, inhibitor de IL-2, inhibitor de NGF, inhibitor de PDGF, inhibitor de TGF β , inhibitor de HGF, inhibitor de VEGF, inhibitor de angiopoietină, inhibitor de receptor EGF, inhibitor de HER2, inhibitor de HER4, inhibitor al receptorului de insulină, inhibitor al receptorului de IGF-1, inhibitor al receptorului de IGF-2, inhibitor al receptorului de FGF-1, inhibitor al receptorului de FGF-2, inhibitor al receptorului de FGF-3, inhibitor al receptorului de FGF-4, inhibitor al receptorului de VEGF, inhibitor de Tie-2, inhibitor al receptorului de PDGF, inhibitor de Abl, inhibitor de Raf, Inhibitor de FLT3, Inhibitor de c-Kit, inhibitor de Src, inhibitor de PKC, inhibitor de Smo, inhibitor de ALK, inhibitor de ROR1, inhibitor de Trk, inhibitor de Ret, inhibitor de mTOR, inhibitor de Aurora, inhibitor de PLK, inhibitor de MEK (MEK1/2), inhibitor de MET, inhibitor de CDK, inhibitor de Akt, inhibitor de ERK, inhibitor de PI3K și alții asemenea pot fi utilizați. Mai precis, un anticorp anti-VEGF (de exemplu, Bevacizumab, Ramucurumab), un anticorp anti-HER2 (de exemplu, Trastuzumab, Pertuzumab), un anticorp anti-EGFR (de exemplu, Cetuximab, Panitumumab, Matuzumab, Nimotuzumab), un anticorp anti-HGF, Imatinib, Erlotinib, Gefitinib, Sorafenib, Sunitinib, Dasatinib, Lapatinib, Vatalanib, Ibrutinib, Bosutinib, Cabozantinib, Crizotinib, Alectinib, Vismodegib, Axitinib, Motesanib, Nilotinib, 6-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-N-[1(R)-feniletil]-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină (AEE-788), Vandetanib, Temsirolimus, Everolimus, Enzastaurin, Tozasertib, acid fosforic 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-fluorfenil)carbamoilmetil]-1H-pirazol-3-ilamino]chinazolin-7-iloxi]propil]-N-etilamino]etil ester (AZD - 1152), acid 4-[9-clor-7-(2,6-difluorfenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-ilamino]benzoic, sarea de sodiu de N-[2-metoxi-5-[(E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinilsulfonilmetil]fenil]glicină (ON-1910Na), Volasertib, Selumetinib, Trametinib, N-[2(R),3-dihidroxiopropoxi]-3,4-difluor-2-(2-fluor-4-iodofenilamino) benzamidă (PD-0325901), Bosutinib, Regorafenib, Afatinib, Idelalisib, Ceritinib, Dabrafenib și și altele asemenea pot fi folosite.

Pe lângă medicamentele menționate mai sus, asparaginaza (indiferent de derivație, cum ar fi asparaginaza derivată de E. coli, asparaginaza derivată din Erwinia și altele asemenea, poate fi adăugată cu modificări cum ar fi PEGilarea și altele asemenea, sau poate fi capsulată folosind celule eritrocitare și altele asemenea), arginază (de exemplu, arginază derivată din om), arginin deiminază (de exemplu, derivate din Mycoplasma), cisteinază, metioninază, inhibitor de glutaminază (de exemplu, CB839), inhibitor al transportorului de aminoacizi (de exemplu, inhibitor de LAT1) aceglatonă, clorhidrat de procarbazină, sare complex protoporfirină-cobalt, hematoporfirin-sodiu mercuric, inhibitor de ipoizomeraza I (de exemplu, irinotecan, topotecan, Indotecan, Indimitecan), inhibitor al topoizomerazei II (de exemplu, sobuzoxan), factor de diferențiere (de exemplu, retinoid, vitamina D), alți inhibitori ai angiogenezei (de exemplu, fumagilină, extract de rechin, inhibitor de COX-2), α -blocant (de exemplu, clorhidrat de tamsulosin), acid bifosonic (de exemplu, pamidronat, zoledronat), talidomidă, lenalidomidă, pomalidomidă, 5 azacitidină, decitabină, inhibitor de proteazom (de exemplu, bortezomib, carfizomib, Ixazomib), inhibitor de NEDD8 (de exemplu, Pevonedistat), inhibitor de UAE, inhibitor de PARP (de exemplu, Olaparib, Velparib, Velparib), anticorpi antitumorali precum anticorpii anti-CD20 (de exemplu, Rituximab, Obinutuzumab), anticorpii anti-CCR4 (de exemplu, Mogamulizumab) și altele asemenea, complexul de medicament cu anticorpi (de exemplu, Trastuzumab emtansină, Brentuximab vedotin) și altele asemenea pot fi, de asemenea, utilizate ca medicament concomitent.

Ca medicament concomitent, sunt de preferat asparaginaza, arginin deiminaza, inhibitorul LAT1, iar asparaginaza este de preferat în mod special.

Prin combinarea compusului din prezenta invenție și a unui medicament concomitent, pot fi obținute efecte superioare, de exemplu, (1) doza, frecvența de administrare sau ambele acestea pot fi reduce în comparație cu administrarea unică a compusului prezentei invenții sau a unui medicament concomitent, (2) medicamentul care trebuie combinat cu compusul prezentei invenții poate fi selectat în funcție de starea pacienților (caz ușor, caz sever și altele asemenea), (3) perioada de tratament poate fi stabilită mai lungă, (4) poate fi proiectată susținerea efectului tratamentului, (5) poate fi asigurat un efect sinergic, (6) poate fi redusă o acțiune nepreferabilă a efectelor secundare și altele asemenea ale unui medicament concomitent, și altele asemenea.

În particular, un efect antitumoral ridicat poate fi obținut prin utilizarea compusului prezentei invenții și asparaginazei (de exemplu, L-asparaginază) în combinație cu o tumoră rezistentă sau tolerantă la asparaginază.

În continuare, utilizarea compusului prezentei invenții și a unui medicament concomitent în combinație este denumită „agent de combinare al prezentei invenții”.

Pentru utilizarea agentului combinat al prezentei invenții, perioada de administrare a compusului prezentei invenții și a medicamentului concomitent nu este limitată, iar compusul prezentei invenții și un medicament concomitent pot fi administrate simultan sau pot fi administrate într-o manieră eșalonată. Când

este administrat la un interval de timp, intervalul variază în funcție de ingredientul eficient care trebuie administrat, de forma de dozare și metoda de administrare și, de exemplu, când medicamentul concomitent este administrat mai întâi, compusul prezentei invenții poate fi administrat în intervalul de timp de la 1 minut la 3 zile, de preferință de la 10 minute la 1 zi, mai preferabil de la 15 minute la 1 oră, după administrarea medicamentului concomitent. Când compusul din prezenta invenție este administrat mai întâi, medicamentul concomitent poate fi administrat în intervalul de timp de la 1 minut la 1 zi, de preferință de la 10 minute la 6 ore, mai preferabil de la 15 minute la 1 oră după administrarea compusului din prezenta invenție. Doza medicamentului concomitent poate fi determinată în funcție de doza utilizată clinic și poate fi selectată în mod adecvat în funcție de subiectul de administrare, calea de administrare, boală, combinație și altele asemenea.

Ca mod de administrare al utilizării combinate a compusului din prezenta invenție și a medicamentului concomitent, pot fi menționate următoarele metode: (1) Compusul prezentei invenții și medicamentul concomitent sunt formulate simultan pentru a da un singur preparat care este administrat. (2) Compusul prezentei invenții și medicamentul concomitent sunt formulate separat pentru a da două tipuri de preparate care sunt administrate simultan pe aceeași cale de administrare. (3) Compusul prezentei invenții și medicamentul concomitent sunt formulate separat pentru a da două tipuri de preparate care sunt administrate pe aceeași cale de administrare la timpi eșalonați. (4) Compusul prezentei invenții și medicamentul concomitent sunt formulate separat pentru a da două tipuri de preparate care sunt administrate simultan pe diferite căi de administrare. (5) Compusul prezentei invenții și medicamentul concomitent sunt formulate separat pentru a da două tipuri de preparate care sunt administrate prin diferite căi de administrare la timpi eșalonați (de exemplu, compusul prezentei invenții -> medicamentul concomitent este administrat în această ordine sau în ordine inversă).

Doza de medicament concomitent poate fi determinată în mod corespunzător pe baza dozei utilizate în situații clinice. Raportul de amestecare a compusului din prezenta invenție și a unui medicament concomitent poate fi determinat în mod adecvat în funcție de subiectul de administrare, calea de administrare, boala țintă, simptom, combinație și altele asemenea. De exemplu, atunci când subiectul administrării este un om, se pot utiliza 0,01 până la 100 părți în greutate dintr-un medicament concomitent față de 1 parte în greutate din compusul prezentei invenții.

Mai mult, compusul din prezenta invenție sau agentul combinat din prezenta invenție poate fi utilizat în combinație cu o terapie non-medicament. În mod specific, compusul prezentei invenții sau agentul combinat al prezentei invenții poate fi utilizat în combinație, de exemplu, cu o terapie non-medicamenta cum ar fi (1) operație, (2) terapie chimică hipertensivă folosind angiotensină II și altele asemenea, (3) terapie genică, (4) terapie hipertermică, (5) crioterapie; (6) metoda de ablație cu laser; (7) radioterapie; (8) terapie dietetică (de exemplu, dietă cu restricție de aminoacizi) și altele asemenea.

De exemplu, folosind compusul din prezenta invenție sau agentul combinat din prezenta invenție înainte sau după intervenția chirurgicală menționată mai sus și altele asemenea, sau înainte sau după tratamentul a două sau trei tipuri de acestea în combinație, efecte cum ar fi inhibarea expresiei de rezistență, prelungirea supraviețuirii fără boală, suprimarea metastazelor sau recidivei cancerului, prelungirea vieții și altele asemenea pot fi realizate.

În plus, tratamentul cu compusul din prezenta invenție sau agentul combinat al prezentei invenții poate fi combinat cu o terapie de susținere [(i) administrarea de antibiotice (de exemplu, sistem β -lactamic, cum ar fi pansporina și altele asemenea, sistem de macrolide cum ar fi claritromicină și altele asemenea) pentru complicațiile diferitelor boli infecțioase, (ii) administrarea de hiperalimentare intravenoasă, preparat de aminoacizi, preparat cu vitamine multiple pentru ameliorarea malnutriției, (iii) administrarea de morfină pentru ameliorarea durerii, (iv) administrarea de medicament pentru ameliorarea efectelor secundare, cum ar fi greața, vărsăturile, anorexia, diareea, leucopenia, trombocitopenia, reducerea concentrației de hemoglobină, căderea părului, hepatopatie, renopatie, DIC, febră și similare, și (v) administrarea de medicament pentru suprimarea rezistenței multiple la medicamente a cancerului și altele asemenea].

[Exemplu]

Prezenta invenție este explicată în detaliu în cele ce urmează, cu referire la Exemple, Exemple de preparare și Exemple experimentale, care nu trebuie considerate ca limitative, iar invenția poate fi modificată în scopul prezentei invenții.

În următoarele exemple, „temperatura camerei” înseamnă în general aproximativ 10°C până la aproximativ 35°C. Raporturile indicate pentru solvenți amestecați sunt raporturi de volum, dacă nu se specifică altfel. % înseamnă % în greutate, dacă nu se specifică altfel.

În cromatografia pe coloană cu silicagel, când este indicat NH, s-a folosit silicagel legat de aminopropilsilan, iar când C18 este indicat în HPLC (cromatografie lichidă de înaltă performanță), s-a folosit silicagel legat cu octadecil. Dacă nu se specifică altfel, raportul solvenților de eluare este un raport de volum.

În Exemple, sunt utilizate următoarele abrevieri.

MS: spectru de masă

$[M+H]^+$, $[M-H]^-$: vârful ionilor moleculari

M: concentrație molară

N: normal

$CDCl_3$: deuterocloroform

$DMSO-d_6$: deuterodimetil sulfoxid

1H RMN: rezonanță magnetică nucleară a protonilor

LC/MS: spectrometru de masă pentru cromatograf lichid

ESI: Ionizare prin pulverizare cu electroni

APCI: ionizare chimică la presiune atmosferică

THF: tetrahidrofuran

DCM: diclorometan

DMAP: 4-dimetilaminopiridină

DMF: N,N-dimetilformamidă

DMSO: dimetil sulfoxid

IPE: eter diizopropilic

DIPEA: N,N-diizopropiletilamină

NBS: N-bromosuccinimidă

NIS: N-iodosuccinimidă

TBAF: fluorură de tetrabutilamoniu

TFA: acid trifluoracetic

TLC: cromatografie în strat subțire

1H RMN a fost măsurat prin RMN cu transformată Fourier. Pentru analiză s-au folosit ACD/SpecManager (denumire comercială) și altele asemenea. Nu sunt descrise vâruri foarte ușoare pentru protonii unei grupări hidroxi, a unei grupări amino și altele asemenea.

MS a fost măsurată prin LC/MS. Ca ionizare, s-a folosit metoda ESI sau metoda APCI. Datele indică cele găsite. În general, se observă un vârf de ioni moleculari. În cazul unui compus având o grupare terț-butoxicarbonil, un vârf după eliminarea unei grupări terț-butoxicarbonil sau a unei grupări terț-butil poate fi observat ca un ion fragment. În cazul unui compus având o grupare hidroxil, un vârf după eliminarea H_2O poate fi observat ca un ion de fragment. În cazul unei sări, se observă în general un vârf de ion molecular sau un vârf de ion de fragment sub formă liberă.

Următoarele exemple nu sunt conform invenției și sunt prezente numai în scopuri ilustrative: Exemplul nr. 1, 2, 5, 8 până la 10, 14, 15, 18, 20, 23 până la 26, 33, 34, 38, 40, 42, 45, 46, 48, 49, 53, 55, 59, 65, 68 până la 70, 72, 73, 75 până la 79, 81 până la 87, 89, 91 până la 93, 96 până la 99, 101 până la 103, 111 până la 114, 120, 121, 133, 160, 165, 173, 184 până la 187, 190 până la 192 și 194 până la 196.

Exemplul 1

2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-3-(hidroximetil)benzensulfonamidă

a) 1,3-difluor-2-iodo-6-nitrobenzen

S-a adăugat 1,3-difluor-2-iodobenzen (125 g) la acid sulfuric (500 mL) puțin câte puțin la 0°C. S-a adăugat azotat de potasiu (79 g) la 0°C puțin câte puțin și amestecul a fost agitat la 0°C timp de 30 min și la 15°C timp de 3,5 ore. Aceeași reacție folosind aceleași cantități a fost efectuată de 4 ori în total. Amestecuri de reacție au fost combinate și adăugate la apă cu gheață (1 L) la 0°C. S-a adăugat o soluție apoasă saturată de hidroxid de sodiu pentru a ajusta pH-ul la 9. Amestecul a fost filtrat, iar filtratul a fost extras de două ori cu DCM (3 L). Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată (5 L), uscat pe sulfat de sodiu și concentrat pentru a da compusul din titlu (410 g).

1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,37-7,41 (1H, m), 8,28-8,32 (1H, m).

b) 2,4-difluor-3-iodoanilină

Acid clorhidric concentrat (321 mL) a fost adăugat la o soluție de 1,3-difluor-2-iodo-6-nitrobenzen (300 g) în etanol (1 L) la 15°C. S-a adăugat clorură de staniu dihidrat (948 g) la 15°C puțin câte puțin și amestecul a fost agitat la 100°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost adăugat în apă cu gheață (1 L) la 0°C și a fost adăugată o soluție apoasă saturată de hidroxid de sodiu pentru a ajusta pH-ul la 9. Amestecul a fost filtrat și filtratul a fost extras de două ori cu acetat de etil (600 mL). Stratul organic obținut a fost uscat pe sulfat de sodiu și concentrat pentru a da compusul din titlu (165 g).

1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 5,17 (2H, s), 6,76-6,81 (2H, m).

c) 2,4-difluor-3-((trimetilsilil)etinil)anilină

s-au adăugat etinil(trimetil)silan (39 g), trietilamină (110 g), diclorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (6,9 g) și clorură de cupru(I) (3,7 g) la o soluție de 2,4-difluor-3-iodoanilină

(50 g) în DMF (150 ml)/THF (350 ml) la 15°C. Amestecul a fost agitat sub atmosferă de azot la 50°C timp de 5 ore. Aceeași reacție folosind aceleași cantități a fost efectuată de 4 ori în total. Amestecurile de reacție au fost combinate la 15°C, adăugate la apă (1 L) și amestecul a fost extras de 3 ori cu acetat de etil (500 ml). Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de sodiu și concentrat pentru a da compusul din titlu ca produs brut purificat (170 g). Acesta a fost folosit pentru următoarea reacție.

d) 3-etinil-2,4-difluoranilină

S-a adăugat TBAF (130 g) la o soluție de 2,4-difluor-3-((trimetilsilil)etinil)anilină (56 g) în THF (500 mL) la 15°C. Amestecul a fost agitat la 15°C timp de 30 min. Aceeași reacție folosind aceleași cantități a fost efectuată de 3 ori în total. Amestecurile de reacție au fost combinate și concentrate pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/eter de petrol) pentru a da compusul din titlu (47 g).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,64 (1H, s), 5,17 (2H, s), 6,78-6,89 (2H, m).

e) 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,4-difluoranilină

Un amestec de 3-etinil-2,4-difluoranilină (1,00 g), 5-brom-1H-pirazolo[3,4-b]piridină (1,29 g), trietilamină (2,74 mL), bis(di-terț-butil (4-dimetilaminofenil)fosfină) dicloropalladiu (II) (0,088 g), iodură de cupru (I) (0,044 g) și DMSO (15 mL) au fost agitate sub iradiere cu microunde la 120°C timp de 1 oră. Aceeași reacție folosind aceleași cantități a fost efectuată de 2 ori în total. Amestecurile de reacție au fost combinate și s-au adăugat soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu (50 ml) și acetat de etil (50 ml). Materialul insolubil a fost filtrat, și materialul insolubil a fost spălat cu acetat de etil/THF (3/1). Stratul organic a fost colectat din filtrat și stratul apos a fost extras de 3 ori cu acetat de etil/THF (5/1, 30 mL). Stratul organic combinat a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₄ acetat de etil/hexan) și supus la acetat de etil/IPE/hexan, iar precipitatul a fost colectat prin filtrare pentru a da compusul din titlu (2,15 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,22 (2H, s), 6,77-7,00 (2H, m), 8,21 (1H, s), 8,51 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,67 (1H, d, J = 2,1 Hz), 13,97 (1H, brs).

f) 3-amino-2,5-diclorbenzoat de etil

S-a adăugat acid sulfuric (5,17 ml) la o soluție de acid 3-amino-2,5-diclorbenzoic (10 g) în etanol (100 ml) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la 70°C timp de 2 ore și la 80°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost neutralizat cu soluție apoasă de hidroxid de sodiu 8N la 0°C și concentrat până la aproximativ jumătate. S-a adăugat apă (50 mL) și precipitatul a fost colectat prin filtrare și spălat cu apă pentru a da compusul din titlu (9,75 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,28 (2H, q, J = 7,0 Hz), 5,97 (2H, s), 6,85 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,96 (1H, d, J = 2,4 Hz).

g) 2,5-diclor-3-(clorsulfonil)benzoat de etil

S-a adăugat în picături clorură de tionil (18,7 ml) la apă (108 ml) la 0°C timp de 30 min. Amestecul a fost agitat timp de 16 ore în timp ce s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei. S-a adăugat clorură de cupru (I) (0,211 g) și amestecul a fost răcit la 0°C pentru a da soluția A. O soluție de azotat de sodiu (1,62 g) în apă (6,54 mL) a fost adăugată prin picurare la un amestec de 3-amino-2,5-diclorbenzoat de etil (5,00 g) și acid clorhidric concentrat (21,4 ml) la 0°C peste 30 min. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 10 min pentru a da amestecul B. Supernatantul amestecului B a fost adăugat la soluția A la 0°C timp de 30 min. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 30 min, iar precipitatul a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și uscat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (6,01 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,33 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,97 (1H, d, J = 2,6 Hz).

h) 3-(N-(3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)sulfamoil)-2,5-diclorbenzoat de etil

S-a adăugat 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,4-difluoranilină (161 mg) la o soluție de 2,5-diclor-3-(clorsulfonil) benzoat de etil (530 mg) în piridină (2 ml) la 0°C. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 2 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat metanol și amestecul s-a concentrat. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și supus la etanol/apă, iar precipitatul a fost colectat prin filtrare pentru a da compusul din titlu (87 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,37 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,14-7,30 (1H, m), 7,36 (1H, td, J = 8,9, 5,8 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,22 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,67 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,93 (1H, s), 13,98 (1H, s).

i) 2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)benzensulfonamidă

S-a adăugat hidrură de litiu aluminiiu (15,9 mg) la o soluție de 3-(N-(3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)sulfamoil)-2,5-diclorbenzoat de etil (77 mg) în THF (2 mL) la 0°C. Amestecul

a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost neutralizat cu soluție apoasă saturată de clorură de amoniu la 0°C și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și purificat suplimentar prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetonitril (sistem care conține TFA 0,1%)). Frațiile care conțin produsul obiect au fost colectate, neutralizate cu soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și extrase cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da compusul din titlu (34 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,63 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,74 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,02-7,24 (1H, m), 7,24-7,47 (1H, m), 7,80 (2H, s), 8,22 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,53 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,67 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,78 (1H, brs), 13,98 (1H, brs).

Exemplul 2

5-clor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamidă

a) 3-(benziltio)-5-clor-2-metilpiridină

Azotat de izoamil (5,32 ml) a fost adăugat prin picurare la o soluție de 5-clor-2-metilpiridin-3-amină (2,56 g) și disulfură de 1,2-dibenzil (5,32 g) în acetonitril (37,8 ml) la 80°C peste 5 min. Amestecul a fost agitat la 80°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (744 mg).

MS: [M+H]⁺ 250,0.

b) clorură de 5-clor-2-metilpiridin-3-sulfonil

S-a adăugat NCS (2,38 g) la o soluție mixtă de 3-(benziltio)-5-clor-2-metilpiridină (744 mg) în acid acetic (8,53 mL) și apă (2,69 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 45 min. Amestecul a fost diluat cu apă (40 ml) și extras de 2 ori cu acetat de etil (60 ml). Stratul organic a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu ca produs purificat brut (396 mg). Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară pentru următoarea reacție.

c) 5-clor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamidă

Un amestec de clorură de 5-clor-2-metilpiridin-3-sulfonil (147 mg), 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)-2,4-difluoranilină (176 mg) și piridină (2,62 ml) au fost agitate la temperatura camerei peste noapte. Aceeași reacție a fost efectuată la o cantitate de 2,70 ori și o cantitate de 2,37 ori. Amestecurile de reacție au fost combinate și s-a adăugat metanol (5 ml). Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu ca produs purificat brut (1 g). Produsul brut purificat obținut al compusului din titlu a fost dizolvat în DMF/toluen și supus cromatografiei pe coloană cu silicagel (NH₄, metanol/acetat de etil) pentru a elua un produs secundar. Silicagelul care susține compusul din titlu a fost adăugat la acetat de etil (50 ml), acid acetic (10 ml) și apă (50 ml), iar amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 10 min. Amestecul a fost filtrat și silicagelul de pe filtru a fost tratat de 4 ori cu acetat de etil/acid acetic/apă (50 ml/10 ml/20 ml) și de 2 ori cu acetat de etil/acid acetic (50 ml/10 ml) pentru a elua produsul obiect. Stratul organic a fost colectat din filtrat și spălat cu apă și saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost dizolvat prin încălzire în DMSO (3 mL) la 50°C. O mică cantitate de solid din soluție a fost îndepărtată prin filtrare și a fost adăugat etanol (4 ml). Soluția obținută a fost încălzită la 50°C și s-a adăugat apă (8 ml) prin picurare timp de 10 min. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min și precipitatul a fost colectat prin filtrare, spălat cu etanol/apă (1 ml/10 ml) și uscat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (653 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,78 (3H, s), 7,18-7,28 (1H, m), 7,30-7,40 (1H, m), 8,07 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,22 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,53 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,66 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,75-10,94 (1H, m), 13,98 (1H, brs).

Exemplul 3

N-(3-((2-aminopirimidin-5-iletinil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-metilpiridin-3-sulfonamidă

a) 5-iodo-N-(4-metoxibenzil)pirimidin-2-amină

S-a adăugat 4-metoxibenzilamină (1,40 mL) la o soluție de 2-clor-5-iodopirimidină (2,0 g) și trietilamină (1,75 mL) în etanol (20 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat sub iradiere cu microunde la 120°C timp de 10 minute. Amestecul de reacție a fost supus la apă și precipitatul a fost colectat prin filtrare pentru a da compusul din titlu (2,20 g). MS: [M+H]⁺ 341,9.

b) 5-((3-amino-2,6-difluorfenil)etinil)-N-(4-metoxibenzil)pirimidin-2-amină

bis(di-terț-butil(4-dimetilaminofenil)fosfină)dicloropaladiu(II) (0,039 g) s-a adăugat la o soluție de 3-etinil-2,4-difluoranilină (0,45 g), 5-iodo-N-(4-metoxibenzil)pirimidin-2-amină (1,0 g), trietilamină (1,2 ml) și iodură de cupru (I) (0,022 g) în DMSO (18 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat sub iradiere cu microunde la 120°C timp de 1 oră. Aceeași reacție folosind aceleași cantități a fost efectuată de 2 ori în total. Amestecul de reacție a fost filtrat prin celită, iar filtratul a fost diluat cu apă și extras cu acetat de etil/THF. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost spălat cu metanol pentru a da compusul din titlu (1,58 g).

MS: [M+H]⁺ 367,1.

c) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-metilpiridin-3-sulfonamidă

Un amestec de 5-((3-amino-2,6-difluorfenil)etinil)-N-(4-metoxibenzil)pirimidin-2-amină (0,15 g), clorură de 5-clor-2-metilpiridin-3-sulfonil (0,16 g) și piridină (1,58 g) au fost agitate la temperatura camerei timp de 2 ore. La amestecul de reacție s-au adăugat metanol (1,62 mL) și soluție apoasă de hidroxid de sodiu 2M (2 mL) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost diluat cu soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. La reziduu s-a adăugat TFA (2,28 g) și amestecul a fost agitat la 50°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu ca un produs purificat brut. Produsul brut purificat obținut al compusului din titlu a fost supus cromatografiei pe coloană cu silicagel (NH, metanol/acetat de etil) pentru a elua un produs secundar. Silicagelul care susține compusul din titlu a fost adăugat la acetat de etil (20 ml), acid acetic (5 ml) și apă (20 ml), iar amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 10 min. Amestecul a fost filtrat și silicagelul de pe filtru a fost tratat de 4 ori cu acetat de etil/acid acetic (5 ml/1 ml) pentru a elua produsul obiect. Stratul organic a fost colectat din filtrat, spălat cu apă și soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost supus la acetat de etil/hexan, iar precipitatul a fost colectat prin filtrare pentru a da compusul din titlu (88 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,76 (3H, s), 7,17-7,24 (1H, m), 7,27-7,36 (3H, m), 8,05 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,43 (2H, s), 8,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,81 (1H, s).

Exemplul 4

N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-2,5-diclor-3-(hidroximetil)benzensulfonamidă

a) 2,5-diclor-3-(N-(3-etinil-2,4-difluorfenil)sulfamoil)benzoat de etil

S-a adăugat 2,5-diclor-3-(clorsulfonil)benzoat de etil (6,00 g) la o soluție de 3-etinil-2,4-difluoranilină (2,41 g) în piridină (31,8 mL) la 0°C. Amestecul a fost agitat peste noapte în timp ce s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și spălat cu acetat de etil/hexan pentru a da compusul din titlu (3,97 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,37 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,87 (1H, s), 7,15-7,23 (1H, m), 7,34 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,6 Hz), 10,87 (1H, s).

b) 2,5-dicloro-N-(3-etinil-2,4-difluorfenil)-3-(hidroximetil)benzensulfonamidă

O soluție de 2,5-diclor-3-(N-(3-etinil-2,4-difluorfenil)sulfamoil)benzoat de etil (1,09 g) în THF (24 mL) a fost adăugată prin picurare la o suspensie de hidru de litiu aluminiu (190 mg) în THF (15,2 mL) la 0°C timp de 20 min. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 10 minute și s-a adăugat apă (5 ml) prin picurare. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 10 minute, a fost adăugată o soluție apoasă saturată de clorură de amoniu (5 ml) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 10 minute. Amestecul de reacție a fost filtrat, materialul insolubil de pe hârtia de filtru a fost spălat cu acetat de etil și soluție apoasă saturată de clorură de amoniu. Stratul organic obținut din filtrat a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (858 mg).

MS: [M-H]⁻ 390,1.

c) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-2,5-diclor-3-(hidroximetil)benzensulfonamidă

Un amestec de 2,5-diclor-N-(3-etinil-2,4-difluorfenil)-3-(hidroximetil) benzensulfonamidă (900 mg), 5-iodopirimidin-2-amină (761 mg), diclorobis(triciclohexilfosfină) paladiu(II) (113 mg), carbonat de cesiu (2,99 g) și DMSO (14,5 mL) a fost agitat sub iradiere cu microunde la 120°C timp de 1,5 ore. Aceeași reacție a fost efectuată de încă două ori la o cantitate de 1,3 ori. După răcire la temperatura camerei,

amestecurile de reacție au fost combinate, diluate cu apă/soluție apoasă saturată de clorură de amoniu și extrase de 3 ori cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și supus la acetat de etil/hexan, iar precipitatul a fost colectat prin filtrare pentru a da compusul din titlu ca un produs purificat brut. Filtratul a fost concentrat pentru a da un reziduu. Produsul brut purificat al compusului din titlu și reziduu obținut au fost combinate și purificate în continuare prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetonitril (sistem conținând TFA 0,1%)). Frațiile care conțin produsul obiect au fost colectate, neutralizate cu o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și extrase cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost dizolvat în etanol/apă (90 mL/9 mL) la 60°C, iar amestecul a fost filtrat, iar o cantitate mică de material insolubil a fost spălat cu etanol (10 mL). Filtratul a fost încălzit la 60°C și s-a adăugat apă (191 mL) prin picurare timp de 15 min. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei timp de 2 ore. Precipitatul a fost colectat prin filtrare, spălat de 3 ori cu etanol/apă (1/1, 5 mL) și uscat la 50°C sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (1,25 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,63 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,75 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,12-7,36 (4H, m), 7,76-7,86 (2H, m), 8,43 (2H, s), 10,73 (1H, s).

Exemplul 5

5-clor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă

a) 3-(benziltio)-5-clor-2-metoxipiridină

S-a adăugat prin picurare azotat de pentil (17,6 mL) la o soluție de 5-clor-2-metoxipiridin-3-amină (9,52 g) și disulfură de 1,2-dibenzil (17,7 g) în acetonitril (126 mL) la 80°C peste 20 min. Amestecul a fost agitat la 80°C timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (9,22 g).

