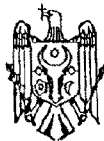




MD/EP 3707133 T2 2022.07.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3707133 (13) T2

(51) Int. Cl.: C07D 401/14 (2006.01.01)
C07D 403/14 (2006.01.01)
A61P 25/00 (2006.01.01)
A61P 37/00 (2006.01.01)
A61P 19/02 (2006.01.01)
A61K 31/506 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2020 0935 (22) Data de depozit: 2018.10.30 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 18801226.4, 2018.10.30 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3707133, 2020.09.16 (31) Numărul cererii prioritare: 201762581967 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2017.11.06 (33) Țara cererii prioritare: US	(49) Data publicării traducerii fascicului de brevet european validat: BOPI nr. 07/2022, 2022.07.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 50/2021, 2021.12.15 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 10/2020, 2020.10.31
(71) Solicitant: ELI LILLY AND COMPANY, US (72) Inventatori: HENRY Kenneth James JR., US; KHILEVICH Albert, US; KUKLISH Steven Lee, US; PARTRIDGE Katherine Marie, US; QUIMBY Steven James, US (73) Titular: ELI LILLY AND COMPANY, US (74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru	

(54) Compuși inhibitori de BTK

(57) Rezumat:

1

Invenția furnizează compuși inhibitori de BTK, săruri acceptabile farmaceutic, compoziții farmaceutice ale acestora, și metode pentru utilizarea acestor compuși, săruri, sau

2

compoziții pentru a trata bolile autoimune cum ar fi artrita reumatoidă.

Revendicări: 19

MD/EP 3707133 T2 2022.07.31

(54) BTK inhibitor compounds**(57) Abstract:**

1

The invention provides BTK Inhibitor compounds, pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutical compositions thereof, and methods of using these compounds, salts, or

2

compositions to treat autoimmune diseases such as Rheumatoid Arthritis.

Claims: 19

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)**

Prezenta divulgare furnizează compuși care sunt inhibitori ai tirozin kinazei, în particular inhibitori de tirozin kinază Bruton („BTK“), și sunt utili pentru tratamentul bolilor autoimune sau inflamatorii, cum ar fi artrită reumatoidă („RA“), scleroză multiplă („MS“), și/sau lupus eritematos sistemic („SLE“). Procedeele pentru prepararea acestor inhibitori, a compozițiilor farmaceutice cuprinzând acești inhibitori, și metodele de utilizare a acestor compuși și compoziții sunt de asemenea prevăzute.

În ciuda progresului făcut pentru tratamentul RA, rămâne o necesitate semnificativă nesatisfăcută pentru terapii îmbunătățite pentru a furniza un tratament sigur și eficient al acesteia și al altor afecțiuni autoimune sau inflamatorii. Tratamentele curente utilizează medicamente anti-inflamatoare nesteroidiene, glucocorticoizi, și medicamente anti-reumatice de modificare a bolii (DMARD-uri) cum ar fi metotrexat, inhibitori ai kinazei Janus, inhibitori ai factorului de necroză tumorală, modulatori de costimulare, inhibitori de interleukină-6, și medicamente de depleție a celulei B. Totuși, acești agenți au fost raportați ca având diferite efecte adverse, și tratamentul cu agenți biologici necesită injecții pe care unii pacienți poate preferă să le evite. În plus, paradigma curentă pentru managementul RA necesită administrarea pe termen lung a imunosupresiei agresive, care induce remisia susținută la mai puțin de 50% din pacienți (Vezi F.H. Prince, și colab., Sustained rheumatoid arthritis remission is uncommon in clinical practice, *Arthritis Res. Ther.* 14 (2) (2012) R68, *Targeted Treatments for Rheumatoid Arthritis* 2, Burmesterm G.R. and Pope, J.E., *Lancet* (2017), 389:2238-2248).

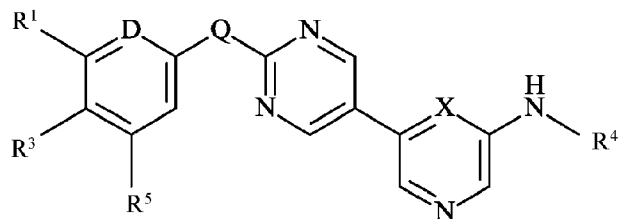
BTK este un membru al familiei TEC de tirozin kinaze non-receptoare. Este esențial pentru semnalizarea și răspunsurile mediate de receptorul celulei B (BCR) să mențină repertoriul celulei B. Semnalizarea prin BCR controlează un interval de răspunsuri efectoare incluzând activarea, proliferarea și diferențierea celulelor mature care produc anticorpi. Se crede că inhibitorii BTK sunt utili pentru inhibarea producției de autoanticorpi, tratând prin urmare bolile mediate de autoanticorpi. BTK este de asemenea exprimat în alte celule hematopoietice, cum ar fi monocitele, macrofagele, și mastocitele, unde reglează anumite răspunsuri imune, cum ar fi producția TNF stimulată prin receptori Fc. Astfel, inflamația mediată de TNF poate fi modulată de către inhibitorii BTK micromoleculari. Studiile preclinice ale inhibitorilor BTK micromoleculari au arătat eficacitate în modelele de artrită și lupus induse de collagen (vezi de exemplu inhibitori ai tirozin kinazei Bruton pentru tratamentul artritei reumatoide, Whang J. A. și Chang B.Y., *Drug Discovery Today* (2014), volumul 19, numărul 8, 1200-1224). Țintirea BTK cu inhibitori micromoleculari poate furniza avantaje față de terapiile biologice pentru RA cum ar fi modularea răspunsurilor celulelor B, și/sau activarea, în timp ce se menține o mai bună imunocompetență dorită (vezi de exemplu Targeting B cells in treatment of autoimmunity, Franks, S. E., și colab., *Current Opinion in Immunology* (2016), 43 39-45).

Inhibitorii BTK sunt de asemenea cunoscuți din WO2012/170976, WO2014/093230, US2015/152068, GB2516303 și din *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2016, 26(13), 3052-3059.

Corespunzător, rămâne o necesitate nesatisfăcută pentru agenți îmbunătățiți care să poată furniza un profil combinat de tratament sigur, eficient și convenabil al bolilor inflamatorii și/sau autoimune, fără dezavantajele avute înainte de acești agenți. Publicația din Statele Unite US 2014/0162983 divulgă anumite compoziții și metode pentru producția de pirimidină și compuși de piridină cu activitate inhibitoare BTK, și menționează compușii ca utili în tratarea unui număr de boli incluzând cancer, lupus, tulburări alergice, boală Sjogren și artrită reumatoidă.

Prezenta invenție furnizează compuși alternativi care sunt utili în tratamentul bolilor autoimune cum ar fi RA, MS, și/sau SLE. În plus, compușii furnizați adresează necesitatea pentru tratament a afecțiunilor mediate de BTK cu eficacitate, și efecte secundare și/sau profil de tolerabilitate îmbunătățite. Compușii prezentei invenții sunt inhibitori BTK, și demonstrează inhibarea BTK potentă cu selectivitate favorabilă față de alte tirozin kinaze TEC. Ca atare, se crede că, compușii prezentei invenții sunt utili pentru tratamentul afecțiunilor în care semnalizarea BTK joacă un rol, cum ar fi RA, MS, și/sau SLE.

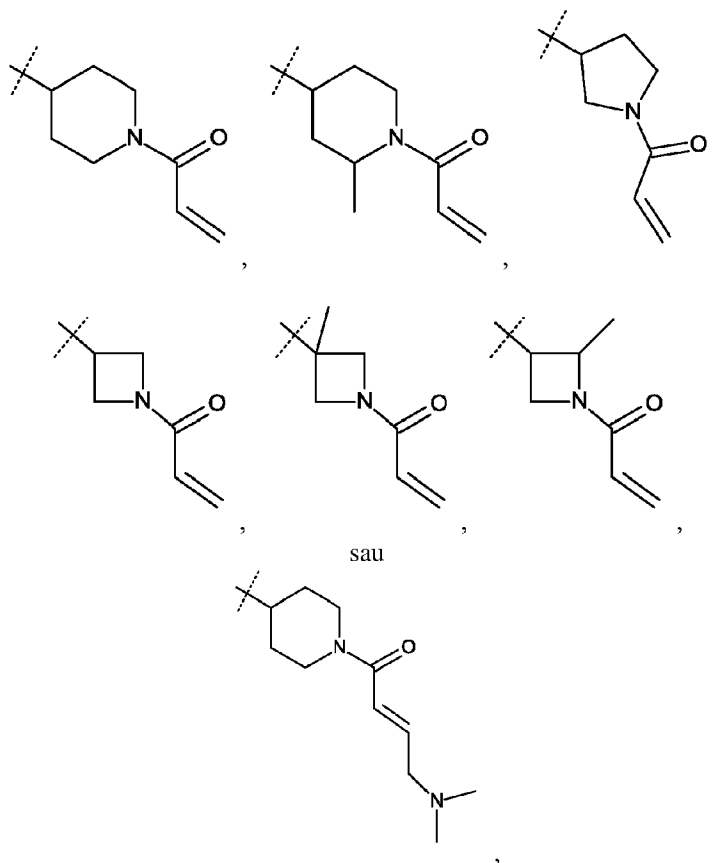
Prezenta invenție furnizează un compus cu formula:



Formula I

în care:

- 5 D este -CR²- sau N,
 Q este O sau NH,
 X este -CH- sau N,
 R¹ este -H, -Cl, -F, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCHF₂, -OCH₃, -OCF₃, sau -C≡CH,
 R² este -H, -F sau -OCF₃,
 10 R³ este -H, -Cl sau -F,
 R⁴ este



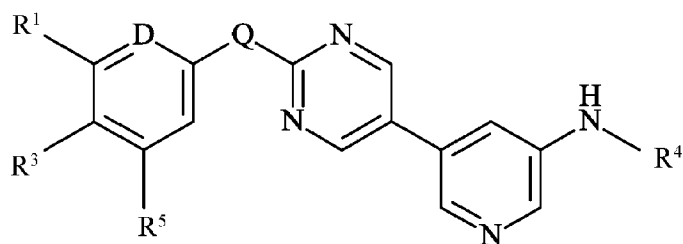
15

R⁵ este -H sau -F,

sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

- 20 Într-o realizare preferată, prezenta invenție furnizează un compus cu Formula I cum s-a definit mai sus în care D este -CR²-, R¹ este -Cl, R³ este -H, și R⁵ este -H.

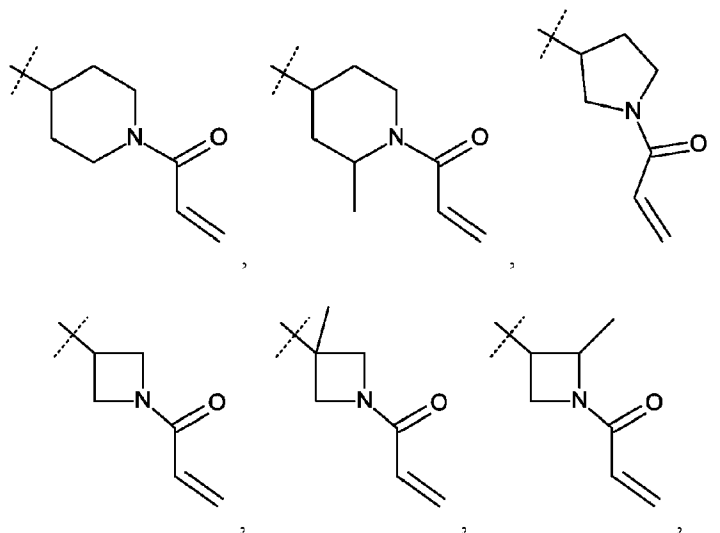
Prezenta invenție furnizează un compus cu Formula Ia:



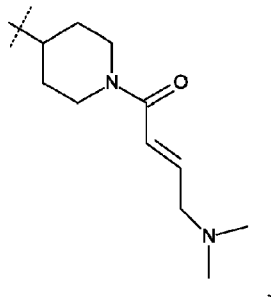
Formula Ia

în care:

- 5 D este -CR²- sau N,
 Q este O sau NH,
 R¹ este -H, -Cl, -F, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCHF₂, -OCH₃, -OCF₃, sau -C≡CH,
 R² este -H, -F sau -OCF₃,
 R³ este -H, -Cl sau -F,
 10 R⁴ este



sau

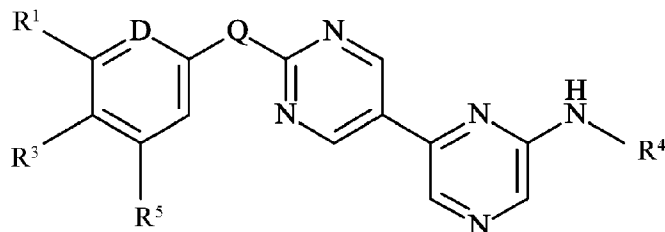


R⁵ este -H sau -F,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

- Într-o realizare preferată prezenta invenție furnizează un compus cu Formula Ia cum s-a definit
 20 mai sus în care D este -CR²-, R¹ este -Cl, R³ este -H, și R⁵ este -H.

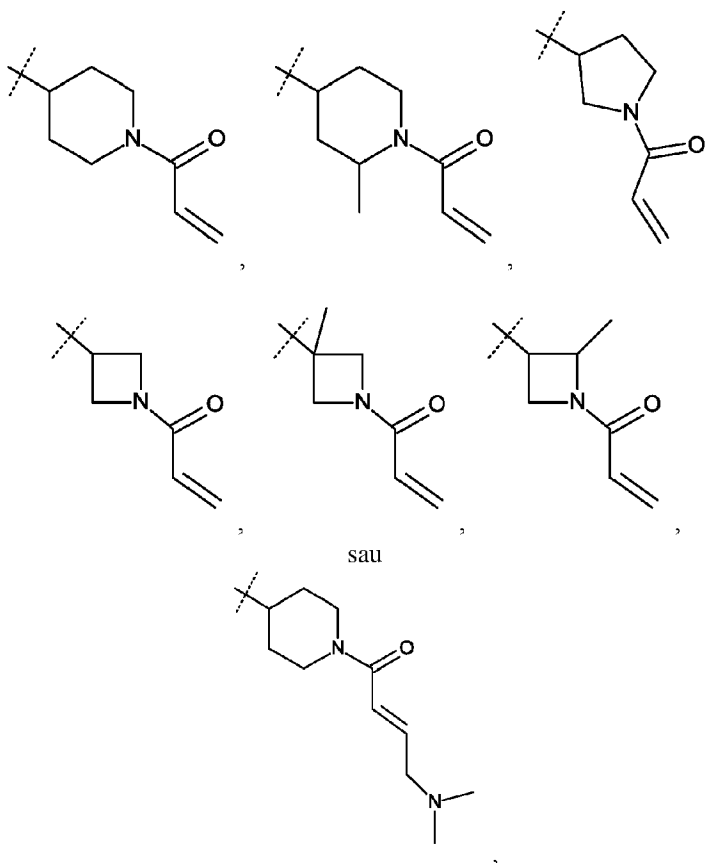
Prezenta invenție furnizează un compus cu Formula Ib:



Formula Ib

în care:

- 5 D este -CR²- sau N,
 Q este O sau NH,
 R¹ este -H, -Cl, -F, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCHF₂, -OCH₃, -OCF₃, sau -C≡CH,
 R² este -H, -F sau -OCF₃,
 R³ este -H, -Cl sau -F,
 10 R⁴ este



R⁵ este -H sau -F,

sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

- 20 Într-o realizare preferată prezenta invenție furnizează un compus cu Formula Ib cum s-a definit mai sus în care D este -CR²-, R¹ este -Cl, R³ este -H, și R⁵ este -H.

Următoarele realizări particulare sunt compuși și/sau săruri cu Formula I, Ia, și/sau Ib.

Prezenta invenție furnizează un compus care este 1-[4-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-onă sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

- 25 Prezenta invenție furnizează un compus care este 1-[3-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

Prezenta invenție furnizează un compus care este 1-[4-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-onă sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

Prezenta invenție furnizează un compus care este 1-[4-[[5-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-onă sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

Prezenta invenție furnizează un compus care este 1-[4-[[5-[2-[[6-(trifluorometil)-2-piridil]amino]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-onă sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Prezenta invenție furnizează un compus selectat din grupul constând din:

- 5 1-[3-[[5-[2-(3-cloro-2-fluoro-fenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
3-[5-[5-[(1-prop-2-enoilazetidin-3-il)amino]-3-piridil]pirimidin-2-il]oxibenzonitril; 1-[3-[[5-[2-(3-(difluorometoxi)fenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
1-[(3S)-3-[[5-[2-(3-(difluorometoxi)fenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirolidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
1-[(3S)-3-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirolidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
10 1-[3-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
1-[3-[[5-[2-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
1-[3-[[5-[2-(3-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
1-[3-[[5-[2-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
15 1-[3-[[5-[2-(3-fluorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
1-[3-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-3-metil-azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
1-[3-[[5-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
1-[3-[[5-[2-(3-etilfenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
1-[3-[[5-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă; (S)-1-(3-((5-(2-
20 ((3-difluorometoxi)fenil)amino)pirimidin-5-il)piridin-3-il)amino)pirolidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
1-[(3S)-3-[[5-[2-(6-metilpiridin-2-il)amino]pirimidin-5-il}piridin-3-il)amino]pirolidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
1-[3-[[5-[2-(3-(trifluorometil)anilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
1-[4-[[5-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-onă; 1-[4-[[5-[2-[(6-
25 metil-2-piridil]amino]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-onă;
1-[4-[[5-[2-[(6-(trifluorometil)-2-piridil]amino]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil] prop-2-en-1-onă;
1-[4-[[5-[2-(2-piridilamino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-onă; (E)-1-[4-[[5-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]-4-(dimetilamino)but-2-en-1-onă;
30 1-[3-[[6-[2-(3-(difluorometoxi)fenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
1-[3-[[6-[2-(3-fluorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
1-[3-[[6-[2-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
1-[3-[[6-[2-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
1-[3-[[6-(2-fenoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
35 1-[3-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-3-metil-azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
1-[3-[[6-[2-(3,5-difluorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
1-[3-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
1-[(2S,3R)-3-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-2-metil-azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă, Izomer 1;
40 1-[(3S)-3-[[6-[2-(3-(trifluorometoxi)anilino)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]pirolidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
1-[(3S)-3-[[6-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]pirolidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
1-[3-[[6-[2-(3-cloro-4-fluoro-anilino)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
1-[(3S)-3-[[6-[2-(2-(trifluorometoxi)anilino)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]pirolidin-1-il] prop-2-en-1-onă;
45 onă;
1-[3-[[6-[2-(3-(trifluorometoxi)anilino)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
1-[4-[[6-[2-(3-(difluorometoxi)fenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-onă;
1-[(3S)-3-[[6-[2-(3-(difluorometoxi)anilino)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]pirolidin-1-il] prop-2-en-1-onă;
50 1-[3-[[6-[2-[(6-metil-2-piridil]amino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
1-[3-[[6-[2-(4-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
1-[3-[[6-[2-(3-metoxifenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
1-[3-[[6-[2-(2-(trifluorometoxi)anilino)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
1-[4-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-onă;
55 (E)-1-[4-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-1-piperidil]-4-(dimetilamino)but-2-en-1-onă;
(E)-1-[4-[[6-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-1-piperidil]-4-(dimetilamino)but-2-en-1-onă; și
1-[4-[[5-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-2-metil-1-piperidil]prop-2-en-1-onă,
60 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În plus, prezenta invenție furnizează o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus cu Formula I, Ia, și/sau Ib, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un purtător acceptabil farmaceutic, diluant sau excipient.

În plus, prezenta invenție furnizează un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în terapie. În plus, prezenta invenție furnizează un compus cu Formula Ia, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în terapie. În plus, prezenta invenție furnizează un compus cu Formula Ib, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în terapie.

În plus, prezenta invenție furnizează un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul artritei reumatoide. În plus, prezenta invenție furnizează un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul sclerozei multiple. În plus, prezenta invenție furnizează un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul lupusului eritematos sistemic. În plus, prezenta invenție furnizează un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul sindromului Sjögren. În plus, prezenta invenție furnizează un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul de Pemfigus.

În plus, prezenta invenție furnizează un compus cu Formula Ia, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul artritei reumatoide. În plus, prezenta invenție furnizează un compus cu Formula Ia, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul sclerozei multiple. În plus, prezenta invenție furnizează un compus cu Formula Ia, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul lupusului eritematos sistemic. În plus, prezenta invenție furnizează un compus cu Formula Ia, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul sindromului Sjögren. În plus, prezenta invenție furnizează un compus cu Formula Ia, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul de Pemfigus.

În plus, prezenta invenție furnizează un compus cu Formula Ib, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul artritei reumatoide. În plus, prezenta invenție furnizează un compus cu Formula Ib, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul sclerozei multiple. În plus, prezenta invenție furnizează un compus cu Formula Ib, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul lupusului eritematos sistemic. În plus, prezenta invenție furnizează un compus cu Formula Ib, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul sindromului Sjögren. În plus, prezenta invenție furnizează un compus cu Formula Ib, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul de Pemfigus.

