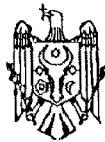




MD 4649 C1 2020.04.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4649** (13) **C1**
(51) Int.Cl: *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2016 0058 (22) Data depozit: 2014.11.20 (31) Nr.: 61/912074 (32) Data: 2013.12.05 (33) Țara: US (41) Data publicării cererii: 2016.11.30, BOPI nr. 11/2016	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2019.09.30, BOPI nr. 9/2019 (85) 2016.05.20 (86) PCT/IB2014/066202, 2014.11.20 (87) WO 2015/083028 A1, 2015.06.11
(71) Solicitant: PFIZER INC., US (72) Inventatori: BROWN Matthew Frank, US; CASIMIRO-GARCIA Agustin, US; CHE Ye, US; COE Jotham Wadsworth, US; FLANAGAN Mark Edward, US; GILBERT Adam Matthew, US; HAYWARD Matthew Merrill, US; LANGILLE Jonathan David, US; MONTGOMERY Justin Ian, US; TELLIEZ Jean-Baptiste, US; THORARENSEN Atli, US; UNWALLA Rayomand Jal, US; TRUJILLO John I., US (73) Titular: PFIZER INC., US (74) Mandatar autorizat: GLAZUNOV Nicolae	

(54) Pirol[2,3-d]pirimidinil, pirol[2,3-b]pirazinil și pirol[2,3-d]piridinil acrilamide

(57) Rezumat:

1

Prezenta invenție se referă la pirol[2,3-d]pirimidinil, pirol[2,3-b]pirazinil și pirol[2,3-d]piridinil acrilamide farmaceutic active și analogii acestora. Astfel de compuși sunt utili pentru inhibiția Kinazei Janus (JAK). De

2

asemenea, invenția se referă la compoziții, ce cuprind asemenea compuși, și la metode de tratament și prevenire a stărilor mediate de JAK.

Revendicări: 15

MD 4649 C1 2020.04.30

(54) Pyrrolo[2,3-d]pyrimidinyl, pyrrolo[2,3-b]pyrazinyl and pyrrolo[2,3-d]pyridinyl acrylamides

(57) Abstract:

¹
The present invention provides pharmaceutically active pyrrolo[2,3-d]pyrimidinyl, pyrrolo[2,3-b]pyrazinyl and pyrrolo[2,3-d]pyridinyl acrylamides and analogues thereof. Such compounds are useful for inhibiting Janus Kinase (JAK). This

²
invention is also directed to compositions comprising such compounds, and methods for treating and preventing conditions mediated by JAK.

Claims: 15

(54) Пирроло[2,3-d]пиримидинил, пирроло[2,3-b]пиразинил и пирроло[2,3-d]пиридинил акриламиды

(57) Реферат:

¹
Настоящее изобретение относится к фармацевтически активным пирроло[2,3-d]пиримидинил, пирроло[2,3-b]пиразинил и пирроло[2,3-d]пиридинил акриламидам и их аналогам. Такие соединения являются полезными для ингибирования Янус-

²
киназы (JAK). Изобретение также относится к композициям, содержащим такие соединения, и к способам лечения и предупреждения состояний, опосредованных JAK.

П. формулы: 15

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

PIROL[2,3-D]PYRIMIDINIL, PIROL[2,3-B]PIRAZINIL ȘI PIROL[2,3-D]PYRIDINIL
ACRILAMIDE

DOMENIUL INVENȚIEI

Prezenta invenție se referă la acrilamide heterociclice farmaceutic active, *inter alia*, pirolo[2,3-d]pirimidinil, pirolo[2,3-b]pirazinil și pirolo[2,3-d]piridinil acrilamide și analogi ai acestora. Asemenea compuși sunt utili pentru inhibiția Kinazelor Janus (JAK). Această invenție de asemenea este direcționată către compozițiile ce includ asemenea compuși, și metode pentru tratamentul și prevenirea stărilor mediate de JAK.