MS: [M+H]⁺ 266,0.

b) clorură de 5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonil

NCS (16,3 g) a fost adăugat la o soluție mixtă de 3-(benziltio)-5-clor-2-metoxipiridină (5,40 g) în acid acetic (34,9 mL) și apă (11,0 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă și extras de 2 ori cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (4,40 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,86 (3H, s), 7,91 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,17 (1H, d, J = 2,6 Hz).

c) 5-clor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă

S-a adăugat clorură de 5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonil (90 mg) la o soluție de 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)-2,4-difluoranilină (54 mg) în piridină (0,81 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. S-a adăugat metanol (1 mL) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 10 min. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu ca un produs purificat brut. Produsul brut purificat obținut al compusului din titlu a fost supus la silicagel (NH₄, 6 g) și a fost supus la metanol/acetat de etil (2/8, v/v) până la finalizarea eluării unui produs secundar. Silicagelul care susține compusul din titlu a fost adăugat la acetat de etil (50 mL), acid acetic (10 mL) și apă (50 mL), iar amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 10 min. Amestecul a fost filtrat și stratul organic a fost colectat din filtrat, spălat cu apă și saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da compusul din titlu (45 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,94 (3H, s), 7,15-7,41 (2H, m), 8,07 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,22 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,48-8,55 (2H, m), 8,67 (1H, d, J = 1,9 Hz), 10,50 (1H, s), 13,98 (1H, s).

Exemplul 6

N-(3-((2-aminopirimidin-5-iletinil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-(trifluormetil)benzensulfonamidă

a) clorură de 5-clor-2-(trifluormetil)benzen-1-sulfonil

S-a adăugat în picături clorură de tionil (2 mL) la apă răcită cu gheață (12 mL) și amestecul a fost agitat la 0°C timp de 3 ore. La această soluție s-a adăugat clorură de cupru (I) (28 mg) pentru a da soluția A. La acidul clorhidric concentrat răcit cu gheață (3 mL) s-a adăugat 5-clor-2-(trifluormetil)anilină (500 mg) și amestecul a fost agitat la 0°C timp de 10 minute. La amestecul obținut s-a adăugat prin picurare o soluție de azotat de sodiu (210 mg) în apă (0,8 mL) la 0°C și amestecul a fost agitat la 0°C timp de 10 minute. Amestecul obținut a fost adăugat prin picurare la soluția A la 0°C și amestecul a fost agitat la 0°C

timp de 1 oră. La amestecul de reacție s-a adăugat apă și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu apă și saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da compusul din titlu (663 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,56-7,64 (1H, m), 7,68-7,76 (1H, m), 8,04 (1H, d, J = 2,4 Hz).

5 **b) 5-clor-N-(3-etinil-2,4-difluorfenil)-2-(trifluormetil)benzensulfonamidă**

La o soluție de 3-etinil-2,4-difluoranilină (247 mg) în piridină (5 ml) s-a adăugat clorură de 5-clor-2-(trifluormetil)benzen-1-sulfonil (660 mg) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (378 mg).

10 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,85 (1H, s), 7,15-7,27 (1H, m), 7,35 (1H, td, J = 8,9, 5,9 Hz), 7,95-8,09 (3H, m), 10,69 (1H, brs).

c) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-(trifluormetil)benzensulfonamidă

15 Un amestec de 2-amino-5-iodopirimidină (172 mg), 5-clor-N-(3-etinil-2,4-difluorfenil)-2-(trifluormetil)benzensulfonamidă (212 mg), diclorobis (triciclohexilfosfină)paladiu (II) (30 mg), carbonat de cesiu (656 mg) și DMSO (4 mL) a fost agitat sub iradiere cu microunde la 120°C timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și separat ulterior prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetoneitril (sistem care conține TFA 0,1%)). La fracția obținută s-a adăugat o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost uscat pe sulfat de magneziu și concentrat. Reziduul a fost spălat cu acetat de etil/IPE pentru a da compusul din titlu (142 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,05-7,36 (4H, m), 7,87-7,95 (1H, m), 7,95-8,02 (1H, m), 8,03 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,43 (2H, s), 10,72 (1H, brs).

Exemplul 7

25 **Acetat de N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă**

a) 5-clor-N-(3-etinil-2,4-difluorfenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă

30 Un amestec de 3-etinil-2,4-difluoranilină (2,78 g), clorură de 5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonil (4,40 g) și piridină (43,1 g) a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat metanol (10 mL) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 10 min. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (5,02 g).

MS: [M+H]⁺ 359,0.

35 **b) acetat de N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă**

Un amestec de 5-clor-N-(3-etinil-2,4-difluorfenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă (1,24 g), 5-iodopirimidin-2-amină (1,15 g), diclorobis(triciclohexilfosfină)paladiu (II) (170 mg), carbonat de cesiu (4,51 g) și DMSO (16,5 ml) s-a agitat sub atmosferă de azot la 120°C timp de 3 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul a fost diluat cu apă/saramură saturată și extras de trei ori cu acetat de etil. 40 Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu sub formă de produs purificat brut într-o formă liberă. Compusul din titlu obținut ca produs brut purificat într-o formă liberă a fost dizolvat în DMF/toluen și supus cromatografiei pe coloană de silicagel (NH₄, metanol/acetat de etil) pentru a elua un produs secundar. S-a adăugat silicagel 45 care susține o formă liberă a compusului din titlu la acetat de etil (100 mL), acid acetic (18 mL) și apă (100 mL), iar amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 10 min. Amestecul a fost filtrat și silicagelul de pe filtru a fost tratat de 4 ori cu acetat de etil/acid acetic (30 ml/6 ml) pentru a elua produsul obiect. Stratul organic a fost colectat din filtrat și stratul organic a fost spălat cu apă și saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost dizolvat într-o soluție apoasă 50 saturată de acetat de etil/THF/carbonat acid de sodiu și stratul organic obținut a fost spălat cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și spălat cu acetat de etil pentru a da compusul din titlu sub formă de produs purificat brut sub formă liberă. Aceeași reacție a fost efectuată la o cantitate de 4,05 ori și o cantitate de 4,12 ori. Compușii din titlu obținuți 55 ca produse purificate brute într-o formă liberă au fost colectați, s-a adăugat acid acetic (24,8 ml) și amestecul a fost încălzit la 50°C. La amestec s-a adăugat DMSO (66 mL) la 50°C și s-a dizolvat în acesta. Amestecul a fost filtrat și o cantitate mică de material insolubil de pe filtru a fost spălată cu acid acetic (24,8 mL). Filtratul a fost încălzit la 50°C și s-a adăugat apă (50 ml) prin picurare. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei timp de 30 min. Precipitatul a fost colectat prin filtrare, spălat de trei ori cu etanol/apă (1/10, 33

mL) și uscat la 50°C sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (5,53 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 7,14-7,37 (4H, m), 8,07 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,43 (2H, s), 8,52 (1H, d, J = 2,6 Hz), 10,46 (1H, s), 11,94 (1H, s).

Exemplul 7a

5 N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă

Compusul (500 mg) din Exemplul 7 a fost dizolvat într-un amestec de solvent 1:1 (aproximativ 50 mL) de acetat de etil și THF și o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu (30 mL). Stratul organic a fost colectat, spălat cu o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu, saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat. Reziduul a fost dizolvat în DMSO (2 mL) și amestecul a fost încălzit la

10 50°C. La soluția obținută s-a adăugat apă prin picurare (5 mL) și amestecul s-a răcit la temperatura camerei. Solidul precipitat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și uscat la 80°C sub presiune redusă pentru a da un solid. Solidul obținut a fost dizolvat în acetonă (20 mL) prin încălzire și apă (20 mL) a fost adăugată prin picurare la soluția obținută și amestecul a fost răcit la temperatura camerei. Solidul precipitat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și uscat sub presiune redusă la 80°C pentru a da compusul din titlu (338 mg).

15 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,83-4,04 (3H, m), 7,15-7,23 (1H, m), 7,27-7,36 (3H, m), 8,07 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,43 (2H, s), 8,52 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,46 (1H, s).

Exemplul 8

5-clor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamidă

20 S-a adăugat clorură de 5-clor-2,3-dihidrobenzofuran-7-sulfonil (47 mg) la o soluție de 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etnil)-2,4-difluoranilină (50 mg) în piridină (2 mL) la 0°C. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 2 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat metanol și amestecul s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu ca un produs purificat brut. Produsul brut purificat obținut al compusului din

25 titlu a fost solidificat cu metanol și colectat prin filtrare pentru a da compusul din titlu (3 mg). Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă, iar reziduul a fost separat prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetonitril (sistem care conține TFA 0,1%)). La fracția obținută s-a adăugat o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Extractul a fost uscat pe sulfat de magneziu anhidru și concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (36 mg).

30 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,27 (2H, t, J = 9,0 Hz), 4,65 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,16-7,37 (3H, m), 7,60 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,22 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,54 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,35 (1H, s), 13,99 (1H, s).

Exemplul 9

35 N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamidă

La o soluție de 5-((3-amino-2,6-difluorfenil)etnil)-N-(4-metoxibenzil)pirimidin-2-amină (50 mg) în piridină (1 mL) s-a adăugat clorură de 5-clor-2,3-dihidrobenzofuran-7-sulfonil (70 mg) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu toluen și concentrat. Reziduul a fost dizolvat în TFA (2 mL) la temperatura camerei și amestecul a fost agitat la 70°C timp de 2

40 ore. La amestecul de reacție a fost adăugată o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat. Reziduul a fost separat prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetonitril (sistem care conține 0,1% TFA)). La fracția obținută s-a adăugat o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe

45 sulfat de magneziu și concentrat. Reziduul obținut a fost spălat cu acetat de etil/IPE pentru a da compusul din titlu (39 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,26 (2H, t, J = 8,7 Hz), 4,64 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,11-7,36 (5H, m), 7,55-7,62 (1H, m), 8,44 (2H, s), 10,30 (1H, s).

Exemplul 10

50 sare TFA de 2,5-dicloro-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)benzensulfonamidă

La o soluție de clorură de 2,5-diclorobenzenesulfonil (22 mg) în THF (0,2 mL) s-a adăugat o soluție de 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etnil)-2,4-difluoranilină (22 mg) în piridină (0,6 mL) la -15°C. Amestecul a fost agitat la -15°C până la 0°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de

55 etil, a fost adăugată apă și amestecul a fost agitat timp de 2 min. Stratul organic a fost colectat și extras în continuare cu acetat de etil din stratul apos. Straturile organice combinate au fost concentrate prin suflare de aer la 60°C pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetonitril (sistem care conține 0,1% TFA)). Frațiile care conțin produsul obiect au fost colectate și concentrate prin suflare de aer la 60°C pentru a da compusul din titlu (11,4 mg).

Exemplul 11

sare TFA de 2,5-dicloro-N-(3-((2-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)benzensulfonamidă

a) 2,5-diclor-N-(3-etnil-2,4-difluorfenil)benzensulfonamidă

S-a adăugat clorură de 2,5-diclorbenzensulfonil (1,6 g) la o soluție de 3-etnil-2,4-difluoranilină (1,0 g) în piridină (15 ml) la 0°C. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 10 minute și la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan). Produsul brut purificat obținut al compusului din titlu a fost spălat cu IPE/hexan pentru a da compusul din titlu (1,67 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,85 (1H, s), 7,12-7,23 (1H, m), 7,32 (1H, td, J = 9,0, 5,9 Hz), 7,73-7,78 (2H, m), 7,84 (1H, dd, J = 2,0, 0,9 Hz), 10,73 (1H, s).

b) 2,5-dicloro-N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)benzen sulfonamidă

La o soluție de 2,5-diclor-N-(3-etnil-2,4-difluorfenil)benzensulfonamidă (3,0) s-a adăugat bis(di-terț-butil(4-dimetilaminofenil)fosfină)dichloropaladiu(II) (0,56 g), 2-clor-5-iodopirimidină (2,6 g), DIPEA (3,0 mL) și iodură de cupru (I) (79 mg) în THF (50 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat sub atmosferă de azot la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat prin celită, iar filtratul a fost diluat cu apă și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (761 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,22-7,32 (1H, m), 7,42 (1H, td, J = 8,9, 5,9 Hz), 7,71-7,81 (2H, m), 7,87 (1H, dd, J = 2,0, 0,8 Hz), 9,03 (2H, s), 10,83 (1H, s).

c) sare TFA de 2,5-diclor-N-(3-((2-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)benzensulfonamidă

Un amestec de 2,5-diclor-N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil) benzensulfonamidă (28 mg), aminociclopropan (6,7 mg), DIPEA (0,031 ml) și DMSO (0,5 mL) a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost purificat prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetonitril (sistem care conține TFA 0,1%)). Frațiile care conțin produsul obiect au fost colectate și concentrate prin suflare de aer la 60°C pentru a da compusul din titlu (14,7 mg).

Exemplul 12

N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-(trifluormetoxi)benzensulfonamidă

a) clorură de 5-clor-2-(trifluormetoxi)benzen-1-sulfonil

S-a adăugat în picătură clorură de tionil (2,2 mL) la apă (2,2 mL) la 0°C. Amestecul a fost agitat timp de 16 ore la temperatura camerei. S-a adăugat clorură de cupru (I) (23 mg) și amestecul a fost răcit la 0°C pentru a da soluția A. O soluție de azotat de sodiu (179 mg) în apă (2,2 mL) a fost adăugată prin picurare la un amestec de 5-cloro-2-(trifluorometoxi)anilină (500 mg) și acid clorhidric concentrat (2,2 mL) la 0°C. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 30 min pentru a da amestecul B. Amestecul B a fost adăugat la soluția A la 0°C. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 15 minute, diluat cu apă, iar amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da un produs brut purificat al compusului din titlu (233 mg). MS, găsit: [M-H]⁻-275,0.

b) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-(trifluormetoxi)benzensulfonamidă

S-a adăugat clorură de 5-clor-2-(trifluormetoxi)benzen-1-sulfonil (233 mg) la o soluție de 5-((3-amino-2,6-difluorfenil)etnil)-N-(4-metoxibenzi)pirimidin-2-amină (120 mg) în piridină (5 ml) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 5 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat pentru a da un reziduu. La reziduu s-a adăugat TFA (2 ml) la 0°C și amestecul a fost agitat la 50°C timp de 16 ore. O parte de TFA din amestecul de reacție a fost evaporată sub presiune redusă, la reziduu s-a adăugat o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu la 0°C și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu ca un produs purificat brut. Produsul brut purificat al compusului din titlu a fost solidificat cu DMSO/apă pentru a da compusul din titlu (34 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,17-7,37 (4H, m), 7,60-7,69 (1H, m), 7,82-7,94 (2H, m), 8,43 (2H, s), 10,71 (1H, s).

Exemplul 13

Sare TFA de N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etil)-2,4-difluorfenil)-2,5-diclorbenzen sulfonamidă

Un amestec de 2,5-diclor-N-(3-etil-2,4-difluorfenil)benzensulfonamidă (29 mg), 5-iodopirimidin-2-amină (35 mg), carbonat de cesiu (104 mg), diclorură de bis(triciclohexilfosfină paladiu(II)) (5,6 mg) și DMSO (0,5 ml) au fost agitate sub iradiere cu microunde la 120°C timp de 2 ore. După răcire la temperatura camerei, precipitatul a fost îndepărtat prin filtrare și filtratul a fost purificat prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetonitril (sistem conținând TFA 0,1%)). Frațiile care conțin produsul obiect au fost colectate și concentrate prin suflare de aer la 60°C pentru a da compusul din titlu (10,5 mg).

Exemplul 14

2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)benzen sulfonamidă

S-a adăugat clorură de 2,5-diclorbenzen-1-sulfonil (4,47 g) la o soluție de 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etil)-2,4-difluoranilină (4,47 g) în piridină (60 ml) la 0°C timp de 15 min. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 2 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat metanol și amestecul s-a concentrat sub presiune redusă. La reziduu s-a adăugat metanol, iar solidul precipitat s-a colectat prin filtrare. Solidul obținut a fost dizolvat în etanol și purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan și metanol/acetat de etil) pentru a da compusul din titlu ca un produs purificat brut. Filtratul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan și metanol/acetat de etil) pentru a da compusul din titlu ca un produs purificat brut. Produsele brute purificate ale compusului din titlu obținute prin operația menționată mai sus au fost combinate și cristalizate din etanol (300 ml) și apă (200 ml) la 50°C pentru a da compusul din titlu ca un produs purificat brut. Produsul brut purificat obținut al compusului din titlu a fost dizolvat în etanol (300 mL) și s-a adăugat o soluție apoasă de hidroxid de litiu 4N (20 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la 50°C timp de 30 min. La amestecul de reacție s-a adăugat acid clorhidric 6N la temperatura camerei pentru a se ajusta la pH6 și s-a adăugat apă (200 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 zile și solidul precipitat a fost colectat prin filtrare pentru a da compusul din titlu (4,34 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,18-7,28 (1H, m), 7,35 (1H, td, J = 8,9, 5,9 Hz), 7,76-7,80 (2H, m), 7,88 (1H, dd, J = 1,9, 1,0 Hz), 8,22 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,54 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,80 (1H, s), 13,99 (1H, brs).

Exemplul 15

5-clor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-metilbenzen sulfonamidă

S-a adăugat clorură de 5-clor-2-metilbenzen-1-sulfonil (55 mg) la o soluție de 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etil)-2,4-difluoranilină (65 mg) în piridină (2 ml) la 0°C. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 2 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat metanol la temperatura camerei și amestecul s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu ca un produs purificat brut. Produsul brut purificat obținut al compusului din titlu a fost separat prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetonitril (sistem care conține TFA 0,1%)). La fracția obținută s-a adăugat o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Extractul a fost uscat pe sulfat de magneziu anhidru, concentrat sub presiune redusă, iar reziduul a fost solidificat cu acetat de etil/hexan/diizopropil eter și colectat prin filtrare pentru a da compusul din titlu (30 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,58 (3H, s), 7,18-7,37 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,60-7,66 (1H, m), 7,68 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,22 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,53 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,66 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,58 (1H, s), 13,97 (1H, brs).

Exemplul 16

Sare TFA de 2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-(tetrahidrofuran-3-ilamino)pirimidin-5-il)etil)fenil)benzensulfonamidă

Un amestec de 2,5-dicloro-N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etil)-2,4-difluorfenil) benzensulfonamidă (28 mg), 3-aminotetrahidrofuran (10 mg), DIPEA (0,031 mL) și DMSO (0,5 mL) s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost purificat prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetonitril (sistem care conține TFA 0,1%)). Frațiile care conțin produsul obiect au fost colectate și concentrate prin suflare de aer la 60°C pentru a da compusul din titlu (21,2 mg).

Exemplul 17

N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etil)-2,4-difluorfenil)-2,5-diclorbenzensulfonamidă

Un amestec de 2,5-diclor-N-(3-etil-2,4-difluorfenil)benzensulfonamidă (0,65 g), 5-iodopirimidin-2-amină (0,60 g), carbonat de cesiu (2,34 g), diclorură de bis(triciclohexilfosfină) paladiu(II) (0,088 g) și DMSO (20 mL) s-a agitat sub iradiere cu microunde la 120°C timp de 2 ore. Aceeași reacție folosind aceleași cantități a fost efectuată de 2 ori în total. Amestecurile de reacție au fost combinate,

materialul insolubil a fost filtrat, a fost adăugată apă și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan). Produsul brut purificat obținut al compusului din titlu a fost supus unei operații de recristalizare cu etanol/apă la 60°C

5 pentru a da compusul din titlu (0,52 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,10-7,23 (1H, m), 7,24-7,41 (3H, m), 7,76 (2H, s), 7,83-7,94 (1H, m), 8,43 (2H, s), 10,76 (1H, s).

Exemplul 18

3-brom-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-5-metilbenzen

10 sulfonamidă

S-a adăugat clorură de 3-brom-5-metilbenzen-1-sulfonil (83 mg) la o soluție de 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,4-difluoranilină (83 mg) în piridină (2 ml) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 30 min. La amestecul de reacție a fost adăugat metanol la 0°C și amestecul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu ca un produs purificat brut. Produsul brut purificat obținut al compusului din titlu a fost solidificat cu acetat de etil și colectat prin filtrare pentru a da compusul din titlu (36 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,37 (3H, s), 7,13-7,37 (2H, m), 7,53 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,53 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,67 (1H, d, J = 1,9 Hz), 10,44 (1H, s), 13,98 (1H, s).

20 Exemplul 19

N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-metilbenzen sulfonamidă

a) 5-clor-N-(3-etinil-2,4-difluorfenil)-2-metilbenzensulfonamidă

S-a adăugat clorură de 5-clor-2-metilbenzensulfonil (920 mg) la o soluție de 3-etinil-2,4-difluoranilină (596 mg) în piridină (12 mL) la 0°C. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și spălat cu IPE/hexan pentru a da compusul din titlu (340 mg). Precipitatul rezultat din lichidul mamă a fost colectat prin filtrare pentru a da în continuare compusul din titlu (178 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,55 (3H, s), 4,84 (1H, s), 7,12-7,23 (1H, m), 7,31 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,43-7,52 (1H, m), 7,62-7,71 (2H, m), 10,08-10,82 (1H, m).

b) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-metilbenzen sulfonamidă

Un amestec de 5-clor-N-(3-etinil-2,4-difluorfenil)-2-metilbenzensulfonamidă (100 mg), 5-iodopirimidin-2-amină (78 mg), diclorobis(triciclohexilfosfină)paladiu (II) (14 mg), carbonat de cesiu (381 mg) și DMSO (2 mL) au fost agitate sub iradiere cu microunde la 120°C timp de 2 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost filtrat prin celită, iar filtratul a fost diluat cu apă și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și spălat cu acetat de etil/hexan pentru a da compusul din titlu (40 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,57 (3H, s), 7,15-7,23 (1H, m), 7,23-7,34 (3H, m), 7,48 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,60-7,70 (2H, m), 8,43 (2H, s), 10,55 (1H, s).

Exemplul 20

2,3,5-triclor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)benzen sulfonamidă

a) clorură de 2,3,5-triclorbenzen-1-sulfonil

S-a adăugat în picături clorură de tionil (1 mL) la apă (5 mL) la 0°C. Amestecul a fost agitat peste noapte în timp ce l-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei. S-a adăugat clorură de cupru (I) (9,9 mg) și amestecul a fost răcit la 0°C pentru a da soluția A. O soluție de azotat de sodiu (76 mg) în apă (1 mL) a fost adăugată prin picurare la un amestec de 2,3,5-tricloranilină (196 mg) și acid clorhidric concentrat (2 mL) la 0°C. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 30 min pentru a da amestecul B. Supernatantul amestecului B a fost adăugat la soluția A la 0°C. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 1 oră și precipitatul a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și uscat sub presiune redusă pentru a da un produs brut purificat al compusului din titlu (141 mg). Produsul a fost utilizat pentru reacția următoare etape fără purificare suplimentară.

b) 2,3,5-triclor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)benzen

55 sulfonamidă

La o soluție de 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,4-difluoranilină (108 mg) în piridină (1,62 mL) s-a adăugat clorură de 2,3,5-triclorbenzen-1-sulfonil (140 mg) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. La amestecul de reacție s-a adăugat metanol (1 mL) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 10 minute și s-a concentrat pentru a da un

reziduu. Reziduuul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și spălat cu acetat de etil/hexan pentru a da compusul din titlu (102 mg).
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,17-7,40 (2H, m), 7,87 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,21-8,26 (2H, m), 8,54 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2,1 Hz), 10,96 (1H, brs), 13,98 (1H, s).

5

Exemplul 21**N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etininil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-(difluormetoxi)****benzensulfonamidă**

La o soluție de 5-((3-amino-2,6-difluorfenil)etininil)-N-(4-metoxibenzil)pirimidin-2-amină (70 mg) în piridină (2 mL) s-a adăugat clorură de 5-clor-2-(difluormetoxi)benzen-1-sulfonil (52,9 mg) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat pentru a da un reziduu. La reziduu s-a adăugat TFA (2 mL) și amestecul a fost agitat la 70°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost neutralizat cu o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu la 0°C și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduuul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și spălat cu etanol pentru a da compusul din titlu (22 mg).

10

15

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,00-7,53 (6H, m), 7,72-7,86 (2H, m), 8,43 (2H, s), 10,51 (1H, s).

Exemplul 22**Sare TFA de 2,5-dicloro-N-(2,4-difluor-3-((2-((2R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino) pirimidin-5-il)etininil)fenil)benzensulfonamidă**

20

Un amestec de 2,5-dicloro-N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etininil)-2,4-difluorfenil) benzensulfonamidă (28 mg), D-alaninol (9 mg), DIPEA (0,031 mL) și DMSO (0,5 mL) au fost agitate la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost purificat prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetoneitril (sistem care conține TFA 0,1%)). Frațiile care conțin produsul obiect au fost colectate și concentrate prin suflare de aer la 60°C pentru a da compusul din titlu (21,4 mg).

25

Exemplul 23**2,3,5,6-tetraclor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletininil)fenil)****benzensulfonamidă****a) clorură de 2,3,5,6-tetraclorbenzen-1-sulfonil**

30

S-a adăugat în picături clorură de tionil (1 mL) la apă (5 mL) la 0°C. Amestecul a fost agitat peste noapte în timp ce s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei. S-a adăugat clorură de cupru (I) (9,9 mg) și amestecul a fost răcit la 0°C pentru a da soluția A. O soluție de azotat de sodiu (76 mg) în apă (1 mL) a fost adăugată prin picurare la un amestec de 2,3,5,6-tetracloranolină (231 mg) și acid clorhidric concentrat (2 mL) la 0°C. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 10 min pentru a da amestecul B. Supernatantul amestecului B a fost adăugat la soluția A la 0°C. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 1 oră, iar precipitatul a fost colectat prin filtrare și spălat cu apă pentru a da un produs brut purificat din compusul din titlu (196 mg). Produsul a fost utilizat pentru reacția următoarei etape fără purificare suplimentară.

35

b)**2,3,5,6-tetraclor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletininil)fenil)**

40

benzensulfonamidă

La o soluție de 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etininil)-2,4-difluoranilină (20 mg) în piridină (0,30 mL) s-a adăugat clorură de 2,3,5,6-tetraclorbenzen-1-sulfonil (46,5 mg) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. La amestecul de reacție s-a adăugat clorură de 2,3,5,6-tetraclorbenzen-1-sulfonil (46,5 mg). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. S-a adăugat metanol (1 mL) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 10 minute și concentrat pentru a da un reziduu. Aceeași reacție folosind aceleași cantități a fost efectuată de 2 ori în total. Reziduuul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și spălat cu acetat de etil/hexan pentru a da compusul din titlu (21,1 mg).

45

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,16-7,41 (2H, m), 8,22 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,43 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,67 (1H, d, J = 1,9 Hz), 11,10 (1H, brs), 13,97 (1H, s).

50

Exemplul 24**Sare TFA de 5-bromo-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletininil)fenil)-2-fluorbenzen sulfonamidă**

La o soluție de clorură de 5-bromo-2-fluorbenzen-1-sulfonil (24 mg) în THF (0,2 mL) la -15°C s-a adăugat o soluție de 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etininil)-2,4-difluoranilină (22 mg) în piridină (0,6 mL). Amestecul a fost agitat la -15°C până la 0°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil, a fost adăugată apă și amestecul a fost agitat timp de 2 min. Stratul organic a fost colectat și extras în continuare cu acetat de etil din stratul apos. Stratul organic combinat a fost concentrat prin suflare de aer la 60°C pentru a da un reziduu. Reziduuul a fost purificat prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetoneitril

55

(sistem care conține 0,1% TFA)). Frațiile care conțin produsul obiect au fost colectate și concentrate prin suflare de aer la 60°C pentru a da compusul din titlu (11,2 mg).

Exemplul 25

3,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)benzen sulfonamidă

S-a adăugat clorură de 3,5-diclorbenzen-1-sulfonil (72 mg) la o soluție de 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)-2,4-difluoranilină (80 mg) în piridină (2 ml) la 0°C. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 30 min. La amestecul de reacție s-a adăugat metanol și amestecul s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și spălat cu acetat de etil pentru a da compusul din titlu (73 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,01-7,42 (2H, m), 7,71 (2H, d, J = 1,8 Hz), 8,03 (1H, t, J = 1,9 Hz), 8,22 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,67 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,64 (1H, s), 13,98 (1H, brs).

Exemplul 26

Sare TFA de 5-clor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-fluorbenzen sulfonamidă

O soluție de 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)-2,4-difluoranilină (22 mg) în piridină (0,6 mL) a fost adăugată la o soluție de clorură de 5-cloro-2-fluorbenzen-1-sulfonil (20 mg) în THF (0,2 mL) la -15°C. Amestecul a fost agitat la -15°C până la 0°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil, a fost adăugată apă și amestecul a fost agitat timp de 2 min. Stratul organic a fost colectat și extras în continuare cu acetat de etil din stratul apos. Stratul organic combinat a fost concentrat prin suflare de aer la 60°C pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetonitril (sistem care conține 0,1% TFA)). Frațiile care conțin produsul obiect au fost colectate și concentrate prin suflare de aer la 60°C pentru a da compusul din titlu (11,4 mg).

Exemplul 27

N-(3-((2-aminopirimidin-5-iletinil)-2,4-difluorfenil)-3,5-diclorbenzensulfonamidă

S-a adăugat clorură de 3,5-diclorbenzensulfonil (68 mg) la o soluție de 5-((3-amino-2,6-difluorfenil)etinil)-N-(4-metoxibenzil)pirimidin-2-amină (50 mg) în piridină (1 ml) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu toluen și concentrat pentru a da un reziduu. La reziduu s-a adăugat TFA (2 mL) la temperatura camerei și amestecul a fost agitat la 70°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost turnat într-o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și extras de 2 ori cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetonitril (sistem care conține 0,1% TFA)). Frațiile care conțin produsul obiect au fost colectate, neutralizate cu o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și extrase de 2 ori cu acetat de etil. Stratul organic colectat a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost spălat cu acetat de etil/IPE pentru a da compusul din titlu (39 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,06-7,16 (1H, m), 7,17-7,34 (3H, m), 7,66 (2H, d, J = 1,9 Hz), 7,93 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,43 (2H, s), 10,60 (1H, brs).

Exemplul 28

Sare TFA de 2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-((3-hidroxipropil)amino)pirimidin-5-iletinil)fenil)benzensulfonamidă

Un amestec de 2,5-diclor-N-(3-((2-clorpirimidin-5-iletinil)-2,4-difluorfenil) benzensulfonamidă (28 mg), 3-amino-1-propanol (9 mg), DIPEA (0,031 mL) și DMSO (0,5 mL) au fost agitate la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost purificat prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetonitril (sistem care conține TFA 0,1%)). Frațiile care conțin produsul obiect au fost colectate și concentrate prin suflare de aer la 60°C pentru a da compusul din titlu (20,7 mg).