În plus, prezenta invenție furnizează 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirolidin-1-il]prop-2-en-1-onă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în tratamentul artritei reumatoide. În plus, prezenta invenție furnizează 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirolidin-1-il]prop-2-en-1-onă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în tratamentul sclerozei multiple. În plus, prezenta invenție furnizează 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirolidin-1-il]prop-2-en-1-onă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în tratamentul lupusului eritematos sistemic. În plus, prezenta invenție furnizează 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirolidin-1-il]prop-2-en-1-onă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în tratamentul sindromului Sjögren. În plus, prezenta invenție furnizează 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirolidin-1-il]prop-2-en-1-onă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în tratamentul de Pemfigus.

În plus, prezenta invenție furnizează 1-[4-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-onă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în tratamentul artritei reumatoide. În plus, prezenta invenție furnizează 1-[4-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-onă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în tratamentul sclerozei multiple. În plus, prezenta invenție furnizează 1-[4-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-onă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în tratamentul lupusului eritematos sistemic. În plus, prezenta invenție furnizează 1-[4-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-onă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în tratamentul sindromului Sjögren. În plus, prezenta invenție furnizează 1-[4-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-onă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pentru utilizare în tratamentul de Pemfigus.

Prezenta invenție mai furnizează utilizarea unui compus cu Formula I, Ia, și/sau Ib, sau o sare farmaceutică a acestuia pentru fabricarea unui medicament pentru tratarea artritei reumatoide. Prezenta invenție mai furnizează utilizarea unui compus cu Formula I, Ia, și/sau Ib, sau a unei săruri farmaceutice a acestuia pentru fabricarea unui medicament pentru tratarea sclerozei multiple. Prezenta invenție mai furnizează utilizarea unui compus cu Formula I, Ia, și/sau Ib, sau a unei săruri farmaceutice a acestuia

pentru fabricarea unui medicament pentru tratarea lupusului eritematos sistemic. Prezenta invenție mai furnizează utilizarea unui compus cu Formula I, la, și/sau Ib, sau a unei săruri farmaceutice a acestuia pentru fabricarea unui medicament pentru tratarea sindromului Sjögren. Prezenta invenție mai furnizează utilizarea unui compus cu Formula I, la, și/sau Ib, sau a unei săruri farmaceutice a acestuia pentru fabricarea unui medicament pentru tratarea de Pemfigus.

Prezenta invenție furnizează o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus sau sare cu Formula I, la, și/sau Ib, și un purtător acceptabil farmaceutic sau diluant, pentru utilizare în tratamentul artritei reumatoidă. Prezenta invenție furnizează o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus sau sare cu Formula I, la, și/sau Ib, și un purtător acceptabil farmaceutic sau diluant, pentru utilizare în tratamentul sclerozei multiple. Prezenta invenție furnizează o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus sau sare cu Formula I, la, și/sau Ib, și un purtător acceptabil farmaceutic sau diluant, pentru utilizare în tratamentul lupusului eritematos sistemic. Prezenta invenție furnizează o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus sau sare cu Formula I, la, și/sau Ib, și un purtător acceptabil farmaceutic sau diluant, pentru utilizare în tratamentul sindromului Sjögren. Prezenta invenție furnizează o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus sau sare cu Formula I, la, și/sau Ib, și un purtător acceptabil farmaceutic sau diluant, pentru utilizare în tratamentul de Pemfigus.

Este de asemenea divulgată o metodă de tratare a artritei reumatoide, cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente dintr-un compus cu Formula I, la, și/sau Ib, sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia. În plus, este descrisă o metodă de tratare a sclerozei multiple, cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente dintr-un compus cu Formula I, la, și/sau Ib, sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia. În plus, este descrisă o metodă de tratare a lupusului eritematos sistemic, cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente dintr-un compus cu Formula I, la, și/sau Ib, sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia. În plus, este descrisă o metodă de tratare a sindromului Sjögren, cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente dintr-un compus cu Formula I, la, și/sau Ib, sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia.

În plus, este descrisă o metodă de tratare de Pemfigus, cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente dintr-un compus cu Formula I, la, și/sau Ib, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Este de asemenea divulgată o metodă de tratare a artritei reumatoide cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente de 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirolidin-1-il]prop-2-en-1-onă, sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acesteia. În plus este descrisă o metodă de tratare a sclerozei multiple cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente de 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirolidin-1-il]prop-2-en-1-onă, sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acesteia.

În plus, este descrisă o metodă de tratare a lupusului eritematos sistemic cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente de 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirolidin-1-il]prop-2-en-1-onă, sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acesteia. În plus, este descrisă o metodă de tratare a sindromului Sjögren cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente de 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirolidin-1-il]prop-2-en-1-onă, sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia.

În plus este descrisă o metodă de tratare de Pemfigus cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente de 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirolidin-1-il]prop-2-en-1-onă, sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acesteia.

Orice referință în descriere la metodele de tratament se referă la compușii, compozițiile farmaceutice și medicamentele din prezenta invenție pentru utilizare într-o metodă pentru tratamentul corpului uman (sau animal) prin terapie.

Termenul „sare acceptabilă farmaceutic” include o sare de adiție a unui acid care există în conjuncție cu porțiunea bazică dintr-un compus cu Formula I, la, și/sau Ib. Astfel de săruri includ sărurile acceptabile farmaceutic, de exemplu cele listate în Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. H. Stahl și C. G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, New York, 2002 care sunt cunoscute specialiştilor calificat.

În plus față de sărurile acceptabile farmaceutic, sunt avute în vedere și alte săruri în invenție. Ele pot servi ca intermediari în purificarea compușilor sau în prepararea altor săruri acceptabile farmaceutic, sau sunt utile pentru identificarea, caracterizarea sau purificarea compușilor invenției.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „pacient” se referă la un animal cu sânge cald cum ar fi un mamifer și include un om. Un om este un pacient preferat. În anumite realizări, pacientul este caracterizat în plus ca suferind de o boală autoimună sau inflamatorie care ar beneficia de activitatea scăzută a BTK. O boală autoimună sau inflamatorie care este de așteptat să beneficieze de o activitate

scăzută a BTK include RA, MS, lupus și în particular SLE, MS incluzând scleroză multiplă cu recidivantă remitentă (RRMS) și scleroză multiplă progresivă primară (PPMS), sindrom Sjögren, și Pemfigus incluzând Pemfigus vulgaris.

O persoană calificată în domeniu poate trata o boală autoimună sau inflamatorie prin administrarea către un pacient care afișează în prezent simptome a unei cantități eficiente de compus cu Formula I, Ia, și/sau Ib. Astfel așa cum s-a utilizat în acest document, termenii „tratament” și/sau „tratarea” sunt intenționați a se referi la toate procedeele în care poate fi o încetinire, întrerupere, oprire, controlare, sau oprirea a progresului unei tulburări existente și/sau a simptomelor acesteia, dar care nu indică în mod necesar eliminarea totală a tuturor simptomelor tulburării. Tratamentul include administrarea unui compus din prezenta invenție pentru tratamentul unei boli sau afecțiuni autoimune sau inflamatorii la un mamifer, în special la un om, care ar beneficia de un nivel scăzut al activității BTK, și include: (a) inhibarea progresului suplimentar al bolii, adică, oprirea dezvoltării acesteia; și (b) ameliorarea bolii, adică, determinarea regresiei bolii sau tulburării sau atenuarea simptomelor sau complicațiilor acesteia.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „cantitate eficientă” dintr-un compus cu Formula I, Ia, și/sau Ib, se referă la o cantitate care este eficientă în tratarea unei tulburări, cum ar fi o boală autoimună sau inflamatorie descrisă aici. În determinarea unei cantități eficiente sau doze dintr-un compus cu Formula I, Ia, și/sau Ib, sunt considerați un număr de factori, incluzând, care compus cu Formula I, Ia, și/sau Ib, este administrat; dacă există coadministrarea altor agenți; specia de mamifer; dimensiunea sa, vârsta, și sănătatea generală; gradul de implicare sau severitatea tulburării, cum ar fi una autoimună sau inflamatorie; răspunsul pacientului individual; modul de administrare; caracteristicile de biodisponibilitate ale preparatului administrat; regimul de dozare selectat; și alte circumstanțe relevante.

Compușii prezentei invenții pot fi administrați singuri sau în forma unei compoziții farmaceutice combinate cu purtători acceptabili farmaceutic sau excipienți, a cărei proporție, și natură sunt determinate prin solubilitate și proprietăți chimice, incluzând stabilitatea compusului selectat, calea de administrare aleasă, și practica farmaceutică standard. Compușii prezentei invenții, în timp ce ei însuși sunt eficienți, pot fi de asemenea formulați și administrați sub forma sărurilor lor acceptabile farmaceutic. Compozițiile farmaceutice preferate pot fi formulate ca tablete, capsule, soluție pentru administrare orală, sau soluție pentru injecție. Tabletele, capsulele, sau soluția pot include un compus din prezenta invenție într-o cantitate eficientă pentru tratarea unui pacient care are nevoie de tratament. O persoană calificată în domeniul preparărilor formulărilor poate cu ușurință selecta forma corespunzătoare și modul de administrare depinzând de caracteristicile particulare ale compusului selectat, tulburarea sau afecțiunea ce urmează a fi tratată, stadiul tulburării sau afecțiunii, și alte circumstanțe relevante (vezi, de exemplu, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, L.V. Allen, Editor, ediția a 22-a, Pharmaceutical Press, 2012).

Anumite abrevieri sunt definite după cum urmează: „AcOH” se referă la acid acetic; „Ac” se referă la acetil; „ACN” se referă la acetonitril; „Bn” se referă la benzil; „BOC” se referă la *tert*-butilcarboniloxi; „BTK” se referă la tirozin kinază Bruton; „n-BuLi” se referă la *n*-butilitiu; „*sec*-BuLi” se referă la *sec*-butilitiu; „Bz” se referă la carbobenziloxi; „CIA” se referă la artrită indusă de collagen; „DCM” se referă la diclorometan sau clorură de metilen; „DIPEA” se referă la *N,N*-diizopropiletilamină; „DMF” se referă la *N,N*-dimetilformamidă; „DMA” se referă la dimetilacetamidă; „DMSO” se referă la dimetilsulfoxid; „DTT” se referă la ditiotritol; „EDTA” se referă la etilendiamină tetacetat; „EGFR” se referă la receptor al factorului de creștere epidermal; „EGTA” se referă la etilen glicol-bis(β -aminoetil eter)-*N,N,N',N'*-tetraacid acetic; „Et₂O” se referă la etil eter sau dietil eter; „EtOAc” se referă la acetat de etil; „EtOH” se referă la etanol; „tampon FACS” se referă la soluție salină tamponată cu fosfat (PBS), 2% ser de vițel, 1 mM EDTA, și 0,1% azidă de sodiu, „h” se referă la oră sau ore; „GST” se referă la glutationă S-transferază; „HEC” se referă la hidroxietil celuloză; „HEPES” se referă la acid 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetsulfonic; „HWB” se referă la sânge uman integral; „IC₅₀” se referă la concentrația dintr-un agent care produce 50% din răspunsul inhibitor maxim; „LC-ES/MS” se referă la spectrometrie de masă cu electropulverizare și cromatografie de lichide; „LDA” se referă la diizopropilamidă de litiu; „min” se referă la minut sau minute; „Me” se referă la metil; „MeOH” se referă la metanol sau metil alcool; „MTBE” se referă la metil-*tert*-butil eter; „NMP” se referă la *N*-metilpirolidinonă sau 1-metilpirolidinonă; „OAc” se referă la acetiloxi; „³³P” se referă la fosfor-33; „P80” se referă la surfactant polisorbitat-80; „Prep” se referă la preparare. „PO” se referă la administrare orală; „psi” se referă la livre pe inci pătrat; „RT” se referă la temperatura camerei; „TEA” se referă la trietilamină; „TFA” se referă la acid trifluoroacetic; „THF” se referă la tetrahidrofuran. „HATU” se referă la *N*-oxid hexafluorofosfat de *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetilen]-*N*-metilmetanaminiiu; „XPhos Palladacycle Gen 2” se referă la cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triizopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladiu(II). Izomer 1 se referă la primul enantiomer care eluează dintr-o purificare cromatografică în condițiile furnizate.

$$\begin{array}{c}
 \text{Br} \quad \text{I} \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 \text{C}_6\text{H}_3\text{N} \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{I} \quad \text{Br}
 \end{array}
 + \text{H}_2\text{N}-\text{R}^q-\text{PG} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{Br} \quad \text{C}_6\text{H}_3\text{N} - \text{N} - \text{R}^q - \text{PG} \end{array}$$

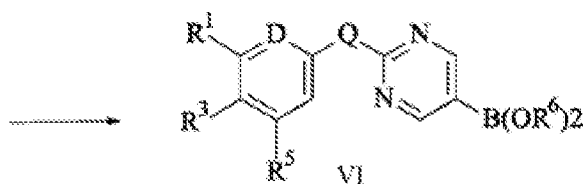
Chemical structures of various substituted piperidines and pyrrolidines:

- Structure 1: 4-methylpiperidine (a six-membered ring with a nitrogen atom and a methyl group at the 4-position).
- Structure 2: 3-methylpiperidine (a six-membered ring with a nitrogen atom and a methyl group at the 3-position).
- Structure 3: 2-methylpyrrolidine (a five-membered ring with a nitrogen atom and a methyl group at the 2-position).
- Structure 4: 3-methylpyrrolidine (a five-membered ring with a nitrogen atom and a methyl group at the 3-position).
- Structure 5: 4-methylpiperidine (a six-membered ring with a nitrogen atom and a methyl group at the 4-position).
- Structure 6: 3-methylpiperidine (a six-membered ring with a nitrogen atom and a methyl group at the 3-position).
- Structure 7: 2-methylpyrrolidine (a five-membered ring with a nitrogen atom and a methyl group at the 2-position).
- Structure 8: 3-methylpyrrolidine (a five-membered ring with a nitrogen atom and a methyl group at the 3-position).

Schema 1 ilustrează aminarea 3-bromo-5-iodopiridinei (I). Cum este bine documentat în literatură, o varietate de condiții pot fi utilizate pentru a efectua această cuplare, care implică în general un catalizator metallic de tranziție și un complex ligand adecvat, cum ar fi cupru (cuplare Ullmann) cu prezența unei baze ușoare, sau paladiu (reacție de cuplare încrucișată Buchwald-Hartwig). Un radical amină suplimentar protejat adecvat (selectat dintre R^4 descris mai sus) poate fi prezent în substratul amină implicat în cuplarea încrucișată, în care gruparea de protecție (PG) poate fi îndepărtată și funcționalizată mai târziu în etapele ulterioare. Grupările de protecție adecvate includ, dar nu sunt limitate la, BOC, Bz, Bn, Me, tritil, sau acetyl. Mai specific, aproximativ 1 echivalent de amină substituită adecvat conținând un radical amino protejat suplimentar (II) poate fi încălzit cu aproximativ 0,75 - 1 echivalent de 3-bromo-5-iodopiridină în prezența a aproximativ 0,1 - 0,25 echivalenți ai unei surse de cupru(I), *de exemplu*, bromură de cupru(I), și aproximativ 0,1 - 0,25 echivalenți ai unui complex ligand adecvat, *de exemplu*, BINOL sau 1,1'-bi-2-naftol, într-un solvent polar adecvat, cum ar fi DMF sau DMSO, conținând aproximativ 1,25 - 1,5 echivalenți ai unei baze adecvate, cum ar fi fosfatul de potasiu sau carbonatul de sodiu, pentru a obține produsul amină N-arilată protejată (III).

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^1 \\
 | \\
 \text{D} \\
 | \\
 \text{Q} \\
 | \\
 \text{R}^3 \\
 | \\
 \text{R}^5 \\
 \text{IV}
 \end{array}
 +
 \begin{array}{c}
 \text{Br} \\
 | \\
 \text{N} \\
 | \\
 \text{Cl} \\
 | \\
 \text{N}
 \end{array}
 \longrightarrow
 \begin{array}{c}
 \text{R}^1 \\
 | \\
 \text{D} \\
 | \\
 \text{Q} \\
 | \\
 \text{R}^3 \\
 | \\
 \text{R}^5 \\
 \text{V}
 \end{array}$$

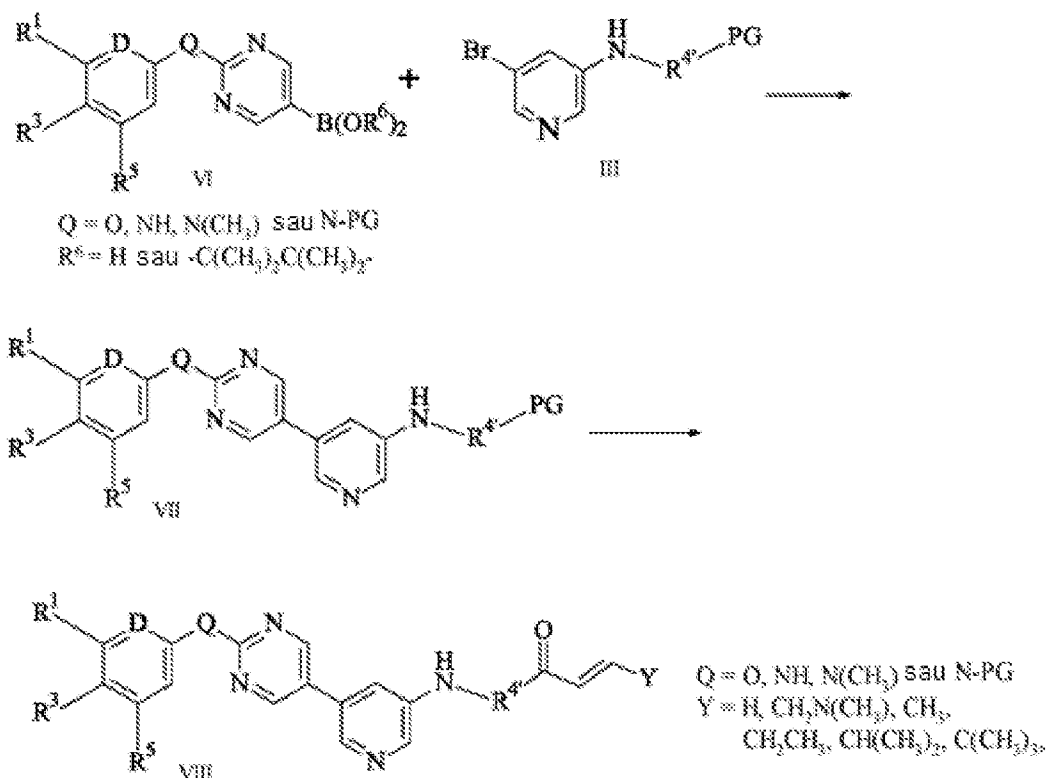
Q = OH, NH₂,
NHCH₃, sau NH-PG


$$R^6 = H \text{ hoặc } -C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$$

Schema 2 ilustrează prepararea acizilor și esterilor boronici 2-oxo- și 2-aminopirimidin-5-il (VI). În general, în reacția S_NAr , așa cum este bine cunoscut unui specialist calificat, un fenol substituit sau polisubstituit adecvat (IV; $D=CR^2$, în care R^2 este selectat dintre H, F, sau OCF_3 ; $Q=OH$; $R^1, R^3, R^5=H, Cl, Br, F, CH$, alchil C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , CN, OCF_3 , OCF_2H), o anilină substituită sau polisubstituită (IV; aminopiridină $D=CR^2$, în care R^2 este selectat dintre H, F, sau OCF_3 ; $Q=OH$; $R^1, R^3, R^5=H, Cl, Br, F, CH$, alchil C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , CN, OCF_3 , OCF_2H), o 2-aminopiridină substituită sau polisubstituită (IV; $D=N$; $Q=NH_2$; $R^1, R^3, R^5=H, Cl, Br, F, CH$, alchil C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , CN, OCF_3 , OCF_2H), sau o aminopiridină N-substituită (IV; $D=N$; $Q=NHCH_3$ sau, *de exemplu*, $NH-PG$, în care PG este o grupare de protecție adecvată pentru îndepărtarea ușoară descrisă de asemenea în domeniu), poate fi cuplată la 5-bromo-2-cloropirimidină, cu sau fără o bază anorganică sau non-nucleofilică, pentru a furniza o 2-fenoxi-5-bromopirimidină substituită sau polisubstituită adecvată (V; $D=CR^2$, în care R^2 este selectat dintre H, F, sau OCF_3 ; $Q=O$; $R^1, R^3, R^5=H, Cl, Br, F, CH$, alchil C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , CN, OCF_3 , OCF_2H), o 2-aminofenil-5-bromopirimidină substituită sau polisubstituită adecvată (V; $D=CR^2$, în care R^2 este selectat dintre H, F, sau OCF_3 ; $Q=N$; $R^1, R^3, R^5=H, Cl, Br, F, CH$, alchil C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , CN, OCF_3 , OCF_2H), sau o 2-aminopiridil-5-bromopirimidină substituită sau polisubstituită adecvată (V, $D=N$; $Q=NH$, $R^1, R^3, R^5=H, Cl, Br, F, CH$, alchil C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , CN, OCF_3 , OCF_2H), respectiv. Mai specific, aproximativ 1,0 - 1,25 echivalenți ai unui fenol substituit sau polisubstituit adecvat pot fi încălziți, până la aproximativ 100°C, împreună cu aproximativ 1 echivalent de 5-bromo-2-cloropirimidină și aproximativ 2,5 sau mai mulți echivalenți ai unei baze adecvate cum ar fi K_2CO_3 , într-un solvent polar organic adecvat, de exemplu, DMF, pentru a obține compusul 2-(substituit sau polisubstituit)fenoxi-5-bromopirimidină (V; $D=CR^2$, în care R^2 este selectat dintre H, F, sau OCF_3 ; $Q=O$; $R^1, R^3, R^5=H, Cl, Br, F, CH$, alchil C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , CN, OCF_3 , OCF_2H). Mai specific, aproximativ 1 echivalent al unei aniline substituite sau polisubstituite sau 2-aminopiridină și aproximativ 1 echivalent de 5-bromo-2-cloropirimidină pot fi încălzite împreună la o temperatură adecvată într-un solvent polar organic adecvat, *de exemplu*, NMP, sub condiții de microunde, pentru a da compusul 2-(substituit sau polisubstituit)anilino-5-bromopirimidină (V; $D=CR^2$, în care R^2 este selectat dintre H, F, sau OCF_3 ; $Q=NH$; $R^1, R^3, R^5=H, Cl, Br, F, CH$, alchil C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , CN, OCF_3 , OCF_2H) sau compusul 2-(substituit sau polisubstituit)aminopiridil-5-bromopirimidină (V; $D=N$; $Q=NH$, $R^1, R^3, R^5=H, Cl, Br, F, CH$, alchil C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , CN, OCF_3 , OCF_2H), respectiv.