STADIUL ANTERIOR

Protein kinazele sunt familiile de enzime care catalizează fosforilarea resturilor specifice în proteine, în linii mari clasificate în tirozin și serin/treonin kinaze. Activitatea inadecvată a kinazei, care rezultă din mutație, supraexpresie, sau reglare inadecvată, dereglare sau dereglamentare, precum și supra- sau sub-producție a factorilor de creștere sau citokine au fost implicate în multe boli, incluzând dar fără a se limita la cancer, boli cardiovasculare, alergii, astm și alte boli respiratorii, boli autoimune, boli inflamatorii, boli osoase, tulburări metabolice, și tulburări neurodegenerative și neurologice precum Boala Alzheimer. Activitatea inadecvată a kinazelor declanșează o varietate de răspunsuri biologice celulare referitoare la creșterea celulară, diferențierea celulară, supraviețuirea, apoptoza, mitogeneza, controlul ciclului celular, și mobilitatea celulară implicate în bolile înrudite și menționate mai sus.

Deci, protein kinazele au apărut ca o clasă importantă de enzime ca ținte pentru intervenție terapeutică. În particular, familia JAK a protein tirozin kinazelor celulare (JAK1, JAK2, JAK3, și Tyk2) joacă un rol central în semnalizarea citokinică (Kisseleva, și al., *Gene*, 2002, 285, 1; Yamaoka, și al. *Genome Biology*, 2004, 5, 253)). Prin legarea la receptorii lor, citokinele activează JAK care apoi fosforilează receptorul citokinic, prin urmare creând poziții de andocare pentru moleculele de semnalizare, în special, membrii ai transductorului de semnalizare și activator al familiei de transcripție (STAT) care la final conduc la expresie genică. Numeroase citokine sunt cunoscute ca activatori ai familiei JAK. Aceste citokine includ familia IFN (IFN-alfa, IFN-beta, IFN-omega, Limitin, IFN-gama, IL-10, IL-19, IL-20, IL-22), familia gp130 (IL-6, IL-11, OSM, LIF, CNTF, NNT-1/BSF-3, G-CSF, CT-1, Leptin, IL-12, IL-23, IL-27 și IL-35), familia cu catena gama-obișnuită (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21,), și IL-13, TLSP, familia IL-3 (IL-3, IL-5, GM-CSF), familia cu o singură catenă (EPO, GH, PRL, TPO), receptor al tirozin kinazelor (EGF, PDGF, CSF-1, HGF), și receptori (AT1) cuplați cu proteina G.

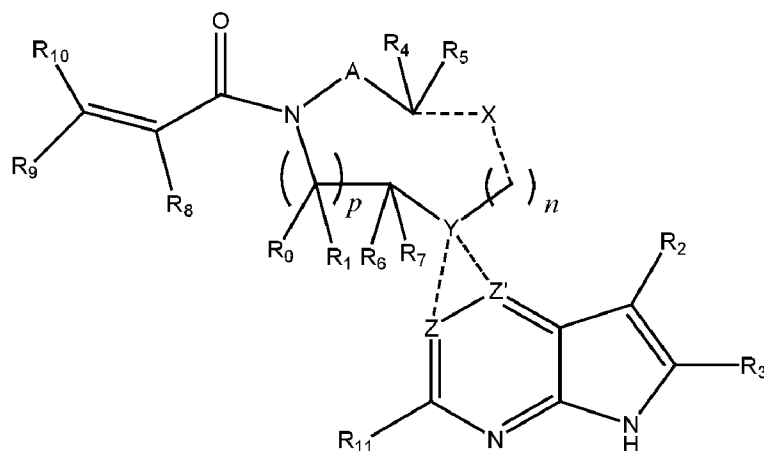
Rămâne o necesitate pentru compusii noi care eficient și selectiv inhibă enzima JAK specifică, și JAK3 în particular. JAK3 este un membru al familiei Janus a protein kinazelor compuse din JAK1, JAK2, JAK3 și TYK2, și este exprimat la diferite nivele în toate țesuturile. Mulți receptori citokinici semnalizează prin perechi de Kinaze JAK în următoarele combinații: JAK1/JAK2, JAK1/JAK3, JAK1/TYK2, JAK2/TYK2 sau JAK2/JAK2. Studiile asupra animalelor au arătat că JAK3 este implicată în dezvoltarea, funcționarea și homeostaza sistemului imunitar. Modulația activității imune prin inhibarea activității kinazei JAK3 poate fi utilă în tratamentul diferitelor tulburări imune (Murray, P.J. *J. Immunol.*, 178, 2623–2629 (2007); Kisseleva, T., și al., *Gene*, 285, 1–24 (2002); O'Shea, J. J., și al., *Cell*, 109, (suppl.) S121–S131 (2002)) prin evitarea eritroproteinei JAK2 dependente (EPO) și semnalizarea trombopoietinei (TPO) (Neubauer, H., și al., *Cell*, 93(3), 397-409 (1998); Parganas, E., și al., *Cell*, 93(3), 385-95 (1998)).