Exemplul 29

N-(3-((2-aminopirimidin-5-iletinil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-cianobenzen sulfonamidă

a) Clorură de 5-clor-2-cianobenzen-1-sulfonil

La apă răcită cu gheață (60 mL) s-a adăugat în picături clorură de tionil (10 mL) timp de 1,5 ore și amestecul a fost agitat la 0°C timp de 30 min. La această soluție s-a adăugat clorură de cupru (I) (0,13 g) pentru a da soluția A. La acidul clorhidric concentrat răcit cu gheață (12 mL) s-a adăugat 2-amino-4-clorbenzonitril (2,0 g) și amestecul a fost agitat la 0°C timp de 10 min. La amestecul obținut s-a adăugat prin picurare o soluție de azotat de sodiu (1,10 g) în apă (4,4 mL) la 0°C și amestecul a fost agitat la 0°C timp de 10 minute. Amestecul obținut a fost adăugat prin picurare la soluția A la 0°C și amestecul a fost agitat la 0°C timp de 1 oră. Precipitatul a fost colectat prin filtrare și spălat cu apă pentru a da compusul din titlu ca un produs brut purificat. Produsul brut purificat obținut a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (2,24 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,61 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,2 Hz).

b) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-cianobenzen sulfonamidă

S-a adăugat clorură de 5-clor-2-cianobenzen-1-sulfonil (65 mg) la o soluție de 5-((3-amino-2,6-difluorfenil)etnil)-N-(4-metoxibenzil)pirimidin-2-amină (50 mg) în piridină (1 ml) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. S-a adăugat clorură de 5-clor-2-cianobenzen-1-sulfonil (35 mg) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu toluen și concentrat pentru a da un reziduu. La reziduu s-a adăugat TFA (2 mL) la temperatura camerei și amestecul a fost agitat la 70°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și extras de 2 ori cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost separat prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetonitril (sistem care conține 0,1% TFA)). La fracția obținută s-a adăugat o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost uscat pe sulfat de magneziu și concentrat. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și spălat cu acetat de etil/IPE pentru a da compusul din titlu (10 mg). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,12-7,39 (4H, m), 7,93-8,05 (2H, m), 8,15 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,43 (2H, s), 10,87 (1H, brs).

Exemplul 30

2,5-dicloro-N-(3-((2-(etilamino)pirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)benzen sulfonamidă

TFA sare

Un amestec de 2,5-dicloro-N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil) benzensulfonamidă (28 mg), etilamină (5 mg), DIPEA (0,031 ml) și DMSO (0,5 mL) a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost purificat prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetonitril (sistem care conține TFA 0,1%)). Fracțiile care conțin produsul obiect au fost colectate și concentrate prin suflare de aer la 60°C pentru a da compusul din titlu (19,6 mg).

Exemplul 31

N-(3-((5-amino-6-metilpirazin-2-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-metilbenzen sulfonamidă

Un amestec de 5-clor-N-(3-etnil-2,4-difluorfenil)-2-metilbensensulfonamidă (100 mg), 5-brom-3-metilpirazin-2-amină (55 mg), diclorobis(triciclohexilfosfină) paladiu (II) (14 mg), carbonat de cesiu (381 mg) și DMSO (2 mL) a fost agitat sub iradiere cu microunde la 120°C timp de 2 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost filtrat prin celită, iar filtratul a fost diluat cu apă și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și purificat suplimentar prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetonitril (sistem care conține TFA 0,1%)). Fracțiile care conțin produsul obiect au fost colectate, neutralizate cu o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și extrase cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost spălat cu acetat de etil/IPE/hexan pentru a da compusul din titlu (32 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (3H, s), 2,57 (3H, s), 6,87 (2H, s), 7,13-7,33 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,58-7,68 (2H, m), 8,04 (1H, s), 10,56 (1H, s).

Exemplul 32

Sare TFA de 2,5-dicloro-N-(2,4-difluor-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino) pirimidin-5-il)etnil)fenil)bensensulfonamidă

Un amestec de 2,5-dicloro-N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil) benzensulfonamidă (28 mg), trans-4-aminociclohexanol (14 mg), DIPEA (0,031 mL) și DMSO (0,5 mL) s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost purificat prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetonitril (sistem care conține TFA 0,1%)). Fracțiile care conțin produsul obiect au fost colectate și concentrate prin suflare de aer la 60°C pentru a da compusul din titlu (5,5 mg).

Exemplul 33

3,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-metoxi bensensulfonamidă

a) clorură de 3,5-diclor-2-metoxibenzen-1-sulfonil

La un amestec de clorură de 3,5-diclor-2-hidroxibenzen-1-sulfonil (300 mg), soluție apoasă de hidrofluorură de trifluorboran 42% (0,183 mL) și dietil eter (2 mL) s-a adăugat soluție 0,6 M de (diazometil)trimetilsilan/hexan (2 mL) la 0°C. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 1 oră și s-a adăugat în continuare soluție 0,6 M de (diazometil)trimetilsilan/hexan (1 mL). Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 1,5 ore și s-a adăugat în continuare soluție 0,6 M de (diazometil)trimetilsilan/hexan (1 mL). Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 2 ore, diluat cu apă și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat

cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un produs brut purificat al compusului din titlu (390 mg). Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară pentru etapa următoare.

b) 3,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-metoxibenzensulfonamidă

La o soluție de 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,4-difluoranilină (355 mg) în piridină (5 ml) s-a adăugat clorură de 3,5-diclor-2-metoxibenzen-1-sulfonil (317 mg) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat metanol și amestecul s-a concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și purificat suplimentar prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetoneitril (sistem care conține TFA 0,1%)).

Fracțiile care conțin produsul obiect au fost colectate, neutralizate cu o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și extrase cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat. Reziduul a fost spălat cu acetat de etil/IPE/hexan pentru a da compusul din titlu (17 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,89 (3H, s), 7,13-7,26 (1H, m), 7,26-7,42 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,22 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,54 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,52 (1H, s), 13,98 (1H, s).

Exemplul 34

2,5-dicloro-N-(3-((2,4-diaminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)benzen sulfonamidă

a) 5-iodopirimidin-2,4-diamină

S-a adăugat NIS (2,30 g) la un amestec de pirimidin-2,4-diamină (1,12 g), acid acetic (20 ml) și metanol (20 ml) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu o soluție apoasă saturată de tiosulfat de sodiu la 0°C și neutralizat cu soluție apoasă de hidroxid de sodiu 8N. Precipitatul a fost colectat prin filtrare și spălat cu apă pentru a da compusul din titlu (1,85 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,07 (2H, s), 6,35 (2H, brs), 7,92 (1H, s).

b) 2,5-diclor-N-(3-((2,4-diaminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)benzen sulfonamidă

Un amestec de 2,5-diclor-N-(3-etinil-2,4-difluorfenil)benzensulfonamidă (100 mg), 5-iodopirimidin-2,4-diamină (98 mg), trietilamină (1 ml), diclorură de bis(trifenilfosfină)paladiu (II) (14 mg), iodură de cupru (I) (3,7 mg) și DMF (1 mL) a fost agitat sub iradiere cu microunde la 100°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat prin celită, a fost adăugată apă și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan și metanol/acetat de etil). Produsul brut purificat obținut al compusului din titlu a fost spălat cu acetat de etil/heptan pentru a da compusul din titlu (64 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,38-6,62 (4H, m), 7,05-7,32 (2H, m), 7,70-7,77 (2H, m), 7,85 (1H, dd, J = 1,8, 1,1 Hz), 7,92-7,96 (1H, m), 10,83 (1H, brs).

Exemplul 35

N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-2-clor-5-(trifluormetil)benzen sulfonamidă

a) clorură de 2-clor-5-(trifluormetil)benzen-1-sulfonil

S-a adăugat în picături clorură de tionil (4,48 mL) la apă (25,8 mL) la 0°C timp de 30 min. Amestecul a fost agitat timp de 16 ore în timp ce s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei. S-a adăugat clorură de cupru (I) (51 mg) și amestecul a fost răcit la 0°C pentru a da soluția A. O soluție de azotat de sodiu (388 mg) în apă (1,57 mL) a fost adăugată prin picurare la un amestec de 2-cloro-5-(trifluormetil)anilină (1 g) și acid clorhidric concentrat (5,11 ml) la 0°C timp de 30 min. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 30 min pentru a da amestecul B. Supernatantul amestecului B a fost adăugat la soluția A la 0°C timp de 10 min. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 30 min și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (944 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,61-7,73 (2H, m), 8,13 (1H, d, J = 2,3 Hz).

b) 2-clor-N-(3-etinil-2,4-difluorfenil)-5-(trifluormetil)benzensulfonamidă

S-a adăugat clorură de 2-clor-5-(trifluormetil)benzen-1-sulfonil (167 mg) la o soluție de 3-etinil-2,4-difluoranilină (77 mg) în piridină (1,01 ml) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 zile. Amestecul de reacție a fost concentrat și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu ca un produs purificat brut. La produsul brut purificat obținut al compusului din titlu s-au adăugat metanol (2,02 mL), THF (3,6 g) și soluție apoasă de hidroxid de sodiu 2M (1,25 mL). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost diluat cu soluție apoasă saturată de carbonat acid de

sodiu și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da compusul din titlu (229 mg).

MS: [M-H]⁺ 394,0.

c) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinel)-2,4-difluorfenil)-2-clor-S-(trifluormetil)

benzensulfonamidă

Un amestec de 2-clor-N-(3-etinel-2,4-difluorfenil)-5-(trifluormetil)benzen sulfonamidă (198 mg), 5-iodopirimidin-2-amină (166 mg), diclorobis (triciclohexilfosfină)paladiu(II) (24,6 mg), DMSO (3,16 mL) și carbonat de cesiu (652 mg) a fost agitat sub iradiere cu microunde la 120°C timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil și materialul insolubil a fost îndepărtat prin filtrare. Filtratul a fost concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și supus la acetat de etil. Precipitatul a fost colectat prin filtrare și spălat cu acetat de etil pentru a da compusul din titlu (60 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,13-7,23 (1H, m), 7,25-7,36 (3H, m), 7,96-8,01 (1H, m), 8,06-8,11 (2H, m), 8,42 (2H, s), 10,86 (1H, s).

Exemplul 36

Sarea TFA de 2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-((2-hidroxi)etil)amino)pirimidin-5-il)etinel)fenil)benzensulfonamidă

Un amestec de 2,5-dicloro-N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etinel)-2,4-difluorfenil) benzensulfonamidă (28 mg), etanolamină (7 mg), DIPEA (0,031 mL) și DMSO (0,5 mL) a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost purificat prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetonitril (sistem care conține TFA 0,1%)). Frațiile care conțin produsul obiect au fost colectate și concentrate prin suflare de aer la 60°C pentru a da compusul din titlu (20,5 mg).

Exemplul 37

Sarea TFA de 2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-(metilamino)pirimidin-5-il)etinel)fenil)benzensulfonamidă

Un amestec de 2,5-dicloro-N-(3-etinel-2,4-difluorfenil)benzensulfonamidă (29 mg), 5-iodo-N-metilpirimidin-2-amină (38 mg), carbonat de cesiu (104 mg), diclorură de bis(triciclohexilfosfină)paladiu(II) (5,6 mg) și DMSO (0,5 mL) s-a agitat sub iradiere cu microunde la 120°C timp de 2 ore. După răcire la temperatura camerei, precipitatul a fost îndepărtat prin filtrare și filtratul a fost purificat prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetonitril (sistem conținând TFA 0,1%)). Frațiile care conțin produsul obiect au fost colectate și concentrate prin suflare de aer la 60°C pentru a da compusul din titlu (11,5 mg).

Exemplul 38

Sare TFA de 2,3-dicloro-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinel)fenil) benzen sulfonamidă

La o soluție de clorură de 2,3-diclorobenzen sulfonil (22 mg) în THF (0,2 mL) s-a adăugat o soluție de 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinel)-2,4-difluorpiridină (22 mg) în piridină (0,6 mL) la -15°C. Amestecul a fost agitat la -15°C până la 0°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil, a fost adăugată apă și amestecul a fost agitat timp de 2 min. Stratul organic a fost colectat și extras în continuare cu acetat de etil din stratul apos. Stratul organic combinat a fost concentrat prin suflare de aer la 60°C pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetonitril (sistem care conține 0,1% TFA)). Frațiile care conțin produsul obiect au fost colectate și concentrate prin suflare de aer la 60°C pentru a da compusul din titlu (11,7 mg).

Exemplul 105

5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(izopropilamino)pirimidin-5-il)etinel)fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamidă

a) 5-iodo-N-izopropilpirimidin-2-amină

S-a adăugat propan-2-amină (0,713 mL) la o soluție de 2-clor-5-iodopirimidină (1,0 g), DIPEA (1,49 mL) în DMSO (10 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la 70°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă la temperatura camerei și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (815 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,12 (6H, d, J = 6,6 Hz), 3,94 (1H, dt, J = 7,9, 6,6 Hz), 7,24 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,39 (2H, s).

b) 5-clor-N-(3-etinel-2,4-difluorfenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamidă

Acțiunea inhibitoare de 2(GCN2) și se așteaptă să fie clorură de clor-2-metilpiridin-3-sulfonil (427 mg) și piridină (4,48 g) a fost agitată la temperatura camerei peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat metanol (5 mL) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 10 min. Amestecul de reacție

a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (420 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,72-2,77 (3H, m), 4,85 (1H, s), 7,19 (1H, td, J = 8,9, 1,6 Hz), 7,35 (1H, dt, J = 9,0, 5,9 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,79 (1H, s).

5 c) 5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(izopropilamino)pirimidin-5-il)etnil)fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamidă

Un amestec de 5-clor-N-(3-etnil-2,4-difluorfenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamidă (86 mg), 5-iodo-N-izopropilpirimidin-2-amină (99 mg), diclorobis (triciclohexilfosfină) paladiu (II) (12 mg), carbonat de cesiu (326 mg) și DMSO (2,13 mL) a fost agitat sub atmosferă de azot la 120°C timp de 1,5 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul a fost diluat cu apă/saramură saturată și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu ca un produs purificat brut. Produsul brut purificat obținut al compusului din titlu a fost dizolvat în DMF/toluen și supus cromatografiei pe coloană cu silicagel (NH, metanol/acetat de etil) pentru a elua un produs secundar. Silicagelul care susține compusul din titlu a fost adăugat la acetat de etil (10 ml), acid acetic (2 ml) și apă (10 ml), iar amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 10 min. Amestecul a fost filtrat și silicagelul de pe filtru a fost tratat de 4 ori cu acetat de etil/acid acetic (3 mL/0,6 mL) pentru a elua produsul obiect. Stratul organic a fost colectat din filtrat și stratul organic a fost spălat cu apă și saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da compusul din titlu (44,9 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (6H, d, J = 6,4 Hz), 2,76 (3H, s), 3,94-4,15 (1H, m), 7,14-7,36 (2H, m), 7,75 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,46 (2H, brs), 8,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,82 (1H, s).

Exemplul 106

5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(izopropilamino)pirimidin-5-il)etnil)fenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă

Un amestec de 5-clor-N-(3-etnil-2,4-difluorfenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă (100 mg), 5-iodo-N-izopropilpirimidin-2-amină (95 mg), diclorobis (triciclohexilfosfină) paladiu (II) (14 mg), carbonat de cesiu (363 mg) și DMSO (2 mL) a fost agitat sub iradiere cu microunde la 120°C timp de 2 ore, a fost agitat. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost filtrat prin celită. Filtratul a fost diluat cu apă, iar amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și spălat cu etanol pentru a da compusul din titlu (40 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16 (6H, d, J = 6,5 Hz), 3,94 (3H, s), 4,00-4,15 (1H, m), 7,09-7,24 (1H, m), 7,31 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,74 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,47 (2H, brs), 8,52 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,45 (1H, s).

Exemplul 107

5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirimidin-5-il)etnil)fenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă

a) 1-((5-iodopirimidin-2-il)amino)-2-metilpropan-2-ol

S-a adăugat 1-amino-2-metilpropan-2-ol (0,39 mL) la o soluție de 2-clor-5-iodopirimidină (1,0 g), DIPEA (1,49 mL) în DMSO (10 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la 70°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă la temperatura camerei și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (1,13 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,08 (6H, s), 3,25 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,48 (1H, s), 7,03 (1H, t, J = 6,2 Hz), 8,39 (2H, s).

b) 5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirimidin-5-il)etnil)fenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă

Un amestec de 5-clor-N-(3-etnil-2,4-difluorfenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă (100 mg), 1-((5-iodopirimidin-2-il)amino)-2-metilpropan-2-ol (106 mg), diclorobis (triciclohexilfosfină) paladiu (II) (14 mg), carbonat de cesiu (363 mg) și DMSO (2 mL) a fost agitat sub iradiere cu microunde la 120°C timp de 2 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost filtrat prin celită. Filtratul a fost diluat cu apă, iar amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și spălat cu etanol/acetat de etil pentru a da compusul din titlu (9,3 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,10 (6H, s), 3,34 (2H, d, J = 6,2 Hz), 3,93 (3H, s), 4,51 (1H, s), 7,11-7,24 (1H, m), 7,31 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,52 (1H, t, J = 6,2 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,40-8,63 (3H, m), 10,45 (1H, s).

Exemplul 108

5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)pirimidin-5-il) etinil)fenil)-2-metoxipiridină-3-sulfonamidă

a) 2-((5-iodopirimidin-2-il)amino)-2-metilpropan-1-ol

S-a adăugat DIPEA (1,49 mL) la o soluție de 2-amino-2-metilpropan-1-ol (0,80 mL) și 2-clor-5-iodopirimidină (1,0 g) în DMSO (10 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la 70°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă la temperatura camerei și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (215 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (6H, s), 3,46 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,84 (1H, t, J = 5,9 Hz), 6,63 (1H, s), 8,40 (2H, s).

b) 5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)pirimidin-5-il) etinil)fenil)-2-metoxipiridină-3-sulfonamidă

Un amestec de 5-clor-N-(3-etinil-2,4-difluorfenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă (100 mg), 2-((5-iodopirimidin-2-il)amino)-2-metilpropan-1-ol (106 mg), diclorobis (triciclohexilfosfină)paladiu (II) (14 mg), carbonat de cesiu (363 mg) și DMSO (2 mL) a fost agitat sub iradiere cu microunde la 120°C timp de 2 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost filtrat prin celită. Filtratul a fost diluat cu apă, iar amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și purificat suplimentar prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetonitril (sistem care conține TFA 0,1%)). Frațiile care conțin produsul obiect au fost colectate, neutralizate cu o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da compusul din titlu (15 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31 (6H, s), 3,51 (2H, s), 3,94 (3H, s), 4,87 (1H, brs), 7,12 (1H, s), 7,14-7,25 (1H, m), 7,32 (1H, td, J = 8,8, 6,0 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,47 (2H, s), 8,52 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,45 (1H, s).

Exemplul 109

N-(3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă

a) 6-brom-1,2,4-triazin-3-amină

S-a adăugat apă (15 mL) la o suspensie de 3-amino-1,2,4-triazină (1,0 g) în acetonitril (10 mL) la temperatura camerei și amestecul a fost agitat până când a devenit o soluție. La soluția obținută s-a adăugat NBS (2,0 g) la 0°C și amestecul a fost agitat timp de 1 oră. Amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat în continuare timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost turnat în soluție apoasă de carbonat de sodiu 10% și extras de 2 ori cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat. Reziduu obținut a fost spălat cu etanol/IPE pentru a da compusul din titlu (816 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,47 (2H, brs), 8,40 (1H, s).

b) N-(3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă

Un amestec de 5-clor-N-(3-etinil-2,4-difluorfenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă (100 mg), 6-brom-1,2,4-triazin-3-amină (50 mg), bis(di-tert-butil(4-dimetilamino fenil)fosfină)dicloropaladiu(II) (10 mg), iodură de cupru (I) (5 mg), trietilamină (0,12 ml) și acetonitril (2 ml) au fost agitate sub iradiere cu microunde la 100°C timp de 1 oră. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost turnat în soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras de 2 ori cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu ca un produs purificat brut. Produsul brut purificat obținut al compusului din titlu a fost supus cromatografiei pe coloană cu silicagel (NH₄ metanol/acetat de etil) pentru a elua un produs secundar. Silicagel care susține compusul din titlu a fost adăugat la acetat de etil (10 ml), acid acetic (2 ml) și apă (10 ml), iar amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 10 min. Amestecul a fost filtrat și silicagelul de pe filtru a fost tratat de 4 ori cu acetat de etil/acid acetic (4 ml/1 ml) pentru a elua produsul obiect. Filtratul a fost diluat cu apă și extras de 2 ori cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat

cu apă, soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat. Reziduul obținut a fost spălat cu acetat de etil/IPE pentru a da compusul din titlu (53 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,93 (3H, s), 7,24 (1H, td, J = 8,9, 1,4 Hz), 7,40 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,86 (2H, brs), 8,08 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,45 (1H, s), 8,51 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,52 (1H, s).

5 **Exemplul 110**

N-(3-((5-amino-6-metilpirazin-2-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă

Un amestec de 5-clor-N-(3-etinil-2,4-difluorfenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă (108 mg), 2-amino-5-brom-3-metilpirazină (54 mg), diclorobis (trichlorhexilfosfină) paladiu (II) (11 mg), carbonat de cesiu (290 mg) și DMSO (2 mL) a fost agitat sub iradiere cu microunde la 120°C timp de 2 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și purificat suplimentar prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetonitril (sistem conținând TFA 0,1%)). Frațiile care conțin produsul obiect au fost colectate, neutralizate cu o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și extrase de 2 ori cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost spălat cu acetat de etil/IPE și uscat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (63 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,30 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,86 (2H, s), 7,10-7,23 (1H, m), 7,32 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 8,04 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,6 Hz), 10,46 (1H, s).

Exemplul 111

20 **Sare TFA de N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-3,5-dimetil benzensulfonamidă**

La o soluție de clorură de 3,5-dimetilbenzensulfonil (18 mg) în THF (0,2 mL) s-a adăugat o soluție de 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,4-difluoranilină (22 mg) în piridină (0,6 ml) la -15°C. Amestecul a fost agitat la -15°C până la 0°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil, a fost adăugată apă și amestecul a fost agitat timp de 2 min. Stratul organic a fost colectat și extras în continuare cu acetat de etil din stratul apos. Stratul organic combinat a fost concentrat prin suflare de aer la 60°C pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetonitril (sistem care conține 0,1% TFA)). Frațiile care conțin produsul obiect au fost colectate și concentrate prin suflare de aer la 60°C pentru a da compusul din titlu (15,2 mg).

30 **Exemplul 112**

Sare TFA de N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2,5-dimetil benzensulfonamidă

La o soluție de clorură de 2,5-dimetilbenzensulfonil (18 mg) în THF (0,2 mL) s-a adăugat o soluție de 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,4-difluoranilină (22 mg) în piridină (0,6 ml) la -15°C. Amestecul a fost agitat la -15°C până la 0°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil, a fost adăugată apă și amestecul a fost agitat timp de 2 min. Stratul organic a fost colectat și extras în continuare cu acetat de etil din stratul apos. Stratul organic combinat a fost concentrat prin suflare de aer la 60°C pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetonitril (sistem care conține 0,1% TFA)). Frațiile care conțin produsul obiect au fost colectate și concentrate prin suflare de aer la 60°C pentru a da compusul din titlu (12,3 mg).

Exemplul 123

N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2-fluorfenil)-5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă

a) 2-fluor-3-[2-(trimetilsilil)etinil]anilină

Iodură de cupru (I) (3,0 g), trifenilfosfină (8,3 g) și diizopropiletilamină (111 ml) au fost adăugate la o soluție de 3-bromo-2-fluoranilină (60,0 g) în toluen (300 ml) la temperatura camerei. La amestec s-au adăugat sub atmosferă de argon trimetilsililacetilenă (65,5 ml) și diclorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (11,5 g). Amestecul a fost încălzit într-un tub sigilat timp de 5 ore la 80°C. După răcire, amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil (600 ml) și filtrat prin celită. Filtratul a fost spălat cu apă și saramură saturată, iar stratul organic obținut a fost uscat pe sulfat de sodiu și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (55,0 g).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,22 (9H, s), 5,27 (2H, brs), 6,57-6,61 (1H, m), 6,76-8,86 (2H, m).

b) 3-etinil-2-fluoranilină

S-a adăugat soluție apoasă 1% de hidroxid de potasiu (29,8 g) la o soluție de 2-fluor-3-[2-(trimetilsilil)etinil]anilină (55,0 g) în metanol (300 mL) la 0-5°C. Amestecul a fost agitat timp de 4 ore în timp ce s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și diluat cu apă (400 mL). Substanța organică a fost extrasă de două ori cu acetat de etil (400 ml). Stratul organic combinat a fost spălat de două ori cu apă (300 mL) și o dată cu saramură saturată (300 mL). Stratul organic obținut a fost uscat pe sulfat de sodiu și concentrat pentru a da compusul din titlu

(35,0 g).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,32 (1H, s), 5,29 (2H, brs), 6,61-6,64 (1H, m), 6,77-8,87 (2H, m).

c) 5-clor-N-(3-etinil-2-fluorfenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă

Un amestec de 3-etinil-2-fluoranilină (135 mg), clorură de 5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonil (290 mg) și piridină (2,41 ml) a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat metanol (5 mL) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 10 minute și s-a concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (225 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,91 (3H, s), 4,52 (1H, s), 7,11-7,19 (1H, m), 7,28-7,42 (2H, m), 8,06 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,46 (1H, s).

d) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2-fluorfenil)-5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă

Un amestec de 5-clor-N-(3-etinil-2-fluorfenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă (225 mg), 5-iodopirimidin-2-amină (190 mg), bis(di-ter'-butil (4-dimetilaminofenil) fosfină)dicloropaladiu (II) (22,2 mg), iodură de cupru (I) (12,6 mg), trietilamină (0,92 mL) și DMSO (2,34 mL) au fost agitate sub iradiere cu microunde la 100°C timp de 1 oră. După răcire la temperatura camerei, amestecul a fost diluat cu apă/saramură saturată și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și supus la acetat de etil. Precipitatul a fost colectat prin filtrare și uscat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (121 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,93 (3H, s), 7,12-7,32 (4H, m), 7,39 (1H, t, J = 6,9 Hz), 8,08 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,42 (2H, s), 8,51 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,48 (1H, s).

Exemplul 124

N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-4-clor-2-fluorfenil)-5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă

a) N-(4-clor-2-fluorfenil)acetamidă

Un amestec de 4-clor-2-fluoranilină (50,0 g), anhidridă acetică (52,6 g) și acid acetic (500 ml) a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. După confirmarea finalizării reacției prin TLC, amestecul de reacție a fost turnat în apă cu gheață. Precipitatul a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și uscat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu ca un produs purificat brut. Produsul brut purificat obținut al compusului din titlu a fost dizolvat în acetat de etil, spălat cu soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu, apă și saramură saturată, uscat pe sulfat de sodiu și concentrat pentru a da compusul din titlu (62,5 g).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 2,22 (3H, s), 7,11-7,13 (2H, m), 7,35 (1H, brs), 8,27 (1H, t, J = 8,5 Hz).

b) N-(4-clor-2-fluor-3-iodofenil)acetamidă

La o soluție de N-(4-clor-2-fluorfenil)acetamidă (20,0 g) în THF (100 mL) s-a adăugat soluție 2,5 M de n-butil-litiu/hexan (85,2 mL) la -70°C și amestecul a agitat la aceeași temperatură timp de 2 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat 2-iodo-1,1,1-trifluoretan (21,0 mL) la aceeași temperatură și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. După confirmarea finalizării reacției prin TLC, amestecul de reacție a fost stins cu acid clorhidric 3N și extras de 2 ori cu acetat de etil. Stratul organic combinat a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de sodiu și concentrat sub presiune redusă pentru a da un produs brut purificat din compusul din titlu (20,0 g). Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară pentru etapa următoare.

c) 4-clor-2-fluor-3-iodoanilină

La o soluție de N-(4-clor-2-fluor-3-iodofenil)acetamidă (20,0 g) în metanol (200 ml) s-a adăugat acid clorhidric concentrat (25 ml) la temperatura camerei și amestecul a fost încălzit și refluxat timp de 2 ore. După confirmarea finalizării reacției prin TLC, amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost turnat în apă răcită, iar amestecul a fost ajustat la pH ~9 - 10 cu soluție apoasă de hidroxid de sodiu 3N și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost uscat pe sulfat de sodiu și sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/eter de petrol) pentru a da compusul din titlu (12,0 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,80 (2H, brs), 6,70 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz).

d) 4-clor-3-etinil-2-fluoranilină

La o soluție de 4-clor-2-fluor-3-iodoanilină (5,0 g) în DMF (7,6 ml) s-au adăugat diclorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (0,258 g), iodură de cupru (I) (0,140 g), trietilamină (12,9 ml) și trimetilsililacetilenă (3,9 ml) la temperatura camerei, iar amestecul a fost agitat sub iradiere cu microunde la 120°C timp de 20 min. După confirmarea finalizării reacției prin TLC, amestecul de reacție a fost filtrat prin celită. Filtratul a fost concentrat pentru a da compusul din titlu ca produs brut purificat. La o soluție a produsului brut purificat obținut din compusul din titlu în THF (75 mL) s-a adăugat soluție 1 M TBAF/THF

(25 mL) la temperatura camerei și amestecul a fost agitat la aceeași temperatură timp de 30 min. După confirmarea finalizării reacției prin TLC, amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/eter de petrol) pentru a da compusul din titlu ca un produs purificat brut. Aceeași reacție a fost efectuată de 6 ori în total și produsele brute purificate combinate ale compusului din titlu au fost spălate cu n-pentan pentru a da compusul din titlu (10,0 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,57 (1H, s), 3,76 (2H, brs), 6,70 (1H, t, J = 8,8 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 8,8, 1,5 Hz).

e) 5-clor-N-(4-clor-3-etinil-2-fluorfenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă

La o soluție de 4-clor-3-etinil-2-fluoranolină (100 mg) în piridină (1 mL) s-a adăugat o soluție de clorură de 5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonil (185 mg) în THF (0,1 mL) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da un produs brut purificat din compusul din titlu (164 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,90 (3H, s), 4,93 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,29-7,44 (2H, m), 8,09 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,52 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,59 (1H, s).

f) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-4-clor-2-fluorfenil)-5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă

Un amestec de 5-clor-N-(4-clor-3-etinil-2-fluorfenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă (88 mg), 5-iodopirimidin-2-amină (67 mg), diclorobis(triciclohexilfosfină) paladiu(II) (12 mg), carbonat de cesiu (233 mg) și DMSO (2 mL) s-a agitat sub iradiere cu microunde la 130°C timp de 30 min. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu ca un produs purificat brut. Produsul brut purificat obținut al compusului din titlu a fost supus cromatografiei pe coloană cu silicagel (NH, metanol/acetat de etil) pentru a elua un produs secundar. Silicagelul care susține compusul din titlu a fost adăugat la acetat de etil (10 mL), acid acetic (2 mL) și apă (10 mL), iar amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 10 min. Amestecul a fost filtrat și silicagelul de pe filtru a fost tratat de 4 ori cu acetat de etil/acid acetic (4 mL/1 mL) pentru a elua produsul obiect. Filtratul a fost diluat cu apă și extras de 2 ori cu acetat de etil. La reziduul obținut s-a adăugat soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras de 2 ori cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat. Reziduul obținut a fost spălat cu acetat de etil pentru a da compusul din titlu (55 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,92 (3H, s), 7,26-7,36 (3H, m), 7,37-7,44 (1H, m), 8,10 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,44 (2H, s), 8,52 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,61 (1H, s).