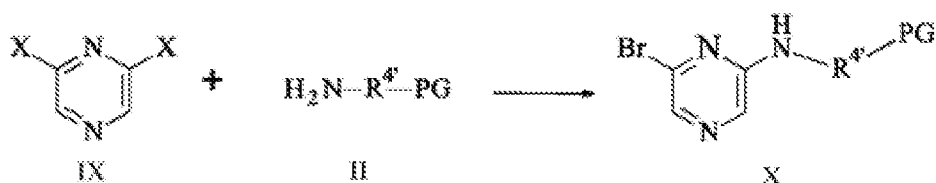
Conversia bromurii aril fie la acid boronic ($R^6=H$) sau ester boronat [$R^6=-C(CH_3)_2C(CH_3)_2$]- este bine apreciată în domeniu. Acidul boronic VI ($R^6=H$), poate fi preparat din compusul de tip V, de exemplu, într-un solvent polar organic adecvat sau amestec de solvent, de exemplu, THF/toluen, prin schimbul litiu-halogen utilizând *n*-BuLi, *sec*-BuLi, sau LDA, la temperatură scăzută, cu stingerea speciilor de arillitiu generate *in situ* cu un trialkilborat. Hidroliza ulterioară într-un solvent alcoolic adecvat poate da acidul boronic. Mai specific, aproximativ 1 echivalent al unui substituit adecvat de 2-fenoxi-5-bromopirimidină poate fi dizolvat în aproximativ un amestec 4:1 de toluen:THF și răcit la aproximativ -70°C. Aproximativ 1,2 - 1,6 echivalenți de triizopropilborat pot fi adăugați în picătură, cu adăugarea lentă ulterioară a aproximativ 1,3 - 1,6 echivalenți de *n*-BuLi la -70°C. Adăugarea de MeOH în exces, ulterioară încălzirii la RT, și adăugarea de apă cu ajustarea pH-ului pentru acidulare poate da acidul boronic 2-fenoxi-pirimidin-5-il substituit adecvat (VI; $D=CR^2$ cum s-a descris mai sus; $Q=O$; $R^1, R^3, R^5=H, Cl, Br, F, CH$, alchil C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , CN, OCF_3 , OCF_2H ; $R^6=H$). Suplimentar, esterul pinacol boronic poate fi preparat printr-o reacție de cuplare mediată de un metal de tranziție, cum este bine descris în domeniu. Mai specific, aproximativ 1 echivalent al unui fenoxi- sau anilino-5-bromopirimidină 2-mono- sau polisubstituite adecvate (V; $D=CR^2$ cum s-a descris mai sus; $Q=O$ sau N; $R^1, R^3, R^5=H, Cl, Br, F, CH$, alchil C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , CN, OCF_3 , OCF_2H), sau aminopiridil-5-bromopirimidină 2-mono- sau polisubstituită (V; $D=N$; $Q=NH$, $R^1, R^3, R^5=H, Cl, Br, F, CH$, alchil C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , CN, OCF_3 , OCF_2H), respectiv, pot fi tratate cu aproximativ 1,2 echivalenți de bis(pinacolato)diboron în prezența a aproximativ 0,1 - 0,2 echivalenți ai unui complex ligand de paladiu, de exemplu, tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau complex diclorură-DCM de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen-paladiu(II), și o bază ușoară, de exemplu, KOAc, NaOAc, sau K_2CO_3 , într-un solvent polar organic, de exemplu, Et_2O , THF, DMF, sau 1,4-dioxan, sub o atmosferă de argon sau de azot cu încălzire pentru a furniza fenoxi- sau anilino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina 2-mono- sau polisubstituită corespunzătoare (VI; $D=CR^2$ cum s-a descris mai sus; $Q=O$ sau NH; $R^1, R^3, R^5=H, Cl, Br, F, CH$, alchil C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , CN, OCF_3 , OCF_2H ; $R^6=-C(CH_3)_2C(CH_3)_2$) sau aminopiridil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina 2-mono- sau polisubstituită corespunzătoare (VI; $D=N$; $Q=NH$, $R^1, R^3, R^5=H, Cl, Br, F, CH$, alchil C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , CN, OCF_3 , OCF_2H), respectiv.

Schema 3



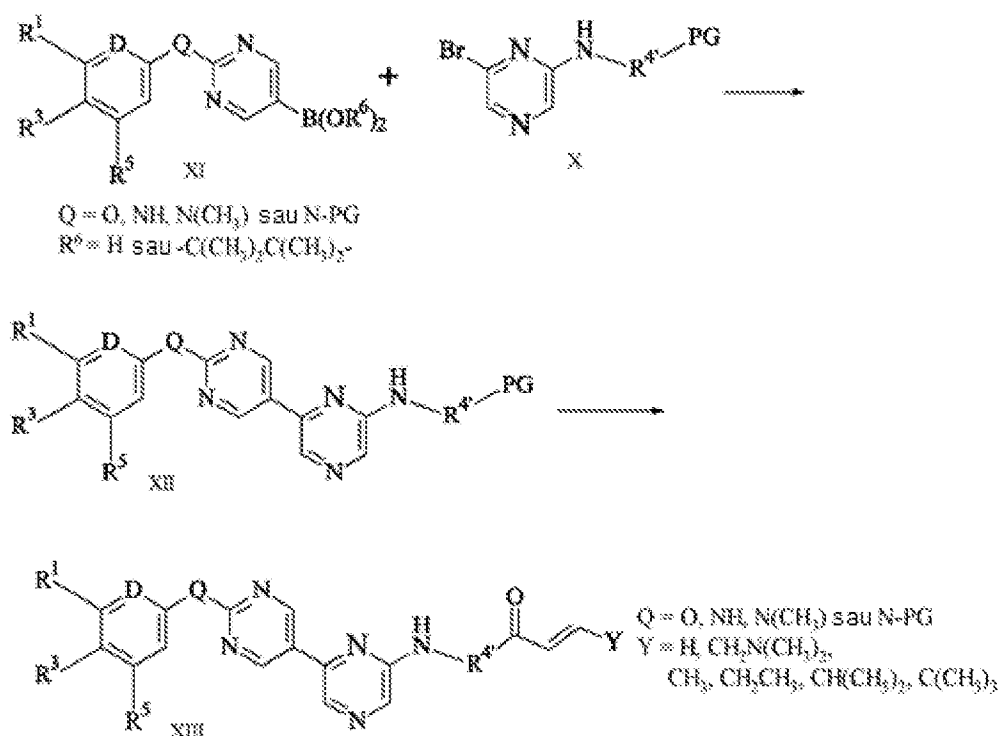
Schema 3 ilustrează prepararea compușilor de tip VIII (cu R^4 ales dintre grupările listate mai sus), care pot fi preparați printr-o cuplare încrucișată mediată de metalul de tranziție, descrisă de asemenea în domeniu, a 5-bromopiridinei III 3-substituie adecvate (cu PG cum s-a descris în Schema 1) și a acidului boronic sau esterului boronic pirimidin-2-il 2-substituit adecvat, pentru a obține intermediarul VII protejat amino (cu PG cum s-a descris în Schema 1; D, R^1 , R^3 , R^5 , și Q cum s-a descris în Schema 2), cu deprotejarea și acilarea ulterioare. Mai specific, aproximativ 1 echivalent de 5-bromopiridină (III) 3-substituit adecvat poate fi încălzit sub iradiere cu microunde cu aproximativ 1-1,2 echivalenți de acid boronic sau ester boronic adecvat (VI, $R=H$ sau $-C(CH_3)_2(CH_3)_2C-$) și aproximativ 0,05 - 0,1 echivalenți ai unui complex de ligand de paladiu, *de exemplu*, tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau complex diclorură-DCM de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen-paladiu(II), în prezența unui baze ușoare adecvate, *de exemplu*, KOAc, CsCO₃, CsF, sau NaHCO₃, și un amestec de apă și un solvent polar organic adecvat, *de exemplu*, THF sau 1,4-dioxan, pentru a obține compușii de tip VII (cu PG cum s-a descris în Schema 1 și D, R^1 , R^3 , R^5 , și Q cum s-a descris în Schema 2). Deprotejarea ulterioară a grupării de protecție poate fi realizată sub o matrice largă de condiții adecvate pentru respectiva grupare de protecție și este bine apreciată în domeniu. Mai specific, aproximativ 1 echivalent al unui compus de tip VII substituit adecvat, în care PG = BOC, poate fi tratat cu un exces al unui acid adecvat, *de exemplu*, HCl sau TFA, într-un solvent organic adecvat, *de exemplu*, DCM, EtOAc, sau THF, pentru a furniza amina deprotejată brută. Acilarea ulterioară *in situ* cu clorură de acrilol sau o clorură de acrilol substituită adecvat poate fi realizată în prezența unei baze organice non-nucleofilice adecvate, *de exemplu*, DIPEA sau TEA, într-un solvent organic adecvat, cum ar fi DCM sau THF, de la aproximativ RT până la -78°C, pentru a obține compuși de tipul VIII (cu D, R^1 , R^3 , R^5 , și Q cum s-a descris în Schema 2). Mai specific, aproximativ 1 echivalent al aminei deprotejate brute descrise anterior poate fi dizolvat în DCM în prezența DIPEA în exces, răcit la -78°C, și tratat în picătură cu aproximativ 1 - 1,1 echivalenți clorură de acilol dizolvată în DCM, pentru a obține compusul dorit de tipul VIII ($Q=O$ sau NH ; R^1 , R^3 , $R^5=H$, Cl, Br, F, CH, alchil C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, CN, OCF₃, OCF₂H; Y= H, CH₂N(CH₃)₂, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃).

Schema 4



Schema 4 ilustrează aminarea 2,3-dihalopirazinei (IX; X = Cl, Br, I). Cum este bine documentat în literatură, o varietate de condiții, similare cu cele descrise în Schema 1, pot fi utilizate pentru a efectua această cuplare, care implică în general deplasarea de tip S_NAr a 2-halogenului unei 2,6-dihalopirazine, sau un catalizator al metalului de tranziție și un complex ligand adecvat, cum ar fi cupru (cuplare Ullmann) cu prezența unei baze ușoare, sau paladiu (reacție de cuplare încrucișată Buchwald-Hartwig). Un radical amină suplimentar protejat adecvat (selectat dintre grupările protejate R_4' cum s-a descris în Schema 1) poate fi prezent în substratul amină implicat în deplasarea sau cuplarea încrucișată, în care gruparea de protecție (PG) poate fi îndepărtată și funcționalizată mai târziu în etapele ulterioare. Grupările de protecție includ, dar nu sunt limitate la, BOC, Bz, Bn, Me, tritil, sau acetyl. Mai specific, aproximativ 1 echivalent al unei diamine mono-protejate substituie (II) poate fi încălzit cu aproximativ 0,75 - 1 echivalent de 2,6-dibromopirazină în prezența a aproximativ 1,25 - 1,5 echivalenți ai unei amine non-nucleofilice, cum ar fi TEA, într-un solvent polar adecvat, cum ar fi DMF sau DMSO, cu încălzire la aproximativ 90°C timp de aproximativ 4-18 ore, pentru a obține produsul amină N-arilat protejat (X).

Schema 5



Schema 5 ilustrează prepararea compușilor de tip VIII, care pot fi preparați în condiții similare cu cele descrise în Schema 3, în special, printr-o cuplare încrucișată mediată de metalul de tranziție, descrisă de asemenea în domeniu, a 5-halopirazinei X 2-substituie adecvate (cu PG cum s-a descris în Schema 4) și a acidului boronic sau a esterului boronic XI pirimidin-2-il 5-substituie adecvate (cu D, R¹, R³, R⁵, și Q cum s-a descris în Schema 2), pentru a obține intermediarul XII protejat amino (cu PG cum s-a descris în Schema 1; D, R¹, R³, R⁵, și Q cum s-a descris în Schema 2). Deprotejarea și acilarea ulterioare cum s-a descris în Schema 3 pot fi efectuate pentru a obține compușii doriți de tipul XII. Mai specific, aproximativ 1 echivalent de 6-halopirazină (X) 2-substituie adecvată poate fi încălzit sub iradiere cu microunde cu aproximativ 1-1,2 echivalenți de acid boronic sau ester boronic XI adecvați și aproximativ 0,05-0,1 echivalenți ai unui complex ligand de paladiu, *de exemplu*, tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau complex diclorură-DCM de 1,1'-bis (difenilfosfino)ferocen-paladiu(II), în prezența unei baze ușoare adecvate, *de exemplu*, KOAc, CsCO₃, CsF, sau NaHCO₃, și a unui amestec de apă și a unui solvent polar

organic adecvat, *de exemplu*, THF sau 1,4-dioxan, pentru a obține compuși de tip XI (cu PG cum s-a descris în Schema 4, și D, R¹, R³, R⁵, și Q cum s-a descris în Schema 2). Deprotejarea ulterioară a grupării de protecție poate fi realizată sub o matrice largă de condiții adecvate pentru respectiva grupare de protecție și este bine apreciată în domeniu. Mai specific, aproximativ 1 echivalent al unui compus de tip XII substituit adecvat, în care PG = BOC, poate fi tratat cu un exces al unui acid adecvat, *de exemplu*, HCl sau TFA, într-un solvent organic adecvat, *de exemplu*, DCM, EtOAc, sau THF, pentru a furniza amina deprotejată brută. Acilarea ulterioară *in situ* cu clorură de acriloi sau cu o clorură de acriloi substituită adecvat poate fi realizată în prezența unei baze organice non-nucleofilice adecvate, *de exemplu*, DIPEA sau TEA, într-un solvent organic adecvat, cum ar fi DCM sau THF, de la aproximativ RT până la -78°C, pentru a obține compuși de tipul XIII (cu D, R¹, R³, R⁵, și Q cum s-a descris în Schema 2). Mai specific, aproximativ 1 echivalent din amina deprotejată brută descrisă anterior poate fi dizolvat în DCM în prezența excesului de DIPEA, răcit la -78°C, și tratat în picătură cu aproximativ 1 - 1,1 echivalenți de clorură de acriloi substituiți adecvat dizolvați în DCM, pentru a obține compusul dorit de tipul XIII (D=CR² sau N, în care R² este cum s-a descris în Schema 2; Q = O sau NH; R⁴ este selectat din grupul descris în Schema 1; R¹, R³, R⁵=H, Cl, Br, F, CH, alchil C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, CN, OCF₃, OCF₂H; Y=H, CH₂N(CH₃)₂, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃).

Preparări și Exemple

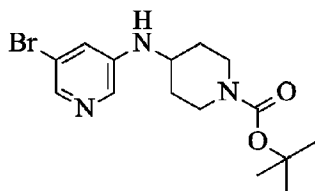
Următoarele Preparări și Exemple ilustrează suplimentar invenția și reprezintă sinteza tipică a compusului invenției. Reactivii și materiile prime sunt cu ușurință disponibile sau pot fi cu ușurință sintetizate de cineva având calificare obișnuită în domeniu. Trebuie să se înțeleagă că preparările și Exemplele sunt stabilite cu scop de ilustrare și nu de limitare, și că diferite modificări pot fi făcute de către cineva având calificare obișnuită în domeniu.

LC-ES/MS este efectuată pe un sistem de cromatografie de lichide AGILENT® HP1100. Măsurătorile de spectrometrie de masă prin electropulverizare (dobândite în mod pozitiv și/sau negativ) sunt efectuate pe un spectrometru de masă cvadripol cu detector selectiv de masă interfațat cu HP1100 HPLC. Condițiile LC-MS (pH scăzut): coloană: FENOMENEX® GEMINI® NX C18 2,1 × 50 mm 3,5 μm; gradient: 5-100% B în 3 min, apoi 100% B timp de 0,75 min, sau 5-95% B în 1,5 min, apoi 95% B timp de 0,25 min; temperatura coloanei: 50°C +/-10°C; debit: 1,2 mL/min; Solvent A: apă deionizată cu 0,1% HCOOH; Solvent B: ACN cu 0,1% acid formic; lungime de undă 214 nm. Condiții LC-MS alternative (pH ridicat): coloană: coloană XTERRA® MS C18 2,1×50 mm, 3,5 μm; gradient: 5% de solvent A timp de 0,25 min, gradient de la 5% până la 100% de solvent B în 3 min și 100% de solvent B timp de 0,5 min sau 10% până la 100% de solvent B în 3 min și la 100% de solvent B timp de 0,75 min sau 5-95% B în 1,5 min, apoi 95% B timp de 0,25 min; temperatura coloanei: 50°C +/-10°C; debit: 1,2 mL/min; Solvent A: 10 mM NH₄HCO₃ pH 9; Solvent B: ACN; lungime de undă: 214 nm.

Spectrele RMN sunt efectuate pe un spectrometru RMN Bruker AVIII HD 400 MHz sau pe un spectrometru RMN Varian VNMRs 300 sau 400 MHz, obținute ca soluții CDCl₃ sau DMSO-d₆ raportate în ppm, utilizând solvent rezidual [CDCl₃, 7,26 ppm; DMSO-d₆, 2,05 ppm] ca standard de referință. Când sunt raportate multiplicități ale vârfurilor, pot fi utilizate următoarele abrevieri: s (singlet), d (dublet), t (triplet), q (cvartet), m (multiplet), br s (singlet mare), dd (dublet de dublete), dt (dublet de tripleți). Constantele de cuplare (J), când sunt raportate, sunt raportate în hertz (Hz).

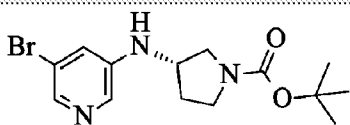
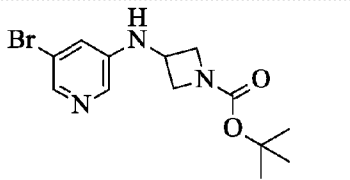
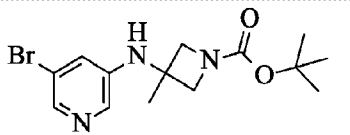
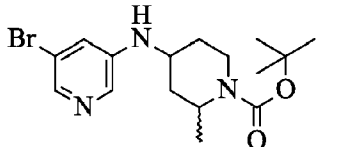
Preparare 1

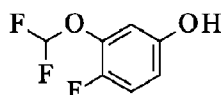
4-[(5-Bromo-3 -piridil)amino]]piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil



O fiolă de reacție de 20 mL uscată este încărcată cu 3-bromo-5-iodopiridină (2,0 g, 6,9 mmol), 4-aminopiperidin-1-carboxilat de *terț*-butil (1,8 g, 9,0 mmol), bromură de cupru(I) (0,2 g, 1,4 mmol), 1,1'-bi-2-naftol (0,4 g, 1,4 mmol), K₃PO₄ (2,9 g, 13,8 mmol), și DMF (6,5 g, 6,9 mL). Se barbotează azot uscat sub suprafață timp de 5 minute. Fiola este etanșată și încălzită la 85°C pentru un total de 3 ore și apoi răcită la RT. Amestecul este diluat cu EtOAc și amestecul filtrat pe pământ de diatomee și un strat de gel de siliciu. Filtratul este spălat cu soluție apoasă de NaCl saturată, uscat pe MgSO₄, și concentrat sub presiune redusă. Reziduul rezultat este purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu, utilizând un gradient de 40 până la 100% EtOAc în hexani, pentru a da compusul din titlu (1,6 g, randament 65%). ES/MS *m/z* (⁷⁹Br/⁸¹Br) 356,0/358,0 [M+H].