WO 99/65909 și WO 02/00661 descriu compusii pirolopirimidinici care sunt inhibitori ai kinazelor Janus, în special JAK3, și sunt utili în calitate de agenți imunosupresivi.

SUMARUL INVENȚIEI

Problema tehnică soluționată de prezenta invenție este să ofere compuși noi care efectiv și selectiv inhibă kinaza JAK3 și pot, prin urmare, fi folosiți pentru tratamentul și prevenirea bolilor mediate de JAK.

Prezenta invenție se referă la un compus având structura:



sau o sare farmaceutic acceptabilă sau solvat al acestuia, sau un enantiomer sau diastereomer al acestuia, și unde

R_2 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C_1-C_6 cu catena
 5 lineară sau ramificată, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține
 inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-
 C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată,
 (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau
 10 ramificată)heteroaril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, perfluoroalchil
 C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată,
 perfluoroalcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, amino, carboxi,
 aminocarbonil, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonilamino, (alchil C_1-C_6 cu
 catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, $-SOR_{12}$, $-SO_2R_{12}$, $-NR_{13}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{13}R_{14}$, și $-$
 15 $NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; unde alchilul, arilul și heteroarilul menționat este independent substituit
 opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi,
 metoxi, amino, ciano, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , aminocarbonil, (alchil C_1-C_6 cu catena
 lineară sau ramificată)aminocarbonil, și C_3-C_6 cicloalchil;

R_3 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C_1-C_6 cu catena
 lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, și ciano;

A este $-(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r-$, unde R_a , R_b , R_c și R_d sunt independent selectați din hidrogen,
 alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată,
 20 C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, alchilaril,
 (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau
 ramificată, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi,
 25 aminocarbonil, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena
 lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C_1-C_6
 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit
 opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi,
 metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și C_3-C_6 cicloalchil;

R_0 , R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 și R_{10} sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu
 catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6-C_{10} aril,
 heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1-C_6 cu
 catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, heteroaril,
 halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi,
 35 aminocarbonil, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena
 lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C_1-C_6
 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit
 opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi,
 metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și C_3-C_6 cicloalchil; unde, alternativ, R_0 sau R_1 ,
 40 și/sau R_6 sau R_7 , respectiv împreună cu fiecare din R_4 , R_5 , R_a , R_b , R_c sau R_d , pot forma independent
 o legătură sau a catena alchil C_1-C_6 lineară; și/sau, alternativ, R_4 sau R_5 , respectiv împreună cu
 fiecare din R_a , R_b , R_c sau R_d , pot forma independent o legătură sau a catena alchil C_1-C_6 lineară;
 și/sau, alternativ, R_8 și R_9 pot împreună forma un inel cu 3-6 membri ce conține opțional unul sau
 doi atomi de O sau N;

45 R_{11} este hidrogen sau deuteriu;

R_{12} , R_{13} , R_{14} și R_{15} sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6-C_{10} aril, alchilaril, și (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată;

Y este O sau N, unde când Y este O, n este 0;