Exemplul 125

N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2-clor-4-fluorfenil)-5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă

a) 1-clor-3-fluor-2-iodobenzen

La o soluție de 1-clor-3-fluorbenzen (20,0 g) în THF (100 mL) s-a adăugat soluție 2,5 M de n-butil-litiu/hexan (79,7 mL) la -78°C și amestecul a fost agitat la aceeași temperatură timp de 1 oră. La amestecul de reacție a fost adăugată o soluție de iod (46,6 g) în THF (100 mL) la aceeași temperatură și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. După confirmarea finalizării reacției prin TLC, amestecul de reacție a fost stins cu apă și extras de 2 ori cu acetat de etil. Stratul organic combinat a fost spălat cu apă și saramură saturată, uscat pe sulfat de sodiu și concentrat pentru a da un produs brut purificat al compusului din titlu (20,0 g). Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară pentru etapa următoare.

b) 2-clor-4-fluor-3-iodo-1-nitrobenzen

La o soluție de 1-clor-3-fluor-2-iodobenzen (15,0 g) în acid sulfuric concentrat (75 mL) s-a adăugat acid azotic concentrat (5,1 mL) la 0°C și amestecul a fost agitat la temperatura camerei pentru 2 ore. După confirmarea finalizării reacției prin TLC, amestecul de reacție a fost turnat în apă răcită cu gheață și extras de 3 ori cu acetat de etil. Stratul organic combinat a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de sodiu și concentrat pentru a da un produs brut purificat din compusul din titlu (15,0 g). Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară pentru etapa următoare.

c) 2-clor-4-fluor-3-iodoanilină

La o soluție agitată de 2-clor-4-fluor-3-iodo-1-nitrobenzen (15,0 g) în acid clorhidric concentrat/etanol (120 mL, 1:7) s-a adăugat fier (8,33 g) la 50°C, iar amestecul a fost refluxat timp de 2 ore. După confirmarea finalizării reacției prin TLC, amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în apă, ajustat la pH ~8 - 9 cu soluție apoasă de hidroxid de sodiu 1N și extras de 2 ori cu acetat de etil. Stratul organic combinat a fost uscat pe sulfat de sodiu și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/eter de

petrol) pentru a da compusul din titlu (5,0 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,07 (2H, brs), 6,73 (1H, dd, J = 9,0, 5,0 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 9,0, 7,0 Hz).

d) 2-clor-3-etinil-4-fluoranilină

La o soluție de 2-clor-4-fluor-3-iodoanilină (5,0 g) în DMF (7,6 mL) s-au adăugat diclorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (0,258 g), iodură de cupru (I) (0,140 g), trietilamină (12,8 ml) și trimetilsililacetilenă (3,9 ml) la temperatura camerei, iar amestecul a fost agitat sub iradiere cu microunde la 120°C timp de 20 min. După confirmarea finalizării reacției prin TLC, amestecul de reacție a fost filtrat prin celită. Filtratul a fost concentrat pentru a da compusul din titlu ca produs brut purificat. La o soluție a produsului brut purificat obținut din compusul din titlu în THF (75 mL) s-a adăugat soluție 1 M TBAF/THF (25 mL) la temperatura camerei și amestecul s-a agitat la aceeași temperatură timp de 30 min. După confirmarea finalizării reacției prin TLC, amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/eter de petrol) pentru a da compusul din titlu (0,690 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,58 (1H, s), 3,98 (2H, brs), 6,72 (1H, dd, J = 9,1, 5,1 Hz), 6,86 (1H, t, J = 8,8 Hz).

e) 5-clor-N-(2-clor-3-etinil-4-fluorfenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă

La o soluție de 2-clor-3-etinil-4-fluoranilină (50 mg) în piridină (1 ml) s-a adăugat o soluție de clorură de 5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonil (98 mg) în THF (0,1 mL) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat. La o soluție de 2-clor-3-etinil-4-fluoranilină (50 mg) în piridină (1 ml) s-a adăugat o soluție de clorură de 5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonil (98 mg) în THF (0,1 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat. Aceste reziduuri au fost combinate și purificate prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da un produs brut purificat al compusului din titlu (150 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,86 (3H, s), 4,92 (1H, d, J = 0,6 Hz), 7,28-7,46 (2H, m), 8,02 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,6 Hz), 10,44 (1H, brs).

f) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2-clor-4-fluorfenil)-5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă

Un amestec de 5-clor-N-(2-clor-3-etinil-4-fluorfenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă (146 mg), 5-iodopirimidin-2-amină (140 mg), diclorobis (triciclohexilfosfină) paladiu(II) (21 mg), carbonat de cesiu (546 mg) și DMSO (4 mL) a fost agitat sub iradiere cu microunde la 130°C timp de 30 min. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu ca un produs purificat brut. Produsul brut purificat obținut al compusului din titlu a fost supus cromatografiei pe coloană cu silicagel (NH, metanol/acetat de etil) pentru a elua un produs secundar. Silicagelul care susține compusul din titlu a fost adăugat la acetat de etil (10 ml), acid acetic (2 ml) și apă (10 ml), iar amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 10 min. Amestecul a fost filtrat și silicagelul de pe filtru a fost tratat de 4 ori cu acetat de etil/acid acetic (4 ml/1 ml) pentru a elua produsul obiect. Filtratul a fost diluat cu apă și extras de 2 ori cu acetat de etil. La reziduul obținut s-a adăugat soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras de 2 ori cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat. Reziduul obținut a fost spălat cu acetat de etil pentru a da compusul din titlu (60 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,90 (3H, s), 7,25-7,44 (4H, m), 8,03 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,43 (2H, s), 8,52 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,44 (1H, brs).

Exemplul 126

N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2-clorfenil)-5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă

a) acid 2-clor-3-iodobenzoic

O soluție de acid 3-amino-2-clor-benzoic (20,0 g) în acid sulfuric apos 20% (130 ml) a fost răcită la 0°C și o soluție de azotat de sodiu (10,4 g) în apă (20 ml) s-a adăugat prin picurare la 0°C. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 1 oră și s-a adăugat prin picurare o soluție de iodură de potasiu (25,6 g) în apă (20 ml) menținându-se la 0-5°C. Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte, iar precipitatul a fost colectat prin filtrare. Solidul obținut a fost spălat de 5 ori cu apă (60 ml) și uscat. Produsul brut purificat obținut a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (20,0 g).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,17 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,10 (1H, d, J = 7,2 Hz), 13,60 (1H, brs).

b) N-(2-clor-3-iodofenil)carbammat de terț-butil

DIPEA (76,3 mL) și difenilfosforil azidă (66,3 mL) au fost adăugate la o soluție de acid 2-clor-3-iodobenzoic (60,0 g) în terț-butanol (1,2 L) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră, încălzit la 110°C și agitat timp de 18 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat apă

(50 mL) și amestecul s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu apă (400 ml) și substanța organică a fost extrasă de 2 ori cu acetat de etil (500 ml). Stratul organic obținut a fost spălat de două ori cu apă (500 mL) și o dată cu saramură saturată, uscat pe sulfat de sodiu și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (55,0 g).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,45 (9H, s), 7,06 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,78 (1H, brs).

c) N-{2-clor-3-[2-(trimetilsilil)etinil]fenil}carbammat de terț-butil

Iodură de cupru (I) (3,0 g), trifenilfosfină (8,3 g) și diizopropiletilamină (113 g) au fost adăugate la o soluție de N-(2-clor-3-iodofenil)carbammat de terț-butil (112 g) în toluen (338 ml) la temperatura camerei. La amestec s-a adăugat sub atmosferă de argon diclorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (11,6 g). S-a adăugat trimetilsililacetilenă (77,8 mL) și amestecul a fost încălzit într-un tub etanș timp de 20 ore la 80°C. După răcire, amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil (1 L) și filtrat prin celită. Filtratul a fost spălat cu apă și saramură saturată, iar stratul organic obținut a fost uscat pe sulfat de sodiu și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (72,4 g).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,25 (9H, s), 1,46 (9H, s), 7,28 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,33-7,35 (1H, dd, J = 1,6, 7,7 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,75 (1H, s).

d) N-(2-clor-3-etinilfenil)carbammat de terț-butil

La o soluție de hidroxid de potasiu (39,5 g) și N-{2-clor-3-[2-(trimetilsilil)etinil] fenil}carbammat de terț-butil (76,0 g) în metanol (750 mL) s-a adăugat puțin câte puțin sub răcire cu gheață. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu apă (400 ml). Substanța organică a fost extrasă de două ori cu acetat de etil (500 mL) și stratul organic combinat a fost spălat de 3 ori cu apă (500 mL) și o dată cu saramură saturată (400 mL). Stratul organic obținut a fost uscat pe sulfat de sodiu și concentrat pentru a da compusul din titlu (55,0 g).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,46 (9H, s), 4,57 (1H, s), 7,30 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,76 (1H, brs).

e) clorhidrat de 2-clor-3-etinilanilină

Un amestec de N-(2-clor-3-etinilfenil)carbammat de terț-butil (56,5 g) și soluție de acid clorhidric 4N/1,4-dioxan (1 L) a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și s-a adăugat dietil eter (500 ml) la reziduu. Amestecul a fost agitat timp de 20 min, iar precipitatul a fost colectat prin filtrare și uscat sub atmosferă de argon pentru a da compusul din titlu (40,5 g).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,41 (1H, s), 6,81 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,04 (1H, t, J = 7,7 Hz).

f) 5-clor-N-(2-clor-3-etinilfenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă

Un amestec de clorhidrat de 2-clor-3-etinilanilină (188 mg), clorură de 5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonil (242 mg) și piridină (2,41 mL) a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat metanol (5 mL) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 10 minute și s-a concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da un produs brut purificat al compusului din titlu (185 mg). Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară pentru etapa următoare.

MS: [M+H]⁺ 357,0.

g) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2-clorfenil)-5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă

Un amestec de 5-clor-N-(2-clor-3-etinilfenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă (185 mg), 5-iodopirimidin-2-amină (149 mg), bis(di-terț-butil (4-dimetilaminofenil) fosfină)dicloropaladiu (II) (17,4 mg), iodură de cupru (I) (9,9 mg), trietilamină (0,72 mL) și DMSO (1,83 mL) au fost agitate sub iradiere cu microunde la 100°C timp de 1 oră. După răcire la temperatura camerei, amestecul a fost diluat cu apă/saramură saturată și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu ca un produs purificat brut. Produsul brut purificat obținut al compusului din titlu a fost supus cromatografiei pe coloană cu silicagel (NH₄, metanol/acetat de etil) pentru a elua un produs secundar. Silicagelul care susține compusul din titlu a fost adăugat la acetat de etil (20 ml), acid acetic (4 ml) și apă (20 ml), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 10 min. Amestecul a fost filtrat și silicagelul de pe filtru a fost tratat de 4 ori cu acetat de etil/acid acetic (6 mL/1,2 mL) pentru a elua produsul obiect. Stratul organic a fost colectat din filtrat, și stratul organic a fost spălat cu apă și soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și supus la acetat de etil/hexan și precipitatul a

fost colectat prin filtrare pentru a da compusul din titlu (31 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,88 (3H, s), 7,24 (2H, brs), 7,31-7,38 (2H, m), 7,44-7,52 (1H, m), 8,03 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,42 (2H, s), 8,48-8,52 (1H, m), 10,37 (1H, s).

Exemplul 127

5 acetat de 3-((3-((2-aminopirimidin-5-il)etil)-2,4-difluorfenil)sulfamoil)-5-clor-2-metoxibenzil

a) 3-brom-5-clor-2-metoxibenzoat de metil

Un amestec de 5-clor-2-metoxibenzoat de metil (30,0 g), NBS (32,0 g) și acid acetic (160 ml) a fost agitat la 80°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost neutralizat cu o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu la temperatura camerei și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH, acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (27,5 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,81 (3H, s), 3,87 (3H, s), 7,76 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,6 Hz).

b) 3-(benziltio)-5-clor-2-metoxibenzoat de metil

Un amestec de 3-brom-5-clor-2-metoxibenzoat de metil (26,4 g), benzilmercaptan (12,2 ml), tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu(0) (4,32 g), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantenă (5,47 g), DIPEA (41,2 mL) și toluen (220 mL) a fost agitat sub atmosferă de azot la 100°C timp de 4 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și materialul insolubil a fost îndepărtat prin filtrare. Filtratul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH, acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (29,1 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,75 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,31 (2H, s), 7,23-7,38 (3H, m), 7,39-7,45 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,56 (1H, d, J = 2,5 Hz).

c) 3-(benziltio)-5-clor-2-metoxifenil)metanol

Clorura de calciu (14,2 g) a fost dizolvată în etanol (170 ml) la temperatura camerei. La soluția obținută s-a adăugat borohidru de sodiu (9,70 g) la 0°C și amestecul a fost agitat la aceeași temperatură timp de 20 min. La amestecul de reacție s-a adăugat o soluție de 3-(benziltio)-5-clor-2-metoxibenzoat de metil (23,0 g) în THF (170 mL), iar amestecul a fost agitat sub o baie de apă timp de 2 ore în timp ce se acordă atenție pentru a împiedica temperatura interioară să depășească 30°C. Amestecul de reacție a fost stins la 0°C cu soluție apoasă saturată de clorură de amoniu și s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un produs brut purificat al compusului din titlu (20,3 g). Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară pentru etapa următoare.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,67 (3H, s), 4,26 (2H, s), 4,50 (2H, d, J = 5,0 Hz), 5,29 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,20-7,28 (3H, m), 7,29-7,36 (2H, m), 7,38-7,42 (2H, m).

d) acetat de 3-(benziltio)-5-clor-2-metoxibenzil

La o soluție de 3-(benziltio)-5-clor-2-metoxifenil)metanol (20,3 g), DMAP (1,68 g) și trietilamină (19,2 mL) în THF (160 mL) s-a adăugat prin picurare anhidridă acetică (7,8 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la 50°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă la temperatura camerei și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (23,0 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,07 (3H, s), 3,72 (3H, s), 4,29 (2H, s), 5,04 (2H, s), 7,19-7,44 (7H, m).

e) acetat de 5-clor-3-(clorsulfonil)-2-metoxibenzil

La o soluție de acetat de 3-(benziltio)-5-clor-2-metoxibenzil (8,18 g) în acid acetic (45 ml)-apă (15 ml) s-a adăugat NCS (13,0 g) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu apă și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (5,18 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,09 (3H, s), 3,83 (3H, s), 5,06 (2H, s), 7,39 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,8 Hz).

f) acetat de 5-clor-3-(N-(3-etinil-2,4-difluorfenil)sulfamoil)-2-metoxibenzil

La o soluție de 3-etinil-2,4-difluorfenilamină (2,20 g) în piridină (20 ml) s-a adăugat o soluție de acetat de 5-clor-3-(clorsulfonil)-2-metoxibenzil (4,95 g) în THF (10 mL) la 70°C. Amestecul a fost agitat la aceeași temperatură timp de 1 oră și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu acid clorhidric 1 N la temperatura camerei și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură

saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da un reziduu. Reziduul obținut a fost spălat cu IPE pentru a da compusul din titlu (5,38 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,11 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,84 (1H, s), 5,14 (2H, s), 7,11-7,20 (1H, m), 7,29 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,7 Hz), 10,34 (1H, s).

g) acetat de 3-((3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)sulfamoil)-5-clor-2-metoxibenzil

Un amestec de acetat de 5-clor-3-(N-(3-etnil-2,4-difluorfenil)sulfamoil)-2-metoxibenzil (300 mg), diclorobis(triciclohexilfosfină)paladiu (II) (51,5 mg), DIPEA (2 ml), iodură de cupru (I) (26,6 mg), 5-iodopirimidin-2-amină (201 mg) și DMSO (3 mL) au fost agitate sub iradiere cu microunde la 100°C timp de 1 oră. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da un reziduu. Reziduul obținut a fost spălat cu acetat de etil/IPE pentru a da compusul din titlu (258 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,09 (3H, s), 3,83 (3H, s), 5,15 (2H, s), 7,12-7,28 (2H, m), 7,30 (2H, s), 7,66 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,43 (2H, s), 10,34 (1H, s).

Exemplul 128

acetat de 3-((3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)etnil)-2,4-difluorfenil)sulfamoil)-5-clor-2-metoxibenzil

Un amestec de acetat de 5-clor-3-(N-(3-etnil-2,4-difluorfenil)sulfamoil)-2-metoxibenzil (300 mg), diclorobis(triciclohexilfosfină)paladiu (II) (51,5 mg), DIPEA (2 ml), iodură de cupru (I) (26,6 mg), 6-brom-1,2,4-triazin-3-amină (159 mg) și DMSO (3 mL) au fost agitate sub iradiere cu microunde la 100°C timp de 1 oră. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da un reziduu. Reziduul obținut a fost spălat cu acetat de etil/IPE pentru a da compusul din titlu (227 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,09 (3H, s), 3,83 (3H, s), 5,15 (2H, s), 7,18-7,27 (1H, m), 7,34 (1H, td, J = 8,9, 5,9 Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,71-8,03 (3H, m), 8,45 (1H, s), 10,41 (1H, s).

Exemplul 129

N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă

La o soluție de acetat de 3-((3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)sulfamoil)-5-clor-2-metoxibenzil (230 mg) în metanol (3 ml) s-a adăugat soluție apoasă de hidroxid de sodiu 2N (1,5 ml) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la aceeași temperatură timp de 1 oră și amestecul de reacție a fost neutralizat cu acid clorhidric 1N și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul obținut a fost spălat cu acetat de etil pentru a da compusul din titlu (150 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,79 (3H, s), 4,60 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,53 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,13-7,27 (2H, m), 7,30 (2H, s), 7,56 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,44 (2H, s), 10,27 (1H, s).

Exemplul 130

N-(3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă

La o soluție de acetat de 3-((3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)etnil)-2,4-difluorfenil)sulfamoil)-5-clor-2-metoxibenzil (205 mg) în metanol (3 mL) s-a adăugat soluție apoasă de hidroxid de sodiu 2N (1,5 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la aceeași temperatură timp de 1 oră și amestecul de reacție a fost neutralizat cu acid clorhidric 1N și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul obținut a fost spălat cu acetat de etil pentru a da compusul din titlu (93 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,79 (3H, s), 4,60 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,53 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,18-7,27 (1H, m), 7,34 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,66-8,09 (3H, m), 8,45 (1H, s), 10,34 (1H, s).

Exemplul 131

N-(3-((5-amino-6-metilpirazin-2-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă

a) acetat de 3-(N-(3-((5-amino-6-metilpirazin-2-il)etnil)-2,4-difluorfenil)sulfamoil)-5-clor-2-metoxibenzil

Un amestec de acetat de 5-clor-3-(N-(3-etnil-2,4-difluorfenil)sulfamoil)-2-metoxibenzil (200 mg), diclorobis(triciclohexilfosfină)paladiu (II) (34,3 mg), DIPEA (2 ml), iodură de cupru (I) (17,7 mg), 5-brom-3-metilpirazin-2-amină (114 mg) și DMSO (2 mL) a fost agitat sub iradiere cu microunde la 100°C timp de 1 oră. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (216 mg).

MS: [M+H]⁺ 537,0.

b) N-(3-((5-amino-6-metilpirazin-2-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă

La o soluție de acetat de 3-(N-(3-((5-amino-6-metilpirazin-2-il)etnil)-2,4-difluorfenil)sulfamoil)-5-clor-2-metoxibenzil (215 mg) în metanol (3 mL) s-a adăugat soluție apoasă de hidroxid de sodiu 2N (1,5 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la aceeași temperatură timp de 1 oră și amestecul de reacție a fost neutralizat cu acid clorhidric 1N și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu obținut a fost spălat cu acetat de etil pentru a da compusul din titlu (45,6 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,30 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,60 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,53 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,87 (2H, brs), 7,11-7,35 (2H, m), 7,57 (1H, brs), 7,73 (1H, brs), 8,05 (1H, s), 10,28 (1H, s).

Exemplul 136

N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-(trifluormetil)piridin-3-sulfonamidă

a) 3-(benziltio)-5-clor-2-(trifluormetil)piridină

Un amestec de 3-bromo-5-clor-2-(trifluormetil)piridină (804 mg), benzilmercaptan (0,40 ml), tris(dibenzilideneacetonă)dipaladiu(0) (142 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino) ferocen (172 mg), DIPEA (1,10 ml) și toluen (10 ml) s-a agitat sub atmosferă de azot la 100°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat pentru a îndepărta materialul insolubil și concentrat sub presiune redusă. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și purificat în continuare prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₄, hexan) pentru a da compusul din titlu (810 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,50 (2H, s), 7,21-7,46 (5H, m), 8,29 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,55 (1H, d, J = 1,8 Hz).

b) clorură de 5-clor-2-(trifluormetil)piridin-3-sulfonil

S-a adăugat NCS (1,41 g) la o soluție de 3-(benziltio)-5-clor-2-(trifluormetil)piridină (802 mg) în acid acetic (10 ml)-apă (2 ml) puțin câte puțin la 0° C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră, iar amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu apă și saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (893 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (1H, dd, J = 2,4, 0,6 Hz), 8,76 (1H, dd, J = 2,4, 0,6 Hz).

c) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-(trifluormetil)piridin-3-sulfonamidă

S-a adăugat clorură de 5-clor-2-(trifluormetil)piridin-3-sulfonil (128 mg) la o soluție de 5-((3-amino-2,6-difluorfenil)etnil)-N-(4-metoxibenzil)pirimidin-2-amină (80 mg) în piridină (1 ml) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră și s-a adăugat în continuare clorură de 5-clor-2-(trifluormetil)piridin-3-sulfonil (90 mg). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră, iar amestecul de reacție a fost diluat cu toluen și concentrat sub presiune redusă. La reziduu s-a adăugat TFA (2 mL) la temperatura camerei și amestecul a fost agitat la 70°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă, turnat în soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu ca un produs purificat brut. La o soluție a produsului brut purificat obținut din compusul din titlu în metanol (3 mL)-THF (3 mL) s-a adăugat soluție apoasă de hidroxid de sodiu 2N (0,1 mL) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost turnat în apă și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da un reziduu. Reziduu obținut a fost spălat cu acetat de etil/IPE pentru a da compusul din titlu (52 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,16-7,26 (1H, m), 7,27-7,41 (3H, m), 8,43 (2H, s), 8,49 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,10 (1H, d, J = 2,1 Hz), 10,92 (1H, brs).

Exemplul 137

5-clor-N-(3-((2-(etilamino)pirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă

a) acetat de 5-clor-3-(N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)sulfamoil)-2-metoxibenzil

Un amestec de 5-clor-3-(N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)sulfamoil)-2-metoxibenzil acetat (3,00 g), diclorobis(triciclohexilfosfină)paladiu(II) (515 mg), DIPEA (20 ml), iodură de cupru (I) (266 mg), 2-clor-5-iodopirimidină (2,18 g) și DMSO (18 mL) a fost agitat sub iradiere cu microunde la 60°C timp de 1 oră. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da un reziduu. Reziduul obținut a fost spălat cu acetat de etil/IPE pentru a da compusul din titlu (3,37 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,09 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,15 (2H, s), 7,19-7,30 (1H, m), 7,37 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,03 (2H, s), 10,43 (1H, s).

b) 5-clor-N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă

La o soluție de acetat de 5-clor-3-(N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)sulfamoil)-2-metoxibenzil (100 mg) în THF (3 mL) s-a adăugat soluție apoasă de hidroxid de sodiu 2N (0,8 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la aceeași temperatură timp de 1 oră și amestecul de reacție a fost neutralizat cu acid clorhidric 1N și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da compusul din titlu (89 mg).

MS: [M-H]⁻498,1.

c) 5-clor-N-(3-((2-(etilamino)pirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă

Un amestec de 5-clor-N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă (15 mg), etilamină (4 mg), DIPEA (0,016 ml) și acetonitril (0,5 ml) au fost agitate la 70°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu DMSO (0,5 mL) și separat prin HPLC (C18, fază mobilă: soluție apoasă de carbonat acid de amoniu 10 mM/acetonitril), iar fracția obținută a fost concentrată pentru a da compusul din titlu (5,2 mg).

Exemplul 138

5-clor-N-(3-((2-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă

Un amestec de 5-clor-N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă (15 mg), ciclopropilamină (5 mg), DIPEA (0,016 ml) și acetonitril (0,5 ml) a fost agitat la 70°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu DMSO (0,5 mL) și separat prin HPLC (C18, fază mobilă: soluție apoasă de carbonat acid de amoniu 10 mM/acetonitril), iar fracția obținută a fost concentrată pentru a da compusul din titlu (10,3 mg).

Exemplul 140

5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă

Un amestec de 5-clor-N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă (15 mg), 3-oxetanamină (7 mg), DIPEA (0,016 ml) și acetonitril (0,5 ml) au fost agitate la 70°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu DMSO (0,5 mL) și separat prin HPLC (C18, fază mobilă: soluție apoasă de carbonat acid de amoniu 10 mM/acetonitril), iar fracția obținută a fost concentrată pentru a da compusul din titlu (10,2 mg).

Exemplul 141

5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(tetrahidrofuran-3-ilamino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă

Un amestec de 5-clor-N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă (15 mg), 3-aminotetrahidrofuran (8 mg), DIPEA (0,016 ml) și acetonitril (0,5 ml) au fost agitate la 70°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu DMSO (0,5 mL) și separat prin HPLC (C18, fază mobilă: soluție apoasă de carbonat acid de amoniu 10 mM/acetonitril), iar fracția obținută a fost concentrată pentru a da compusul din titlu (9,9 mg).

Exemplul 145

5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă

Un amestec de 5-clor-N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă (15 mg), (tetrahidrofuran-3-il)metanamină (9 mg), DIPEA (0,016 ml) și acetonitril (0,5 mL) s-a agitat la 70°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu DMSO (0,5 mL) și separat prin HPLC (C18, fază mobilă: soluție apoasă de carbonat acid de amoniu 10 mM/acetonitril), iar fracția obținută a fost concentrată pentru a da compusul din titlu (12,3 mg).

Exemplul 149

5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((2-hidroxietyl)amino)pirimidin-5-il)etnil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă

Un amestec de 5-clor-N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă (15 mg), etanolamină (5 mg), DIPEA (0,016 ml) și acetonitril (0,5 ml) au fost agitate la 70°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu DMSO (0,5 mL) și separat prin HPLC (C18, fază mobilă: soluție apoasă de carbonat acid de amoniu 10 mM/acetonitril), iar fracția obținută a fost concentrată pentru a da compusul din titlu (6,6 mg).

Exemplul 150

5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(((2R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etnil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă

Un amestec de 5-clor-N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă (15 mg), D-alaninol (7 mg), DIPEA (0,016 ml) și acetonitril (0,5 ml) au fost agitate la 70°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu DMSO (0,5 mL) și separat prin HPLC (C18, fază mobilă: soluție apoasă de carbonat acid de amoniu 10 mM/acetonitril), iar fracția obținută a fost concentrată pentru a da compusul din titlu (10,6 mg).

Exemplul 153

5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etnil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă

Un amestec de 5-clor-N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă (15 mg), trans-4-aminociclohexanol (10 mg), DIPEA (0,016 ml) și acetonitril (0,5 ml) a fost agitat la 70°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu DMSO (0,5 mL) și separat prin HPLC (C18, fază mobilă: soluție apoasă de carbonat acid de amoniu 10 mM/acetonitril), iar fracția obținută a fost concentrată pentru a da compusul din titlu (1,2 mg).

Exemplul 158

N-(3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-metilpiridin-3-sulfonamidă

Un amestec de 5-clor-N-(3-etnil-2,4-difluorfenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamidă (103 mg), diclorobis (triciiclohexilfosfină) paladiu (II) (22 mg), DIPEA (0,84 ml), iodură de cupru (I) (11 mg), 6-brom-1,2,4-triazin-3-amină (68 mg) și DMSO (1,3 mL) au fost agitate sub iradiere cu microunde la 100°C timp de 1 oră. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu ca un produs purificat brut. Produsul brut purificat obținut al compusului din titlu a fost supus cromatografiei pe coloană cu silicagel (NH, metanol/acetat de etil) pentru a elua un produs secundar. Silicagelul care susține compusul din titlu a fost adăugat la acetat de etil (20 ml), acid acetic (4 ml) și apă (20 ml), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 10 min. Amestecul a fost filtrat și silicagelul de pe filtru a fost tratat de 4 ori cu acetat de etil/acid acetic (6 mL/1,2 mL) pentru a elua produsul obiect. Filtratul a fost diluat cu acetat de etil și spălat cu soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat. Reziduu obținut a fost spălat cu acetat de etil/hexan pentru a da compusul din titlu (39,9 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,77 (3H, s), 7,20-7,46 (2H, m), 7,87 (2H, brs), 8,07 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,44 (1H, s), 8,77 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,88 (1H, s).