Următorii compuși sunt preparați în mod esențial prin metoda de la Prepararea 1, utilizând 3-bromo-5-iodopiridină și o amină substituită adecvat.

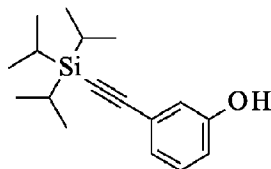
Prep.	Structură	Nume	MS ES/MS m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) [M+H]
2		(3S)-3-[(5-bromo-3-piridil)amino]pirolidin-1-carboxilat de terț-butil	342,0/344,0
3		3-[(5-bromo-3-piridil)amino]azetidin-1-carboxilat de terț-butil	328,0/330,0
4		3-[(5-bromo-3-piridil)amino]-3-metil-azetidin-1-carboxilat de terț-butil	342,0/344,0
5		4-((5-bromopiridin-3-il)amino)-2-metilpiperidină-1-carboxilat de terț-butil	370,1/372,1

Preparare 6**3-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenol**

5 Se adaugă 5-bromo-2-fluoro-1-difluorometoxibenzen (1,0 g, 4,1 mmol), bis(pinacolato)diboron (1,3 g, 5,0 mmol), complex diclorometan de diclorură de 1,1-bis(difenilfosfino)ferocen-paladiu(II) (0,3 g, 0,4 mmol), KOAc (0,8 g, 8,3 mmol), și anhidru 1,4-dioxan (8,3 mL) la un vas de presiune. Se barbotează argon prin soluție timp de câteva minute. Vasul este etanșat și este încălzit la 85°C peste noapte. După

10 răcirea la RT, amestecul de reacție este diluat cu EtOAc și filtrat prin pământ de diatomee. Filtratul este concentrat la un ulei închis brut sub presiune redusă și este dizolvat în acetonă (14 mL). Suspensia rezultată este răcită la 0°C și se adaugă o soluție de peroximonosulfat de potasiu (3,1 g, 5,0 mmol) în apă (13,8 mL) peste 10 min. După agitare timp de 2 ore, în timp ce se menține temperatura la 0°C, amestecul de reacție este diluat cu apă (40 mL), și amestecul este extras cu EtOAc (3 x 40 mL). Straturile rezultate

15 sunt separate, și straturile organice combinate sunt spălate cu soluție apoasă de NaCl saturată, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul rezultat este purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu, utilizând un gradient de 10-50% EtOAc în hexani, pentru a da compusul din titlu (0,77 g, randament cantitativ) ca ulei galben. ES/MS m/z 176,8 [M-H].

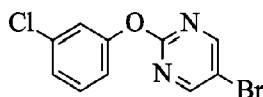
Preparare 7**3-(2-triizopropilsililetinil)fenol**

25 Gazul de argon este barbotat printr-o soluție de 3-iodofenol (2,0 g, 8,9 mmol) în THF anhidru (44 mL) și TEA (11 mL) timp de câteva minute. Se adaugă secvențial diclorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) (0,25 g, 0,36 mmol), iodură cuproasă (0,1 g, 0,5 mmol), și (triizopropilsilil)acetilen (2,4 mL, 11,0 mmol). Amestecul de reacție este agitat peste noapte la RT. Amestecul de reacție este diluat cu Et₂O și amestecul este filtrat prin pământ de diatomee. Filtratul este concentrat sub presiune redusă la un ulei de culoare închisă, care este purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu, utilizând 10% EtOAc în hexani, pentru a obține compusul din titlu (2,0 g, randament 98%). ES/MS m/z 273,2 [M-H].

30

Preparare 8

5-bromo-2-(3-clorofenoxi)pirimidină

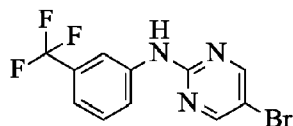


3-Clorofenol (6,0 g, 44,0 mmol), 5-bromo-2-cloropirimidină (8,1 g, 40,9 mmol) și K₂CO₃ (45,0 g, 105,0 mmol) sunt suspendate în DMF (30 mL). Amestecul rezultat este încălzit timp de 2 ore la 100°C. Suspensia este diluată cu apă și extrasă de câteva ori cu EtOAc. Straturile rezultate sunt separate, și extractele organice combinate sunt spălate cu soluție apoasă de NaCl saturată, uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate sub presiune redusă. Reziduul brut este purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu, utilizând 100% DCM ca eluent, pentru a obține compusul din titlu (11,0 g, randament 99%). ES/MS *m/z* (⁷⁹Br/⁸¹Br) 284,8/ 286,8 [M+H].

Următorii compuși sunt preparați în mod esențial prin metoda de la Prepararea 8, utilizând 5-bromo-2-cloropirimidină și un fenol substituit adecvat.

Prep.	Structură	Nume	ES/MS <i>m/z</i> (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) [M+H]
9		5-bromo-2-(3-cloro-2-fluorofenoxi)pirimidină	(³⁵ Cl ⁷⁹ Br/ ³⁷ Cl ⁷⁹ Br, ³⁵ Cl ⁸¹ Br/ ³⁷ Cl ⁸¹ Br) 302,8/304,8/306,8
10		3-(5-bromopirimidin-2-il)oxibenzonitril	275,8/277,8
11		5-bromo-2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidină	316,8/318,8
12		5-bromo-2-[3-(difluorometoxi)-4-fluorofenoxi]pirimidină	334,8/336,8
13		5-bromo-2-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]pirimidină	334,8/336,8
14		5-bromo-2-(3-fluorofenoxi)pirimidină	268,8/270,8
15		2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)oxifenil]etinin-triizopropil-silan	431,0/433,0
16		5-bromo-2-[3-(trifluorometil)fenoxi]pirimidină	318,8/320,8
17		5-bromo-2-fenoxi-pirimidină	250,8/252,8
18		5-bromo-2-(3,5-difluorofenoxi)pirimidină	286,8/288,8
19		5-bromo-2-(4-clorofenoxi)pirimidină	(³⁵ Cl ⁷⁹ Br/ ³⁷ Cl ⁷⁹ Br, ³⁵ Cl ⁸¹ Br/ ³⁷ Cl ⁸¹ Br) 284,8/286,8/288,8

Prep.	Structură	Nume	ES/MS m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) [M+H]
20		5-bromo-2-(3-metoxifenoxi) pirimidină	280,8/282,8

Preparare 21**5-bromo-N-[3-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-amină**

5

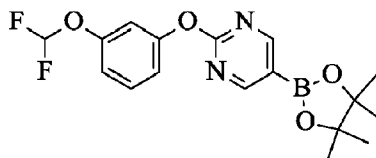
10

Se adaugă 3-aminobenzotrifluorură (2,5 g, 16,0 mmol), 5-bromo-2-cloropirimidină (3,1 g, 16,0 mmol) și NMP (8,0 g, 81 mmol) la o fiolă de 20 mL la microunde. Fiola etanșată este încălzită într-un cuptor cu microunde timp de 1 oră la 150°C. Amestecul de reacție este transferat la o pâlnie separatoare, diluat cu EtOAc (150 mL), și este spălat secvențial cu 1N NaOH (3 × 50 mL) și soluție apoasă de NaCl saturată. Straturile rezultate sunt separate. Faza organică este uscată pe Na₂SO₄, filtrată, și concentrată sub presiune redusă pentru a da un solid. Materialul brut este purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu, utilizând 30% EtOAc în hexani ca eluant, pentru a obține compusul din titlu (3,37 g, randament 67%) ca solid galben. ES/MS m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) m/z 317,9/ 319,9 [M+H].

15

Următorii compuși sunt preparați în mod esențial prin metoda de la Prepararea 21, utilizând 5-bromo-2-cloropirimidină și o anilină substituită adecvat.

Prep.	Structură	Nume	MS ES/MS m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) [M+H]
22		5-bromo-N-[3-(difluorometoxi)fenil] pirimidin-2-amină	315,8/317,8
23		5-bromo-N-(3-clorofenil) pirimidin-2-amină	($^{35}\text{Cl}^{79}\text{Br}/^{37}\text{Cl}^{79}\text{Br}$, ^{35}C $^{181}\text{Br}/^{37}\text{Cl}^{81}\text{Br}$) 283,8/285,8/287,8
24		5-bromo-N-(3-cloro-4-fluorofenil)pirimidin-2-amină	($^{35}\text{Cl}^{79}\text{Br}/^{37}\text{Cl}^{79}\text{Br}$, ^{35}C $^{181}\text{Br}/^{37}\text{Cl}^{81}\text{Br}$) 301,8/303,8/305,8
25		5-bromo-N-[2-(trifluorometoxi)fenil] pirimidin-2-amină	334,0/335,8
26		5-bromo-N-[3-(trifluorometoxi)fenil] pirimidin-2-amină	333,8/335,8

Preparare 27**2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirimidină**

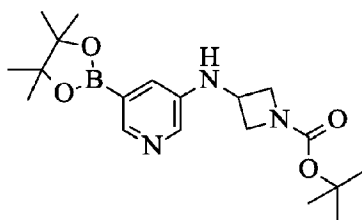
20

O fiolă de presiune este încărcată cu 5-bromo-2-[3-(difluorometoxi) fenoxi]pirimidină (3,1 g, 9,8 mmol), bis(pinacolato)diboron (3,0 g, 12 mmol), complex diclorură-DCM de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen-paladiu(II) (0,8 g, 1,0 mmol), KOAc (2,0 g, 20,0 mmol), și 1,4-dioxan anhidru

(20 mL). Se barbotează argon sub suprafață timp de câteva minute. Fiola de presiune este etanșată și încălzită la 85°C peste noapte. Amestecul de reacție răcit este diluat cu EtAOc și filtrat prin pământ de diatomee. Filtratul este spălat secvențial cu apă și soluție apoasă de NaCl saturată. Straturile sunt separate și extractul organic este uscat pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate sub presiune redusă pentru a obține compusul din titlu (5,4 g, randament 91%) ca solid închis la o puritate asumată de 60%. ES/MS *m/z* 365,0 [M+H].

Următorii compuși sunt preparați în mod esențial prin metoda de la Prepararea 27, utilizând bis(pinacolato)diboron și o 5-bromopirimidină 2-substituită adecvată.

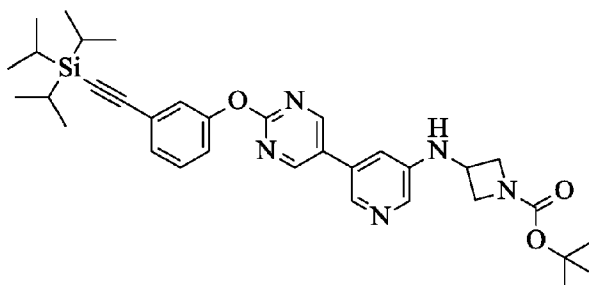
Prep.	Structură	Nume	ES/MS <i>m/z</i>
28		2-(3-clorofenoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidină	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 333,0/335,0 [M+H] ⁺
29		5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-[3-(trifluorometil)fenoxi]pirimidină	367,0 [M+H]
30		N-[3-(difluorometoxi)fenil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amină	282,0 [M+H-C ₆ H ₁₀]
31		N-(3-clorofenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amină	250,0 /252,0 [M+H - C ₆ H ₁₀]
32		N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amină	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 268,0/270,0 [M+H - C ₆ H ₁₀]
33		5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-N-[2-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-amină	300,0 [M+H-C ₆ H ₁₀]
34		5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-amină	300,0 [M+H-C ₆ H ₁₀]



O fiolă de presiune este încărcată cu 3-[(5-bromo-3-piridil)amino]azetidin-1-carboxilat de *terț*-butil (2,6 g, 7,9 mmol), bis(pinacolato)diboron (2,5 g, 9,5 mmol), complex diclorură-DCM de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen-paladiu(II) (0,7 g, 0,8 mmol), KOAc (1,6 g, 16,0 mmol), și 1,4-dioxan anhidru (16 mL). Se barbotează argon sub suprafață timp de câteva minute. Fiola de presiune este etanșată și încălzită la 85°C peste noapte. Amestecul de reacție este diluat cu EtOAc și filtrat prin pământ de diatomee. Filtratul este concentrat sub presiune redusă. Reziduu rezultat este dizolvat în EtOAc și apă; straturile sunt separate. Stratul organic este spălat cu soluție apoasă de NaCl saturată, uscat pe Na₂SO₄, filtrat, și concentrat pentru a obține compusul din titlu (3,1 g, randament 63%) ca spumă maro de puritate 60%. ES/MS *m/z* 294 (M+H - C₆H₁₀).

Preparare 36

3-[[5-[2-[3-(2-triizopropilsililetinil)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-carboxilat de *terț*-butil



O fiolă la microunde este încărcată cu 3-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridil]amino]azetidin-1-carboxilat de *terț*-butil (0,6 g, 0,9 mmol), 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)oxifenil]etinil-triizopropilsilan (0,45 g, 1,0 mmol), complex diclorură-DCM de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen-paladiu(II) (0,08 g, 0,09 mmol), Cs₂CO₃ (0,6 g, 1,9 mmol), 1,4-dioxan (3,1 mL) și apă (0,9 mL). Se barbotează argon prin amestec timp de 2 minute. Fiola este etanșată și încălzită la microunde timp de 15 minute la 120°C. Amestecul de reacție este diluat cu EtOAc, filtrat prin pământ de diatomee, și concentrat sub presiune redusă. Reziduu rezultat este purificat prin cromatografie rapidă pe coloană, utilizând un gradient de 5% MeOH în EtOAc, pentru a obține compusul din titlu (0,2 g, randament 36%) ca ulei. ES/MS *m/z* 600,4 [M+H].

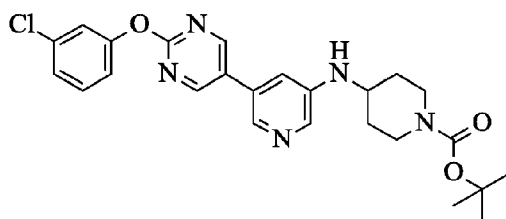
Următorii compuși sunt preparați în mod esențial prin metoda de la Prepararea 36, utilizând 3-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridil]amino]azetidin-1-carboxilat de *terț*-butil și 5-bromopirimidină substituită adecvat.

Prep.	Structură	Nume	MS [M+H]	<i>m/z</i>
37		3-[[5-[2-(3-cloro-2-fluoro-fenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino] azetidin-1-carboxilat de <i>terț</i> -butil	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 472,0/4 [M+H] ⁺	74,0
38		3-[[5-[2-(3-cianofenoxi)pirimidin -5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-carboxilat de <i>terț</i> -butil	445,2	

Prep.	Structură	Nume	MS [M+H]	m/z
39		3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)-4-fluorofenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-carboxilat de <i>terț</i> -butil	504,2	
40		3-[[5-[2-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-carboxilat de <i>terț</i> -butil	504,2	
41		3-[[5-[2-(3-fluorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-carboxilat de <i>terț</i> -butil	438,2	

Preparare 42

4-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil



5

O fiolă de 20 mL la microunde este încărcată cu 4-[(5-bromo-3-piridil)amino]piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil (0,5 g, 1,4 mmol), acid [2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]boronic (0,4 g, 1,5 mmol), 1,4-dioxan (4,6 mL), apă (1,4 mL), și Cs₂CO₃ (0,7 g, 2,1 mmol). Azotul anhidru este barbotat sub suprafață timp de 5 minute și se adaugă diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen-paladiu(II) (0,052 g, 0,069 mmol). Vasul este stropit cu azot suplimentar, etanșat, și încălzit într-un cuptor cu microunde la 130°C timp de 30 minute. Amestecul de reacție este diluat cu apă și extras cu EtOAc (3x10mL). Extractele organice combinate sunt spălate cu soluție apoasă de NaCl saturată, uscate pe MgSO₄, filtrate, și concentrate sub presiune redusă. Reziduul este purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de 20 până la 100% EtOAc în hexani, pentru a da compusul din titlu (0,44 g, randament 66%). ES/MS *m/z* (³⁵Cl/³⁷Cl) 482,2/484,2 [M+H].

10

15

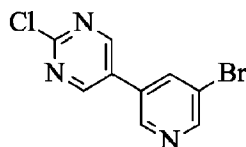
Următorii compuși sunt preparați în mod esențial prin metoda de la Prepararea 42, utilizând 3-bromopiridină substituită adecvat și acid boronic sau ester boronic pirimid-5-il substituiți adecvat.

Prep	Structură	Nume	ES/MS <i>m/z</i> [M+H]
43		3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-carboxilat de <i>terț</i> -butil	486,0
44		(3S)-3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirolidin-1-carboxilat de <i>terț</i> -butil	500,2
45		(3S)-3-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-iridil]amino]pirolidin-1-carboxilat de <i>terț</i> -butil	468,0/4 (³⁵ Cl/ ³⁷ Cl)

70,0

Prep	Structură	Nume	ES/MS m/z [M+H]
46		3-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-carboxilat de <i>terț</i> -butil	454,1/4 56,1 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$)
47		3-[[5-[2-[3-(trifluorometil)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-carboxilat de <i>terț</i> -butil	488,0
48		3-[[5-[2-(3-fluorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-carboxilat de <i>terț</i> -butil	438,2
49		3-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-3-metil-azetidin-1-carboxilat de <i>terț</i> -butil	468,2 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$)
50		(3S)-3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)anilino]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirolidin-1-carboxilat de <i>terț</i> -butil	499,2
51		(3S)-3-[[5-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirolidin-1-carboxilat de <i>terț</i> -butil	467,2/4 69,2 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$)
52		4-[[5-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]piperidin-1-carboxilat de <i>terț</i> -butil	481,2/4 83,2 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$)
53		4-[[5-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-2-metil-piperidin-1-carboxilat de <i>terț</i> -butil	495,2/4 97,2 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$)

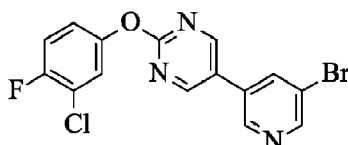
Preparare 54**5-(5-bromo-3-piridil)-2-cloro-pirimidină**



Un balon cu fund rotund este încărcat cu acid (2-cloropirimidin-5-il)boronic (2,9 g, 18,0 mmol), 3-bromo-5-iodo-piridină (5,0 g, 17,6 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), (700 mg, 0,96 mmol), K₂CO₃ (3,89 g, 27,9 mmol), 1,4-dioxan (150 mL), și apă (15 mL). Amestecul de reacție este încălzit la 60°C timp de 24 ore și răcit la RT. Suspensia este filtrată pe pământ de diatomee și filtratul este concentrat sub presiune redusă. Reziduul rezultat este suspendat în DCM, uscat pe Na₂SO₄, filtrat, și concentrat sub presiune redusă. Reziduul rezultat este purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu, utilizând DCM ca un eluent, pentru a obține compusul din titlu (2,4 g, randament 50%) ca solid gri. MS *m/z* (³⁵Cl⁷⁹Br/³⁷Cl⁷⁹Br, ³⁵Cl⁸¹Br/³⁷Cl⁸¹Br) 270,0/272,0/274,0 [M+H].

Preparare 55

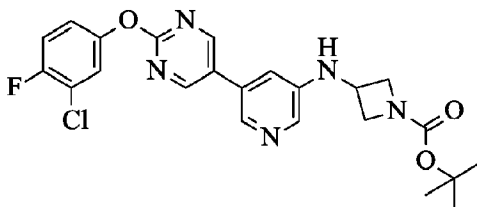
5-(5-bromo-3-piridil)-2-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)pirimidină



La o fiolă de 20 ml la microunde se adaugă 5-(5-bromo-3-piridil)-2-cloro-pirimidină (450 mg, 1,7 mmol), 3-cloro-4-fluoro-fenol (293 mg, 2,0 mmol), Cs₂CO₃ (1,1 g, 3,31 mmol) și DMF (6 mL). Se barbotează azot prin amestecul rezultat timp de câteva minute. Reacția este agitată la RT peste noapte. Amestecul este diluat cu EtOAc și filtrat pe un pat de pământ de diatomee. Filtratul este spălat secvențial cu NaHCO₃ apoasă saturată (1 x 30 mL), apă (1 x 30 mL), și soluție apoasă de NaCl saturată. Stratul organic este separat, uscat pe MgSO₄, filtrat, și concentrat la sec sub presiune redusă pentru a obține compusul din titlu (710 mg, randament 101%) cu o puritate asumată de 90% suficientă pentru utilizare fără purificare suplimentară. ES/MS *m/z* (³⁵Cl⁷⁹Br/³⁷Cl⁷⁹Br, ³⁵Cl⁸¹Br/³⁷Cl⁸¹Br) 380,0/382,0/384,0 [M+H].