- 5 una și doar una din legăturile punctate la Z și Z' constituie a legătură simplă, altele fiind absente, și fiecare Z este C când legătura punctată la Z este o legătură simplă, și Z' este N sau CR_{16} ; sau, Z este CR_{16} sau N când legătura punctată la Z' este o legătură simplă, și Z' este C; unde R_{16} este C_1-C_4 alchil, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena
- 10 lineară sau ramificată, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, sau (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, CF_3 , și C_3-C_6 cicloalchil;
- 15 X și legăturile punctate la acesta pot fi prezente sau absente, prin care, (a) dacă X este present, Y este N, și X este O sau $-(CR_eR_f)_s-$, unde R_e și R_f sunt independent hidrogen, deuteriu, halo, hidroxi, C_1-C_4 alcoxi, amino, CF_3 , alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau
- 20 ramificată)heteroaril, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, sau (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, și legăturile punctate menționate sunt prezente și sunt legături simple, prin care atunci când n este 0, și X este O, O menționat este legat la H, și legătura punctată menționată între X și $-(CH_2)_n-$ este absentă, și când X este $-(CR_eR_f)_s-$, și X este legat direct la Y; și (b) dacă X este absent, legăturile punctate menționate sunt absente
- 25 și n este 0, prin care atunci când Y este N, fiecare (i) atomul de N menționat este substituit prin H, (ii) Z este C, Z' este C sau N, legătura punctată la Z este o legătură simplă, legătura punctată la Z' fiind absentă, sau (iii) Z este C sau N, Z' este C, legătura punctată la Z' este o legătură simplă, legătura punctată la Z fiind absentă, unde Y menționat fiind un atom de N poate împreună cu R_2 și atomii interacționează între ei, formând un inel cu 6 membri substituit opțional prin alchil C_1-C_6 cu
- 30 catena lineară sau ramificată sau C_3-C_6 cicloalchil; și,

n , p , q , r și s sunt independent 0, 1 sau 2.

În alte aspecte, prezenta invenție de asemenea se referă la:

compozițiile farmaceutice care conțin un purtător farmaceutic acceptabil și un compus al acestei invenții;

- 35 metodele de tratament sau prevenire a tulburării sau stării selectate dintre artrita reumatoidă, miozita, vasculita, pemfigus, bullous pemfigoid, boala inflamatorie a intestinului inclusiv boala Crohn și colita ulcerativă, boala celiacă, proctita, gastroenterita eosinofilă, sau mastocitoza, boala Alzheimer, lupus, nefrita, lupus eritematos sistemic, psoriazis, dermatice eczemice, prurita sau alte stări de prurit, vitiligo, alopecie, tulburări tiroidiene autoimune, scleroza
- 40 multiplă, tulburare depresivă majoră, alergii, astm, Boala Sjogren, Sindrom Reiter, polimiozita-dermatomiozita, scleroza sistemică, poliarterită nodoasă, sindromul de ochi uscat, tiroidita Hashimoto, anemia hemolitică autoimună, gastrita atrofică autoimună a anemiei pernicioase, encefalomielite autoimună, orbita autoimună, boala Goodpasture, trombocitopenie autoimună, oftalmia simpatică, miastenia gravis, Boala Graves, ciroza biliară primară, hepatita agresivă
- 45 cronică, glomerulopatia membranoasă, rejecția organului transplantat, boala grefă contra gazdă, rejecția celulelor sau organului transplantat precum măduva osoasă, cartilaj, cornea, inimă, disc intervertebral, celule insulă, rinichi, limb, ficat, plămân, mușchi, mioblast, nerv, pancreas, piele, intestin subțire, sau trahee, sau xenotransplant, incluzând sindromul Cogan, spondilită anchilozantă, granulomatoza Wegener, alopecie autoimună, apariția diabetului juvenil sau de tip I, și complicații
- 50 de la diabet, sau tiroidita, tulburare obstructivă pulmonară cronică, boală respiratorie acută, cașexie, cancer, incluzând cancer al tractului gastrointestinal/alimentar, cancer de colon, cancer hepatic, cancer de piele, incluzând tumoarea de celule catarg și carcinom al celulelor scuamoase, cancer de sân și mamar, cancer ovarian, cancer de prostată, leucemie, leucemia cu celule T adulte activate de celule B similare, limfom cu celule B largi difuze, cancer de rinichi, cancer pulmonar,
- 55 cancer muscular, cancer osos, cancer biliar, cancer la creier, melanom, inclusiv oral și melanom metastatic, șoc septic a sarcomului Kaposi, disfuncție cardiopulmonară, leucemie mieloidă acută, leucemie limfoblastică acută cu celule T, mielom multiplu, tulburări mieloproliferative, retinopatie diabetică proliferativă, sau tulburări angiogenice asociate, inclusiv tumori solide, cancer pancreatic, tumori pe creier, gliomas inclusiv astrocitom, oligodendrogliom, și glioblastom, traumă