Exemplul 159

N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamidă

a) 2-brom-1-(3-brom-5-clor-2-hidroxiifenil)etanonă

La o soluție de 1-(3-brom-5-clor-2-hidroxiifenil)etanonă (7,93 g) în acid acetic (50 mL) s-a adăugat brom (2 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la 70°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și reziduu obținut a fost spălat cu IPE pentru a da compusul din titlu (6,90 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,03 (2H, s), 8,03-8,07 (2H, m), 11,89 (1H, brs).

b) 7-bromo-5-clorbenzofuran-3(2H)-onă

La o soluție de 2-brom-1-(3-brom-5-clor-2-hidroxifenil)etanonă (6,70 g) în acetonitril (130 ml) s-a adăugat carbonat de potasiu (4,23 g) la 0°C. Amestecul a fost agitat sub atmosferă de azot la temperatura camerei timp de 40 min. Amestecul de reacție a fost acidulat cu acid clorhidric 1N la 0°C și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost spălat cu IPE pentru a da compusul din titlu (3,41 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,99 (2H, s), 7,74 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,2 Hz).

c) 7-brom-5-clor-2,3-dihidrobenzofuran-3-ol

La o soluție de 7-bromo-5-clorbenzofuran-3(2H)-onă (3,40 g) în THF (50 mL)-metanol (5 mL) s-a adăugat borohidruură de sodiu (0,78 g) la 0°C. Amestecul a fost agitat la aceeași temperatură timp de 1 oră și amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de clorură de amoniu la aceeași temperatură și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (3,30 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,35 (1H, dd, J = 10,3, 3,2 Hz), 4,65 (1H, dd, J = 10,3, 7,0 Hz), 5,36 (1H, td, J = 6,3, 3,2 Hz), 5,87 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 2,1, 0,7 Hz), 7,57 (1H, d, J = 2,1 Hz).

d) acetat de 7-brom-5-clor-2,3-dihidrobenzofuran-3-il

La o soluție de 7-brom-5-clor-2,3-dihidrobenzofuran-3-ol (3,29 g), DMAP (322 mg) și trietilamină (4,6 mL) în THF (35 mL) s-a adăugat prin picurare anhidridă acetică (1,5 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la 60°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă la 0°C și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (3,18 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,04 (3H, s), 4,64 (1H, dd, J = 11,4, 2,5 Hz), 4,74-4,83 (1H, m), 6,28 (1H, dd, J = 6,7, 2,4 Hz), 7,48-7,51 (1H, m), 7,70 (1H, d, J = 2,2 Hz).

e) acetat de 7-(benziltio)-5-clor-2,3-dihidrobenzofuran-3-il

Un amestec de acetat de 7-brom-5-clor-2,3-dihidrobenzofuran-3-il (3,17 g), benzilmercaptan (1,7 ml), tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu(0) (498 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantenă (629 mg), DIPEA (4,7 ml) și toluen (30 mL) a fost agitat sub atmosferă de azot la 90°C timp de 3 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₃, acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (2,95 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,03 (3H, s), 4,28 (2H, s), 4,55-4,63 (1H, m), 4,68-4,77 (1H, m), 6,19 (1H, dd, J = 6,6, 2,3 Hz), 7,23-7,37 (7H, m).

f) acetat de 5-clor-7-(clorsulfonil)-2,3-dihidrobenzofuran-3-il

S-a adăugat NCS (4,69 g) la o soluție de acetat de 7-(benziltio)-5-clor-2,3-dihidrobenzofuran-3-il (2,94 g) în acid acetic (27 ml)-apă (9 ml) la 0°C. °C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră și amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu apă și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (2,53 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,03 (3H, s), 4,50-4,59 (1H, m), 4,62-4,71 (1H, m), 6,17 (1H, dd, J = 6,6, 2,1 Hz), 7,41-7,43 (1H, m), 7,50 (1H, d, J = 2,5 Hz).

g) acetat de 5-clor-7-(N-(3-etinil-2,4-difluorfenil)sulfamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-3-il

La o soluție de 3-etinil-2,4-difluorfenilă (1,13 g) în piridină (15 ml) s-a adăugat o soluție de acetat de 5-clor-7-(clorsulfonil)-2,3-dihidrobenzofuran-3-il (2,52 g) în THF (5 ml) la 70°C. Amestecul a fost agitat la aceeași temperatură timp de 1 oră și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu acid clorhidric 1 N la temperatura camerei și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da un reziduu. Reziduul obținut a fost spălat cu IPE pentru a da compusul din titlu (2,46 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,05 (3H, s), 4,62 (1H, dd, J = 11,4, 2,4 Hz), 4,70-4,79 (1H, m), 4,86 (1H, s), 6,24 (1H, dd, J = 6,5, 2,3 Hz), 7,13-7,21 (1H, m), 7,30 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,77-7,80 (1H, m), 10,46 (1H, s).

h) acetat de 7-(N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)sulfamoil)-5-clor-2,3-dihidrobenzofuran-3-il

Un amestec de acetat de 5-clor-7-(N-(3-etinil-2,4-difluorfenil)sulfamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-3-il (290 mg), diclorobis(triciclohexilfosfină)paladiu (II) (50,0 mg), DIPEA (2 ml), iodură de cupru (I) (25,8 mg), 5-iodopirimidin-2-amină (195 mg) și DMSO (3 mL) au fost agitate sub iradiere cu microunde

la 100°C timp de 1 oră. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (254 mg).

5 MS: [M-H]⁺ 519,1.

i) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etininil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamidă

10 La o soluție de acetat de 7-(N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etininil)-2,4-difluorfenil) sulfamoil)-5-clor-2,3-dihidrobenzofuran-3-il (253 mg) în metanol (3 mL) s-a adăugat soluție apoasă de hidroxid de sodiu 2N (1,5 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la aceeași temperatură timp de 1 oră și amestecul de reacție a fost neutralizat cu acid clorhidric 1N și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu obținut a fost spălat cu acetat de etil/IPE pentru a da compusul din titlu (137 mg).

15 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,36 (1H, dd, J = 10,3, 3,1 Hz), 4,62 (1H, dd, J = 10,3, 6,9 Hz), 5,28-5,38 (1H, m), 5,94 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,13-7,27 (2H, m), 7,30 (2H, s), 7,47 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,68 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,44 (2H, s), 10,37 (1H, s).

Exemplul 162

N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etininil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-(difluormetoxi)piridin-3-sulfonamidă

20 **a) 3-amino-5-cloropiridin-2-ol**

Un amestec de 5-clor-3-nitropiridin-2-ol (30,0 g), fier (14,5 g), clorură de amoniu (46,5 g) și etanol/apă (300 ml, 3/1, v/v) a fost agitat la 90°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/eter de petrol) pentru a da compusul din titlu (20,0 g).

25 MS: [M+H]⁺ 145,3.

b) 5-clor-2-hidroxipiridin-3-ilcarbammat de terț-butil

Un amestec de 3-amino-5-cloropiridin-2-ol (20,0 g), dicarbonat de di-terț-butil (33,4 g), DMAP (848 mg), trietilamină (14,0 g) și DCM (200 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/eter de petrol) pentru a da compusul din titlu (9,50 g).

30 MS: [M+Na]⁺ 267,1.

c) 5-clor-2-(difluormetoxi)piridin-3-ilcarbammat de terț-butil

Un amestec de 5-clor-2-hidroxipiridin-3-ilcarbammat de terț-butil (22,0 g), acid 2-clor-2,2-difluoracetic (16,4 g), carbonat de potasiu (37,3 g) și DMF (200 mL) a fost agitat la 50°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost stins cu apă și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de sodiu și concentrat pentru a da un produs brut purificat din compusul din titlu (18,0 g). Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară pentru etapa următoare.

MS: [M+H]⁺ 295,2.

d) 5-clor-2-(difluormetoxi)piridin-3-amină

40 Un amestec de 5-clor-2-(difluormetoxi)piridin-3-ilcarbammat de terț-butil (18,0 g), TFA (20 mL) și DCM (200 mL) a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă, iar reziduu a fost separat prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetonitril) și concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (2,61 g).

MS: [M+H]⁺ 194,6.

45 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,66 (2H, brs), 7,09 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,60 (1H, t, J = 51,2 Hz).

¹³C RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 114,90 (t, J = 253,0 Hz), 120,27, 127,15, 129,18, 134,09, 144,70.

e) 3-(benziltio)-5-clor-2-(difluormetoxi)piridină

50 S-a adăugat prin picurare azotat de pentil (0,293 ml) la o soluție de 5-clor-2-(difluormetoxi)piridin-3-amină (195 mg) și disulfură de 1,2-dibenzil (296 mg) în acetonitril (2,1 ml) la 80 °C. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă, iar reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da un produs brut purificat al compusului din titlu (109 mg). Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară pentru etapa următoare.

55 MS: [M+H]⁺ 302,0.

f) clorură de 5-clor-2-(difluormetoxi)piridin-3-sulfonil

S-a adăugat NCS (289 mg) la o soluție de 3-(benziltio)-5-clor-2-(difluormetoxi)piridină (109 mg) în acid acetic (0,62 mL)-apă (0,20 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte, iar amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu acetat de etil. Stratul organic

obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da un produs brut purificat al compusului din titlu (58 mg). Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară pentru etapa următoare.

5 **g) 5-clor-2-(difluormetoxi)-N-(3-etinil-2,4-difluorfenil)piridin-3-sulfonamidă**

S-a adăugat clorură de 5-clor-2-(difluormetoxi)piridin-3-sulfonil (58 mg) la o soluție de 3-etinil-2,4-difluoranilină (32 mg) în piridină (0,50 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei în weekend. La amestecul de reacție s-a adăugat metanol (2 mL) și amestecul s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da un produs brut purificat al compusului din titlu (52 mg). Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară pentru etapa următoare.

MS: [M-H]⁺ 393,1.

h) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-(difluormetoxi) piridin-3-sulfonamidă

15 Un amestec de bis(di-terț-butil(4-dimetilaminofenil)fosfină)dichloropaladiu(II) (4,5 mg), 5-clor-2-(difluormetoxi)-N-(3-etinil-2,4-difluorfenil)piridin-3-sulfonamidă (53 mg), 5-iodopirimidin-2-amină (39 mg), trietilamină (0,19 ml) și iodură de cupru (I) (2,6 mg) în DMSO (0,48 ml) a fost agitat sub iradiere cu microunde la 100°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil și spălat cu apă, soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și saramură saturată. Stratul organic obținut a fost uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu ca un produs purificat brut. Produsul brut purificat obținut al compusului din titlu a fost supus cromatografiei pe coloană cu silicagel (NH₄ metanol/acetat de etil) pentru a elua un produs secundar. Silicagelul care susține compusul din titlu a fost adăugat la acetat de etil (20 ml), acid acetic (4 ml) și apă (20 ml), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 10 min. Amestecul a fost filtrat și silicagelul de pe filtru a fost tratat de 4 ori cu acetat de etil/acid acetic (6 mL/1,2 mL) pentru a elua produsul obiect. Filtratul a fost diluat cu acetat de etil și spălat cu soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat. Produsul brut purificat obținut al compusului din titlu a fost separat prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetonitril (sistem care conține TFA 0,1%)). La fracția obținută s-a adăugat o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Extractul a fost uscat pe sulfat de magneziu anhidru și concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (26,8 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,13-7,22 (1H, m), 7,26-7,40 (3H, m), 7,49-8,00 (1H, m), 8,29 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,43 (2H, s), 8,62 (1H, d, J = 2,1 Hz), 10,75 (1H, s).

35 **Exemplul 163**

5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etinil) fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamidă

a) 5-iodo-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amină

40 La o soluție de 2-clor-5-iodopirimidină (100 mg) în 2-metoxietanol (3 mL) s-au adăugat 1-metil-1H-pirazol-4-amină (53 mg) și TFA (0,064 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la 100°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost neutralizat cu soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu la temperatura camerei și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (74 mg).

45 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,79 (3H, s), 7,44 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,55 (2H, s), 9,61 (1H, s).

b) 5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etinil) fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamidă

50 Un amestec de 5-clor-N-(3-etinil-2,4-difluorfenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamidă (77 mg), 5-iodo-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amină (74 mg), dichlorură de bis(triciclohexilfosfină)paladiu(II) (11 mg), carbonat de cesiu (291 mg) și DMSO (2 mL) au fost agitate la 120°C timp de 16 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost filtrat prin celită, iar filtratul a fost diluat cu apă și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da un reziduu. Reziduu obținut a fost spălat cu acetat de etil/heptan pentru a da compusul din titlu (28 mg).

55 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,77 (3H, s), 3,82 (3H, s), 7,15-7,27 (1H, m), 7,33 (1H, td, J = 8,9, 5,9 Hz), 7,51 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,91 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,60 (2H, s), 8,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,02 (1H, s), 10,84 (1H, brs).

Exemplul 165

N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-3,6-dicloroimidazo[1,2-a] piridin-8-sulfonamidă**a) 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-a]piridină**

Un amestec de 3-brom-5-clor-2-piridinamină (5,0 g), bromoacetoaldehydă dietil acetal (7,3 ml), acid p-toluensulfonic monohidrat (498 mg) și etanol (20 ml) a fost agitat la 80°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă, iar reziduul a fost diluat cu soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da un reziduu. Reziduul obținut a fost spălat cu acetat de etil/IPE pentru a da compusul din titlu (4,71 g). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,68 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,75 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,06 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,91 (1H, d, J = 1,8 Hz).

b) 8-(benziltio)-6-cloroimidazo[1,2-a]piridină

Un amestec de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-a]piridină (2,50 g), benzilmercaptan (1,40 ml), tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu(0) (248 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen (298 mg), DIPEA (3,8 ml) și toluen (20 ml) s-a agitat sub atmosferă de azot la 100°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat pentru a îndepărta materialul insolubil și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (3,01 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,47 (2H, s), 7,13 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,22-7,39 (3H, m), 7,39-7,47 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,93 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,64 (1H, d, J = 1,9 Hz).

c) acid 3,6-dicloroimidazo[1,2-a]piridin-8-sulfonic

La un amestec de 8-(benziltio)-6-cloroimidazo[1,2-a]piridină (1,50 g), acid acetic (15 ml) și apă (5 ml) s-a adăugat NCS (3,0 g) puțin câte puțin în cameră. temperatură. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost diluat cu apă/acetat de etil. Precipitatul a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și acetat de etil și uscat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (438 mg).

MS: [M+H]⁺ 266,9.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,40 (1H, s), 9,08 (1H, d, J = 1,9 Hz).

d) clorură de 3,6-dicloroimidazo[1,2-a]piridin-8-sulfonil

Un amestec de acid 3,6-dicloroimidazo[1,2-a]piridin-8-sulfonic (250 mg), DMF (0,3 mL) și clorură de tionil (3 mL) a fost încălzit la reflux timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă, reziduul a fost turnat în soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (135 mg).

MS: [M+H]⁺ 284,9.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,47 (1H, s), 9,13 (1H, d, J = 1,9 Hz).

e) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-3,6-dicloroimidazo[1,2-a] piridin-8-sulfonamidă

La o soluție de 5-((3-amino-2,6-difluorfenil)etnil)-N-(4-metoxibenzil)pirimidin-2-amină (98 mg) în piridină (3 ml) s-a adăugat o soluție de clorură de 3,6-dicloroimidazo[1,2-a]piridin-8-sulfonil (124 mg) în THF (0,5 mL) la temperatura camerei, iar amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 zile. Amestecul de reacție a fost diluat cu toluen și concentrat sub presiune redusă. La reziduu s-a adăugat TFA (2 mL) la temperatura camerei și amestecul a fost agitat la 70°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost diluat cu soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu. Precipitatul a fost colectat prin filtrare și spălat cu apă pentru a da compusul din titlu ca un produs brut purificat. Produsul brut purificat obținut al compusului din titlu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da un reziduu. Reziduul obținut a fost spălat cu acetat de etil/IPE și uscat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (64 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,06-7,16 (1H, m), 7,22 (1H, td, J = 8,8, 6,0 Hz), 7,29 (2H, s), 7,74 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,93 (1H, s), 8,42 (2H, s), 8,95 (1H, d, J = 1,9 Hz), 10,66 (1H, brs).

Exemplul 168**5-clor-N-(3-((3-(ciclopropilamino)-1,2,4-triazin-6-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă****a) acetat de 5-clor-3-(N-(3-((3-clor-1,2,4-triazin-6-il)etnil)-2,4-difluorfenil) sulfamoil)-2-metoxibenzil**

La o soluție de acetat de 3-((3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)etnil)-2,4-difluorfenil)sulfamoil)-5-clor-2-metoxibenzil (1,80 g) și clorură de cupru (II) (0,92 g) în DMF (5 ml)-acetonitril (20 ml) s-a adăugat

azotat de amil prin picurare (1,5 ml) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la 50°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost diluat cu soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu la temperatura camerei și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu.

5 Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da un reziduu. Reziduul obținut a fost spălat cu acetat de etil/IPE pentru a da compusul din titlu (1,01 g). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,10 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,15 (2H, s), 7,25-7,35 (1H, m), 7,45 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,11 (1H, s), 10,50 (1H, s).

b) 5-clor-N-(3-((3-(ciclopropilamino)-1,2,4-triazin-6-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă

Un amestec de acetat de 5-clor-3-(N-(3-((3-clor-1,2,4-triazin-6-il)etnil)-2,4-difluorfenil)sulfamoi)-2-metoxibenzil (250 mg), ciclopropilamină (53 mg), DIPEA (0,16 ml) și acetonitril (3 ml) au fost agitate la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da un reziduu. Reziduul a fost dizolvat în metanol (3 ml) și soluție apoasă de hidroxid de sodiu 2N (1 ml) a fost adăugată la soluția obținută la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la aceeași temperatură timp de 30 min, iar amestecul de reacție a fost neutralizat cu acid clorhidric 1N și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul obținut a fost spălat cu acetat de etil/IPE pentru a da compusul din titlu (207 mg).

20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,52-0,63 (2H, m), 0,77 (2H, d, J = 5,1 Hz), 2,69-3,00 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,60 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,54 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,18-7,27 (1H, m), 7,34 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,22-9,03 (2H, m), 10,35 (1H, s).

Exemplul 171

N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-(metilamino)piridin-3-sulfonamidă

25 **a) clorură de 2,5-diclorpiridin-3-sulfonil**
S-a adăugat în picături clorură de tionil (8,75 mL) la apă (50,4 mL) la 0°C timp de 30 min. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 5 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat clorură de cupru (I) (99 mg) la temperatura camerei și amestecul a fost răcit la 0°C pentru a da amestecul de reacție A. O soluție de azotat de sodiu (759 mg) în apă (3,06 mL) a fost adăugat prin picurare la un amestec de 2,5-diclorpiridin-3-amină (1,63 g) și acid clorhidric concentrat (10 ml) la 0°C peste 30 min. Amestecul a fost agitat la aceeași temperatură timp de 10 minute pentru a da amestecul B. Amestecul B a fost adăugat prin picurare la amestecul de reacție A menționat mai sus la 0°C timp de 30 de minute. Amestecul obținut a fost în continuare agitat la aceeași temperatură timp de 30 min și precipitatul a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și uscat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (1,85 g).

30 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,6 Hz).

b) 2,5-diclor-N-(3-etnil-2,4-difluorfenil)piridin-3-sulfonamidă

Un amestec de clorură de 2,5-diclorpiridin-3-sulfonil (271 mg), 3-etnil-2,4-difluoranilină (153 mg) și piridină (2,42 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min. La amestecul de reacție s-a adăugat toluen (3 mL) și amestecul s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (292 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,85 (1H, s), 7,17 (1H, td, J = 9,0, 1,2 Hz), 7,36 (1H, td, J = 9,0, 6,0 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,79 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,98 (1H, brs).

c) 5-clor-N-(3-etnil-2,4-difluorfenil)-2-(metilamino)piridin-3-sulfonamidă

45 Un amestec de 2,5-diclor-N-(3-etnil-2,4-difluorfenil)piridin-3-sulfonamidă (116 mg), soluție apoasă de metilamină 40% (0,276 mL) și THF (2,59 mL) a fost agitat sub iradiere cu microunde la 100°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost turnat în soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un produs brut purificat al compusului din titlu (116 mg). Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară pentru etapa următoare.

MS: [M+H]⁺ 358,0.

d) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-(metilamino)piridin-3-sulfonamidă

55 Un amestec de 5-clor-N-(3-etnil-2,4-difluorfenil)-2-(metilamino)piridin-3-sulfonamidă (114 mg), 5-iodopirimidin-2-amină (92 mg), bis(di-terț-butil(4-dimetilaminofenil)fosfină)dicloropalladiu (II) (11 mg), iodură de cupru (I) (6,0 mg), trietilamină (0,45 ml) și DMSO (1,14 ml) a fost agitat la 100°C timp de 1 oră. După răcire la temperatura camerei, amestecul a fost diluat cu acetat de etil, spălat cu apă, soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat

pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și supus la DMSO/metanol. Precipitatul a fost colectat prin filtrare și spălat cu metanol pentru a da compusul din titlu (46,9 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,91 (3H, d, J = 4,7 Hz), 6,61-6,69 (1H, m), 7,16-7,35 (4H, m), 7,70 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,34 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,44 (2H, s), 10,54 (1H, s).

Exemplul 173

N-((3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-1-benzofuran-7-sulfonamidă

a) 5-clor-2,3-dihidrobenzofuran

Un amestec de 2,3-dihidrobenzofuran (2,00 g), NCS (2,70 g), acid acetic (2,0 ml) și acetonitril (20 ml) a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 zile. Amestecul de reacție a fost diluat cu o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (2,28 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,18 (2H, t, J = 8,8 Hz), 4,54 (2H, t, J = 8,7 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 8,5, 0,3 Hz), 7,10 (1H, ddt, J = 8,4, 2,3, 0,8 Hz), 7,27 (1H, dt, J = 2,1, 1,1 Hz).

b) clorură de 5-clor-2,3-dihidrobenzofuran-7-sulfonil

S-a adăugat 5-clor-2,3-dihidrobenzofuran (2,22 g) la acid clorosulfonic (4 ml) la 0°C și amestecul a fost agitat la aceeași temperatură timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost turnat în apă cu gheață și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (2,17 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,15 (2H, t, J = 8,9 Hz), 4,55 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,23 (1H, dt, J = 2,3, 1,1 Hz), 7,27-7,32 (1H, m).

c) clorură de 5-clorbenzofuran-7-sulfonil

Un amestec de clorură de 5-clor-2,3-dihidrobenzofuran-7-sulfonil (1,00 g), NBS (842 mg), peroxid de benzoil (96 mg) și clorbenzen (15 ml) a fost agitat la 100°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (656 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,95 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 2,2, 0,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,2 Hz).

d) N-((3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-1-benzofuran-7-sulfonamidă

La o soluție de 5-((3-amino-2,6-difluorfenil)etnil)-N-(4-metoxibenzil)pirimidin-2-amină (102 mg) în piridină (3 mL) s-a adăugat o soluție de clorură de 5-clorbenzofuran-7-sulfonil (100 mg) în THF (0,5 ml) la temperatura camerei, iar amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu toluen și concentrat sub presiune redusă. La reziduu s-a adăugat TFA (2 mL) la temperatura camerei și amestecul a fost agitat la 70°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost turnat în soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da un reziduu. Reziduu a fost separat prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetonitril (sistem care conține 0,1% TFA)). La fracția obținută s-a adăugat o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Extractul a fost uscat pe sulfat de magneziu anhidru și concentrat sub presiune redusă pentru a da un reziduu. Reziduu a fost spălat cu acetat de etil/IPE și uscat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (39 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,11 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,13-7,26 (2H, m), 7,30 (2H, s), 7,56 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,41 (2H, s), 10,72 (1H, s).

Exemplul 174

5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etnil)fenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă

a) 5-clor-N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă

Un amestec de 5-clor-N-(3-etnil-2,4-difluorfenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă (359 mg), diclorobis(triciclohexilfosfină)paladiu (II) (74 mg), DIPEA (2,62 ml), iodură de cupru (I) (38 mg), 2-clor-5-iodopirimidină (313 mg) și DMSO (2,84 mL) a fost agitat la 60°C timp de 1 oră. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da un produs brut purificat al compusului din titlu (393 mg). Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară pentru etapa următoare.

MS: [M+H]⁺ 471,0.

b) 5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il) etinil)fenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă

Un amestec de 5-clor-N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă (100 mg), trans-4-aminociclohexanol (48,9 mg), DIPEA (0,074 ml) și acetonitril (1,12 ml) a fost agitat la 60°C timp de 5 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost separat prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetonitril (sistem care conține TFA 0,1%)). La fracția obținută s-a adăugat o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Extractul a fost uscat pe sulfat de magneziu anhidru și concentrat sub presiune redusă pentru a da un reziduu. Reziduul a fost spălat cu acetat de etil/hexan pentru a da compusul din titlu (64,6 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,18-1,38 (4H, m), 1,77-1,92 (4H, m), 3,34-3,45 (1H, m), 3,62-3,75 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,55 (1H, d, J = 4,3 Hz), 7,10-7,20 (1H, m), 7,24-7,36 (1H, m), 7,73 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,40-8,53 (3H, m), 10,45 (1H, s).

Exemplul 175

5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((2R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil) fenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă

Un amestec de 5-clor-N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă (100 mg), (R)-2-aminopropan-1-ol (31,9 mg), DIPEA (0,074 ml) și acetonitril (1,11 ml) s-a agitat la 60°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost separat prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetonitril (sistem care conține TFA 0,1%)). La fracția obținută s-a adăugat o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Extractul a fost uscat pe sulfat de magneziu anhidru și concentrat sub presiune redusă pentru a da un reziduu. Reziduul a fost spălat cu acetat de etil/hexan pentru a da compusul din titlu (64,6 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,12 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,46 (1H, dt, J = 10,7, 5,6 Hz), 3,89-4,08 (5H, m), 4,71 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,12-7,21 (1H, m), 7,31 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,44-8,52 (3H, m), 10,45 (1H, s).

Exemplul 176

2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il) etinil)fenil)-3-(hidroximetil)benzensulfonamidă

a) 3-(benziltio)-2,5-diclorbenzoat de etil

S-a adăugat prin picurare azotat de amil (8 mL) la o soluție de 3-amino-2,5-diclorbenzoat de etil (5,0 g) și disulfură de 1,2-dibenzil (6,32 g) în acetonitril (60 mL) la 70°C. Amestecul a fost agitat la 70°C timp de 1 oră. Aceeași reacție a fost repetată de 4 ori în total, iar amestecurile de reacție au fost combinate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH, acetat de etil/hexan) pentru a da un reziduu. Reziduul obținut a fost spălat cu hexan pentru a da compusul din titlu (9,81 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,32 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,42 (2H, s), 7,25-7,39 (3H, m), 7,42-7,48 (2H, m), 7,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,63 (1H, d, J = 2,4 Hz).

b) 3-(benziltio)-2,5-diclorfenil)metanol

La o soluție de clorură de calciu (6,37 g) în etanol (70 ml) s-a adăugat borohidru de sodiu (4,35 g) la 0°C și amestecul a fost agitat la aceeași temperatură timp de 20 min. La amestecul de reacție s-a adăugat o soluție de 3-(benziltio)-2,5-diclorbenzoat de etil (9,80 g) în THF (70 mL) și amestecul a fost agitat la 0°C timp de 10 minute și la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de clorură de amoniu la 0°C și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un produs brut purificat al compusului din titlu (8,42 g). Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară pentru etapa următoare.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,37 (2H, s), 4,52 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,57 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,26-7,38 (5H, m), 7,41-7,46 (2H, m).

c) acetat de 3-(benziltio)-2,5-diclorbenzil

La o soluție de 3-(benziltio)-2,5-diclorfenil)metanol (8,41 g), DMAP (0,687 g) și trietilamină (8 mL) în THF (70 mL) s-a adăugat prin picurare anhidridă acetică (3,2 mL) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la 50°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă la temperatura camerei și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (8,15 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,10 (3H, s), 4,39 (2H, s), 5,11 (2H, s), 7,24-7,40 (4H, m), 7,41-7,49 (3H, m).

d) acetat de 2,5-diclor-3-(clorsulfonil)benzil

S-a adăugat NCS (12,7 g) la o soluție de acetat de 3-(benziltio)-2,5-diclorbenzil (8,13 g) în acid acetic (40 mL)-THF (10 mL)-apă (10 mL) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră, iar amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu apă și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (7,50 g). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,12 (3H, s), 5,14 (2H, s), 7,52 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,85 (1H, d, J = 2,8 Hz).

e) acetat de 2,5-diclor-3-(N-(3-etinil-2,4-difluorfenil)sulfamoil)benzil

La o soluție de 3-etinil-2,4-difluorfenil (3,30 g) în piridină (30 ml) s-a adăugat o soluție de acetat de 2,5-diclor-3-(clorsulfonil)benzil (7,50 g) în THF (10 ml) la 70°C. Amestecul a fost agitat la aceeași temperatură timp de 1 oră și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu acid clorhidric 1 N la temperatura camerei și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da un reziduu. Reziduul obținut a fost spălat cu IPE pentru a da compusul din titlu (7,46 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,13 (3H, s), 4,86 (1H, s), 5,22 (2H, s), 7,13-7,22 (1H, m), 7,32 (1H, td, J = 8,9, 5,9 Hz), 7,84-7,87 (1H, m), 7,88-7,91 (1H, m), 10,78 (1H, s).

f) acetat de 2,5-diclor-3-(N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)sulfamoil)benzil

Un amestec de acetat de 2,5-diclor-3-(N-(3-etinil-2,4-difluorfenil)sulfamoil)benzil (1,45 g), diclorobis(triciclohexilfosfină)paladiu (II) (246 mg), DIPEA (9 ml), iodură de cupru (I) (127 mg), 2-clor-5-iodopirimidin-2-amină (1,04 g) și DMSO (10 mL) a fost agitat sub iradiere cu microunde la 60°C timp de 1 oră. Aceeași reacție a fost repetată de două ori în total, amestecurile de reacție au fost combinate, răcite la temperatura camerei, diluate cu apă și acetat de etil și materialul insolubil a fost îndepărtat prin filtrare. Filtratul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da un reziduu. Reziduul obținut a fost spălat cu acetat de etil/IPE pentru a da compusul din titlu (2,60 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,12 (3H, s), 5,23 (2H, s), 7,21-7,31 (1H, m), 7,41 (1H, td, J = 8,9, 5,9 Hz), 7,86-7,93 (2H, m), 9,03 (2H, s), 10,89 (1H, s).

g) acetat de 2,5-diclor-3-(N-(2,4-difluor-3-((2-(trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)sulfamoil)benzil

Un amestec de acetat de 2,5-diclor-3-(N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)sulfamoil)benzil (300 mg), clorhidrat de trans-4-aminociclohexanol (125 mg), DIPEA (0,20 mL) și THF (4 mL) au fost agitate la 70°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu la temperatura camerei și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu anhidru și concentrat sub presiune redusă pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (243 mg).

MS: [M+H]⁺ 625,1.

h) 2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)benzensulfonamidă

La o soluție de acetat de 2,5-diclor-3-(N-(2,4-difluor-3-((2-(trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)sulfamoil)benzil (243 mg) în metanol (4 ml) s-a adăugat soluție apoasă de hidroxid de sodiu 2N (1 ml) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la aceeași temperatură timp de 1 oră și amestecul de reacție a fost neutralizat cu acid clorhidric 1N și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul obținut a fost spălat cu acetat de etil/IPE pentru a da compusul din titlu (103 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,14-1,40 (4H, m), 1,78-1,92 (4H, m), 3,35-3,47 (1H, m), 3,61-3,78 (1H, m), 4,51-4,59 (1H, m), 4,63 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,75 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,13-7,22 (1H, m), 7,22-7,32 (1H, m), 7,73 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,77-7,83 (2H, m), 8,40-8,54 (2H, m), 10,72 (1H, s).

Exemplul 177

2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((3-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)-1,2,4-triazin-6-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)benzensulfonamidă

a) acetat de 3-(N-(3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)etinil)-2,4-difluorfenil)sulfamoil)-2,5-diclorbenzil

Un amestec de acetat de 2,5-diclor-3-(N-(3-etinil-2,4-difluorfenil)sulfamoil)benzil (4,50 g), diclorobis(triciclohexilfosfină)paladiu (II) (765 mg), DIPEA (27 ml), iodură de cupru (I) (395 mg), 6-

brom-1,2,4-triazin-3-amină (2,36 g) și DMSO (30 mL) a fost agitat sub iradiere cu microunde la 100°C timp de 1 oră. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și acetat de etil și materialul insolubil a fost îndepărtat prin filtrare. Filtratul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu.

- 5 Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da un reziduu. Reziduul obținut a fost spălat cu acetat de etil/IPE pentru a da compusul din titlu (2,78 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,12 (3H, s), 5,22 (2H, s), 7,18-7,30 (1H, m), 7,37 (1H, td, J = 8,9, 5,9 Hz), 7,69-8,04 (4H, m), 8,44 (1H, s), 10,86 (1H, s).

b) acetat de 2,5-diclor-3-(N-(3-((3-clor-1,2,4-triazin-6-il)etnil)-2,4-difluorfenil)sulfamoil)benzil

- 10 **sulfamoil)benzil**

La o soluție de acetat de 3-(N-(3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)etnil)-2,4-difluorfenil)sulfamoil)-2,5-diclorbenzil (2,45 g) și clorură de cupru (II) (1,25 g) în DMF (5 ml)-acetonitril (20 ml) s-a adăugat prin picurare azotat de amil (1,9 ml) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la 50°C timp de 3 ore.