Preparare 56

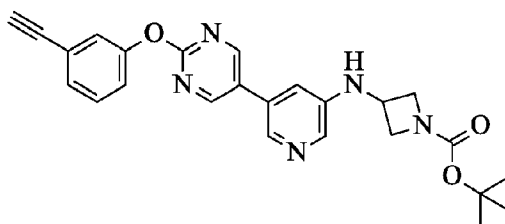
5-(5-bromo-3-piridil)-2-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)pirimidină



La o fiolă la microunde cu o bară de agitare se adaugă 5-(5-bromo-3-piridil)-2-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)pirimidină (710 mg, 1,68 mmol), metansulfonat de [(2-di-ciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triizopropil-1,1-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladiu(II) (5 mg, 0,005 mmol), și *terț*-butoxid de sodiu (194 mg, 2,0 mmol). Fiola este etanșată cu un sept, evacuată în vid, și reumplută cu azot de trei ori. Se adaugă 3-aminoazetidin-1-carboxilat de *terț*-butil (0,32 mL, 2,0 mmol) și 1,4-dioxan (17 mL). Fiola etanșată este încălzită într-un cuptor cu microunde la 120°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție este diluat cu DCM, filtrat prin pământ de diatomee, și filtratul este concentrat sub presiune redusă. Reziduul brut rezultat este purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu pentru a da compusul din titlu (360 mg, randament 45%). ES/MS *m/z* (³⁵Cl/¹⁷Cl) 472,0/474,0 [M+H].

Preparare 57

3-[[5-[2-(3-etinilfenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-carboxilat de *terț*-butil

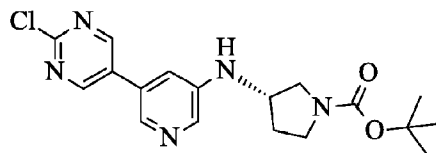


O soluție de 1M de fluorură de tetrabutilamoniu în THF (0,6 mL, 0,6 mmol) se adaugă la o soluție de 3-[[5-[2-(3-2-triizopropilsililetinil)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-carboxilat

de *terț*-butil (202 mg, 0,3 mmol) în THF anhidru (1,33 mL) la RT sub o atmosferă de argon. Amestecul de reacție este agitat la RT timp de 1 oră. Se adaugă apă și soluția rezultată este extrasă de trei ori cu EtAOc. Straturile sunt separate, și extractele organice combinate sunt spălate cu soluție apoasă de NaCl saturată, uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate sub presiune redusă pentru a obține compusul din titlu (172 mg, randament cantitativ), suficient pentru utilizare fără purificare suplimentară. MS *m/z* 444,2 [M+H].

Preparare 58

(3S)-3-[[5-(2-cloropirimidin-5-il)-3-piridil]amino]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



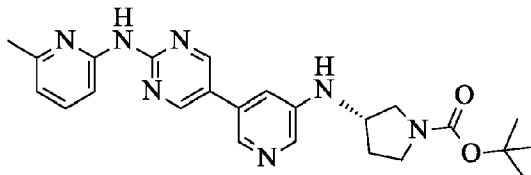
(3S)-3-[[5-(2-cloropirimidin-5-il)-3-piridil]amino]pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (5,0 g, 14,6 mmol), acidul 2-cloropirimidin-5-boronic (4,8 g, 29,2 mmol), CsF (8,9g, 58,4 mmol) și tetrafluoroboratul de tri-*terț*-butil fosfoniu (350 mg, 1,2 mmol) se adaugă la un lacon de presiune uscat de 250 mL. Se adaugă 1,4-dioxan (146 mL) și azotul gazos este barbotat prin soluție timp de 15 minute. Se adaugă tris(dibenzilidenacetone)dipaladiu(0) (552 mg, 0,6 mmol) și vasul etanșat încălzit este încălzit la 85°C timp de 5 ore. După răcirea la RT, reacția este diluată cu EtOAc și apă. Suspensia este filtrat pe pământ de diatomee și straturile rezultate în filtrat sunt separate. Faza apoasă este extrasă cu EtAOc (2 × 150 mL). Extractele organice combinate sunt spălate cu soluție apoasă de NaCl saturată (75 mL), uscate pe MgSO₄, filtrate, și concentrate sub presiune redusă. Reziduul rezultat este purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu, utilizând un gradient de 0 până la 10% MeOH în DCM. Produsul purificat este recristalizat din EtOH, și precipitatul este colectat prin filtrare. Produsul suplimentar este cristalizat din filtrat, izolat prin filtrare și spălat cu etanol rece. Produsele sunt combinate pentru a da compusul din titlu (4,4 g, randament 71%) cu puritate de 88%. ES/MS *m/z* (³⁵Cl/³⁷Cl) 376,0/378,0 [M+H].

Următorii compuși sunt preparați în mod esențial prin metoda de la Prepararea 58:

Prep.	Structură	Nume	ES/MS <i>m/z</i> (³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) [M+H]
59		4-[[5-(2-cloropirimidin-5-il)-3-piridil]amino]piperidin-1-carboxilat de <i>terț</i> -butil	390,0/ 392,0

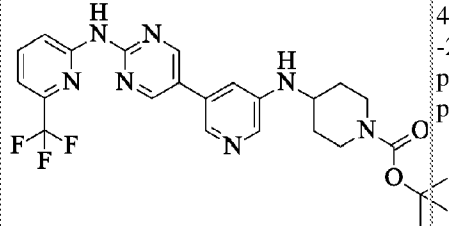
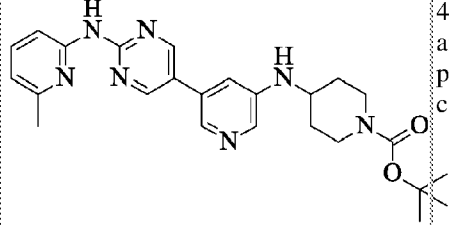
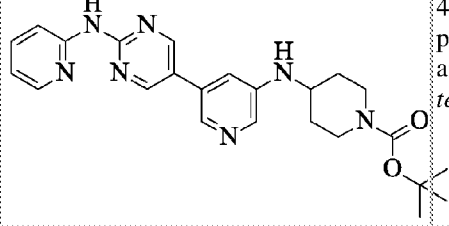
Preparare 60

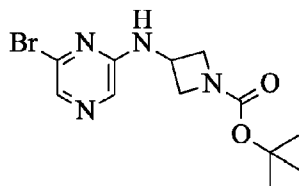
(3S)-3-[[5-[2-[(6-metil-2-piridil)amino]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



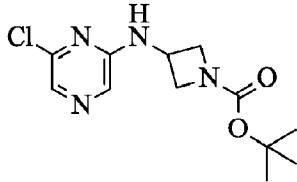
(3S)-3-[[5-(2-cloropirimidin-5-il)-3-piridil]amino]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (750 mg, 2,0 mmol), 2-amino-6-metilpiridină (264 mg, 2,4 mmol), K₂CO₃ (690 mg, 4,99 mmol, 0,295 mL), *terț*-butanol (10 mL), și metansulfonat de [(2-di-*terț*-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triizopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladiu(II) (90 mg, 0,1 mmol) sunt plasate într-o fiolă de 20 mL. Se barbotează azot uscat sub suprafață timp de 15 minute. Fiola etanșată este încălzită într-un cuptor cu microunde la 120°C timp de 45 minute. Soluția este diluat cu apă și extrasă cu EtAOc (3 × 15 mL). Extractele organice combinate sunt spălate cu soluție apoasă de NaCl saturată, uscate pe MgSO₄, filtrate, și concentrate sub presiune redusă. Reziduul rezultat este purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu, utilizând un gradient de 70 până la 100% EtOAc în hexani urmat de 5% MeOH în EtOAc, pentru a obține compusul din titlu (0,55 g, randament 62%). ES/MS *m/z* 448,2 [M+H].

Următorii compuși sunt preparați în mod esențial prin metoda de la Prepararea 60:

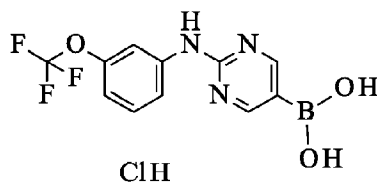
Prep.	Structură	Nume	ES/MS m/z [M+H]
61		4-[[5-[2-[[6-(trifluoromethyl)-2-pyridyl]amino]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]piperidin-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil	516,2
62		4-[[5-[2-[(6-metil-2-piridil)amino]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]piperidin-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil	462,2
63		4-[[5-[2-(2-piridilamino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]piperidin-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil	448,2

Preparare 64**3-[(6-bromopirazin-2-il)amino]azetidin-1-carboxilat de *tert*-butil**

- 5 O fiolă de 8 mL cu bară de agitare este încărcată cu 2,6-dibromopirazină (25,0 g, 110,0 mmol) și *tert*-butil-3-aminoazetidin-1-carboxilat (21,0 g, 120,0 mmol), dimetil sulfoxid (100 mL) și TEA (22,0 mL, 160,0 mmol). Vasul etanșat este încălzit la 90°C timp de 4 ore. Suspensia este răcită la RT, diluată cu NaHCO₃ saturată apoasă, și extrasă cu EtOAc (2 × 150 mL). Extractele combinate sunt spălate cu
- 10 NaHCO₃ saturată apoasă (2 × 50 mL) și soluție apoasă de NaCl saturată. Extractele organice sunt uscate pe MgSO₄, filtrate, și concentrate sub presiune redusă. Reziduul rezultat este dizolvat în DCM (~ 200 mL). Se adaugă hexani (~ 1 L) în picătură la soluția agitată peste ~ 1 oră. Suspensia este agitată timp de 1 oră și apoi răcită la 0°C. Precipitatul alb rezultat este izolat prin filtrare pentru a da compusul din titlu (25,0 g, randament 72%). ES/MS m/z (⁷⁹Br/⁸¹Br) 329,0/331,0 [M+H].
- 15 Următorii compuși sunt preparați în mod esențial prin metoda de la Prepararea 64, utilizând 2,6-dihalopirazină și amina substituită adecvat.

Prep.	Structură	Nume	MS ES/MS m/z (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br)
			[M+H]
65		3-[(6-cloropirazin-2-il)amino]azetidin-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl)285,0/287,0 [M+H]

Prep.	Structură	Nume	MS ES/MS m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$)
66		3-[(6-bromopirazin-2-il)amino]-3-metil-azetidin-1-carboxilat de <i>terț</i> -butil	$(^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br})343,0/34$ 5,0 [M+H]
67		3-[(6-bromopirazin-2-il)amino]-2-metil-azetidin-1-carboxilat de <i>terț</i> -butil	$(^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br})343,0/34$ 5,0 [M+H]
68		(3S)-3-[(6-bromopirazin-2-il)amino]pirolidin-1-carboxilat de <i>terț</i> -butil	$(^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br})365,0/36$ 6,80 [M+Na]
69		4-[(6-bromopirazin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilat de <i>terț</i> -butil	$(^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br})301,0/30$ 3 [M+H - tBu]

Preparare 70**Clorhidrat de acid [2-[3-(trifluorometoxi)anilino]pirimidin-5-il]boronic**

5

Un RBF de 100 mL este încărcat cu acid (2-cloropirimidin-5-il)boronic (5,0 g, 32 mmol), 3-(trifluorometoxi)anilină (6,7 g, 38 mmol), etanol (16 mL) și acid clorhidric (12 M în apă, 0,13 mL, 1,6 mmol). Amestecul este încălzit la 80°C timp de 30 minute. Flaconul este îndepărtat de căldură și se adaugă încet apă la soluția agitată. Soluția eterogenă devine omogenă și apoi se formează un precipitat spongios. Soluția este diluată cu 300 mL EtOH și 800 mL apă. Precipitatul este izolat prin filtrare și uscat sub presiune redusă pentru a obține compusul din titlu ca un solid alburiu. ES/MS m/z 300,0 [M+H].

10

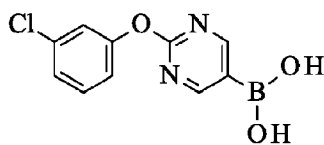
Următorii compuși sunt preparați în mod esențial prin metoda de la Prepararea 70 cu materii prime adecvate.

Prep.	Structură	Nume	ES/MS m/z [M+H]
71		acid [2-[3-(difluorometoxi)anilino]pirimidin-5-il]boronic	282,0
72		acid [2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]boronic	250,0/252,0

15

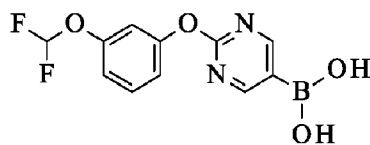
Preparare 73

Acid [2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]boronic



- 5 5-bromo-2-(3-clorofenoxi)pirimidina (2,0 g, 6,7 mmol) este cântărită într-un flacon de 50 mL cu o bară de agitare și este dizolvată în THF (5 mL) și toluen (20 mL). Se adaugă triizopropilborat (1,9 mL, 8,2 mmol) sub o atmosferă de azot. Soluția rezultată este agitată și răcită într-o baie uscată de gheață-acetonă ($> -70^{\circ}\text{C}$). O soluție 2,5 M de *n*-BuLi în hexani (3,5 mL, 8,8 mmol) se adaugă încet la amestec printr-o seringă peste 10 min. Soluția devine o culoare galben aprins. După 15 minute, amestecul este stins cu ~ 3 mL MeOH în timp ce este încă în baia de răcire. Baia de răcire este îndepărtată, se adaugă apă (10 mL), și pH-ul este ajustat între 5 și 6 utilizând 1 M HCl apos și 2 M K_3PO_4 apoasă. Solidul alb rezultat este colectat prin filtrare și spălat cu apă. Solidul este uscat la 5 mbar cu încălzire ușoară timp de ~ 1 oră pentru a obține compusul din titlu (1,09 g, randament 61%). ES/MS m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 251,0/253,0 [M+H].
- 15 Următorii compuși sunt preparați în mod esențial prin metoda de la Prepararea 73, utilizând o 5-bromo-2-arylloxipirimidină substituită adecvat.

Prep.	Structură	Nume	ES/MS m/z [M+H]
74		acid [2-(3-fluorofenoxi)pirimidin-5-il]boronic	235,0
75		acid [2-[3-(trifluorometil)fenoxi]pirimidin-5-il]boronic	285,0
76		acid [2-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]boronic	301,0
77		acid (2-fenoxipirimidin-5-il)boronic	217,0
78		acid [2-(3,5-difluorofenoxi)pirimidin-5-il]boronic	253,0
79		acid [2-(4-clorofenoxi)pirimidin-5-il]boronic	($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 251,0/253, 0
80		acid [2-(3-metoxifenoxi)pirimidin-5-il]boronic	247,0

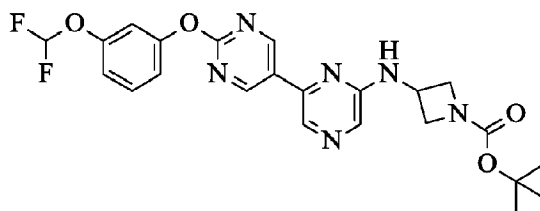
Preparare 81**Acid [2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]boronic**

5 Un balon cu fund rotund este încărcat cu 5-bromo-2-[3-(difluorometoxi)fenoxi] pirimidină (2,5 g, 7,9 mmol), KOAc (2,3, 24 mmol), XPhos Palladacycle Gen 2 (0,063 g, 0,079 mmol), B₂H₄O₄ (2,2 g, 24 mmol), EtOH (39 mL) și etilen glicol (1,3 mL). Amestecul este încălzit la 50°C timp de 30 min. Reacția este răcită la RT și solventul este îndepărtat sub presiune redusă. Se adaugă apă (30 mL) la reziduul rezultat și suspensia este extrasă cu MTBE (40 mL). Stratul organic este spălat cu 0,5 M NaOH

10 apoasă (30 mL), fazele sunt separate, și stratul apos de bază este acidulat la pH ~ 2 cu HCl apos și extras cu MTBE (40 mL). Extractele organice sunt uscate pe MgSO₄, filtrate, și concentrate sub presiune redusă pentru a obține compusul din titlu (1,2 g, randament 52%). ES/MS *m/z* 283,0 [M+H].

Preparare 82

15 **3-[[6-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-carboxilat de *terț*-butil**



20 O fiolă de presiune este încărcată cu acid [2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]boronic (5,0 g, 18,0 mmol), 3-[[6-(6-bromopirazin-2-il)amino]azetidin-1-carboxilat de *terț*-butil (5,8 g, 18,0 mmol), complex diclorometan de diclorură de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocenpaladiu(II)] (1,5 g, 1,8 mmol), Cs₂CO₃ (12 g, 35,0 mmol), 1,4-dioxan (59 mL) și apă (18 mL). S-a barbotat argon sub suprafață timp de 2 min. Flaconul etanșat este încălzit într-o baie cu ulei timp de 4 ore la 80°C. Amestecul de reacție este diluat cu EtOAc și filtrat pe pământ de diatomee. Filtratul este concentrat sub presiune redusă și reziduul rezultat este purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu, eluând cu EtOAc, pentru a obține

25 compusul din titlu (4,8 g, randament 55%). ES/MS *m/z* 509,0 [M+Na].

Următorii compuși sunt preparați în mod esențial prin metoda de la Prepararea 82, utilizând acidul boronic sau esterul boronic pirimidin-5-il 2-substituit adecvat și cloropirazina 6-substituită-2-bromo- sau 6-substituită-2- adecvată.

Prep.	Structură	Nume	ES/MS <i>m/z</i>
83		3-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-3-metil-azetidin-1-carboxilat de <i>terț</i> -butil	413,0/415,0 [M+H - C ₄ H ₈]
84		3-[[6-[2-(3,5-difluorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-carboxilat de <i>terț</i> -butil	479,0 [M+Na]
85		3-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-carboxilat de <i>terț</i> -butil	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 477,0/479,0 [M+Na]

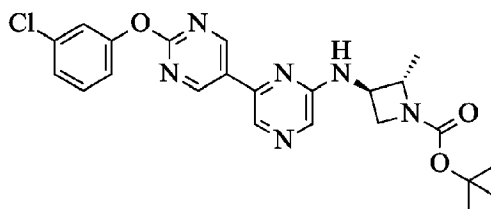
Prep.	Structură	Nume	ES/MS <i>m/z</i>
86		(3S)-3-[[6-[2-[3-(trifluoromethoxy)anilino]pyrimidin-5-yl]pirazin-2-yl]amino]pyrrolidin-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil	540 [M+Na]
87		(3S)-3-[[6-[2-(4-chlorophenyl)pyrimidin-5-yl]pirazin-2-yl]amino]pyrrolidin-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 468,2/470,2 [M+H]
88		3-[[6-[2-(3-chloro-4-fluoro-anilino)pyrimidin-5-yl]pirazin-2-yl]amino]azetidin-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 472,0/474,0 [M+H]
89		(3S)-3-[[6-[2-[2-(trifluoromethoxy)anilino]pyrimidin-5-yl]pirazin-2-yl]amino]pyrrolidin-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil	518,2 [M+H]
90		3-[[6-[2-[3-(trifluoromethoxy)anilino]pyrimidin-5-yl]pirazin-2-yl]amino]azetidin-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil	504,0 [M+H]
91		4-[[6-[2-[3-(difluoromethoxy)fenoxi]pyrimidin-5-yl]pirazin-2-yl]amino]piperidin-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil	515,2 [M+H]
92		(3S)-3-[[6-[2-[3-(difluoromethoxy)anilino]pyrimidin-5-yl]pirazin-2-yl]amino]pyrrolidin-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil	500,2 [M+H]
93		3-[[6-[2-(4-clorofenoxi)pyrimidin-5-yl]pirazin-2-yl]amino]azetidin-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 455,0/457,0 [M+H]
94		3-[[6-[2-(3-metoxifenoxi)pyrimidin-5-yl]pirazin-2-yl]amino]azetidin-1-carboxilat de <i>tert</i> -butil	473,0 [M+Na]

Prep.	Structură	Nume	ES/MS <i>m/z</i>
95		3-[[6-[2-(2-(trifluoromethoxy)anilino)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-carboxilat de terț-butil	504,0 [M+H]
96		4-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilat de terț-butil	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 482,0/484,0 [M+H]
97		4-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilat de terț-butil	505,0/507,0 [M+Na]

Preparare 98

(2S,3R)-3-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-2-metil-azetidin-1-carboxilat de terț-butil, Izomer 1

5

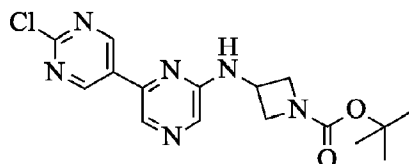


O fiolă la microunde este încărcată cu 3-[[6-(6-bromopirazin-2-il)amino]-2-metil-azetidin-1-carboxilat de terț-butil (0,29 g, 0,8 mmol), 2-(3-clorofenoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidină (0,5 g, 0,9 mmol), complex DCM [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II) (0,07 g, 0,08 mmol), CS₂CO₃ (0,5 g, 0,13 mL, 1,7 mmol), 1,4-dioxan (2,80 mL) și apă (0,8 mL). Se barbotează argon sub suprafață timp de 2 min. Fiola etanșată este încălzită într-un reactor cu microunde timp de 15 min la 120°C. Amestecul de reacție este diluat cu EtOAc și filtrat prin pământ de diatomee. Filtratul este concentrat sub presiune redusă, și reziduul rezultat este purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu, eluând cu 80% EtOAc în hexani, pentru a obține compusul din titlu (0,5 g) ca un amestec de stereoizomeri. Materialul este dizolvat în MeOH (5 mL) și este supus la HPLC chirală preparativă (CHIRALPAK® IA, 30 x 250 mm, utilizând 40/60 ACN/MeOH ca fază mobilă, debit 30 mL/min) prin injectarea a 1 mL porții de soluție și repetând până când tot materialul a fost supus la purificare chirală. Pentru fiecare rulare de purificare, primul vârf de eluare este colectat. Frațiunile dorite combinate sunt concentrate sub presiune redusă pentru a obține compusul din titlu (94,0 mg, randament 25%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,39 (s, 9H), 1,43 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 3,67 (dd, *J* = 8,3, 5,7 Hz, 1H), 4,28 - 4,04 (m, 3H), 7,27 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 0,8 Hz), 7,38 (ddd, *J* = 8,1, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,25 (s, 2H). ES/MS *m/z* 467,0 [M-H].