- acuta a SNC, incluzând leziunea traumatică a creierului, encefalită, accident cerebral vascular, și leziunea măduvei spinării, epilepsie, crize, neuroinflamație cronică asociată cu neurodegenerarea incluzând Boala Alzheimer, Boala Parkinson, Scleroza Laterală Amiotropică, Boala Huntington, ischemia cerebrală, demența lobului fronto-temporal, și cu tulburările neuropsihiatrice, incluzând
- 5 schizofrenia, tulburarea bipolară, tratamentul depresiei rezistente, Tulburarea de Stres Post-Traumatic, anxietate, și encefalopatii mediate de auto-anticorpi, boli de ochi, tulburări sau stări, incluzând boli autoimune ale ochilor, keratoconjunctivite, conjunctivite vermale, uveite, incluzând uveite asociate cu Boala Behcet și uveite induse de lentile, cheratite, cheratite herpetice, cheratite conice, distrofie epitelială corneală, cheratoleucom, premfigus ocular, Ulcer Mooren, sclerite,
- 10 Oftalmopatie Grave, Sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, cheratoconjunctivite sicca (ochi uscat), flictena, iridociclita, sarcoidoza, oftalmopatie endocrină, oftalmită simpatetică, conjunctivită alergică, și neovascularizare oculară, ce conțin etapa de administrare la un subiect a unei cantități eficiente a unei compoziții ce conțin un compus sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora prevăzută aici;
- 15 metode pentru tratamentul stărilor sau tulburărilor ce include dermatita atopică, eczema, psoriazis, scleroderma, lupus, prurita, alte stări de prurit, reacții alergice, inclusiv dermatita alergică la mamifer, boli alergice la cai, inclusiv hipersensibilitate la înțepături, eczema de vară, scabia psoroptică la cai, heaves, boli inflamatorii ale căilor respiratorii, obstrucția recurentă a căilor respiratorii, hipersensibilitate aeriană, și boala pulmonară obstructivă cronică prin
- 20 administrarea la un mamifer care are nevoie de aceasta a unei cantități terapeutic eficiente a unui compus al acestei invenții, sau o sare farmaceutic acceptabilă al acestuia; și,
- metode pentru petnru prepararea compușilor din prezenta invenție. Prezenta invenție va fi înțeleasă în continuare din descrierea ce urmează doar prin intermediul exemplelor. Prezenta invenție se referă la o clasă de pirolo[2,3-d]pirimidinil și pirolo[2,3-d]piridinil acrilamide și
- 25 analogi ai acestora. În particular, prezenta invenție este direcționată la compuși ce includ pirolo[2,3-d]pirimidinil și pirolo[2,3-d]piridinil acrilamide care sunt utile in calitate de inhibitori JAK, și în particular JAK3. Deși prezenta invenție nu este așa de limitată, o apreciere a diferitor aspecte ale invenției se va obține prin intermediul discuțiilor și exemplelor ce urmează.
- Termenul "alchil", singur sau în combinație, înseamnă o grupare hidrocarbonică saturată, aciclică cu formula C_nH_{2n+1} care poate fi lineară sau ramificată. Exemplele de asemenea grupe
- 30 includ metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, izobutil, sec-butil, tert-butil, pentil, izo-amil și hexil. Cu excepția cazurilor specificate, o grupare alchil conține de la 1 la 6 atomi de carbon. Conținutul atomilor de carbon al achilului și a altor fragmente ce conțin hidrocarburi este indicat printr-un prefix ce indică un număr inferior și superior al atomilor de carbon în fragment, care este, prefixul C_i-C_j ce indică un fragment cu un număr întreg de la "i" la un număr întreg de "j" atomi de carbon,
- 35 inclusiv. Deci, de exemplul, C_1-C_6 alchil se referă la un alchil cu de la unul la șase atomi de carbon, inclusiv.
- Termenul "hidroxi," așa cum este folosit aici, înseamnă un radical OH. Termenul "heterociclic" se referă la un heterociclu saturat sau parțial saturat (de ex., nearomatic) care poate
- 40 fi legat printr-un atom de azot din inel (cand heterociclu este legat la un atom de carbon) sau un atom de carbon din inel (in toate cazurile). La fel, cand este substituit, substituentul poate fi localizat pe un atom de azot din inel (dacă substituentul este legat printr-un atom de carbon) sau un atom de carbon din inel (in toate cazurile). Exemplele specifice includ oxirani, aziridini, oxetani, azetidini, tetrahidrofurani, pirolidini, tetrahidropirani, piperidini, 1,4-dioxani, morfolini,
- 45 piperazini, azepani, oxepani, oxazepani și diazepini.
- Termenul "aril" se referă la o hidrocarbură monociclică sau biciclică aromatică care poate fi legată printr-un atom de carbon din inel. La fel, cand este substituit, substituentul poate fi localizat pe un atom de carbon din inel. Exemplele specifice includ fenil, toluil, xilil, trimetilfenil, și naftil. Exemplele de substituenți aril includ alchil, hidroxil, halo, nitril, alcoxi, trifluorometil,
- 50 carboxamido, SO_2Me , benzil, și benzil substituit.
- Termenul "heteroaril" se referă la un heterociclu aromatic care poate fi legat printr-un atom de carbon din inel (in toate cazurile) sau un atom de azot din inel cu o valență apropiată (când heterociclu este legat la un atom de carbon). La fel, cand este substituit, substituentul poate fi
- 55 localizat pe un atom de carbon din inel (în toate cazurile) sau un atom de azot din inel cu o valență apropiată (dacă substituentul este legat prin un atom de carbon). Exemplele specifice include tienil, furanil, pirolil, pirazolil, imidazolil, oxazolil, izoxazolil, tiazolil, izotiazolil, triazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, tetrazolil, piridil, piridazil, pirimidinil și pirazinil. Termenul "cicloalchil" înseamnă o grupare hidrocarbonică monociclică, saturată cu formula C_nH_{2n-1} . Exemplele includ ciclopropil,