- 15 Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost diluat cu soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu la temperatura camerei și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da un reziduu. Reziduul obținut a fost spălat cu acetat de etil/IPE pentru a da compusul din titlu (1,28 g).

- 20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,13 (3H, s), 5,22 (2H, s), 7,31 (1H, td, J = 8,9, 1,5 Hz), 7,48 (1H, td, J = 9,0, 5,9 Hz), 7,88-7,93 (2H, m), 9,11 (1H, s), 10,95 (1H, brs).

c) acetat de 2,5-diclor-3-(N-(2,4-difluor-3-((3-(trans-4-hidroxiciclohexil)amino)-1,2,4-triazin-6-il)etnil)fenil)sulfamoil)benzil

Un amestec de acetat de 2,5-diclor-3-(N-(3-((3-clor-1,2,4-triazin-6-il) etnil)-2,4-difluorfenil)sulfamoil)benzil (300 mg), DIPEA (0,2 ml), clorhidrat de trans-4-aminociclohexanol (125 mg) și THF (4 ml) a fost agitat la 60°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu la temperatura camerei și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu anhidru și concentrat sub presiune redusă pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (207 mg).

- 30 MS: [M+H]⁺ 626,0.

d) 2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((3-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)-1,2,4-triazin-6-il)etnil)fenil)-3-(hidroximetil)benzensulfonamidă

La o soluție de acetat de 2,5-diclor-3-(N-(2,4-difluor-3-((3-(trans-4-hidroxiciclohexil)amino)-1,2,4-triazin-6-il)etnil)fenil)sulfamoil)benzil (275 mg) în metanol (4 mL) s-a adăugat soluție apoasă de hidroxid de sodiu 2N (1,5 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la aceeași temperatură timp de 1 oră și amestecul de reacție a fost neutralizat cu acid clorhidric 1N și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul obținut a fost spălat cu acetat de etil/IPE pentru a da compusul din titlu (172 mg).

- 40 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25-1,44 (4H, m), 1,79-1,96 (4H, m), 3,37-3,48 (1H, m), 3,63-3,96 (1H, m), 4,57 (1H, brs), 4,63 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,75 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,20-7,28 (1H, m), 7,36 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,78-7,84 (2H, m), 8,04-8,67 (2H, m), 10,79 (1H, s).

Exemplul 178

2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((3-((2R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)etnil)fenil)-3-(hidroximetil)benzensulfonamidă

- 45 **a) acetat de (R)-2,5-diclor-3-(N-(2,4-difluor-3-((3-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)etnil)fenil)sulfamoil)benzil**

Un amestec de acetat de 2,5-diclor-3-(N-(3-((3-clor-1,2,4-triazin-6-il) etnil)-2,4-difluorfenil)sulfamoil)benzil (300 mg), (R)-2-aminopropan-1-ol (62 mg), DIPEA (0,2 mL) și THF (4 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă la temperatura camerei și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu anhidru și concentrat sub presiune redusă pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (279 mg).

- 55 MS: [M+H]⁺ 586,1.

b) 2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((3-((2R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)etnil)fenil)-3-(hidroximetil)benzensulfonamidă

La o soluție de acetat de (R)-2,5-diclor-3-(N-(2,4-difluor-3-((3-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)etnil)fenil)sulfamoil)benzil (279 mg) în metanol (4 ml) s-a adăugat soluție apoasă de

hidroxid de sodiu 2N (1,5 ml) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la aceeași temperatură timp de 1 oră și amestecul de reacție a fost neutralizat cu acid clorhidric 1N și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu obținut a fost spălat cu acetat de etil/IPE pentru a da compusul din titlu (139 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15-1,19 (3H, m), 3,35-3,43 (1H, m), 3,44-3,55 (1H, m), 3,87-4,31 (1H, m), 4,63 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,77 (1H, brs), 5,75 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,19-7,28 (1H, m), 7,36 (1H, td, J = 8,9, 5,9 Hz), 7,78-7,83 (2H, m), 7,83-8,45 (1H, m), 8,47 (1H, s), 10,79 (1H, s).

Exemplul 179

2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((3-(oxetan-3-ilamino)-1,2,4-triazin-6-il)etnil)fenil)-3-(hidroximetil)benzensulfonamidă

a) acetat de 2,5-diclor-3-(N-(2,4-difluor-3-((3-(oxetan-3-ilamino)-1,2,4-triazin-6-il)etnil)fenil)sulfamoil)benzil

Un amestec de acetat de 2,5-diclor-3-(N-(3-((3-clor-1,2,4-triazin-6-il) etnil)-2,4-difluorfenil)sulfamoil)benzil (300 mg), oxetan-3-amină (60 mg), DIPEA (0,2 mL) și THF (4 mL) a fost agitat la temperatura camerei pentru 2 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă la temperatura camerei și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu anhidru și concentrat sub presiune redusă pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (277 mg).

MS: [M+H]⁺ 584,0.

b) 2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((3-(oxetan-3-ilamino)-1,2,4-triazin-6-il)etnil)fenil)-3-(hidroximetil)benzensulfonamidă

La o soluție de acetat de 2,5-diclor-3-(N-(2,4-difluor-3-((3-(oxetan-3-ilamino)-1,2,4-triazin-6-il)etnil)fenil)sulfamoil)benzil (277 mg) în metanol (4 ml) s-a adăugat soluție apoasă de hidroxid de sodiu 2N (1,5 ml) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la aceeași temperatură timp de 1 oră și amestecul de reacție a fost neutralizat cu acid clorhidric 1N și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu obținut a fost spălat cu acetat de etil/IPE pentru a da compusul din titlu (175 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,58 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,63 (2H, d, J = 4,3 Hz), 4,81 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,89-5,17 (1H, m), 5,75 (1H, t, J = 5,3 Hz), 7,18-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,75-7,87 (2H, m), 8,53 (1H, s), 8,80-9,52 (1H, m), 10,80 (1H, s).

Exemplul 180

2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-((2R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etnil)fenil)-3-(hidroximetil)benzensulfonamidă

Un amestec de acetat de 2,5-diclor-3-(N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)sulfamoil)benzil (300 mg), (R)-2-aminopropan-1-ol (62 mg), DIPEA (0,2 mL) și THF (4 mL) a fost agitat la 60°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă la temperatura camerei și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu anhidru și concentrat sub presiune redusă pentru a da un reziduu. Reziduu a fost dizolvat în metanol (4 ml) și soluție apoasă de hidroxid de sodiu 2N (1,5 ml) a fost adăugată la soluția obținută la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la aceeași temperatură timp de 1 oră și amestecul de reacție a fost neutralizat cu acid clorhidric 1N și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu obținut a fost spălat cu acetat de etil/IPE pentru a da compusul din titlu (209 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,13 (3H, d, J = 6,8 Hz), 3,26-3,37 (1H, m), 3,46 (1H, dt, J = 10,6, 5,3 Hz), 3,95-4,08 (1H, m), 4,63 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,72 (1H, t, J = 5,6 Hz), 5,76 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,13-7,22 (1H, m), 7,27 (1H, td, J = 8,8, 5,9 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,77-7,83 (2H, m), 8,47 (2H, brs), 10,73 (1H, brs).

Prin agitarea unui amestec de acetat de 2,5-diclor-3-(N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)sulfamoil)benzil (300 mg), (S)-2-aminopropan-1-ol (82 mg), DIPEA (0,2 mL) și THF (3 mL) la 60°C timp de 6 ore și tratând amestecul de reacție obținut în același mod ca mai sus, s-a obținut un izomer din Exemplul 180, 2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-((2S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etnil)fenil)-3-(hidroximetil)benzensulfonamidă (Exemplul 180a; 235 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,13 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,26-3,38 (1H, m), 3,41-3,51 (1H, m), 3,96-4,05 (1H, m), 4,63 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,72 (1H, brs), 5,76 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,13-7,33 (2H, m), 7,57 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,76-7,85 (2H, m), 8,47 (2H, brs), 10,74 (1H, brs).

Exemplul 181

2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-il)etnil)fenil)-3-(hidroximetil)benzensulfonamidă

Un amestec de acetat de 2,5-diclor-3-(N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)sulfamoil)benzil (300 mg), oxetan-3-amină (60 mg), DIPEA (0,2 mL) și THF (4 mL) a fost agitat la 60°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă la temperatura camerei și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu anhidru și concentrat sub presiune redusă pentru a da un reziduu. Reziduu a fost dizolvat în metanol (4 ml) și soluție apoasă de hidroxid de sodiu 2N (1,5 ml) a fost adăugată la soluția obținută la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la aceeași temperatură timp de 1 oră și amestecul de reacție a fost neutralizat cu acid clorhidric 1N și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu obținut a fost spălat cu acetat de etil/IPE

pentru a da compusul din titlu (243 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,53 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,63 (2H, d, J = 5,0 Hz), 4,77 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,88-5,03 (1H, m), 5,75 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,14-7,23 (1H, m), 7,29 (1H, td, J = 8,8, 5,9 Hz), 7,77-7,80 (1H, m), 7,80-7,83 (1H, m), 8,51 (2H, s), 8,58 (1H, d, J = 6,0 Hz), 10,73 (1H, s).

Exemplul 182

5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etnil) fenil)-2-(metilamino)piridin-3-sulfonamidă

a) 5-clor-N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-2-(metilamino)piridin-3-sulfonamidă

Un amestec de 5-clor-N-(3-etnil-2,4-difluorfenil)-2-(metilamino)piridin-3-sulfonamidă (321 mg), diclorobis(triciclohexilfosfină)paladiu (II) (66 mg), DIPEA (2,35 ml), iodură de cupru (I) (34 mg), 2-clor-5-iodopirimidină (280 mg) și DMSO (2,55 mL) a fost agitat la 60°C timp de 1 oră. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil, spălat cu soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da un reziduu. Reziduu obținut a fost spălat cu acetat de etil/IPE pentru a da compusul din titlu (256 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,91 (3H, d, J = 4,5 Hz), 6,62-6,70 (1H, m), 7,23-7,31 (1H, m), 7,41 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,34 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,03 (2H, s), 10,62 (1H, brs).

b) 5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il) etnil)fenil)-2-(metilamino)piridin-3-sulfonamidă

Un amestec de 5-clor-N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-2-(metilamino)piridin-3-sulfonamidă (128 mg), trans-4-aminociclohexanol (62,7 mg), DIPEA (0,095 ml) și acetonitril (1,4 ml) a fost s-a agitat la 60°C timp de 8 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și reziduu a fost separat prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetonitril (sistem care conține TFA 0,1%)). La fracția obținută s-a adăugat o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Extractul a fost uscat pe sulfat de magneziu anhidru și concentrat sub presiune redusă pentru a da un reziduu. Reziduu a fost spălat cu acetat de etil/hexan pentru a da compusul din titlu (49,5 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,14-1,39 (4H, m), 1,75-1,93 (4H, m), 2,87 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,28-3,46 (2H, m), 3,60-3,76 (1H, m), 4,56 (1H, d, J = 4,3 Hz), 6,85 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,10-7,23 (2H, m, J = 6,2 Hz), 7,63-7,68 (2H, m), 8,07 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,43 (2H, brs).

Exemplul 183

5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(((2R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etnil) fenil)-2-(metilamino)piridin-3-sulfonamidă

Un amestec de 5-clor-N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-2-(metilamino)piridin-3-sulfonamidă (128 mg), (R)-2-aminopropan-1-ol (40,9 mg), DIPEA (0,095 ml) și acetonitril (1,4 mL) s-a agitat la 60°C timp de 6 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și reziduu a fost separat prin HPLC (C18, fază mobilă: apă/acetonitril (sistem care conține TFA 0,1%)). La fracția obținută s-a adăugat o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Extractul a fost uscat pe sulfat de magneziu anhidru și concentrat sub presiune redusă pentru a da un reziduu. Reziduu a fost spălat cu acetat de etil/hexan pentru a da compusul din titlu (86,7 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,12 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,90 (3H, d, J = 4,7 Hz), 3,25-3,35 (1H, m), 3,46 (1H, dt, J = 10,6, 5,5 Hz), 3,94-4,07 (1H, m), 4,72 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,82-6,91 (1H, m), 7,00-7,11 (1H, m), 7,24 (1H, td, J = 9,0, 6,0 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,46 (2H, brs), 10,55 (1H, brs).

Exemplul 184

5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(((2R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etnil) fenil)-3-hidroxi- 2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamidă

a) acetat de 5-clor-7-(N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)sulfamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-3-il

Un amestec de acetat de 5-clor-7-(N-(3-etinil-2,4-difluorfenil)sulfamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-3-il (2,44 g), diclorobis(triciclohexilfosfină)paladiu (II) (421 mg), DIPEA (16 ml), iodură de cupru (I) (217 mg), 2-clor-5-iodopirimidină (1,65 g) și DMSO (16 mL) a fost agitat sub iradiere cu microunde la 60°C timp de 1 oră. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și acetat de etil și materialul insolubil a fost îndepărtat prin filtrare. Filtratul a fost extras cu acetat de etil, iar stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da un reziduu. Reziduul obținut a fost spălat cu acetat de etil/IPE pentru a da compusul din titlu (2,33 g). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,03 (3H, s), 4,60-4,69 (1H, m), 4,71-4,81 (1H, m), 6,25 (1H, dd, J = 6,4, 2,3 Hz), 7,21-7,31 (1H, m), 7,37 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,80 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,04 (2H, s), 10,56 (1H, s).

b) acetat de 5-clor-7-(N-(2,4-difluor-3-((2-(((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino) pirimidin-5-il)etinil)fenil) sulfamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-3-il

Un amestec de acetat de 5-clor-7-(N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)sulfamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-3-il (600 mg), (R)-2-aminopropan-1-ol (125 mg), DIPEA (0,4 mL) și THF (6 mL) s-a agitat la 70°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă la temperatura camerei și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu anhidru și concentrat sub presiune redusă pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (628 mg).

MS: [M+H]⁺ 579,1.

c) 5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(((2R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-5-il) etinil)fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamidă

La o soluție de acetat de 5-clor-7-(N-(2,4-difluor-3-((2-(((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)sulfamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-3-il (628 mg) în metanol (5 ml) s-a adăugat soluție de hidroxid de sodiu apos 2N (2,5 ml) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la aceeași temperatură timp de 1 oră și amestecul de reacție a fost neutralizat cu acid clorhidric 1N și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul obținut a fost spălat cu acetat de etil/IPE pentru a da compusul din titlu (417 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,13 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,26-3,38 (1H, m), 3,46 (1H, dt, J = 10,7, 5,5 Hz), 3,94-4,09 (1H, m), 4,36 (1H, dd, J = 10,3, 3,1 Hz), 4,61 (1H, dd, J = 10,3, 6,8 Hz), 4,72 (1H, t, J = 5,7 Hz), 5,28-5,39 (1H, m), 5,94 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,11-7,29 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,47 (2H, brs), 10,37 (1H, s).

Exemplul 185

5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etinil) fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamidă

a) acetat de 5-clor-7-(N-(2,4-difluor-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino) pirimidin-5-il)etinil)fenil)sulfamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-3-il

Un amestec de acetat de 5-clor-7-(N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)sulfamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-3-il (600 mg), trans-4-aminociclohexanol (192 mg), DIPEA (0,4 mL) și THF (6 mL) a fost agitat la 60°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu la temperatura camerei și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu anhidru și concentrat sub presiune redusă pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (538 mg).

MS: [M+H]⁺ 619,1.

b) 5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il) etinil)fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamidă

La o soluție de acetat de 5-clor-7-(N-(2,4-difluor-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)sulfamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-3-il (538 mg) în metanol (5 ml) s-a adăugat soluție apoasă de hidroxid de sodiu 2N (2 ml) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la aceeași temperatură timp de 1 oră și amestecul de reacție a fost neutralizat cu acid clorhidric 1N și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul obținut a fost spălat cu acetat de etil/IPE pentru a da compusul din titlu (363 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17-1,37 (4H, m), 1,77-1,94 (4H, m), 3,34-3,46 (1H, m), 3,64-3,77 (1H, m), 4,36 (1H, dd, J = 10,2, 3,2 Hz), 4,56 (1H, d, J = 4,3 Hz), 4,61 (1H, dd, J = 10,3, 6,9 Hz), 5,28-5,37 (1H, m), 5,94 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,12-7,29 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,46 (2H, d, J = 12,2 Hz), 10,37 (1H, s).

Exemplul 186

5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(((2R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil) fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamidă (izomer optic care nu are configurația absolută a fragmentului inel de dihidrobenzofuran)

5 5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(((2R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil) fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamidă (150 mg) a fost rezoluționată optic prin HPLC (CHIRALPAC AD, fază mobilă: hexan/2-propanol (450/550, v/v)), fracția de vârf eluată mai devreme a fost concentrată sub presiune redusă pentru a da un reziduu. Reziduul a fost spălat cu acetat de etil/IPE și uscat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (43,5 mg).

10 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,13 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,26-3,37 (1H, m), 3,42-3,52 (1H, m), 3,94-4,09 (1H, m), 4,36 (1H, dd, J = 10,3, 3,1 Hz), 4,62 (1H, dd, J = 10,3, 6,9 Hz), 4,72 (1H, t, J = 5,7 Hz), 5,28-5,37 (1H, m), 5,94 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,11-7,31 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,47 (2H, brs), 10,37 (1H, s).

Exemplul 187

15 **5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(((2R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil) fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamidă (izomer optic care nu are configurația absolută a fragmentului inel de dihidrobenzofuran)**

În etapa de rezoluție optică prezentată în Exemplul 186, fracțiunea de vârf eluată mai târziu a fost concentrată sub presiune redusă pentru a da un reziduu. Reziduul a fost spălat cu acetat de etil/IPE și uscat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (60,3 mg).

20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,13 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,26-3,37 (1H, m), 3,42-3,52 (1H, m), 3,97-4,06 (1H, m), 4,36 (1H, dd, J = 10,3, 3,1 Hz), 4,62 (1H, dd, J = 10,3, 6,9 Hz), 4,72 (1H, t, J = 5,7 Hz), 5,28-5,37 (1H, m), 5,94 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,12-7,29 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,47 (2H, brs), 10,37 (1H, s).

Exemplul 188

25 **5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etinil) fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamidă**

a) 5-clor-N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamidă

Un amestec de 2-clor-5-iodopirimidină (225 mg), 5-clor-N-(3-etinil-2,4-difluorfenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamidă (265 mg), diclorobis(triciclohexilfosfină) paladiu (II) (58 mg), iodură de cupru (I) (30 mg), DIPEA (2,1 mL) și DMSO (2,1 mL) a fost agitat sub iradiere cu microunde la 60°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil și apă și materialul insolubil a fost îndepărtat prin filtrare. Filtratul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (307 mg).

35 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,77 (3H, s), 7,23 (1H, td, J = 8,9, 1,4 Hz), 7,41 (1H, td, J = 9,0, 6,0 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,02 (2H, s), 10,91 (1H, brs).

b) 5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamidă

40 Un amestec de 5-clor-N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamidă (70 mg), trans-4-aminociclohexanol (32 mg), DIPEA (0,08 mL), acetonitril (3 mL) și THF (3 mL) a fost agitat la 80°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu anhidru și concentrat sub presiune redusă pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și spălat cu acetat de etil/IPE pentru a da compusul din titlu (63 mg).

45 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,11-1,41 (4H, m), 1,73-1,95 (4H, m), 2,76 (3H, s), 3,31-3,47 (1H, m), 3,58-3,79 (1H, m), 4,56 (1H, brs), 7,15-7,26 (1H, m), 7,31 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,35-8,56 (2H, m), 8,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,82 (1H, s).

Exemplul 189

50 **5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(((2R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil) fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamidă**

Un amestec de 5-clor-N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamidă (70 mg), (R)-2-aminopropan-1-ol (24 mg), DIPEA (0,08 mL), acetonitril (3 mL) și THF (3 mL) a fost agitat la 80°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu anhidru și concentrat sub presiune redusă pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și spălat cu acetat de etil/IPE

pentru a da compusul din titlu (60 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,12 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,76 (3H, s), 3,23-3,54 (2H, m), 3,91-4,10 (1H, m), 4,72 (1H, brs), 7,15-7,26 (1H, m), 7,31 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,46 (2H, brs), 8,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,82 (1H, s).

5 **Exemplul 190**

5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etinil) fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamidă (izomer optic)

10 5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etinil) fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamidă (150 mg) a fost dizolvată optic prin SFC (CHIRALCEL AD-H, fază mobilă: CO₂/metanol (600/400, v/v)), iar fracția de vârf eluată mai devreme a fost concentrată sub presiune redusă pentru a da un reziduu. Reziduul a fost spălat cu acetat de etil/IPE și uscat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (44,5 mg).

15 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,13-1,39 (4H, m), 1,77-1,92 (4H, m), 3,34-3,46 (1H, m), 3,63-3,78 (1H, m), 4,36 (1H, dd, J = 10,3, 3,1 Hz), 4,56 (1H, d, J = 4,2 Hz), 4,61 (1H, dd, J = 10,3, 6,9 Hz), 5,27-5,38 (1H, m), 5,94 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,10-7,30 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,46 (2H, d, J = 11,6 Hz), 10,37 (1H, s).

Exemplul 191

5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etinil) fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamidă (izomer optic)

20 în etapa de rezoluție optică prezentată în Exemplul 190, fracțiunea de vârf eluată ulterior a fost concentrată sub presiune redusă pentru a da un reziduu. Reziduul a fost spălat cu acetat de etil/IPE și uscat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (50,8 mg).

25 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,13-1,40 (4H, m), 1,78-1,92 (4H, m), 3,35-3,46 (1H, m), 3,64-3,78 (1H, m), 4,36 (1H, dd, J = 10,3, 3,1 Hz), 4,56 (1H, d, J = 4,3 Hz), 4,61 (1H, dd, J = 10,3, 6,9 Hz), 5,27-5,38 (1H, m), 5,94 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,10-7,30 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,74 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,47 (2H, d, J = 11,2 Hz), 10,37 (1H, s).

Exemplul 192

N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-6-clor-1-metil-1H-indazol-4-sulfonamidă

30 **a) 4-(benziltio)-6-clor-1-metil-1H-indazol**

Un amestec de 4-brom-6-cloro-1H-indazol (740 mg), iodmetan (0,23 ml), carbonat de cesiu (1,34 g), THF (12 ml) și DMF (3 ml) a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost filtrat pentru a îndepărta materialul insolubil și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da un amestec (735 mg) de 4-brom-6-clor-1-metil-1H-indazol și 4-brom-6-clor-2-metil-2H-indazol. Un amestec din acest amestec (730 mg), benzilmercaptan (0,40 ml), tris(dibenzilidenacetonă) dipaladiu(0) (68 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen (83 mg), DIPEA (1,10 ml) și toluen (10 ml) a fost agitat sub atmosferă de azot la 100°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost filtrat pentru a îndepărta materialul insolubil și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (592 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,01 (3H, s), 4,44 (2H, s), 7,08 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,21-7,37 (3H, m), 7,37-7,46 (2H, m), 7,63-7,68 (1H, m), 8,03 (1H, d, J = 1,0 Hz).

b) clorură de 6-clor-1-metil-1H-indazol-4-sulfonil

45 La o suspensie de 4-(benziltio)-6-clor-1-metil-1H-indazol (205 mg), acid acetic (6 ml) și apă (1,5 ml) s-a adăugat NCS (410 mg) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră, iar amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu apă și saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (176 mg).

50 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,03 (3H, s), 7,27 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 1,7, 0,9 Hz), 8,13 (1H, d, J = 0,9 Hz).

c) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-6-clor-1-metil-1H-indazol-4-sulfonamidă

55 La o soluție de 5-((3-amino-2,6-difluorfenil)etinil)-N-(4-metoxibenzil)pirimidin-2-amină (90 mg) în piridină (3 ml) s-a adăugat clorură de 6-clor-1-metil-1H-indazol-4-sulfonil (78 mg) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu toluen și concentrat pentru a da un reziduu. La reziduu s-a adăugat TFA (2 mL) la temperatura camerei și amestecul a fost agitat la 70°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată,

uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și spălat cu acetat de etil/IPE pentru a da compusul din titlu (91 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,10 (3H, s), 7,11-7,28 (2H, m), 7,30 (2H, s), 7,45 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,06 (1H, d, J = 0,9 Hz), 8,27 (1H, dd, J = 1,6, 1,0 Hz), 8,40 (2H, s), 10,70 (1H, s).

Exemplul 193

5-clor-N-(2,4-difluor-3-(((2S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil) fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamidă

Un amestec de 5-clor-N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamidă (70 mg), (S)-2-aminopropan-1-ol (26 mg), DIPEA (0,08 mL), acetonitril (3 mL) și THF (3 mL) a fost agitat la 80°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și extras cu acetat de etil. Stratul organic obținut a fost spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu anhidru și concentrat sub presiune redusă pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și spălat cu acetat de etil/IPE pentru a da compusul din titlu (56 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,12 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,77 (3H, s), 3,24-3,54 (2H, m), 3,91-4,11 (1H, m), 4,72 (1H, brs), 7,15-7,26 (1H, m), 7,32 (1H, td, J = 8,9, 5,9 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,46 (2H, brs), 8,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,82 (1H, s).

Compușii din exemplele 39 - 104, 113 - 122, 132 - 135, 139, 142 - 144, 146 - 148, 151 - 152, 154 - 157, 160 - 161, 164, 166 - 167, 169 - 170, 172, 194 - 196 din tabelele următoare au fost produse conform metodelor prezentate în exemplele menționate mai sus, sau o metodă analogă acestora. Compușii din exemple sunt prezentați în tabelele următoare. În tabele, MS arată valoarea măsurată.

[Tabelul 1-1]

Ex. Nr.	denumire IUPAC	formula structurală	sare	MS
1	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo [3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-3-(hidroximetil)benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	509,1
2	5-clor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	457,9 460,0
3	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-metilpiridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	433,8
4	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-2,5-diclor-3-(hidroximetil)benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	485,0 485,0 485,1
5	5-clor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	476,1
6	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-(trifluorometil)-benzensulfonamidă		Bază liberă/acid liber	489,0

[Tabelul 1-2]

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
7	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă		AcOH	452,0 449,9 452,1 452,0
8	5-clor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	487,1
9	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	463,1
10	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo [3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	479,1
11	2,5-diclor-N-(3-((2-(ciclopropilamino)-pirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	495,1
12	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-(trifluormetoxi)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	505,0

[Tabelul 1-3]

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
13	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-2,5-diclorbenzen-sulfonamidă		CF ₃ COOH	455,0
14	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo [3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	479,0 477,0 477,0

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
15	5-clor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-metilbensensulfonamidă		bază liberă/acid liber	456,8
16	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-(tetrahidrofuran-3-ilamino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	525,2
17	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-2,5-diclorbenzen-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	455,0 452,9
18	3-bromo-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-5-metilbensensulfonamidă		bază liberă/acid liber	503,0 501,1

[Tabelul 1-4]

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
19	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-metilbensensulfonamidă		bază liberă/acid liber	435,0
20	2,3,5-triclor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo [3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	510,9
21	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-(difluormetoxi)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	487,0
22	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-((2R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	513,1

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
23	2,3,5,6-tetraclor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	547,0
24	5-bromo-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo [3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-fluorbenzensulfonamidă		CF ₃ COOH	505,0

[Tabelul 1-5]

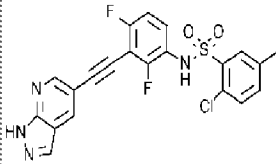
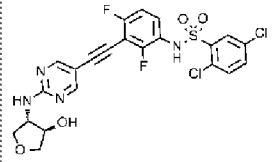
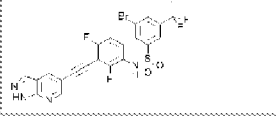
Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
25	3,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo [3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-benzensulfonamidă		2CF ₃ COOH	351,2
26	5-clor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-fluorbenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	477,1 477,1
27	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-3,5-diclorbenzen-sulfonamidă		CF ₃ COOH	463,0
28	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-((3-hidroxiopropil)amino)-pirimidin-5-il)etinil)fenil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	452,9
29	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-cianobenzen-sulfonamidă		CF ₃ COOH	513,1
30	2,5-diclor-N-(3-((2-(etilamino)pirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	444,0

[Tabelul 1-6]

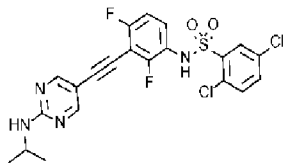
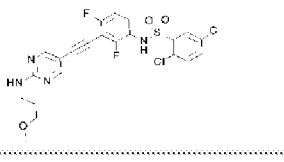
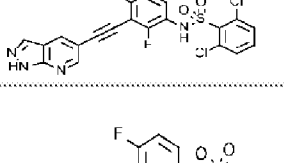
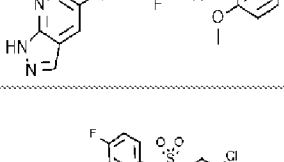
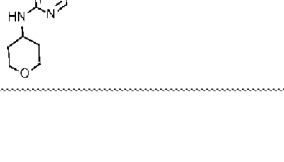
Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
31	N-(3-((5-amino-6-metilpirazin-2-il)etini)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-metilbensensulfonamidă		bază liberă/acid liber	449,1
32	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)-amino)pirimidin-5-il)etini)fenil)-bensensulfonamidă		CF ₃ COOH	553,1
33	3,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo [3,4-b]piridin-5-iletini)fenil)-2-metoxibensensulfonamidă		bază liberă/acid liber	507,0
34	2,5-diclor-N-(3-((2,4-diaminopirimidin-5-il)etini)-2,4-difluorfenil)-bensensulfonamidă		bază liberă/acid liber	470,0
35	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etini)-2,4-difluorfenil)-2-clor-5-(trifluormetil)-bensensulfonamidă		bază liberă/acid liber	489,1
36	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-((2-hidroxietil)amino)-pirimidin-5-il)etini)fenil)-bensensulfonamidă		CF ₃ COOH	499,1

[Tabelul 1-7]

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
37	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-(metilamino)pirimidin-5-il)etini)fenil)-bensensulfonamidă		CF ₃ COOH	469,0
38	2,3-diclor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletini)fenil)-bensensulfonamidă		CF ₃ COOH	479,1
39	N-(3-((5-amino-6-metilpirazin-2-il)etini)-2,4-difluorfenil)-2,5-diclorbenzen-sulfonamidă		CF ₃ COOH	469,0

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
40	2-clor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b] piridin-5-iletinil)fenil)-5-metilbenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	459,1
41	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	541,2
42	3-bromo-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-5-(trifluormetil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	557,1

[Tabelul 1-8]

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
43	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-(izopropilamino)-pirimidin-5-il)etinil) fenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	497,1
44	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-((3-metoxipropil)amino)-pirimidin-5-il)etinil) fenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	527,2
45	2,6-diclor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo [3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	479,0
46	5-clor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b] piridin-5-iletinil)fenil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	472,9
47	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-il)etinil) fenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	539,2

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
48	5-clor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-(hidroximetil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	475,0

[Tabelul 1-9]

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
49	5-bromo-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	519,1 519,0
50	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-((2R)-2-hidroxiopropil)amino)-pirimidin-5-il)etinil) fenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	513,1
51	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-((2S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	513,1
52	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-(propilamino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	497,1
53	3-bromo-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-5-fluorbenzensulfonamidă		CF ₃ COOH	505,1
54	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-((1-metilciclopropil)-amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	509,1