Preparare 99

3-[[6-(2-cloropirimidin-5-il)pirazin-2-il]amino]azetidin-1-carboxilat de terț-butil

25



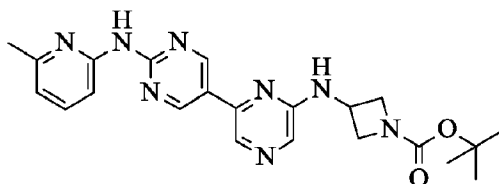
Se barbotează azot sub suprafață prin 2 M soluție de NaHCO₃ apoasă (50 mL) și 1,4-dioxan (126 mL) timp de 20 min într-un flacon cu fund rotund, și s-au adăugat 3-[[6-(6-bromopirazin-2-il)amino]azetidin-1-carboxilat de terț-butil (8,9 g, 27,2 mmol), acid (2-cloropirimidin-5-il)boronic (4,0 g, 25,3 mmol) și [1,1'-bis(di-*t*-butilfosfino)ferocen] dicloropaladiu(II) (0,5 g, 0,7 mmol) sub o atmosferă de azot. Flaconul este prevăzut cu un condensator de reflux și încălzit într-un bloc încălzit de aluminiu la

30

70°C peste noapte. Amestecul de reacție este diluat cu 800 mL EtOAc și încălzit la fierbere cu agitare timp de ~ 15 min. Amestecul este filtrat fierbinte pe un pat de pământ de diatomee. Filtratul este concentrat parțial sub presiune redusă la ~ 300 mL, și la suspensia agitată se adaugă hexani (~ 200 mL) în picătură. Precipitatul galben deschis rezultat este izolat prin filtrare și uscat sub presiune redusă pentru a obține compusul din titlu (5,6 g, randament 61%). ES/MS m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 385,0/387,0 [M+Na].

Preparare 100

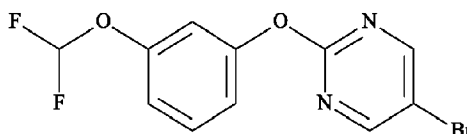
3-[[6-[2-[(6-metil-2-piridil)amino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-carboxilat de *terț*-butil



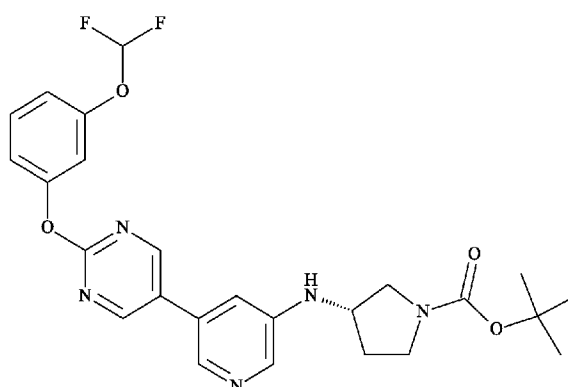
O fiolă uscată de 20 mL este încărcată cu 3-[[6-(2-cloropirimidin-5-il)pirazin-2-il]amino]azetidin-1-carboxilat de *terț*-butil (0,75 g, 2,1 mmol), 2-amino-6-metilpiridin (0,27 g, 2,5 mmol), K_2CO_3 (0,7 g, 5,2 mmol), *terț*-butanol (10,3 mL), și metansulfonat de [(2-di-*terț*-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triazopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladiu(II) (0,092 g, 0,1 mmol). Fiola este acoperită și se barbotează azot uscat sub suprafață timp de 15 min. Fiola este încălzită într-un reactor cu microunde timp de 45 min la 120°C. Amestecul de reacție este diluat cu apă și extras cu EtOAc (3 x 15 mL). Extractele organice combinate sunt spălate cu soluție apoasă de NaCl saturată, uscate pe MgSO_4 , filtrate, și concentrate sub presiune redusă. Reziduul rezultat este purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de 0 până la 20% MeOH în DCM, pentru a obține compusul din titlu (0,3 g, randament 37%). ES/MS m/z 435,2 [M+H].

Preparare 101

5-bromo-2-[3-(difluorometoxi)fenoxil]pirimidină



O suspensie de 5-bromo-2-cloro-pirimidină (12g, 63 mmol), 3-(difluorometoxi)fenol (9,7 g, 58 mmol), K_2CO_3 (24 g, 170 mmol) și DMF (120 mL) este încălzită la 80°C timp de 1 oră. Reacția este diluată cu EtOAc și filtrată. Filtratul este concentrat și reziduul rezultat este purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu utilizând 15% EtOAc în hexani ca eluent pentru a obține compusul din titlu (16,5 g, randament 90%) ca ulei clar. ES/MS m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 316,8/318,8 [M+H].

Preparare 102

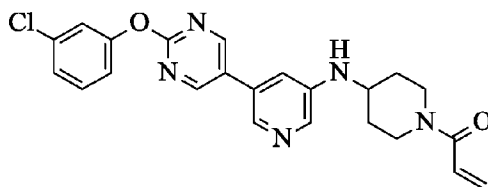
(3S)-3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxil]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil

Un balon cu fund rotund este încărcat cu 5-bromo-2-[3-(difluorometoxi)fenoxil] pirimidină (40 g, 113 mmol), bis(pinacolato)diboron (34,6 g, 126 mmol), K_2OAc (27,9 g, 283 mmol), THF (320 mL), (320 mL), și diclorură de 1,1'-bis(di-*terț*-butilfosfino)ferocen paladiu (2,26 g, 3,40 mmol). Amestecul este purjat cu azot și este apoi încălzit la 60°C. După 1 oră, se adaugă o soluție apoasă 2 M de K_2CO_3 (227 mL, 454 mmol), urmată de (3S)-3-[(5-bromo-3-piridil)amino]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (39,7 g, 113,5 mmol). După 1 oră, amestecul este răcit la RT și diluat cu EtOAc (200 mL). Stratul organic este izolat, uscat pe MgSO_4 , filtrat, și concentrat. Reziduul rezultat este purificat prin cromatografie rapidă pe

coloană cu gel de siliciu, utilizând un gradient de 50% până la 100% EtOAc în hexani. Fracțiunile impure sunt purificate suplimentar prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu, utilizând 10% ACN în EtOAc. Fracțiunile pure sunt combinate pentru a obține compusul din titlu (36 g, randament 63%) ca solid alb. ES/MS m/z 316,8/318,8 [M+H].

5 Exemplul 1

1-[4-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-onă



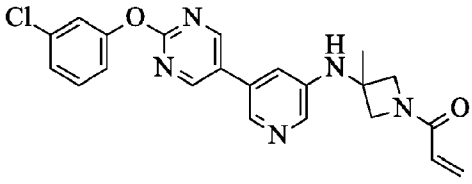
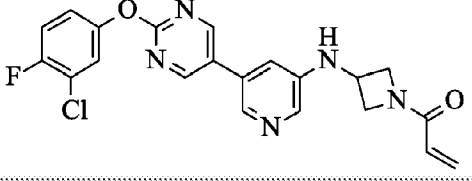
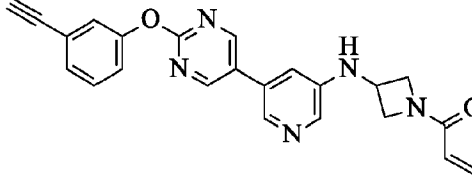
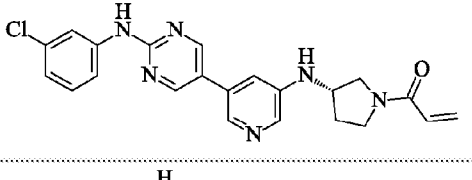
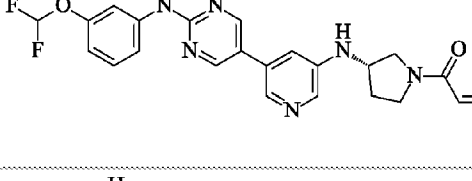
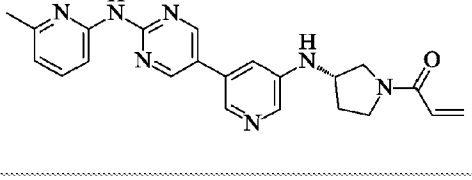
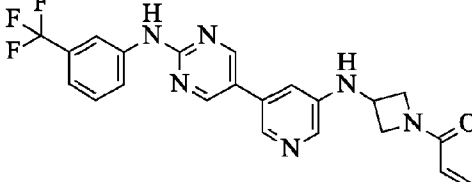
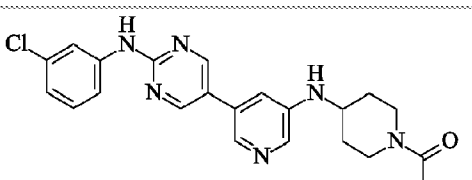
O soluție de 4-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil (400 mg, 0,9 mmol) în DCM (4,6 mL) sub o atmosferă de azot este răcită într-o baie cu gheață până la 0°C. Se adaugă TFA (3,5 mL, 46,0 mmol) în picătură printr-o pâlnie de adăugare. Suspensia rezultată este agitată timp de 90 min la 0°C, și soluția este concentrată sub presiune redusă. Reziduul rezultat este suspendat în DCM (18 mL), se adaugă N,N-diizopropilamină (0,95 mL, 5,5 mmol), și amestecul rezultat este răcit la -78°C sub o atmosferă de azot. Se adaugă în picătură clorură de acrilil (77 μL, 0,9 mmol) în 2 mL de DCM. Suspensia rezultată este agitată la -78°C timp de 15 minute. Amestecul de reacție este încălzit la RT, diluat cu NaHCO₃ apoasă saturată, și amestecul rezultat este extras cu DCM (3 × 20mL). Extractele organice combinate sunt spălate cu soluție apoasă de NaCl saturată, uscate pe MgSO₄, filtrate, și concentrate sub presiune redusă. Reziduul este purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu utilizând un gradient de 0 până la 20% metanol în diclorometan pentru a obține compusul din titlu (148 mg, randament 37%) MS m/z (³⁵Cl/³⁷Cl) 436,2/438,2 [M+H].

O preparare alternativă din exemplul 1 este după cum urmează. O suspensie de 4-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil (20,0 g, 41,5 mmol) este suspendată în 2-metiltetrahidrofuran (0,1 L) timp de câteva minute. Se adaugă o soluție de HCl apos (5M, 33 mL, 170 mmol). Solidele se dizolvă pentru a forma o soluție maro clară. După câteva minute, soluția este încălzită la 50°C și este agitată la acea temperatură timp de aproximativ 1 oră. Soluția este răcită la 25°C într-o baie de apă rece. Se adaugă secvențial apă (60 mL) și carbonat de potasiu apos (6,0 M, 55 mL, 330 mmol). După câteva minute, se adaugă clorură de 3-cloropropionil (6,0 mL, 63 mmol) la amestec cu agitare rapidă peste două minute. După 10 minute, se adaugă suplimentar, clorură de 3-cloropropionil (1,0 mL, 11 mmol). Amestecul este lăsat să se separe la un amestec bifazic. Suspensia este diluată în acetat de izopropil (0,2 L) și apă și partiționată. Stratul apos este reextras cu acetat de izopropil (0,1 L). Organicele combinate sunt spălate cu carbonat de potasiu apos (2M, 50 mL). Reziduul de gudron rezidual este dizolvat în MeOH și combinat cu stratul organic, care este apoi concentrat sub presiune redusă la 50°C până la aproximativ 0,2 L. La suspensia tulbure se adaugă secvențial trifluoroacetat de sodiu (7g, 50 mmol) și 1,8-diazabicyclo[5,4,0] undec-7-enă (16 mL 107 mmol). Reziduul de gudron se consumă încet și se observă o suspensie solidă fină. Amestecul este spălat cu apă (0,15 L). Stratul apos izolat care a conținut un ulei este reextras cu acetat de izopropil (0,1 L) și acetat de etil (0,1 L). Organicele combinate sunt spălate cu apă (0,1 L) și apoi de două ori cu K₂HPO₄ apoasă (2,0 M, 0,1 L). Soluția este concentrată sub presiune redusă la ~ 200 mL și turnată pe un tampon de siliciu spălat cu acetat de etil (4 x 6 cm). Filtratul inițial este eliminat și tamponul spălat utilizând 3 x 0,25 L porții de 20% etanol în diclorometan. Fracțiunile 2 și 3 sunt combinate. Eluenții sunt concentrați sub presiune redusă la ~ 45 g. Soluția galbenă clară este agitată la RT. Se adaugă un cristal de sămânță urmat de adăugarea de heptan (0,1 L) peste 1,15 ore. Amestecul este încălzit la 60°C timp de 1 oră, sursa de încălzire este îndepărtată și amestecul lăsat să se răcească peste noapte. Solidul alb este izolat prin filtrare în vid pentru a da compusul din titlu (10,5 g, 23,6 mmol, randament 57%).

Următorii compuși sunt preparați în mod esențial prin prima metodă din exemplul 1, utilizând carbat și clorură de acrilil substituie adecvat.

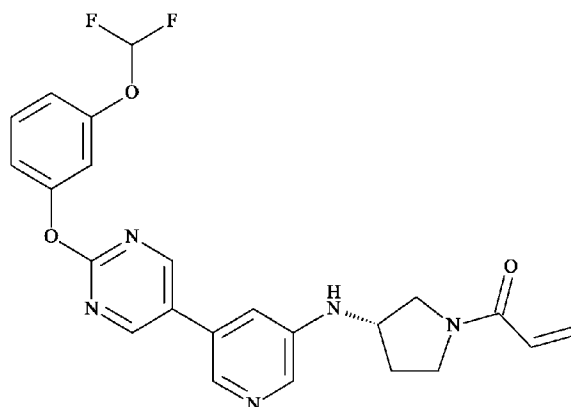
Exemplu	Structură	Nume	ESMS m/z [M+H]
2		1-[3-[[5-[2-(3-cloro-2-fluoro-fenoxi) pirimidin-5-il]-3-piridil] amino]azetidin-1-il] prop-2-en-1-onă	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 426,2/428,2

Exemplu	Structură	Nume	ESMS m/z [M+H]
3		3-[5-[5-[(1-prop-2-enoilazetidin-3-il) amino]-3-piridil] pirimidin-2-il] oxibenzonitril	345,0
4		1-[3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi) fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino] azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă	440,0
5		1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi) fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino] pirolidin-1-il]prop-2-en-1-onă	400,0
6		1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(clorofenoxi) pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirolidin-1-il]prop-2-en-1-onă	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 422,2/424,2
7		1-[3-[[5-[2-[3-(clorofenoxi) pirimidin-5-il]-3-piridil]amino] azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 408,0/410,0
8		1-[3-[[5-[2-[3-(trifluorometil) fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino] azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă	442,1
9		1-[3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenoxi] pirimidin-5-il]-3-piridil]amino] azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă	458,1
10		1-[3-[[5-[2-[3-(trifluorometoxi) fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino] azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă	458,0
11		1-[3-[[5-[2-[3-(fluorofenoxi) pirimidin-5-il]-3-piridil]amino] azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă	392,2

Exemplu	Structură	Nume	ESMS m/z [M+H]
12		1-[3-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-3-metil-azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă	$(^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl})$ 422,0/424,0
13		1-[3-[[5-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino] azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă	$(^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl})$ 426,0/428,0
14		1-[3-[[5-[2-(3-etinilfenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino] azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă	398,2
15		1-[3-[[5-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino] azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă	$(^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl})$ 421,2/423,2
16		(S)-1-(3-((5-(2-(3-(difluorometoxi)fenil)amino)pirimidin-5-il)piridin-3-il)amino)pirolidin-1-il)prop-2-en-1-onă	452,5
17		1-((3S)-3-((5-(2-(6-metilpiridin-2-il)amino)pirimidin-5-il)piridin-3-il)amino)pirolidin-1-il)prop-2-en-1-onă	401,5
18		1-[3-[[5-[2-(3-(trifluorometil)anilino]pirimidin-5-il)-3-piridil]amino] azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă	441,2
19		1-[4-[[5-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-onă	$(^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl})$ 435,0/437

Procedură alternativă pentru Exemplul 5

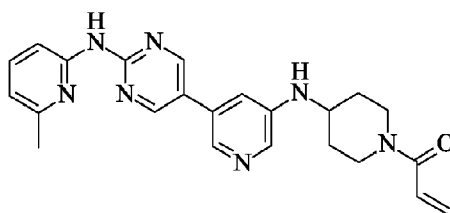
1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirolidin-1-il]prop-2-en-1-onă



Un balon cu fund rotund este încărcat cu (3S)-3-[[5-[2-[3-(difluoromethoxy)fenoxi] pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (36 g, 72 mmol), DCM(144 mL), și TFA (38,1 mL, 505 mmol), și amestecul rezultat este agitat la 40°C. După 4 ore, sursa de încălzire este îndepărtată și reacția este agitată la RT peste noapte. Amestecul este răcit la 0°C. Se adaugă secvențial o soluție de TEA (111 mL, 793 mmol) în EtOAc (288 mL), acid acrilic (5,92 mL, 86,5 mmol), și 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinan-2,4,6-trioxid (1,68 mol/L în EtOAc, 60,1 mL, 101 mmol). Sursa de răcire este îndepărtată și reacția este agitată la RT timp de 1 oră. Soluția este spălată cu NaHCO₃ apoasă saturată (300 mL). Stratul organic este separat, uscat pe MgSO₄, filtrat, și concentrat la sec. Reziduul este purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu, utilizând un gradient de 0 până la 10% EtOH în EtOAc, pentru a obține compusul din titlu (13,2 g, randament 39,2%) ca spumă albă. ES/MS *m/z* 453,8 [M+H].

Exemplul 20

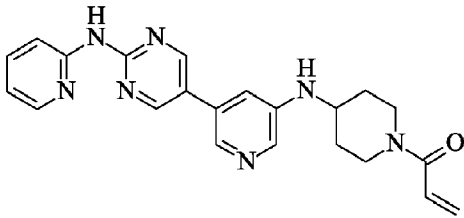
1-[4-[[5-[2-[(6-metil-2-piridil)amino]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-onă



O soluție de 4-[[5-[2-[(6-metil-2-piridil)amino]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino] piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil (0,39 g, 0,85 mmol) în diclorometan (4,2 mL) este răcită într-o baie cu gheață până la 0°C sub o atmosferă de azot. Se adaugă în picătură acid trifluoroacetic (3,2 mL, 42 mmol) printr-o pâlnie de adăugare. Suspensia este agitată timp de 90 de minute la 0°C. Soluția este concentrată *in vacuo*. Reziduul este suspendat în acetat de etil (4,2 mL) și răcit la 0°C sub o atmosferă de azot. Se adaugă acid acrilic (0,070 mL, 1,02 mmol) urmat de o soluție 1-propanfosfonic anhidridă în acetonitril (50 masă %, 0,71 mL, 1,2 mmol). După 15 minute, reacția este diluată cu apă și suspensia rezultată este agitată timp de 5 minute. Amestecul este extras cu acetat de etil (150 mL apoi 2 x 100 mL). Organicele combinate sunt spălate cu bicarbonat de sodiu apos saturat și clorură de sodiu apoasă saturată. Stratul organic este uscat pe MgSO₄, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul rezultat este purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu utilizând 10% metanol în diclorometan ca eluent pentru a da 1-[4-[[5-[2-[(6-metil-2-piridil)amino]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-onă (0,082 g, 0,197 mmol, randament 23%). MS *m/z* 416,2 [M+H].