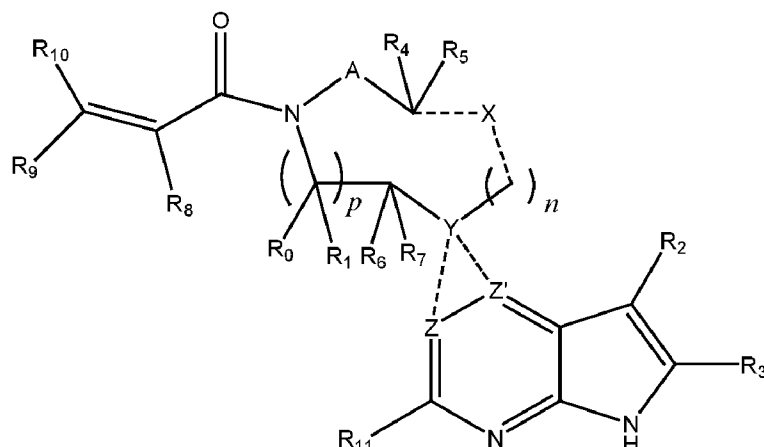
(D). Termenii “halo” și “halogen” se referă la fluorură (F), clorură (Cl), bromură (L) sau iodură

Termenul “șeptel” se referă la animale înmulțite sau crescute în gospodăria agricolă pentru a obține produse precum alimente sau fibre, sau pentru lucrul său. În unele exemple, șeptelele sunt portivite pentru consumul mamiferelor, de exemplul oameni. Exemplele de animale de șeptel includ vite, capre, cai, porci, oi, inclusiv miei, și iepuri, precum și păsări, precum găini, rațe și curci.