[Tabelul 1-10]

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
55	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b] piridin-5-iletinil)fenil)-2-fluor-5-metilbenzensulfonamidă		CF ₃ COOH	443,2
56	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-((2S)-2-hidroxiopropil)-amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	513,1
57	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-(trans-4-hidroxipirolidin-3-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-benzensulfonamidă		2CF ₃ COOH	540,2
58	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-((1-hidroxi metilpropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	527,2
59	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b] piridin-5-iletinil)fenil)-2,5-difluorbenzen-sulfonamidă		CF ₃ COOH	447,1
60	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-((1-(hidroximetil)-ciclopropil)amino)- pirimidin-5-il)etinil)fenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	525,1

[Tabelul 1-11]

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
61	N-(3-((5-aminopirazin-2-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-2,5-diclorbenzen-sulfonamidă		CF ₃ COOH	455,0
62	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	448,8

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
63	2,5-diclor-N-(3-((2-((ciclopropilmetil)-amino)pirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	509,1
64	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-((cis-4-hidroxipirolidin-3-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-benzensulfonamidă		2CF ₃ COOH	540,2
65	2-clor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-6-metilbenzensulfonamidă		CF ₃ COOH	459,2
66	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-pirimidin-5-il)etinil)-fenil)benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	527,2

[Tabelul 1-12]

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
67	2,5-diclor-N-(3-((2-(ciclopentilamino)-pirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	523,2
68	N-(5-(((2,5-diclorfenil)-sulfonil)amino)-2,6-difluorfenil)-etinil)piridin-2-il)acetamidă		CF ₃ COOH	495,9
69	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2,6-difluorbenzen-sulfonamidă		CF ₃ COOH	447,1
70	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naphthyridin-3-il)etinil)fenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	506,0

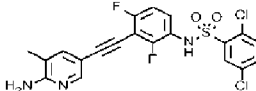
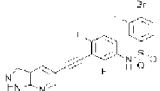
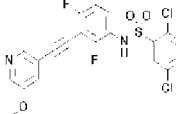
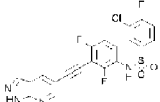
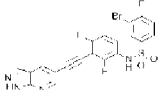
Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
71	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-2-metoxi-5-(trifluormetil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	485,2
72	3-bromo-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-4-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	519,0

[Tabelul 1-13]

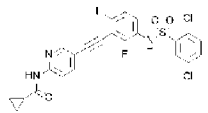
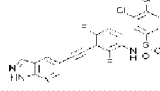
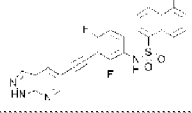
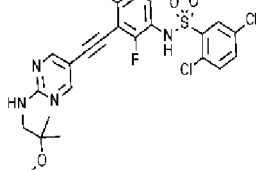
Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
73	N-(3-(((6-amino-5-fluorpiridin-3-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-2,5-diclorbenzen-sulfonamidă		CF ₃ COOH	472,0
74	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-(izobutilamino)-pirimidin-5-il)etnil)fenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	511,1
75	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il) etnil)fenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	510,0
76	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((4-metoxipiridin-3-il)etnil)fenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	469,0
77	5-bromo-6-clor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-piridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	522,0
78	2,5-diclor-3-((2,4-difluor-3-(1H-pirazolo [3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-sulfamoil) benzoat de etil		bază liberă/acid liber	551,0

[Tabelul 1-14]

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
79	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-3,5-difluorbenzen-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	447,1

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
80	N-(3-(((6-amino-5-metilpiridin-3-il)etini)-2,4-difluorfenil)-2,5-diclorbenzen-sulfonamidă		CF ₃ COOH	468,0
81	4-bromo-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b] piridin-5-iletinil)fenil)-3-fluorbenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	505,1
82	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((5-metoxipiridin-3-il)etini)fenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	469,1
83	3-clor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b] piridin-5-iletinil)fenil)-4-fluorbenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	463,0
84	3-bromo-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b] piridin-5-iletinil)fenil)-4-fluorbenzensulfonamidă		CF ₃ COOH	505,0

[Tabelul 1-15]

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
85	N-(5-(((3-(((2,5-diclorfenil)sulfonyl)-amino)-2,6-difluorfenil)etini)-piridin-2-il)-ciclopropanecarboxamidă		CF ₃ COOH	520,0
86	3,4-diclor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b] piridin-5-iletinil)fenil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	477,1
87	5-clor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b] piridin-5-iletinil)-fenil)naftalen-1-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	495,1
88	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-((2-metoxi-2-metilpropil)-amino)pirimidin-5-il)etini)fenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	541,2

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
89	4-bromo-3-clor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	523,0
90	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-etoxibenzen-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	465,2

[Tabelul 1-16]

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
91	N-(3-((6-aminopiridin-3-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-2,5-diclorbenzen-sulfonamidă		CF ₃ COOH	454,0
92	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-3,4-difluorbenzen-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	447,1
93	3-clor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-4-metilbenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	459,2
94	2,5-diclor-N-(3-((2-(ciclohexilamino)-pirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	537,1
95	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-(((1-hidroxiciclopentil)metil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	553,1
96	4-clor-2-((2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-sulfamoil)benzoat de metil		bază liberă/acid liber	503,1

[Tabelul 1-17]

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
97	N-(3-((6-amino-4-metilpiridin-3-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-2,5-diclorbenzen-sulfonamidă		CF ₃ COOH	468,0
98	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-chinolin-8-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	462,2
99	2,5-diclor-3-((2,4-difluor-3-(1H-pirazolo [3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-sulfamoil) benzamidă		bază liberă/acid liber	522,0
100	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-((1-metilciclopentil)-amino)pirimidin-5-il) etinil)fenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	537,2
101	3-clor-4-ciano-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	470,1
102	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-(1,8-naftiridin-3-iletinil)fenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	490,0

[Tabelul 1-18]

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
103	acid 2,5-diclor-3-((2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-sulfamoil) benzoic		bază liberă/acid liber	523,0
104	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-((2-metilbutan-2-il)-amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	522,9

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
105	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(izopropilamino)-pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	478,2
106	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(izopropilamino)-pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	494,2
107	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	524,2
108	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)pirimidin-5-iletinil)fenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	524,2

[Tabelul 1-19]

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
109	N-(3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	453,1
110	N-(3-((5-amino-6-metilpirazin-2-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	466,0
111	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-3,5-dimetilbenzen-sulfonamidă		CF ₃ COOH	439,1
112	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2,5-dimetilbenzen-sulfonamidă		CF ₃ COOH	439,1
113	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-3,4-dimetilbenzen-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	439,2

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
114	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-3,4-dimetoxibenzen-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	471,1

[Tabelul 1-20]

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
115	3-((3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-sulfamoil)-4-metoxibenzoat metil	de	bază liberă/acid liber	473,0
116	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	473,0
117	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-5-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	444,9
118	3-((3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-sulfamoil)-4-metoxi-N-metilbenzamidă		bază liberă/acid liber	474,2
119	3-((3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-sulfamoil)-4-metoxibenzamidă		bază liberă/acid liber	457,9
120	N-(3-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-2,5-diclorbenzen-sulfonamidă		CF ₃ COOH	468,0

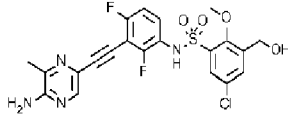
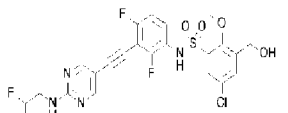
[Tabelul 1-21]

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
121	N-(3-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-2,5-diclorbenzen-sulfonamidă		CF ₃ COOH	482,0

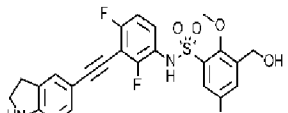
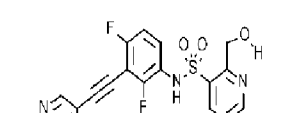
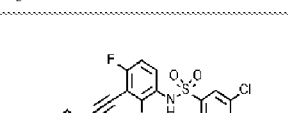
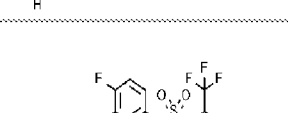
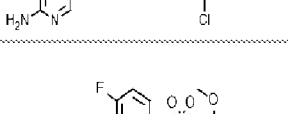
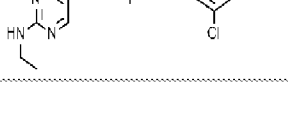
Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
122	Acid 3-((3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-sulfamoil)-4-metoxibenzoic		bază liberă/acid liber	459,0
123	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2-fluorfenil)-5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	434,0
124	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-4-clor-2-fluorfenil)-5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	467,9
125	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2-clor-4-fluorfenil)-5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	465,9
126	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2-clorfenil)-5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	450,1

[Tabelul 1-22]

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
127	acetat de 3-((3-((2-aminopirimidin-5-il) etnil)-2,4-difluorfenil)-sulfamoil)-5-clor-2-metoxibenzil		bază liberă/acid liber	523,1
128	acetat de 3-((3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-sulfamoil)-5-clor-2-metoxibenzil		bază liberă/acid liber	524,2
129	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	478,9
130	N-(3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	482,0

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
131	N-(3-((5-amino-6-metilpirazin-2-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	495,1
132	5-clor-N-(3-((2-((2,2-difluoretil)-amino)pirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	545,1

[Tabelul 1-23]

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
133	5-clor-N-(3-(2,3-dihidro-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-iletinil)-2,4-difluorfenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	506,1
134	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-(hidroximetil)-piridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	449,9
135	N-(5-(((2,5-diclorfenil)sulfonyl)-amino)-2,6-difluorfenil)etnil)-pirimidin-2-il) acetamidă		bază liberă/acid liber	497,0
136	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-(trifluormetil)-piridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	487,9
137	5-clor-N-(3-((2-(etilamino)pirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	509,2
138	5-clor-N-(3-((2-(ciclopropilamino)-pirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	521,1 521,1

[Tabelul 1-24]

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
139	5-clor-N-(3-((2-((ciclopropilmetil)-amino)pirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	535,2
140	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	537,1 537,2
141	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(tetrahydrofuran-3-ilamino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	551,1
142	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(tetrahydro-2H-piran-3-ilamino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	565,1
143	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	565,1
144	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((tetrahydrofuran-2-ilmetil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	565,1

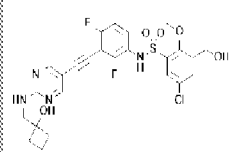
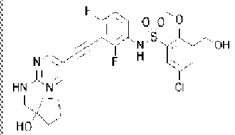
[Tabelul 1-25]

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
145	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((tetrahydrofuran-3-ilmetil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	565,1
146	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	579,1

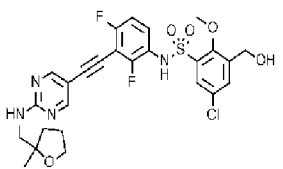
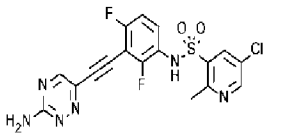
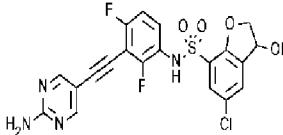
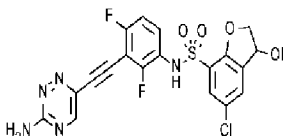
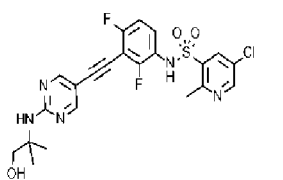
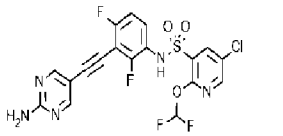
Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
147	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(((tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	579,1
148	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	579,1
149	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((2-hidroxietyl)-amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	525,1 525,2
150	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(((2R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	539,1 539,0

[Tabelul 1-26]

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
151	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(((3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino)-pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	567,1
152	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((cis-4-hidroxiciclohexil)amino)-pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	579,1
153	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)-pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	579,1 579,1
154	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(((1-hidroxiciclopropil)-metil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	551,1 551,1

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
155	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(((1-hidroxiciclobutil)-metil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	565,1
156	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(((1-hidroxiciclopentil)metil)-amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	579,1

[Tabelul 1-27]

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
157	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(((2-metiltetrahidrofuran-2-il)metil)amino)-pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	579,1
158	N-(3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-metilpiridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	437,0
159	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	479,0
160	N-(3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	480,0
161	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	508,1
162	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-(difluormetoxi)-piridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	485,9

[Tabelul 1-28]

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
163	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etnil) fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	514,0
164	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-3-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	507,1
165	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-3,6-diclorimidazo[1,2-a]piridin-8-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	494,9
166	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-5-ciano-2-metilpiridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	425,0
167	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-5-ciano-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	443,1
168	5-clor-N-(3-((3-(ciclopropilamino)-1,2,4-triazin-6-il)etnil)fenil)-2,4-difluorfenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	522,1

[Tabelul 1-29]

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
169	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((3-(oxetan-3-ilamino)-1,2,4-triazin-6-il)etnil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	538,2
170	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((3-(((2R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)etnil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	540,2

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
171	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-(metilamino)piridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	448,9
172	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-hidroxipiridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	438,0
173	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-1-benzofuran-7-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	461,0
174	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etnil)fenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	550,1

[Tabelul 1-30]

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
175	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(((2R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etnil)fenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	510,1
176	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)-amino)pirimidin-5-il)etnil)fenil)-3-(hidroximetil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	583,1
177	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((3-((trans-4-hidroxiciclohexil)-amino)-1,2,4-triazin-6-il)etnil)fenil)-3-(hidroximetil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	584,1
178	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((3-(((2R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)etnil)fenil)-3-(hidroximetil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	544,0
179	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((3-(oxetan-3-ilamino)-1,2,4-triazin-6-il)etnil)fenil)-3-(hidroximetil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	542,0

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
180	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-(((2R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	543,0

[Tabelul 1-31]

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
181	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	541,1
182	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)-amino)pirimidin-5-il)etinil) fenil)-2-(metilamino)piridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	549,1
183	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(((2R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil) fenil)-2-(metilamino)piridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	509,2
184	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(((2R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil) fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	537,1
185	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)-amino)pirimidin-5-il)etinil) fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	577,1
186	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(((2R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil) fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamidă (izomer optic care nu are configurația absolută a fragmentului inel benzofuran)		bază liberă/acid liber	537,1

[Tabelul 1-32]

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
187	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(((2R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil) fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamidă (izomer optic care nu are configurația absolută a fragmentului inel benzofuran)		bază liberă/acid liber	537,1
188	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)-amino)pirimidin-5-il)etinil) fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	534,1

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
189	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(((2R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etnil) fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	494,1
190	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)-amino)pirimidin-5-il)etnil) fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamidă (izomer optic)		bază liberă/acid liber	577,1
191	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)-amino)pirimidin-5-il)etnil) fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamidă (izomer optic)		bază liberă/acid liber	577,1
192	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-6-clor-1-metil-1H-indazol-4-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	472,9

[Tabelul 1-33]

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
193	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(((2S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etnil)fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	494,1
194	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-(pirimidin-5-iletinil)fenil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	437,9
195	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-(pirazin-2-iletinil)fenil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	437,9
196	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-(piridin-3-iletinil)fenil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	439,0
7a	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	452,0

Ex. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
180a	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-(((2S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	543,0

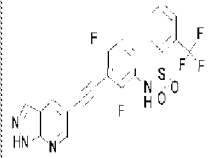
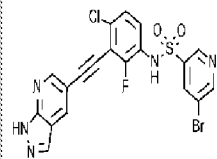
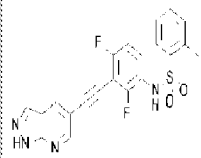
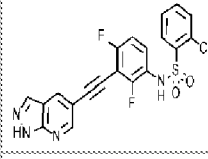
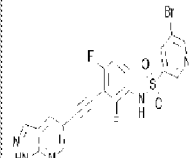
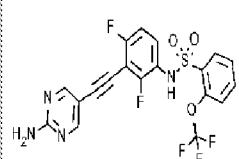
Compușii din Exemplele de referință 1 - 105, 107 - 108, 110, 112 - 121 din următoarele Tabele au fost produși conform metodelor prezentate în Exemplele menționate mai sus, sau o metodă analogă acestora. Compușii din Exemplele de referință sunt prezentați în Tabelele următoare. În Tabele, MS arată valoarea măsurată.

5

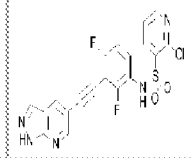
[Tabelul 2-1]

Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
1	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	426,1
2	N-(2,4-difluor-3-((3-(piridin-4-il)-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-5-il)etinil)fenil)-3-fluorbenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	506,2
3	5-bromo-N-(2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)-fenil)piridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	472,2
4	5-bromo-N-(2-clor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)-fenil)piridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	488,0
5	5-clor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b] piridin-5-iletinil)-fenil)piridin-3-sulfonamidă		CF ₃ CO OH	446,1
6	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il etinil)fenil)-2-(trifluorometoxi)-benzensulfonamidă		CF ₃ CO OH	495,1

[Tabelul 2-2]

Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
7	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-(trifluormetil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	479,2
8	5-bromo-N-(4-clor-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-piridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	503,9
9	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-metilbenzensulfonamidă		CF ₃ COOH	425,1
10	2-clor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	445,1
11	5-bromo-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)-fenil)piridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	490,0
12	N-(3-((2-aminopirimidin-5-iletinil)-2,4-difluorfenil)-(trifluormetoxi)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	468,9

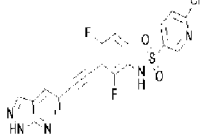
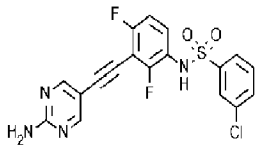
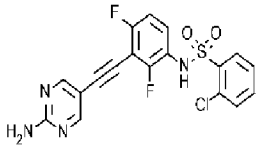
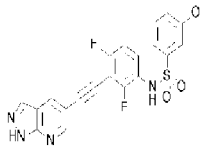
[Tabelul 2-3]

Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
13	2-clor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-piridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	446,1

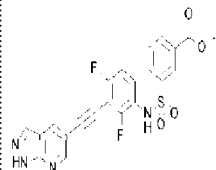
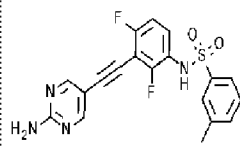
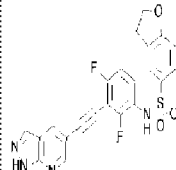
Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
14	2-ciano-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)-fenil)benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	436,1
15	3-bromo-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b] piridin-5-iletinil)fenil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	487,0
16	4-clor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)-fenil)piridin-3-sulfonamidă		CF ₃ COOH	446,1
17	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il etinil)fenil)-3-metilbenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	425,1
18	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il etinil)fenil)-2-fluorbenzensulfonamidă		CF ₃ COOH	429,1

[Tabelul 2-4]

Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
19	3-clor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b] piridin-5-iletinil)fenil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	445,1
20	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-2-metilbenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	401,1

Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
21	6-clor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b] piridin-5-iletinil)fenil)-piridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	446,0
22	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-3-clorbenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	421,1
23	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-2-clorbenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	421,1
24	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-3-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	441,1

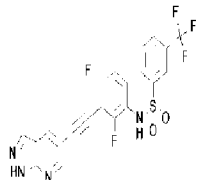
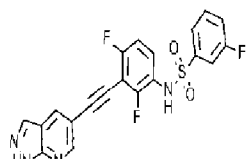
[Tabelul 2-5]

Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
25	3-((2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)-fenil)sulfamoil)-benzoat de metil		bază liberă/acid liber	469,2
26	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-3-metilbenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	
27	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	453,1

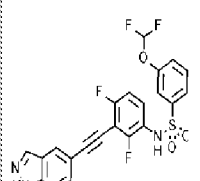
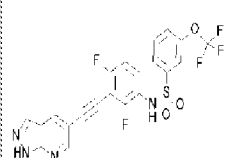
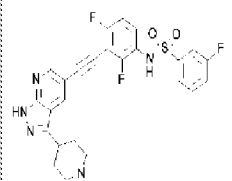
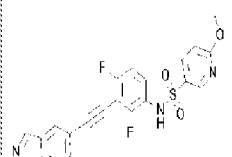
Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
28	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etini)-2,4-difluorfenil)-3-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	417,1
29	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etini)-2,4-difluorfenil)-4-clorbenzen-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	421,1
30	3-ciano-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	436,0

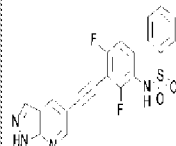
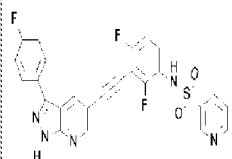
[Tabelul 2-6]

Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
31	3-acetil-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b] piridin-5-iletinil)fenil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	453,1
32	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-metil-1,3-benzotiazol-6-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	480,1
33	5-bromo-N-(2,6-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b] piridin-5-iletinil)fenil)-piridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	488,0
34	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etini)-2,4-difluorfenil)-4-metilbenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	401,1

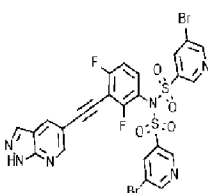
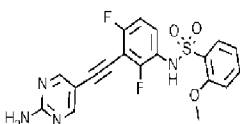
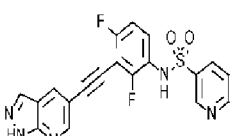
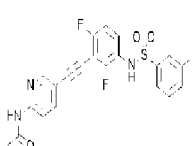
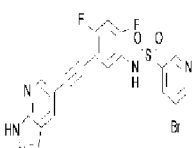
Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
35	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-3-(trifluormetil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	479,2
36	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-3-fluorbenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	429,1

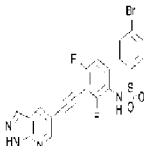
[Tabelul 2-7]

Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
37	3-(difluormetoxi)-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	477,2
38	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-3-(trifluormetoxi)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	495,1
39	N-(2,4-difluor-3-((3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)fenil)-3-fluorbenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	526,2
40	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-6-metoxipiridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	442,1

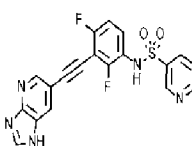
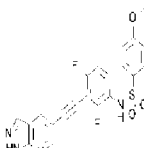
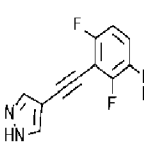
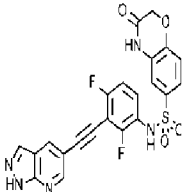
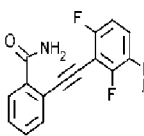
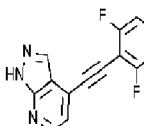
Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
41	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	411,2
42	N-(2,4-difluor-3-((3-(4-fluorfenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)fenil)-piridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	506,1

[Tabelul 2-8]

Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
43	5-bromo-N-((5-bromopiridin-3-il)sulfonyl)-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-piridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	
44	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	417,1
45	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-piridin-3-sulfonamidă		CF ₃ COOH	412,1
46	N-(5-((2,6-difluor-3-((3-fluorfenil)-sulfonyl)amino)fenil)-etinil)piridin-2-il)acetamidă		bază liberă/acid liber	446,1
47	5-bromo-N-(2,4-difluor-5-(1H-pirazolo[3,4-b] piridin-5-iletinil)-fenil)piridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	490,0

Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
48	4-bromo-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b] piridin-5-iletinil)fenil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	487,1

[Tabelul 2-9]

Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
49	N-(2,4-difluor-3-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-iletinil)-fenil)piridin-3-sulfonamidă		CF ₃ COOH	412,1
50	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-croman-6-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	467,2
51	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazol-4-iletinil)-fenil)benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	425,9
52	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	482,1
53	2-((2,6-difluor-3-((piridin-3-ilsulfonil)amino)-fenil)etinil)-benzamidă		CF ₃ COOH	414,1
54	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-iletinil)fenil)-piridin-3-sulfonamidă		CF ₃ COOH	412,1

[Tabelul 2-10]

Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
55	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-piridin-3-sulfonamidă		CF ₃ COOH	388,1
56	N-(2,4-difluor-3-((3-(4-fluorfenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etnil)fenil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	505,1
57	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-4-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	417,1
58	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	469,2
59	N-(2,4-difluor-3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)fenil)-piridin-3-sulfonamidă		CF ₃ COOH	412,1
60	N-(3-(((6-aminopiridin-3-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-piridin-3-sulfonamidă		CF ₃ COOH	387,1

[Tabelul 2-11]

Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
61	5-((2,6-difluor-3-((piridin-3-ilsulfonil)amino)-fenil)etnil)-tiofen-2-carboxamidă		CF ₃ COOH	420,0

Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
62	4-((2,6-difluor-3-((piridin-3-ilsulfonil)amino)-fenil)etinil)-benzamidă		CF ₃ COOH	414,1
63	N-(2,4-difluor-3-((6-metilpiridin-3-il)etinil)fenil)-piridin-3-sulfonamidă		CF ₃ COOH	386,1
64	N-(2,4-difluor-3-(piridin-3-iletinil)-fenil)piridin-3-sulfonamidă		CF ₃ COOH	372,1
65	N-(2,4-difluor-3-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-iletinil)fenil)-piridin-3-sulfonamidă		CF ₃ COOH	413,1
66	3-((2,6-difluor-3-((piridin-3-ilsulfonil)amino)-fenil)etinil)-benzamidă		CF ₃ COOH	414,1

[Tabelul 2-12]

Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
67	N-(3-((2-aminopiridin-3-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-piridin-3-sulfonamidă		CF ₃ COOH	387,1
68	N-(3-((3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-3-fluorbenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	469,1

Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
69	N-(3-((6-aminopiridin-2-il)etini)-2,4-difluorfenil)-piridin-3-sulfonamidă		CF ₃ COOH	387,1
70	2,5-diclor-N-(3-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etini)-2,4-difluorfenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	456,0
71	N-(3-((2-aminopiridin-4-il)etini)-2,4-difluorfenil)-piridin-3-sulfonamidă		CF ₃ COOH	387,1
72	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-etoxibenzen-sulfonamidă		CF ₃ COOH	455,2

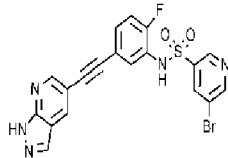
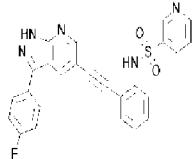
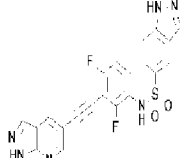
[Tabelul 2-13]

Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
73	N-(2,4-difluor-3-((2-fenil-1H-pirolo[2,3-b] piridin-5-il)etini)fenil)-3-fluorbenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	504,3
74	1-(2,4-diclorfenil)-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-metansulfonamidă		bază liberă/acid liber	490,9
75	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-5-fenilpiridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	488,1

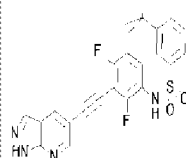
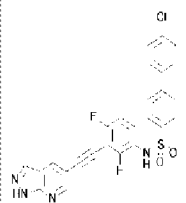
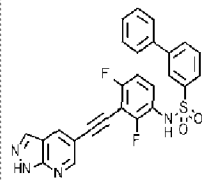
Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
76	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-3-fenoxibenzen-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	503,1
77	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-6-(trifluormetil)-piridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	478,0
78	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-piridin-2-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	412,1

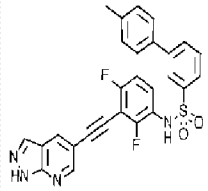
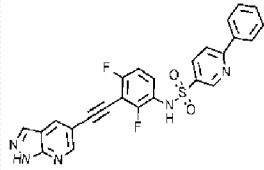
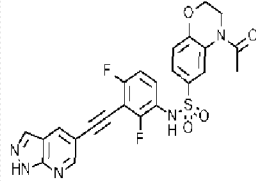
[Tabelul 2-14]

Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
79	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-4'-metilbifenil-4-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	501,2
80	N-(4-fluor-3-((3-(4-fluorfenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-piridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	486,1
81	N-(4-((3-(4-fluorfenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-piridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	470,1

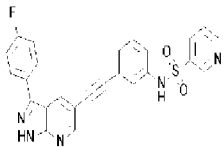
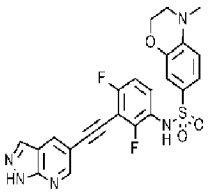
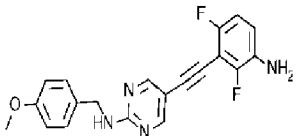
Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
82	5-bromo-N-(2-fluor-5-(1H-pirazolo[3,4-b] piridin-5-iletinil)-fenil)piridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	469,9
83	N-(2-((3-(4-fluorfenil)-1H-pirazolo[3,4-b] il)etini)fenil)-piridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	470,1
84	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-1H-indazol-5-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	451,1

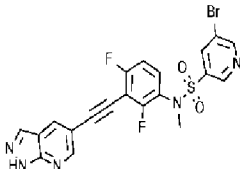
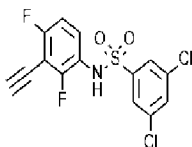
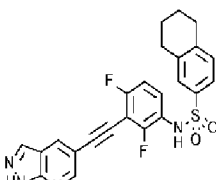
[Tabelul 2-15]

Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
85	3-terț-butil-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	467,2
86	4'-clor-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b] piridin-5-iletinil)fenil)-bifenil-4-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	521,1
87	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-bifenil-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	487,1

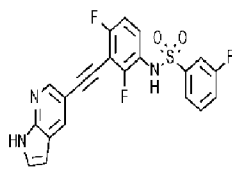
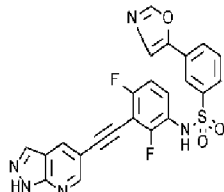
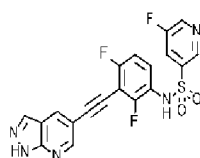
Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
88	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-4'-metilbifenil-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	501,2
89	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-6-fenilpiridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	487,9
90	4-acetil-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	510,1

[Tabelul 2-16]

Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
91	N-(3-((3-(4-fluorfenil)-1H-pirazolo[3,4-b] piridin-5-il)-etinil)fenil)-piridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	470,1
92	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	482,1
93	5-((3-amino-2,6-difluorfenil)-etinil)-N-(4-metoxibenzil)-pirimidin-2-amină		bază liberă/acid liber	367,1

Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
94	5-bromo-N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-N-metilpiridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	504,0
95	3,5-diclor-N-(3-etinil-2,4-difluorfenil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	359,9
96	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	465,2

[Tabelul 2-17]

Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
97	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-iletinil)fenil)-3-fluorbenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	428,0
98	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-3-(1,3-oxazol-5-il) benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	478,1
99	N-(2,4-difluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-5-fluorpiridin-3-sulfonamidă		CF ₃ COOH	430,1

Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
100	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-(imidazo[1,2-a] pirazin-5-iletinil)fenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	479,0
101	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-(imidazo[1,2-a] piridin-3-iletinil)fenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	478,0
102	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-(pirazolo[1,5-a] piridin-3-iletinil)fenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	476,0

[Tabelul 2-18]

Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
103	N-(3-((6-aminopiridazin-3-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-2,5-diclorbenzen-sulfonamidă		CF ₃ COOH	455,0
104	2,5-diclor-N-(3-((2-clorpirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorfenil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	471,8
105	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((6-metilpiridin-3-il)etinil)fenil)-benzensulfonamidă		CF ₃ COOH	453,0
107	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-metilpirimidin-5-il)etinil)fenil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	451,9

Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
108	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-metoxipirimidin-5-il)etnil)fenil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	467,8

[Tabelul 2-19]

Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
110	5-((3-(((2,5-diclorfenil)-sulfonil)amino)-2,6-difluorfenil)-etnil)pirimidin-2-carboxamidă		bază liberă/acid liber	480,9
112	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-(piridazin-4-iletinil)fenil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	440,0
113	5-((3-(((2,5-diclorfenil)-sulfonil)amino)-2,6-difluorfenil)-etnil)pirimidin-2-carboxilat de metil		bază liberă/acid liber	495,9
114	2,5-diclor-N-(3-((2-cianopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	462,9

[Tabelul 2-20]

Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
115	5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-(1H-pirazol-5-il)pirimidin-5-il)etnil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	532,1

Ex. de ref. Nr.	Denumire IUPAC	formulă structurală	sare	MS
116	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-fluorpirimidin-5-il)etnil)fenil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	455,9
117	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((6-metoxipiridin-3-il)etnil)fenil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	469,0
118	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)etnil)fenil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	452,9
119	2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etnil)fenil)-benzensulfonamidă		bază liberă/acid liber	454,9
120	N-(2-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)-3-fluorpiridin-4-il)-2,5-diclorbenzen-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	438,0

[Tabelul 2-21]

Ref. Ex. Nu.	denumire IUPAC	formula structurala	sare	MS
121	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etnil)fenil)-5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă		bază liberă/acid liber	416.1

Exemplul experimental 1**Testul de inhibare a enzimei GCN2**

Activitatea inhibitoare a enzimei GCN2 a compușilor din exemplele 1-38, 105-112, 123-126, 129-131, 136-138, 140, 141, 145, 149, 150, 153, 158, 159, 162, 163, 165, 168, 171, 173-186, 188-191, 193 a fost măsurată.