Următorii compuși sunt preparați în mod esențial prin metoda din exemplul 20:

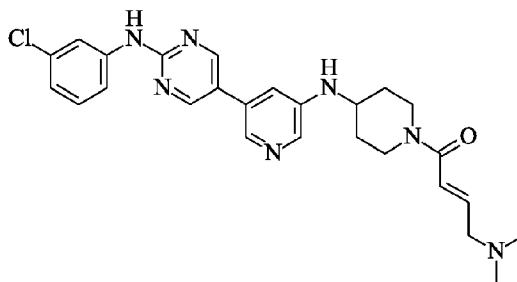
Exemplu	Structură	Nume	ESMS <i>m/z</i> [M+H]
21		1-[4-[[5-[2-[(6-(trifluorometil)-2-piridil)amino]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-onă	470,2

Exemplu	Structură	Nume	ESMS m/z [M+H]
22		1-[4-[[5-[2-(2-piridilamino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-onă	402,2

Exemplul 23

(E)-1-[4-[[5-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]-4-(dimetilamino)but-2-en-1-onă

5

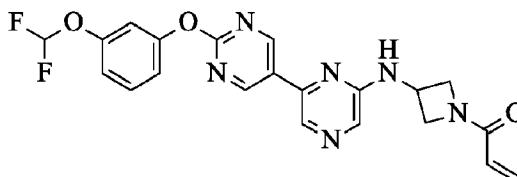


Un flacon de 50 mL cu fund rotund echipat cu pâlnie de adăugare este încărcat cu 4-[[5-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil (0,40 g, 0,83 mmol) și diclorometan (4,2 mL). Vasul este răcit într-o baie cu gheață până la 0°C sub o atmosferă de azot. Se adaugă acid trifluoroacetic (3,4 mL, 45 mmol) în picătură prin pâlnie de adăugare și soluția este apoi agitată timp de 15 minute. Suspensia este îndepărtat din baia de răcire și este concentrată sub presiune redusă. Reziduul este suspendat în 1 mL de N,N-dimetilformamidă și se adaugă la soluția formată prin adăugarea secvențială de acid clorhidric al acidului (2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoic (0,17 g, 1,0 mmol) și HATU (0,36 g, 0,98 mmol) în N,N-dimetilformamidă (4,2 mL). Se adauga apoi la amestecul de reacție N,N-diizopropiletilamină (1,45 mL, 8,30 mmol). Soluția este agitată la RT timp de 20 minute. Amestecul este diluat cu NaHCO₃ apoasă saturată și apoi extras cu acetat de etil (3 × 15 mL). Organicele combinate sunt spălate cu soluție apoasă de NaCl saturată, uscate pe MgSO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul este purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu utilizând un gradient de 5 până la 25% metanol în diclorometan pentru a da (E)-1-[4-[[5-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]-4-(dimetilamino)but-2-en-1-onă (0,25 g, 0,52 mmol, randament 62%). ES/MS m/z (¹⁵Cl/¹⁷Cl) 494,4/494,4 [M+H]

Exemplul 24

1-[3-[[6-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il] prop-2-en-1-onă

25



Se adaugă TFA (2,7 mL, 36,0 mmol) la o soluție de 3-[[6-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-carboxilat de *terț*-butil (0,4 g, 0,9 mmol) în DCM anhidru (2,6 mL) la RT. După agitare timp de 1 oră, reacția este concentrată sub presiune redusă la un ulei de culoare închisă. Reziduul este suspendat în DCM anhidru (18 mL) și TEA (0,9 mL, 6,3 mmol). Amestecul rezultat este agitat la RT și apoi plasat într-o baie de răcire la -78°C. Se adaugă în picătură clorură de acrilol (0,08 mL, 1,0 mmol). Amestecul de reacție este agitat la -78°C timp de 30 min. Se adauga apă (0,5 mL) la temperatură redusă și soluția este lăsată să se încălzească la aproximativ 0°C. Soluția este încărcată direct pe gel de siliciu pentru purificare prin cromatografie rapidă, eluând cu 7% MeOH în DCM, pentru a obține compusul din titlu (0,13 g, randament 32%) ES/MS m/z 441,0 [M+H].

35

Următorii compuși sunt preparați în mod esențial prin metoda din exemplul 24, utilizând carbat și clorură de acrilol substituți adecvat.

Exemplu	Structură	Nume	ES/MS m/z [M+H]
25		1-[3-[[6-[2-(3-fluorofenoxy)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă	393,0
26		1-[3-[[6-[2-[3-(trifluorometil)fenoxi]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă	443,0
27		1-[3-[[6-[2-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă	459,1
28		1-[3-[[6-(2-fenoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă	375,0
29		1-[3-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-3-metil-azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă	($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 423,2
30		1-[3-[[6-[2-(3,5-difluorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă	411,1
31		1-[3-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă	($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 409,1/411,1
32		1-[(2S,3R)-3-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-2-metil-azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă, Izomer 1	($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 423,1/425,1
33		1-[(3S)-3-[[6-[2-[3-(trifluorometoxi)anilino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]pirolidin-1-il]prop-2-en-1-onă	472,4

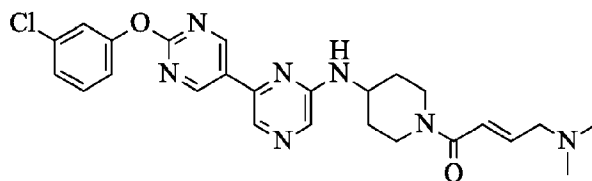
Exemplu	Structură	Nume	ES/MS m/z [M+H]
34		1-[(3S)-3-[[6-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]pirolidin-1-il]prop-2-en-1-onă	($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 422,2/424,2
35		1-[3-[[6-[2-(3-cloro-4-fluoro-anilino)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă	($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 426,0/428,0
36		1-[(3S)-3-[[6-[2-[2-(trifluorometoxi)anilino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]pirolidin-1-il]prop-2-en-1-onă	472,0
37		1-[3-[[6-[2-[3-(trifluorometoxi)anilino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă	458,2
38		1-[4-[[6-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-onă	469,2
39		1-[(3S)-3-[[6-[2-[3-(difluorometoxi)anilino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]pirolidin-1-il]prop-2-en-1-onă	454,2
40		1-[3-[[6-[2-[(6-metil-2-piridil)amino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă	389,2
41		1-[3-[[6-[2-(4-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă	($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 409,1/411,2

Exemplu	Structură	Nume	ES/MS m/z [M+H]
42		1-[3-[[6-[2-(3-metoxifenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă	405,0
43		1-[3-[[6-[2-[2-(trifluorometoxi)anilino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă	458,2
44		1-[4-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-onă	$(^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl})$ 437,2/439,2

Exemplul 45

(E)-1-[4-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-1-piperidil]-4-(dimetilamino)but-2-en-1-onă

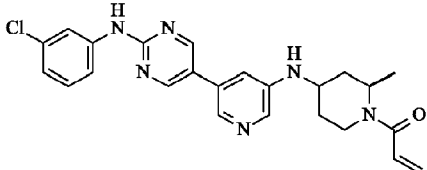
5



Un flacon de 50 mL cu fund rotund echipat cu pâlnie de adăugare este încărcat cu 4-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil (0,4 g, 0,9 mmol) și DCM (4,5 mL). Vasul este răcit într-o baie cu gheață până la 0°C sub o atmosferă de azot. Se adaugă în picătură TFA (3,4 mL, 44,5 mmol) printr-o pâlnie de adăugare și soluția este agitată timp de 15 min. Suspensia este îndepărtată din baia de răcire și concentrată sub presiune redusă. Reziduul rezultat este suspendat în 1 mL de DMF și se adaugă la o soluție formată prin adăugarea secvențială de acid (2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoic (0,1 g, 1,1 mmol) și HATU (0,4 g, 1,0 mmol) în DMF (4,45 mL). Se adaugă DIPEA (1,6 mL, 8,9 mmol) la amestecul de reacție și soluția este agitată la RT timp de 20 min. Amestecul este diluat cu NaHCO₃ apoasă saturată și extras cu EtOAc (3 x 15 mL). Extractele organice combinate sunt spălate cu soluție apoasă de NaCl saturată, uscate pe MgSO₄, filtrate, și concentrate sub presiune redusă. Reziduul rezultat este purificat prin cromatografie de lichide C18 cu fază inversă, eluând cu un gradient de 40/60 până la 70/30 ACN/10 mM NH₄HCO₃ în apă, pentru a obține compusul din titlu (0,4 g, randament 81%) după evaporarea solventului. ES/MS m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 494,2/496,2 [M+H].

Următorii compuși sunt preparați în mod esențial prin metoda din exemplul 45, utilizând carbamat substituit adecvat.

Exemplu	Structură	Nume	ES/MS m/z
46		(E)-1-[4-[[6-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-1-piperidil]-4-(dimetilamino)but-2-en-1-onă	$(^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl})$ 493,2/495,2

Exemplu	Structură	Nume	ES/MS <i>m/z</i>
47		1-[4-[[5-[2-(3-chloroanilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-2-metil-1-piperidil]prop-2-en-1-onă	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 449,2/451,2

Teste biologice**Teste BTK și EGFR in vitro:**

Testele biochimice BTK și EGFR utilizează teste de legare a kinazei LANTHASCREE® Eu de la Thermo Fisher Scientific, măsurând legarea kinazei cu un traser fluorurat. Tamponul de testare constă din 50 mM HEPES pH 7,5, 0,01% BRIJ™-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, și 1 mM DTT. Compușii testați sunt diluați și adăugați la placa de test cu un manipulator de lichide Labcyte ECHO® 555. Compușii sunt testați în curbe de răspuns la doză în 10 puncte (100 μM - 0,005 μM) cu o concentrație DMSO maximă de 1%. Testele sunt efectuate în 20 μL în proxiplăci albe cu 384 de godeuri cu volum redus. Pentru testul BTK, concentrația BTK marcată His de lungime completă în test este de 5 nM, anticorpul Eu-anti-His este 2 nM, și traserul de kinază 236 este 60 nM. Pentru testul EGFR, concentrația de EGFR marcată GST trunchiată (aminoacizii 668-1210) este de 5 nM, anticorpul Eu-anti-GST este 2 nM, și traserul de kinază 199 este 10 nM. Componentele testului (compus, enzimă/anticorp, traser) sunt asamblate și incubate timp de 30 min înainte de a fi citite pe un Perkin-Elmer En Vision cu excitație la 340 nM, emisie traser la 665 nM, și emisie anticorp la 615 nM. Raportul de semnal este convertit la inhibare procentuală utilizând următoarea ecuație: % Inhibare = 100 - [(Compus de testat - Minim mediu) / (Maxim mediu - Minim mediu) x 100]. IC₅₀ relativă este determinată prin ajustarea procentelor de inhibare la fiecare concentrație inhibitoare la următoarea ecuație utilizând rezultatele de generație următoare Rel-IC₅₀: Datele sunt analizate utilizând o ecuație logistică neliniară cu 4 parametri $y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$ unde, y = % inhibare specifică, A=partea inferioară a curbei, B=partea superioară a curbei, C= IC₅₀ relativă=concentrația care determină 50% inhibare pe baza intervalului datelor de la partea superioară la partea inferioară, D = panta Hill = panta curbei.

Test in vitro al sângelui integral uman CD69:

Testul HWB CD69 măsoară celulele B activate din sângele uman integral utilizând un citometru de flux. Compușii sunt diluați și adăugați pentru a testa plăcile cu un manipulator de lichide Labcyte ECHO® 555. Compușii sunt testați în curbe de răspuns la doză în 10 puncte (20 μM- 0,001 μM) în plăci cu 96 de godeuri cu fundul în formă de v cu o concentrație DMSO maximă de 0,2%. Sângele proaspăt de la voluntari individuali sănătoși este amestecat cu HEPES (0,5 ml HEPES adăugat pe 10 ml sânge) și 100 μl/godeu se adaugă la plăcile cu compuși. Plăcile sunt etanșate și incubate într-un incubator la 37°C timp de 3 ore. Se adaugă anti-uman-IgD-dextran la fiecare godeu pentru a da o concentrație finală de 100 ng/ml, se amestecă, și se pun înapoi în incubator. După 1 oră, celulele sunt spălate cu tampon FACS rece și transferate într-o placă cu godeuri adânci. Celulele sunt incubate cu anticorpi CD69-PE anti-uman (BIOLEGEND®, clona FN50) și CD19-APC anti-uman (BIOLEGEND®, clona HIB19) pe gheață timp de 20 min. Celulele sunt spălate și incubate în eBiosciences™ 1-etapă soluție Fix/Lyse (10X) la RT pentru a liza celulele roșii sanguine și fixa celelalte celule. Celulele albe sunt peletate și spălate în tampon FACS și apoi aduse într-un tampon de citire. Celulele suspendate sunt transferate în plăci cu fund rotund cu 96 de godeuri și citite pe un citometru de flux IntelliCyt iQue® Screener Plus. Din graficul SSC (canalul de dispersie laterală) vs FSC (canal de dispersie directă), sunt identificate limfocitele. Limfocitele sunt identificate cu intrarea pe markerul CD19 pozitiv pentru cuantificarea MFI (intensitate/celulă fluorescență medie) cu CD69 (un marker al activității limfocitelor B). Raportul de semnal este convertit la inhibare procentuală utilizând următoarea ecuație: % Inhibare = 100 - [(Compus de testat - Min mediu) / (Max mediu - Min mediu) x 100]. IC₅₀ relativă este determinată prin ajustarea inhibării procentuale la fiecare concentrație inhibitoare la următoarea ecuație utilizând rezultatele de generație următoare Rel-IC₅₀: Datele sunt analizate utilizând o ecuație logistică neliniară cu 4 parametri $y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$ unde y = % inhibare specifică, A=partea inferioară a curbei, B=partea superioară a curbei, C=IC₅₀ relativă=concentrația care determină 50% inhibare pe baza intervalului datelor de la partea superioară la partea inferioară, D = pantă Hill = panta curbei.

Următorul Tabel 1 și Tabelul 2 descriu datele IC₅₀ relative vs. BTK uman, EGFR uman, și sângele integral uman CD69.

Tabelul 1. Valorile IC₅₀ relative din Exemplele 1-23

[Valoare IC ₅₀ ± deviație standard (n=număr de ori testat)]			
Nr. Exemplu	IC ₅₀ rel hBTK (μM)	IC ₅₀ rel hEGFR (μM)	IC ₅₀ rel HWB CD69 (μM)
1	0,0253 ± 0,00542 (n=3)	0,470 ± 0,0936 (n=3)	0,393 ± 0,128 (n=12)
2	0,00689 ± 0,00262 (n=3)	0,121 ± 0,0664 (n=3)	0,141 ± 0,0413 (n=8)
3	0,0758 ± 0,000500 (n=2)	6,52 ± 4,60 (n=2)	0,595 ± 0,326 (n=6)
4	0,00998 ± 0,00430 (n=3)	0,872 ± 0,456 (n=3)	0,110 ± 0,0794 (n=8)
5	0,0555 ± 0,0244 (n=5)	28,5 ± 21,2 (n=5)	0,485 ± 0,234 (n=14)
6	0,0724 ± 0,00422 (n=2)	5,18 ± 0,441 (n=2)	0,671 ± 0,236 (n=6)
7	0,00973 ± 0,00201 (n=5)	0,129 ± 0,0553 (n=5)	0,180 ± 0,0460 (n=7)
8	0,0231 ± 0,0000341 (n=2)	0,724 ± 0,375 (n=2)	0,239 ± 0,0345 (n=4)
9	0,0606 ± 0,000351 (n=2)	3,76 ± 1,40 (n=2)	0,655 ± 0,295 (n=4)
10	0,0345 ± 0,00808 (n=2)	21,2 ± 3,82 (n=2)	0,263 ± 0,129 (n=6)
11	0,0181 ± 0,00305 (n=2)	0,644 ± 0,0618 (n=2)	0,242 ± 0,0912 (n=4)
12	0,00695 ± 0,000395 (n=2)	0,509 ± 0,246 (n=3)	0,200 ± 0,0524 (n=9)
13	0,0382 ± 0,0169 (n=2)	0,450 ± 0,0532 (n=2)	0,715 ± 0,0935 (n=4)
14	0,0178 ± 0,00377 (n=2)	0,242 ± 0,231 (n=2)	0,299 ± 0,143 (n=8)
15	0,00601 ± 0,000579 (n=2)	1,37 ± 1,21 (n=3)	0,219 ± 0,0860 (n=5)
16	0,00608 (n=1)	8,65 ± 2,37 (n=3)	0,118 ± 0,0560 (n=7)
17	0,0329 ± 0,000137 (n=2)	16,1 ± 8,31 (n=3)	0,242 ± 0,0643 (n=9)
18	<0,005 (n=1)	0,247 ± 0,0993 (n=2)	0,0710 ± 0,0128 (n=4)
19	<0,005 (n=1)	0,523 ± 0,112 (n=2)	0,148 ± 0,0331 (n=4)
20	0,0169 ± 0,00393 (n=2)	2,22 ± 0,649 (n=2)	0,208 ± 0,132 (n=4)
21	0,00884 ± 0,00121 (n=3)	>100 (n=1)	0,160 ± 0,0382 (n=8)
22	0,0310 ± 0,0124 (n=3)	3,39 ± 2,07 (n=3)	0,227 ± 0,0811 (n=8)
23	0,0241 ± 0,00428 (n=2)	26,5 ± 2,88 (n=2)	0,475 ± 0,166 (n=4)

Tabelul 2. Valorile IC₅₀ relative din Exemplele 24-47

[Valoare IC ₅₀ ± deviație standard (n=număr de ori testat)]			
Nr. Exemplu	IC ₅₀ rel hBTK(μM)	IC ₅₀ rel hEGFR (μM)	IC ₅₀ rel HWB CD69 (μM)
24	0,00853 ± 0,00324 (n=4)	1,05 ± 0,392 (n=4)	0,177 ± 0,0416 (n=10)
25	0,0193 ± 0,00328 (n=2)	1,58 ± 0,110 (n=2)	0,306 ± 0,0636 (n=4)
26	0,0302 ± 0,00432 (n=2)	4,03 ± 1,92 (n=2)	0,490 ± 0,255 (n=4)
27	0,0337 ± 0,0108 (n=3)	10,4 ± 11,5 (n=3)	0,664 ± 0,314 (n=4)
28	0,0429 ± 0,00509 (n=2)	1,47 ± 0,209 (n=2)	0,742 ± 0,323 (n=2)
29	0,0177 ± 0,00135 (n=3)	3,47 ± 0,911 (n=3)	0,584 ± 0,372 (n=10)
30	0,0432 ± 0,0119 (n=2)	1,08 ± 0,229 (n=2)	0,815 ± 0,110 (n=4)
31	0,00949 ± 0,00321 (n=4)	0,366 ± 0,0870 (n=4)	0,419 ± 0,118 (n=7)
32	0,00688 ± 0,00137 (n=2)	0,194 ± 0,0479 (n=2)	0,135 ± 0,0665 (n=4)
33	0,00944 ± 0,00226 (n=3)	22,2 ± 19,5 (n=3)	0,261 ± 0,145 (n=12)
34	0,0183 (n=1)	0,639 ± 0,256 (n=2)	0,130 ± 0,0447 (n=6)
35	<0,005 (n=1)	0,0373 ± 0,0261 (n=2)	0,107 ± 0,0454 (n=4)
36	0,00672 ± 0,00170 (n=2)	15,2 ± 0,654 (n=2)	0,161 ± 0,0710 (n=4)

[Valoare IC ₅₀ ± deviație standard (n=număr de ori testat)]			
Nr. Exemplu	IC ₅₀ rel hBTK(μM)	IC ₅₀ rel hEGFR (μM)	IC ₅₀ rel HWB CD69 (μM)
37	<0,005 (n=1)	0,306 ± 0,0338 (n=2)	0,136 ± 0,0668 (n=4)
38	0,00689 ± 0,000835 (n=2)	0,908 ± 0,546 (n=2)	0,0666 ± 0,0199 (n=4)
39	0,00560 (n=1)	1,46 ± 0,200 (n=2)	0,103 ± 0,0606 (n=4)
40	0,00558 ± 0,000182 (n=2)	0,0549 ± 0,0154 (n=2)	0,144 ± 0,0534 (n=4)
41	0,0968 ± 0,0156 (n=2)	2,11 ± 0,487 (n=2)	2,16 ± 0,420 (n=2)
42	0,0194 ± 0,00167 (n=2)	2,82 ± 0,492 (n=2)	0,226 ± 0,0530 (n=4)
43	<0,005 (n=1)	0,676 ± 0,0230 (n=2)	0,105 ± 0,0430 (n=4)
44	0,00611 (n=1)	0,207 ± 0,0319 (n=2)	0,126 ± 0,0297 (n=8)
45	0,0438 ± 0,00417 (n=2)	52,6 ± 28,8 (n=2)	0,466 ± 0,159 (n=6)
46	<0,005 (n=1)	6,04 ± 2,09 (n=2)	0,157 ± 0,0523 (n=8)
47	0,0067 (n=1)	6,1 (n=1)	0,355 ± 0,039 (n=2)

Datele IC₅₀ relative furnizate pentru Exemplele 1 - 47 din Tabelele 1 și 2 ilustrează legarea potentă la BTK uman, și comparativ legarea mult mai puțin potentă la EGFR uman. În plus, datele IC₅₀ furnizate pentru Exemplele 1 - 47 din Tabelele 1 și 2 pentru legare la BTK uman se corelează cu inhibarea farmacologică a activării celulelor B în sângele uman integral, după cum s-a măsurat prin reglarea CD69 pozitivă, ca răspuns la stimularea prin receptorul celulei B. Datele ilustrează inhibarea potentă și selectivă a semnalizării BTK prin Exemplele 1-47.