20 Termenul "terapeutic eficient" indică capacitatea unui agent de a preveni, sau îmbunătăți
severitatea, tulburării, precum și să evite efectele adverse tipic asociate cu terapiile alternative.
Fraza "terapeutic eficient" trebuie înțeleasă ca un echivalent al frazei "eficient pentru tratamentul,
prevenirea, sau ameliorarea", și ambele sunt destinate de a califica cantitatea de fiecare agent
25 pentru uz în terapia combinatorie care va atinge scopul îmbunătățirii în severitatea cancerului,
bolilor cardiovasculare, sau durerii și inflamației și frecvența incidenței asupra tratamentului al
fiecărui agent în parte, deși se evită efectele adverse tipic asociate cu terapiile alternative.

30 Dacă substituenții sunt descriși ca fiind “selecțaiți independent” dintr-un grup, fiecare substituent este selectat independent de alții. Fiecare substituent al acestora poate fi identic cu sau diferent de alt(ti) substituent(ti).

35 Prezentă invenție se referă la compușii noi care sunt modulatori JAK3 selectivi utili pentru tratamentul bolilor și stărilor asociate cu dereglarea JAK3. Prezentă invenție în continuare se referă compozițiile farmaceutice ce conțin asemenea modulatori JAK3 precum și metodele de tratament și prevenire a unor asemenea boli și stări. În consecință, prezenta invenție se referă la un compus având structura:



R₂ este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₀ aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (heterociclic)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată.

(alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, perfluoroalchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, alcoxi C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalcoxi C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, amino, carboxi, aminocarbonil, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonilamino, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄, și -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅; unde alchilul menționat, aril și heteroaril este independent substituit opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, ciano, alchilamino, dialchilamino, CF₃, aminocarbonil, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, și C₃-C₆ cicloalchil;

R₃ este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, halogen, și ciano;

A este $-(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r-$, unde R_a, R_b, R_c și R_d sunt independent selectați din hidrogen, alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, C₆-C₁₀ aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, alchilaril, (aril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF₃, și C₃-C₆ cicloalchil;

R₀, R₁, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ și R₁₀ sunt independent selectați din hidrogen, alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, C₆-C₁₀ aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, heteroaril, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF₃, și C₃-C₆ cicloalchil; unde, alternativ, R₀ sau R₁, și/sau R₆ sau R₇, respectiv împreună cu fiecare din R₄, R₅, R_a, R_b, R_c sau R_d, pot forma independent o legătură sau a catenă alchil C₁-C₆ lineară; și/sau, alternativ, R₄ sau R₅, respectiv împreună cu fiecare din R_a, R_b, R_c sau R_d, pot forma independent o legătură sau a catenă lineară alchil C₁-C₆; și/sau, alternativ, R₈ și R₉ pot împreună forma un inel cu 3-6 membri ce conține opțional unul sau doi atomi de O sau N;

R₁₁ este hidrogen sau deuteriu;

R₁₂, R₁₃, R₁₄ și R₁₅ sunt independent selectați din hidrogen, alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, C₆-C₁₀ aril, alchilaril, și (aril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată;

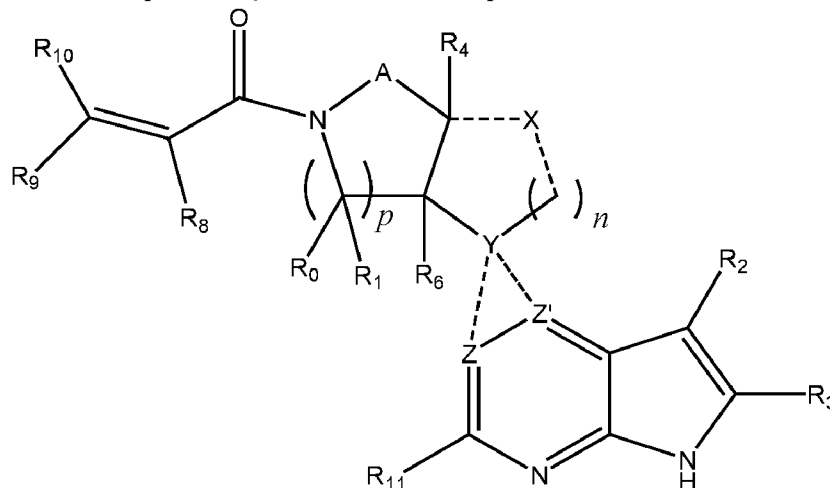
Y este O sau N, unde cand Y este O, n este 0;