Activitatea inhibitoare a enzimei GCN2 a compusului prezentei invenții a fost evaluată utilizând proteina umană GCN2 de lungime completă (număr de acces Q9P2K8.3) achiziționată de la Carna Biosciences, Inc. Enzima GCN2 a fost păstrată la -70°C și utilizată.

Activitatea inhibitoare a enzimei GCN2 a compusului de testat a fost măsurată prin metoda LanthaScreenTR-FRET (Transfer de energie prin rezonanță fluorescentă rezolvată în timp) (fabricată de ThermoFisher). Un compus de testat (6 pM) diluat cu un tampon de testare (20 mM HEPES (pH 7,5), 10

- 5 mM MgCl₂, 2 mM DTT, 0,01% Tween-20, 1 mM EGTA) a fost adăugat în 2 µL la fiecare godeu al unei plăci cu 384 godeuri (concentrație finală 3 µM). Apoi, soluția de enzimă GCN2 diluată cu tamponul de analiză a fost adăugată la 2 µL în fiecare godeu. Soluția de enzimă nu a fost adăugată la o parte a godeurilor pentru a da un grup de control. După incubare la temperatura camerei timp de 1 oră, 570 µM soluție de ATP care conține 390 nM substrat proteic fiziologic GFP-EIF2alfa (ThermoFisher) a fost adăugată la 2 µL.
- 5 După reacția la temperatura camerei timp de 1 oră, tampon de diluție TR-FRET (ThermoFisher) care conține 4 nM anticorp anti-eIF2alfa [pSer52] marcat cu terbiu (ThermoFisher) dizolvat în acesta a fost adăugat la 2 µL în fiecare godeu. După ce a stat la temperatura camerei timp de 1 oră, măsurarea fluorescenței în timp a descompunerii a fost efectuată pe cititorul de plăci Envision (fabricat de
- 10 PerkinElmer). Activitatea inhibitorie a fiecărui compus la o concentrație de compus de 3 µM a fost calculată ca valoare relativă a activității cu intensitatea fluorescenței grupului martor fără adăugarea de soluție de enzimă ca inhibare 100%. Rezultatele acestora sunt prezentate în Tabelele 3-1, 3-2.

[Tabelul 3-1]

Exemplul nr.	rata inhibitorie	Exemplul nr.	rata inhibitorie
1	100%	26	99%
2	100%	27	95%
3	99%	28	99%
4	100%	29	99%
5	99%	30	98%
6	99%	31	99%
7	100%	32	99%
8	100%	33	98%
9	99%	34	98%
10	99%	35	95%
11	99%	36	99%
12	99%	37	98%
13	99%	38	99%
14	98%	105	100%
15	100%	106	99%
16	100%	107	99%
17	99%	108	99%
18	100%	109	99%
19	98%	110	100%
20	100%	111	97%
21	99%	112	99%
22	99%	123	100%
23	100%	124	100%
24	99%	125	100%
25	99%	126	100%

- 15 [Tabelul 3-2]

Exemplul nr.	rata inhibitorie	Exemplul nr.	rata inhibitorie
129	99%	173	99%
130	99%	174	99%

Exemplul nr.	rata inhibitorie	Exemplul nr.	rata inhibitorie
131	99%	175	99%
136	99%	176	100%
137	99%	177	100%
138	99%	178	100%
140	99%	179	102%
141	99%	180	103%
145	99%	181	102%
149	99%	182	102%
150	99%	183	103%
153	99%	184	99%
158	99%	185	100%
159	99%	186	100%
162	99%	188	100%
163	100%	189	99%
165	96%	190	99%
168	99%	191	99%
171	100%	193	98%

Din rezultate, s-a clarificat faptul că respectiv compusul prezentei invenții are o activitate inhibitoare a GCN2.

Exemplul experimental 2

Test de inhibare a proliferării celulare *in vitro*

Activitatea inhibitoare a proliferării celulelor canceroase a compușilor din Exemplele 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 13-15, 17-20, 23-26, 31, 33, 37, 38, 129, 130, 137, 138, 140, 141, 145, 149, 150, 153, 154, 158, 159, 162, 163, 165, 168, 171, 173-193 a fost evaluată *in vitro*.

O suspensie celulară (40 μ L) (1000 celule/godeu) de linie celulară de osteosarcom U-2-OS obținută de la ATCC (American Type Culture Collection) a fost însemănată pe o placă cu 384 godeuri folosind mediul McCoy 5A cu conținut scăzut de aminoacizi (conținut de aminoacizi 25%). Celulele însemănate au fost incubate (37°C, 5% CO₂) peste noapte până la cel mult 24 de ore. Fiecare exemplu de compus a fost dizolvat (10 mM) în DMSO, administrat în godeuri utilizând TECAN HP D300 (TECAN), iar placa a fost incubată timp de 72 de ore (37°C, 5% CO₂). Un godeu fără adăugare de compus a fost tratat în mod similar ca grup martor. Reactivul de testare a viabilității celulelor luminescente (Promega KK) Celltiter-Glo (marcă înregistrată) echilibrat la temperatura camerei a fost adăugat (40 μ L/godeu) la celule în fiecare godeu înainte de tratamentul compusului (grup netratat) și la 72 de ore după tratamentul compusului. După incubare timp de 10 minute, rata inhibitoare a proliferării celulare a fost măsurată prin cantitatea de ATP care este un marker de viabilitate celulară. Luminescența celulelor care prezintă cantitatea de ATP a fost măsurată folosind ARVO MX (PerkinElmer). Pe baza valorilor luminescenței grupului netratat, grupului de control fără adăugarea de soluție de compus Exemplu și grupului de tratament cu adăugare de compus Exemplu, rata de inhibiție a proliferării celulare (%) a compusului de testat la o concentrație de compus de 100 nM a fost calculată prin următoarea formulă și rezultatele acestuia sunt prezentate în Tabelele 4-1, 4-2.

[Tabelul 4-1]

Exemplul nr.	rata inhibitorie
1	66%
2	92%
4	90%

Exemplul nr.	rata inhibitorie
5	91%
7	96%
8	78%
10	63%
13	70%
14	42%
15	75%
17	73%
18	63%
19	87%
20	63%
23	72%
24	37%
25	44%
26	41%
31	53%
33	40%
37	45%
38	22%

[Tabelul 4-2]

Exemplul nr.	rata inhibitorie
129	70%
130	68%
137	75%
138	87%
140	76%
141	75%
145	69%
149	70%
150	77%
153	78%
154	70%
158	43%
159	60%
162	35%
163	88%
165	27%

Exemplul nr.	rata inhibitorie
168	57%
171	82%
173	76%
174	83%
175	75%
176	77%
177	72%
178	74%
179	75%
180	76%
181	80%
182	71%
183	77%
184	59%
185	56%
186	43%
187	64%
188	77%
189	79%
190	65%
191	74%
192	43%
193	64%

Din rezultate, s-a clarificat faptul că respectiv compusul prezentei invenții are o activitate de a inhiba proliferarea liniei celulare de osteosarcom U-2-OS.

Exemplul experimental 3

Test *in vitro* de suprimare a expresiei ATF4

O suspensie de celule (40 μ L) (500000 celule/godeu) de linie celulară de leucemie limfoblastică acută umană CCRF-CEM obținută de la ATCC (American Type Culture Collection) a fost însămânțată pe o placă cu 12 godeuri utilizând mediu RPMI1640. Celulele însămânțate au fost incubate (37°C, 5% CO₂) peste noapte până la cel mult 24 de ore. L-asparaginaza (Sigma-Aldrich Co. LLC.) a fost dizolvată în PBS și tratată în fiecare godeu până la o concentrație finală de 0,1 U/mL. Mai mult, fiecare compus de testat a fost dizolvat (10 mM) în DMSO, livrat în godeuri utilizând TECAN HP D300 (TECAN), iar placa a fost incubată timp de 4 ore (37°C, 5% CO₂). Un godeu fără adăugare de compus a fost tratat în mod similar ca grup martor. Folosind un extract proteic (10% glicerol, 1% dodecil sulfat de sodiu, 62,5 mM Tris-HCl [pH 7,5], inhibitori de protează și fosfatază [Complete mini și PhosSTOP, Sigma-Aldrich Co. LLC.]), proteina a fost extrasă și supusă la Western blot.

Soluția de extract proteic a fost supusă cuantificării proteinei cu Kitul de testare a proteinelor BCA (Thermo Scientific), electroforezată pe gel SDS-PAGE 7,5-15% (DRC) și proteina din gel a fost transferată pe membrana PVDF. Membrana a fost blocată cu tampon de blocare Starting Block T20 (PBS) (Thermo Scientific). Anticorpul ATF4 (semnalizare celulară) a fost diluat de 1000 de ori cu Soluție de îmbunătățire a imunoreacției I (Toyobo) Can Get Signal (marcă comercială înregistrată) și a reacționat peste noapte la 4°C. A doua zi, imunoglobulina anti-iepure conjugată cu HRP (semnalizare celulară) a fost diluată de 5000 de ori cu Soluție de îmbunătățire a imunoreacției II (Toyobo) Can Get Signal (marcă înregistrată) și a

reacționat la temperatura camerei timp de 1 oră. După aceea, chemiluminiscența a fost efectuată folosind ImmunoStar LD (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), iar intensitatea luminiscenței a fost măsurată cu analizorul de imagine LAS-3000 (Fuji Film Co., Ltd.). În plus, nivelul de expresie al ATF4 a fost digitizat prin cuantificarea intensității luminiscenței folosind Multi Gauge Ver. 3.1 (Fuji Film Co., Ltd.).

Pe baza nivelului de expresie ATF4 al grupului de control fără adăugare de soluție de compus Exemplu și grupului de tratament cu adăugare de compus Exemplu, raportul de inhibare a expresiei ATF4 (%) al compusului de testat la o concentrație de compus de 400 nM a fost calculat prin următoarele formule și rezultatele acestea sunt prezentate în Tabelul 5.

[Tabelul 5]

denumire compus	Raportul de inhibare a expresiei ATF4 <i>in vitro</i> (%)
Exemplul 7	97
Exemplul 4	97

Din rezultate, s-a clarificat faptul că respectiv compusul prezentei invenții are o activitate de a suprima expresia ATF4 în prezența L-asparaginazei *in vitro*.

Exemplul experimental 4

Test de suprimare a expresiei ATF4 *in vivo*

Un milion de linii celulare umane de leucemie limfoblastică acută CCRF-CEM obținute de la ATCC (American Type Culture Collection) au fost suspendate în soluție Matrigel (Corning) și implantate subcutanat în șoarece SCID femele de 6 săptămâni (CLEA Japan, Inc.) prin injecție. Șoarecii la care tumora s-a grefat la o dimensiune de aproximativ 200-1000 mm³ Volumul tumorii după transplant a fost selectat și au fost utilizați 3 șoareci per grup pentru experiment. L-asparaginaza (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.) a fost administrată subcutanat la o doză de 1000 U/kg cu 32 ore și 8 ore înainte de îndepărtarea tumorii. O suspensie de metilceluloză 0,5% a compusului a fost administrată oral la o doză de 10 mg/kg cu 8 ore înainte de îndepărtarea tumorii. După îndepărtarea tumorii, proteina a fost extrasă folosind un tub Lysing Matrix I (MP Biomedicals) care conține un extract proteic (10% glicerol, 1% dodecil sulfat de sodiu, 62,5 mM Tris-HCl [pH 7,5], inhibitori de protează și fosfatază [Complete mini și PhosSTOP], Sigma-Aldrich Co. LLC.) și supusă la Western blot.

Soluția de extract proteic a fost supusă cuantificării proteinei cu Kitul de testare a proteinelor BCA (Thermo Scientific), electroforezată pe gel SDS-PAGE 7,5-15% (DRC) și proteina din gel a fost transferată pe membrana PVDF. Membrana a fost blocată cu tampon de blocare Starting Block T20 (PBS) (Thermo Scientific). Anticorpul ATF4 (semnalizare celulară) a fost diluat de 1000 de ori cu Soluție de îmbunătățire a imunoreacției I (Toyobo) Can Get Signal (marcă comercială înregistrată) și a reacționat peste noapte la 4°C. A doua zi, imunoglobulina anti-iepure conjugată cu HRP (semnalizare celulară) a fost diluată de 5000 de ori cu Soluție de îmbunătățire a imunoreacției II (Toyobo) Can Get Signal (marcă înregistrată) și a reacționat la temperatura camerei timp de 1 oră. După aceea, chemiluminiscența a fost efectuată folosind ImmunoStar LD (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), iar intensitatea luminiscenței a fost măsurată cu analizorul de imagine LAS-3000 (Fuji Film Co., Ltd.). În plus, nivelul de expresie al ATF4 a fost digitizat prin cuantificarea intensității luminiscenței folosind Multi Gauge Ver. 3.1 (Fuji Film Co., Ltd.).

Pe baza nivelului de expresie ATF4 al grupului de control administrat oral cu suspensie de metilceluloză 0,5% fără compus din Exemplu și grupului de tratament administrat oral cu suspensie de compus din Exemplu, raportul de inhibare a expresiei ATF4 (%) al compusului de testat la o doză de compus de 10 mg /kg a fost calculat prin următoarea formulă și rezultatele acestea sunt prezentate în Tabelul 6.

[Tabelul 6]

denumire compus	raportul de inhibare a expresiei ATF4 <i>in vivo</i> (%)
Exemplul 14	63
Exemplul 7	74
Exemplul 4	76

Din rezultatele de mai sus, s-a clarificat faptul că respectiv compusul prezentei invenții are o activitate de a suprima expresia ATF4 în prezența L-asparaginazei *in vivo*.

Exemplul experimental 5

Test *in vitro* inhibitor al proliferării tumorale cu utilizarea combinată a asparaginazei

O suspensie celulară (40 μ L) (5000 celule/godeu) de linie celulară de leucemie limfoblastică acută umană CCRF-CEM obținută de la ATCC (American Type Culture Collection) a fost însămânțată pe o placă cu 384 de godeuri utilizând mediu RPMI1640. Celulele însămânțate au fost incubate (37°C, 5% CO₂) peste
 5 noapte până la cel mult 24 de ore. L-asparaginaza (Sigma-Aldrich Co. LLC.) a fost dizolvată în PBS și tratată în fiecare godeu până la o concentrație finală de 0,1 U/mL. Mai mult, fiecare compus de testat a fost dizolvat (10 mM) în DMSO, livrat în godeuri utilizând TECAN HP D300 (TECAN), iar placa a fost incubată timp de 72 de ore (37°C, 5% CO₂). Un godeu fără adăugare de compus a fost tratat în mod similar ca grup martor. Reactivul de testare a viabilității celulelor luminescente (Promega KK) Celltiter-Glo (marcă
 10 înregistrată) echilibrat la temperatura camerei a fost adăugat la celule în fiecare godeu la 72 de ore după tratamentul compusului (40 μ L/godeu). După incubare timp de 10 minute, rata inhibitoare a proliferării celulare a fost măsurată prin cantitatea de ATP care este un marker de viabilitate celulară.

Luminescența celulelor care prezintă cantitatea de ATP a fost măsurată folosind ARVO MX (PerkinElmer). Pe baza valorii luminescenței grupului de control fără adăugare de soluție de compus de
 15 testat și grupului de tratament cu adăugare de compus de testat, rata inhibitoare a proliferării celulare (%) a compusului de testat la o concentrație de compus de 100 nM a fost calculată prin următoarea formulă, iar rezultatele acestora sunt prezentate în Tabelul 7.

[Tabelul 7]

denumire compus	rata inhibitoare a proliferării celulare <i>in vitro</i> (%)
Exemplul 7	90
Exemplul 4	89

20 Din rezultatele de mai sus, s-a clarificat faptul că utilizarea combinată a compusului prezentei invenții și L-asparaginază are o activitate de a inhiba proliferarea liniei celulare de leucemie limfoblastică acută umană CCRF-CEM.

Exemplul experimental 6**Test *in vivo* inhibitor al proliferării tumorale cu utilizarea combinată a asparaginazei**

Un milion de celule umane de leucemie limfoblastică acută CCRF-CEM obținute de la ATCC (American Type Culture Collection) au fost suspendate în soluție Matrigel (Corning) și implantate subcutanat în șoarece SCID femelă de 6 săptămâni (CLEA Japan, Inc.) prin injecție. Șoarecii la care tumora
 25 s-a grefat la o dimensiune de aproximativ 200 mm³ volum al tumorii după transplant a fost selectat și au fost utilizați 5 șoareci per grup pentru experiment. O suspensie de metilceluloză 0,5% a compusului a fost administrată oral de două ori pe zi timp de 9 zile. Fiecare compus a fost administrat de două ori pe zi și
 30 doza a fost de 10 mg/kg pentru Exemplul 14 și Exemplul 7 și 6 mg/kg pentru Exemplul 4. L-asparaginaza (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.) a fost administrată subcutanat o dată pe zi la o doză de 1000 U/kg. Diametrul tumorii a fost măsurat cu o zi înainte de începerea administrării și ziua 9 a administrării, iar volumul tumorii a fost calculat prin formula 1.

35 Rata de inhibiție a proliferării tumorii (%) a fost calculată prin formula 2. T₉: volumul tumoral mediu al grupului de administrare a medicamentului testat în ziua 9 de administrare, T₀: volumul mediu al tumorii al grupului de administrare a medicamentului testat cu o zi înainte de începerea administrării, C₉: medie volumul tumorii al grupului de control în ziua 9 de administrare, C₀: volumul tumoral mediu al grupului de control cu o zi înainte de începerea administrării.

40 Rezultatele ratei de inhibare a proliferării tumorii a fiecărui compus de testat sunt prezentate în Tabelul 8.

[Tabelul 8]

Denumire compus	rata inhibitoare a proliferării tumorii <i>in vivo</i> (%) inhibitor GCN2, L-asparaginaza, utilizare combinată
Exemplul 14	1, 5, 64
Exemplul 7	7, 5, 65
Exemplul 4	2, 5, 60

Din rezultatele de mai sus, s-a clarificat faptul că utilizarea combinată a compusului prezentei invenții și a L-asparaginazei are un efect antitumoral superior în modelul de xenogrefă de șoarece de celule de leucemie limfoblastică acută care prezintă rezistență la asparaginază.

Exemplul de formulare 1 (producerea capsulei)

5

1) compusul din Exemplul 1 30 mg

2) celuloză pulbere fină 10 mg

3) lactoză 19 mg

4) stearat de magneziu 1 mg

10

total 60 mg

1), 2), 3) și 4) sunt amestecate și umplute într-o capsulă de gelatină.

Exemplul de formulare 2 (producerea tabletei)

15

1) compusul din Exemplul 1 30 g

2) lactoză 50 g

3) amidon de porumb 15 g

4) carboximetilceluloză de calciu 44 g

5) stearat de magneziu 1 g

1000 tablete 140 g total

20

Cantitatea totală de 1), 2), 3) și 30 g de 4) se frământă cu apă, se usucă în vid și se cerne. Pulberea cernută se amestecă cu 14 g de 4) și 1 g de 5), iar amestecul este perforat cu o mașină de tabletare. În acest fel, se obțin 1000 de tablete conținând 30 mg de compus din Exemplul 1 per tabletă.

[Aplicabilitate industrială]

25

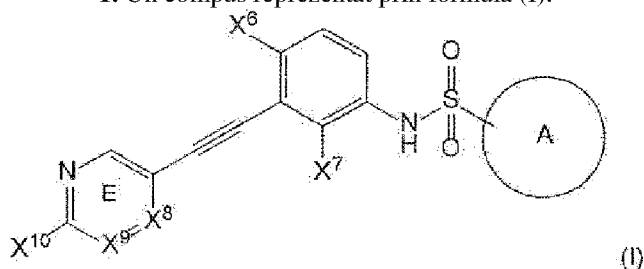
Compusul prezentei invenții poate avea o acțiune inhibitoare a GCN2 și este de așteptat să fie util pentru profilaxia sau tratamentul bolilor asociate cu GCN2, inclusiv cancerul și altele asemenea. Această cerere se bazează pe cererile de brevet nr. 2016-158038 și 2017-016275 depuse în Japonia.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

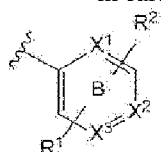
- LI, YINGJUN ET AL.: "N-(3-Ethynyl-2,4- difluorophenyl)sulfonamide Derivatives as Selective Raf Inhibitors", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 6, no. 5, 2015, pages 543 - 547, XP055464654, ISSN: 1948-5875
- CN-A- 105 732 614
- CHANG, YU ET AL.: "Structure Based Design of N-(3-(1H-Pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)ethynyl) benzenesulfonamides as Selective Leucine- Zipper and Sterile-a Motif Kinase (ZAK) Inhibitors", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 60, no. 13, 6 June 2017 (2017-06-06), pages 5927 - 5932, XP055590454, ISSN: 0022-2623
- JP-A- 2008 528 662
- JP-A- 2012 530 099
- JP-A- 2015 505 541
- JP-A- 2016 510 044
- JP-A- 2016 510 045
- US-A1- 2014 378 431
- US-A1- 2015 051 202

(57) Revendicări:

1. Un compus reprezentat prin formula (I):



în care inelul A este formula:



în care combinația lui X^1 , X^2 și X^3 (X^1 , X^2 , X^3) este (atom de carbon, atom de carbon, atom de carbon) sau (atom de carbon, atom de carbon, atom de azot);

R^1 este (1) un atom de clor, un atom de brom, (2) metil, trifluormetil sau (3) o grupare hidroxi substituită cu metil sau trifluormetil;

R^2 este (1) un atom de halogen, (2) o grupare alchil C_{1-6} opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen și o grupare hidroxi sau (3) o grupare alcoxi C_{1-6} opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen;

Inelul B este opțional substituit suplimentar cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen și (2) o grupare alchil C_{1-6} opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi;

X^6 este un atom de hidrogen, un atom de fluor sau un atom de clor;

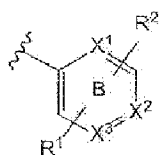
X^7 este un atom de fluor sau un atom de clor;

combinația lui X^8 și X^9 (X^8 , X^9) este (atom de carbon, atom de azot), (atom de azot, atom de carbon) sau (atom de azot, atom de azot);

inelul E este opțional substituit suplimentar cu 1 până la 3 grupări alchil C_{1-6} ; și

X^{10} este o grupare amino substituită opțional cu 1 - 2 substituenți selectați dintre (1) o grupare alchil C_{1-6} opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi, (2) un o grupare cicloalchil C_{3-10} opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi și (3) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 atomi; sau o sare a acestuia.

2. Compus conform revendicării 1, în care inelul A are formula:



în care combinația lui X^1 , X^2 și X^3 (X^1 , X^2 , X^3) este (atom de carbon, atom de carbon, atom de carbon) sau (atom de carbon, atom de carbon, atom de azot);

R^1 este (1) un atom de clor, un atom de brom, (2) metil, trifluormetil sau (3) o grupare hidroxi substituită cu metil sau trifluormetil;

R^2 este (1) un atom de halogen, (2) o grupare alchil C_{1-6} opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen și o grupare hidroxi sau (3) o grupare alcoxi C_{1-6} opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen;

Inelul B este opțional substituit suplimentar cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen și (2) o grupare alchil C_{1-6} opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi;

X^6 este un atom de hidrogen, un atom de fluor sau un atom de clor;

X^7 este un atom de fluor sau un atom de clor;

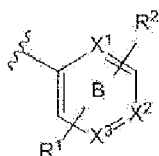
combinația lui X^8 și X^9 (X^8 , X^9) este (atom de carbon, atom de azot), (atom de azot, atom de carbon) sau (atom de azot, atom de azot);

inelul E este opțional substituit suplimentar cu 1 până la 3 grupări alchil C_{1-6} ; și

X^{10} este o grupare amino substituită opțional cu 1 - 2 substituenți selectați dintre (1) o grupare alchil C_{1-6} opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi, (2) o grupare cicloalchil C_{3-10} opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi și (3) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 atomi;

sau o sare a acestuia, cu condiția ca inelul B să fie substituit suplimentar cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen și (2) o grupare alchil C_{1-6} opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi, când 1) X^1 , X^2 și X^3 (X^1 , X^2 , X^3) este (atom de carbon, atom de carbon, atom de carbon) și 2) X^9 și X^{10} sunt legați unul de celălalt pentru a forma un heterociclu aromatic cu 5 până la 14 membri.

3. Compus conform revendicării 1, în care inelul A este formula



în care combinația lui X^1 , X^2 și X^3 (X^1 , X^2 , X^3) este (atom de carbon, atom de carbon, atom de carbon) sau (atom de carbon, atom de carbon, atom de azot);

R^1 este (1) un atom de clor, un atom de brom, (2) metil, trifluormetil sau (3) o grupare hidroxi substituită cu metil sau trifluormetil;

R^2 este (1) un atom de halogen, (2) o grupare alchil C_{1-6} opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen și o grupare hidroxi sau (3) o grupare alcoxi C_{1-6} opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen;

Inelul B este opțional substituit suplimentar cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen și (2) o grupare alchil C_{1-6} opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi;

X^6 este un atom de hidrogen, un atom de fluor sau un atom de clor;

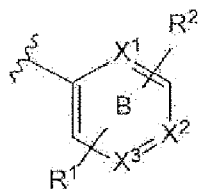
X^7 este un atom de fluor sau un atom de clor;

combinația lui X^8 și X^9 (X^8 , X^9) este (atom de carbon, atom de azot);

inelul E este opțional substituit suplimentar cu 1 până la 3 grupări alchil C_{1-6} ; și

X^{10} este o grupare amino substituită opțional cu 1 - 2 substituenți selectați dintre (1) o grupare alchil C_{1-6} opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi, (2) o grupare cicloalchil C_{3-10} opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi și (3) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 atomi sau o sare a acesteia.

4. Compus conform revendicării 1, în care inelul A are formula:



în care combinația lui X^1 , X^2 și X^3 (X^1 , X^2 , X^3) este (atom de carbon, atom de carbon, atom de carbon);

R^1 este (1) un atom de clor, un atom de brom, (2) metil, trifluormetil sau (3) o grupare hidroxi substituită cu metil sau trifluormetil;

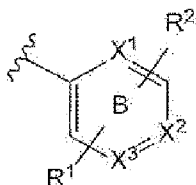
R^2 este (1) un atom de halogen, (2) o grupare alchil C_{1-6} opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen și o grupare hidroxi sau (3) o grupare alcoxi C_{1-6} opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen;

Inelul B este opțional substituit suplimentar cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen și (2) o grupare alchil C_{1-6} opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi;

X^6 este un atom de hidrogen, un atom de fluor sau un atom de clor;

X^7 este un atom de fluor sau un atom de clor;
 combinația lui X^8 și X^9 (X^8 , X^9) este (atom de carbon, atom de azot);
 inelul E este opțional substituit suplimentar cu 1 până la 3 grupări alchil C_{1-6} ; și
 X^{10} este o grupare amino substituită opțional cu 1 - 2 substituenți selectați dintre (1) o grupare alchil C_{1-6} opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi, (2) o grupare cicloalchil C_{3-10} opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi și (3) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 atomi, sau o sare a acestuia.

5. Compus conform revendicării 1, în care inelul A are formula:



în care combinația lui X^1 , X^2 și X^3 (X^1 , X^2 , X^3) este (atom de carbon, atom de carbon, atom de azot);

R^1 este (1) un atom de clor, un atom de brom, (2) metil, trifluormetil sau (3) o grupare hidroxi substituită cu metil sau trifluormetil;

R^2 este (1) un atom de halogen, (2) o grupare alchil C_{1-6} opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen și o grupare hidroxi sau (3) o grupare alcoxi C_{1-6} opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen;

Inelul B este opțional substituit suplimentar cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen și (2) o grupare alchil C_{1-6} opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi;

X^6 este un atom de hidrogen, un atom de fluor sau un atom de clor;
 X^7 este un atom de fluor sau un atom de clor;

combinația lui X^8 și X^9 (X^8 , X^9) este (atom de carbon, atom de azot);

inelul E este opțional substituit suplimentar cu 1 până la 3 grupări alchil C_{1-6} ; și

X^{10} este o grupare amino substituită opțional cu 1 - 2 substituenți selectați dintre (1) o grupare alchil C_{1-6} opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi, (2) o grupare cicloalchil C_{3-10} opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi și (3) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 atomi sau o sare a acesteia.

6. Compus conform revendicării 1, care este N-(3-((2-Aminopirimidin-5-il)etnil)-2,4-difluorfenil)-5-clor-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă sau o sare a acesteia.

7. Compus conform revendicării 1, care este 5-clor-N-(2,4-difluor-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etnil)fenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamidă sau o sare a acesteia.

8. Compus conform revendicării 1, care este 2,5-diclor-N-(2,4-difluor-3-((2-(((2R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etnil)fenil)-3-(hidroximetil)benzensulfonamidă sau o sare a acesteia.

9. Medicament care cuprinde compusul conform revendicării 1 sau o sare a acestuia.

10. Medicament conform revendicării 9 care este un agent profilactic sau terapeutic pentru cancer.

11. Utilizarea compusului conform revendicării 1 sau a unei sări a acestuia pentru producerea unui agent profilactic sau terapeutic pentru cancer.

12. Compus conform revendicării 1 sau o sare a acestuia pentru utilizare în profilaxia sau tratamentul cancerului.