Biodisponibilitatea orală la șobolan:

Compusul de testat este administrat șobolanilor Sprague-Dawley intravenos (IV) la 1 mg/kg (utilizând vehicule de: 20% CAPTISOL® în 25 mM fosfat de sodiu tampon, pH2 *quantum satis*; sau 25% DMA, 15% EtOH, 10% propilen glicol, 25% 2-pirolidonă, și 25% apă purificată) și oral (PO) la 3 mg/kg (utilizând un vehicul de 1% hidroxietil celuloză, 0,25% polisorbat 80, 0,05% antispumant 1510-US, și apă purificată *quantum satis*). Probele de sânge seriale sunt colectate la 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, și 12 ore post doză pentru bolusul IV și la 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, și 12 ore post doză după administrarea orală. După tratament cu un coagulant EDTA, plasma este obținută prin centrifugare și depozitată la -70°C până la analiza prin LC-MS/MS. Concentrația articolului de test este determinată în plasmă și încărcată în sistemul Watson LIMS™ unde este utilizată analiza noncompartimentală pentru a calcula aria de sub curba (AUC) pentru ambele brațe IV și PO. Biodisponibilitate (%F) este calculată prin următoarea ecuație,

$$\%F = (AUC_{PO} \times Doz\ddot{a}_{IV}) / (AUC_{IV} \times Doz\ddot{a}_{PO}) \times 100.$$

Tabelul 3 indică biodisponibilitate orală la șobolan a inhibitorilor BTK selectați.

Tabelul 3. Biodisponibilitatea orală la șobolan (%F) la 3 mg/kg de inhibitori BTK selectați.

Nr. Exemplu	%F (șobolan)
1	74,0 %
5	36,6 %
19	79,2 %
24	41,0 %
27	38,4 %
31	54,1 %
33	44,6 %
44	36,8 %

Datele furnizate în Tabelul 3 pentru Exemplele 1, 5, 19, 24, 27, 31, 33 și 44, ilustrează biodisponibilitatea orală farmacologică avantajoasă a compuşilor invenției.

Test de artrită indusă de collagen in vivo la șobolan:

Modelul pe șobolan al artritei de tip II indusă de collagen (CIA) poate fi utilizat pentru a evalua efectul terapeutic al compușilor. Șobolanii Lewis femele (Charles River Charles River Laboratories, Inc.) cu o greutate corporală medie de 155-175 g sunt utilizați pentru studiu. Animalele sunt alimentate cu hrană standard pentru rozătoare și le-a fost furnizată apă *ad libitum*. Emulsia de imunizare este preparată cu 2 mg/ml collagen-II de bovină amestecat cu un volum egal de adjuvant Freund incomplet (IFA). Șobolanii sunt imunizați intradermal cu 0,4 ml emulsie de collagen în două situsuri fiecare pe regiunea lombară inferioară, mai sus baza de coadă în ziua 1, și din nou în ziua 8. Animalele sunt randomizate pe baza grosimii labei și greutății corporale în ziua 11 în grupuri de studiu, cu 8 șobolani în fiecare grup. Compușii sunt preparați în 1% HEC/0,25% P80/0,05% anti-spumant în apă purificată și dozat zilnic prin gavaj oral timp de 9 zile. Grosimea labei este cuantificată zilnic utilizând o măsurare cu șubler în zona gleznei drepte.

Inhibarea prin compușii invenției este evaluată utilizând testul post Dunnett pentru comparații multiple pentru grupurile de șobolani CIA tratați cu compusul Exemplu indicat, la doza indicată, în comparație cu grupurile de șobolani CIA tratați cu vehicul, și diferențele de $P < 0,05$ sunt considerate pentru a fi semnificative. Tratamentul cu Exemplele de inhibitor BTK 1, 5, 24, 27, 31 și 33 demonstrează o reducere dependentă de doză în severitatea artritei la șobolanii CIA. Suma medie a grosimii labei este scăzută în comparație cu șobolanii CIA tratați cu vehicul. Inhibarea procentuală medie a grosimii labei în timpul perioadei de tratament ilustrează îmbunătățirea dependentă de doză. Analizele histopatologice cantitative prezintă inflamația articulației gleznei, resorbție osoasă, și scorurile de deteriorare severă a cartilajului arată de asemenea reduceri dependente de doză în comparație cu șobolanii CIA tratați cu vehicul.

Tabelul 4 indică activitatea *in vivo* pentru inhibitorii BTK exemplificați în modelul de artrită indusă de collagen (SE = eroare standard).

Tabelul 4. Activitate *in vivo* pe modelul CIA pentru inhibitorii BTK.

Nr. Exemplu	Doză de test (mg/kg/d)	% inhibare AUC a grosimii labei vs control cu vehicul	% AUC a grosimii labei (mm) $\pm$ SE
Vehicul		0	78,2 $\pm$ 0,8
1	0,5	23	73,9 $\pm$ 2,5
1	1	47	69,6 $\pm$ 2,0
1	3	81	63,4 $\pm$ 1,3
Vehicul		0	78,21 $\pm$ 0,75
5	1	34	71,68 $\pm$ 2,24
5	3	58	67,18 $\pm$ 1,07
Vehicul		0	69,61 $\pm$ 1,78
24	1	28	65,04 $\pm$ 2,31
24	3	49	61,43 $\pm$ 4,47
24	10	63	59,24 $\pm$ 1,49
Vehicul		0	77,61 $\pm$ 0,88
27	1	24	73,30 $\pm$ 0,95
27	3	45	69,58 $\pm$ 1,26
Vehicul		0	76,42 $\pm$ 1,17
31	1	62	66,10 $\pm$ 1,83
31	3	81	63,70 $\pm$ 0,96
31	10	82	64,33 $\pm$ 1,00
Vehicul		0	78,21 $\pm$ 0,75
33	0,3	24	73,61 $\pm$ 2,09
33	1	52	68,32 $\pm$ 2,30
33	3	59	67,00 $\pm$ 1,52

Datele furnizate în Tabelul 4, pentru Exemplele 1, 5, 24, 27, 31 și 33, ilustrează eficacitatea farmacologică avantajoasă in vivo a compușilor invenției pentru inhibarea artritei induse de collagen în acest model in vivo.

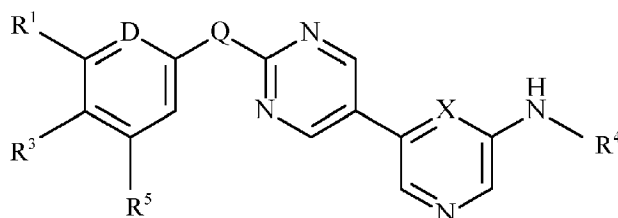
- 5 Compușii invenției, de exemplu Exemplul 1, prezintă o combinație avantajoasă de proprietăți farmacologice, cum ar fi potență, disponibilitate orală ridicată in vivo, eficacitate in vivo, și un profil de toxicitate favorabil în testarea preclinică. De exemplu Exemplul 1 demonstrează inhibarea potență a hBTK ($0,0253 \pm 0,00542 \text{ uM}$ ($n=3$)), și inhibare activării celulelor B în sângele uman integral ($0,393 \pm 0,128 \text{ uM}$ ($n=12$)), dar o inhibare mult mai puțin potență a hEGFR ($0,470 \pm 0,0936 \text{ uM}$ ($n=3$)), și demonstrează biodisponibilitatea orală favorabilă la șobolani (%F) de 74% la 3 mg/kg. În plus, Exemplul 10 1 este în general bine tolerat când se administrează in vivo la șobolani normali pe o perioadă de patru zile, și prezintă o avantajoasă lipsă de toxicitate în acest experiment in vivo. Astfel, Exemplul 1 demonstrează o combinație avantajoasă de proprietăți farmacologice favorabile care susțin posibila utilizare ca un agent terapeutic administrat oral pentru inhibarea activării celulelor B, și tratamentul bolilor autoimune și inflamatorii cum ar fi RA, MS, și SLE.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2017/059280
- ZOU YI ET AL: "Structure-based discovery of novel 4,5,6-trisubstituted pyrimidines as potent covalent Bruton's tyrosine kinase inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 26, no. 13, 7 May 2016 (2016-05-07), pages 3052-3059, XP029568924, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2016.05.014
- WO-A2-2012/170976
- WO-A2-2014/093230
- GB-A- 2 516 303
- US-A1- 2015 152 068

(57) Revendicări:

1. Un compus cu formula:



în care:

D este -CR²- sau N,

Q este O sau NH,

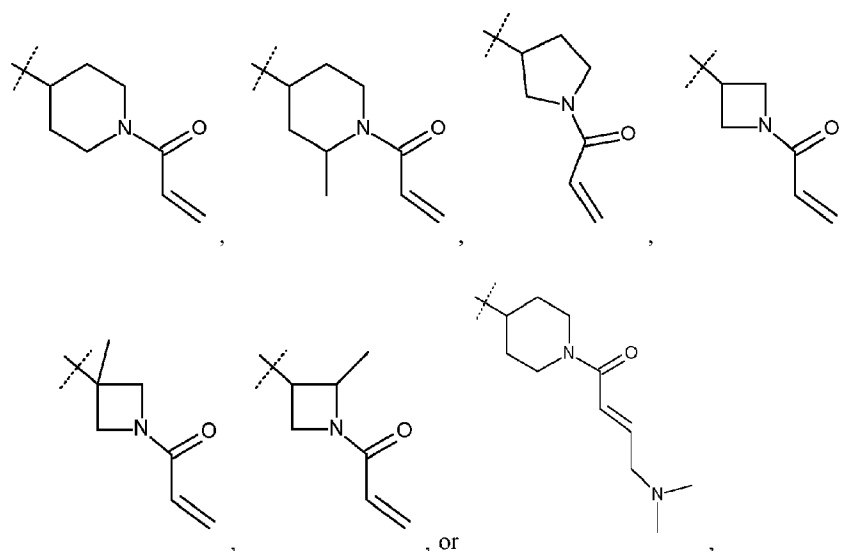
X este -CH- sau N,

R¹ este -H, -Cl, -F, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCHF₂, -OCH₃, -OCF₃, sau -C=CH,

R² este -H, -F sau -OCF₃,

R³ este -H, -Cl sau -F,

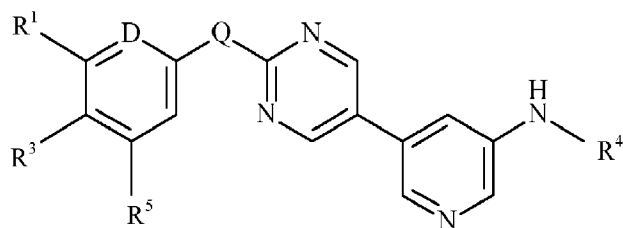
R⁴ este



R^5 este -H sau -F,
sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

2. Compusul în conformitate cu revendicarea 1, în care D este $-CR^2-$, R^1 este -Cl, R^3 este -H și R^5 este -H, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

3. Compusul în conformitate cu revendicarea 1 cu formula:



în care:

D este $-CR^2-$ sau N,

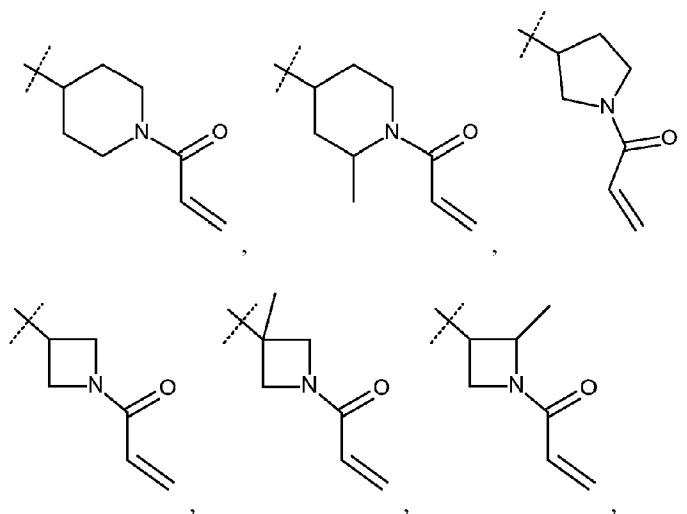
Q este O sau NH,

R^1 este -H, -Cl, -F, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, sau $-C=CH$,

R^2 este -H, -F sau $-OCF_3$,

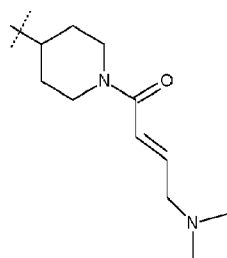
R^3 este -H, -Cl sau -F,

R^4 este



sau

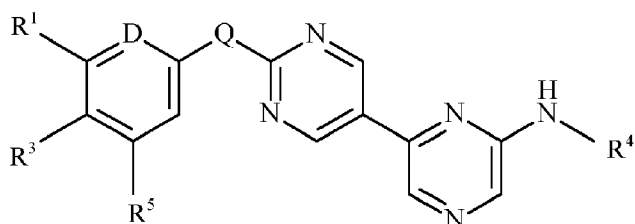
46



R^5 este -H sau -F,
sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

4. Compusul în conformitate cu revendicarea 3 în care D este $-CR^2-$, R^1 este -Cl, R^3 este -H și R^5 este -H, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

5. Compusul în conformitate cu revendicarea 1 cu formula:



în care:

D este $-CR^2-$ sau N,

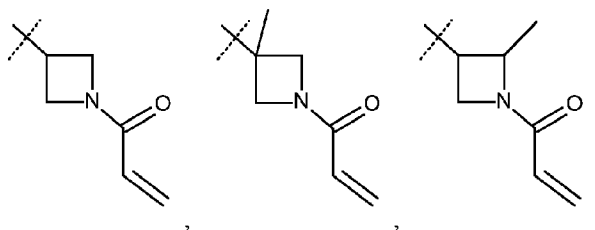
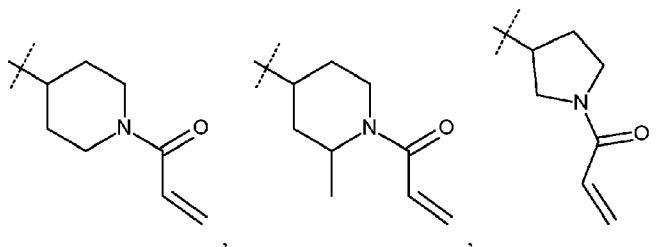
Q este O sau NH,

R^1 este -H, -Cl, -F, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCHF₂, -OCH₃, -OCF₃, sau -C=CH,

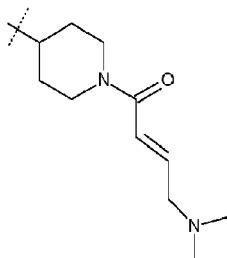
R^2 este -H, -F sau -OCF₃,

R^3 este -H, -Cl sau -F,

R^4 este



sau



R^5 este -H sau -F,
sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

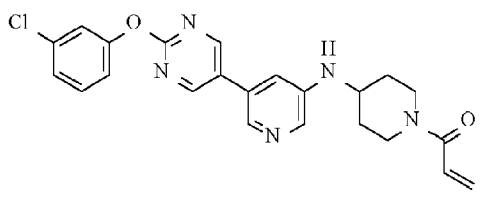
6. Compusul în conformitate cu revendicarea 5 în care D este -CR²-, R¹ este -Cl, R³ este -H și R⁵ este -H, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

7. Compusul în conformitate cu revendicarea 1 selectat din grupul constând din:

- 1-[3-[[5-[2-(3-cloro-2-fluoro-fenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
- 3-[5-[5-[(1-prop-2-enoilazetidin-3-il)amino]-3-piridil]pirimidin-2-il]oxibenzonitril;
- 1-[3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
- 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirolidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
- 1-[(3S)-3-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]pirolidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
- 1-[3-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
- 1-[3-[[5-[2-[3-(trifluorometil)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
- 1-[3-[[5-[2-[3-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
- 1-[3-[[5-[2-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
- 1-[3-[[5-[2-(3-fluorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
- 1-[3-[[5-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-3-metil-azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
- 1-[3-[[5-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
- 1-[3-[[5-[2-(3-etinilfenoxi)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
- 1-[3-[[5-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
- (S)-1-(3-((5-(2-((3-(difluorometoxi)fenil)amino)pirimidin-5-il)piridin-3-il)amino)pirolidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
- 1-{(3S)-3-[(5-{2-[(6-metilpiridin-2-il)amino]pirimidin-5-il}piridin-3-il)amino]pirolidin-1-il}prop-2-en-1-onă;
- 1-[3-[[5-[2-[3-(trifluorometil)anilino]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
- 1-[4-[[5-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-onă;
- 1-[4-[[5-[2-[(6-metil-2-piridil)amino]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-onă;
- 1-[4-[[5-[2-[[6-(trifluorometil)-2-piridil]amino]pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-onă;
- 1-[4-[[5-[2-(2-piridilamino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-onă;
- (E)-1-[4-[[5-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-1-piperidil]-4-(dimetilamino)but-2-en-1-onă;
- 1-[3-[[6-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
- 1-[3-[[6-[2-(3-fluorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
- 1-[3-[[6-[2-[3-(trifluorometil)fenoxi]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
- 1-[3-[[6-[2-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
- 1-[3-[[6-(2-fenoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
- 1-[3-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-3-metil-azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
- 1-[3-[[6-[2-(3,5-difluorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
- 1-[3-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
- 1-[(2S,3R)-3-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-2-metil-azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă, Izomer 1;
- 1-[(3S)-3-[[6-[2-[3-(trifluorometoxi)anilino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]pirolidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
- 1-[(3S)-3-[[6-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]pirolidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
- 1-[3-[[6-[2-(3-cloro-4-fluoro-anilino)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
- 1-[(3S)-3-[[6-[2-[2-(trifluorometoxi)anilino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]pirolidin-1-il]prop-2-en-1-onă;

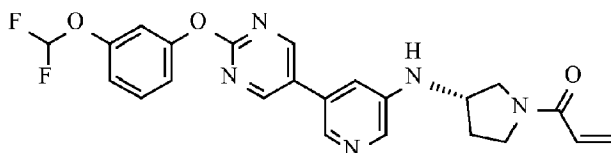
- 1-[3-[[6-[2-[3-(trifluorometoxi)anilino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
 1-[4-[[6-[2-[3-(difluorometoxi)fenoxi]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-onă;
 1-[(3S)-3-[[6-[2-[3-(difluorometoxi)anilino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]pirolidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
 1-[3-[[6-[2-[(6-metil-2-piridil)amino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
 1-[3-[[6-[2-(4-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
 1-[3-[[6-[2-(3-metoxifenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
 1-[3-[[6-[2-[2-(trifluorometoxi)anilino]pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]azetidin-1-il]prop-2-en-1-onă;
 1-[4-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-1-piperidil]prop-2-en-1-onă;
 (E)-1-[4-[[6-[2-(3-clorofenoxi)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-1-piperidil]-4-(dimetilamino)but-2-en-1-onă;
 (E)-1-[4-[[6-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]pirazin-2-il]amino]-1-piperidil]-4-(dimetilamino)but-2-en-1-onă; și
 1-[4-[[5-[2-(3-cloroanilino)pirimidin-5-il]-3-piridil]amino]-2-metil-1-piperidil]prop-2-en-1-onă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

8. Compusul în conformitate cu revendicarea 1 care este:



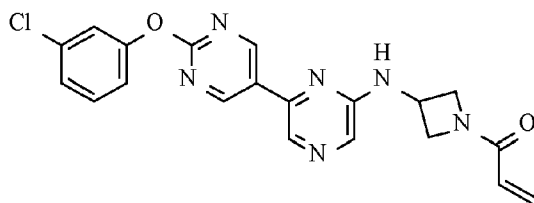
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

9. Compusul în conformitate cu revendicarea 1 care este:

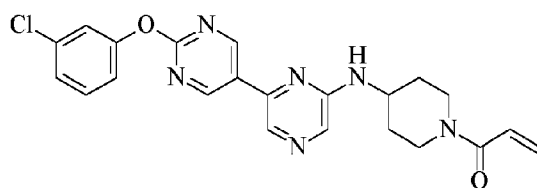


sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

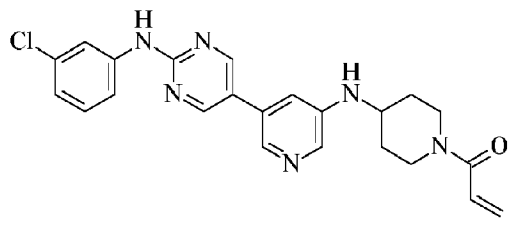
10. Compusul în conformitate cu revendicarea 1 care este:



11. Compusul în conformitate cu revendicarea 1 care este:

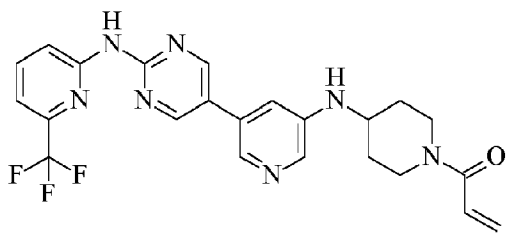


12. Compusul în conformitate cu revendicarea 1 care este:



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

13. Compusul în conformitate cu revendicarea 1 care este:



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

14. O compoziție farmaceutică cuprinzând un compus în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 13, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un purtător acceptabil farmaceutic, diluant sau excipient.

15. Un compus în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 13, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în terapie.

16. Un compus în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 13, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul artritei reumatoide.

17. Un compus în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 13, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul lupusului eritematos sistemic.

18. Un compus în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 13, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul sclerozei multiple.

19. Un compus în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 13, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul de Pemfigus.