una și doar una din legăturile punctate la Z și Z' constituie a legătură simplă, altele fiind absente, și fiecare Z este C când legătura punctată la Z este o legătură simplă, și Z' este N sau CR₁₆; sau, Z este CR₁₆ sau N cand legătura punctată la Z' este o legătură simplă, și Z' este C; unde R₁₆ este C₁-C₄ alchil, C₆-C₁₀ aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (heterociclic)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, sau (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, CF₃, și C₃-C₆ cicloalchil;

X și legăturile punctate la acesta pot fi prezente sau absente, prin care, (a) dacă X este present, Y este N, și X este O sau $-(CR_eR_f)_s-$, unde R_e și R_f sunt independent hidrogen, deuteriu, halo, hidroxi, C₁-C₄ alcoxi, amino, CF₃, alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₀ aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, (heteroaril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, sau

- (heterociclic)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, și legăturile punctate menționate sunt prezente și sunt legăturile simple, prin care atunci când n este 0, și X este O, O menționat este legat la H, și legătura punctată menționată între X și $-(CH_2)_n-$ este absent, și când X este $-(C(R_f)R_f)_s-$, și X este legat direct la Y; și (b) dacă X este absent, legăturile punctate menționate sunt absente și n este 0, prin care atunci când Y este N, fiecare (i) atomul de N menționat este substituit prin H, (ii) Z este C, Z' este C sau N, legătura punctată la Z este o legătură simplă, legătura punctată la Z' fiind absentă, sau (iii) Z este C sau N, Z' este C, legătura punctată la Z' este o legătură simplă, legătura punctată la Z fiind absentă, unde Y menționat fiind un atom de N poate împreună cu R₂ și atomii interacționează între ei, formând un inel cu 6 membri, substituit opțional prin alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată sau C₃-C₆ cicloalchil; și,
- n, p, q, r și s sunt independent 0, 1 sau 2.

Intr-un exemplu, invenția se referă la un compus având structura:



- sau o sare farmaceutic acceptabilă sau solvat al acestuia, sau un enantiomer sau diastereomer al acestuia, și unde

- R₂ este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₀ aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (heterociclic)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, perfluoroalchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, alcoxi C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalcoxi C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, amino, carboxi, aminocarbonil, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonilamino, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄, și -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅; unde alchilul menționat, aril și heteroaril este independent substituit opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, ciano, alchilamino, dialchilamino, CF₃, aminocarbonil, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, și C₃-C₆ cicloalchil;

- R₃ este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, halogen, și ciano;

- A este $-(C(R_a)R_b)_q-(C(R_c)R_d)_r-$, unde R_a, R_b, R_c și R_d sunt independent selectați din hidrogen, alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, C₆-C₁₀ aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, alchilaril, (aril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF₃, și C₃-C₆ cicloalchil;

R₀, R₁, R₄, R₆, R₈, R₉ și R₁₀ sunt independent selectați din hidrogen, alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, C₆-C₁₀ aril, heteroaril

monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, heteroaril, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF₃, și C₃-C₆ cicloalchil; unde, alternativ, R₀ sau R₁, și/sau R₆, respectiv împreună cu fiecare din R₄, R_a, R_b, R_c sau R_d, pot forma independent o legătură sau o catenă alchil C₁-C₆ lineară; și/sau, alternativ, R₄, respectiv împreună cu fiecare din R_a, R_b, R_c sau R_d, pot forma independent o legătură sau o catenă alchil C₁-C₆ lineară; și/sau, alternativ, R₈ și R₉ pot împreună forma un inel cu 3-6 membri ce conține opțional unul sau doi atomi de O sau N;

R₁₁ este hidrogen sau deuteriu;

R₁₂, R₁₃, R₁₄ și R₁₅ sunt independent selectați din hidrogen, alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, C₆-C₁₀ aril, alchilaril, și (aril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată;

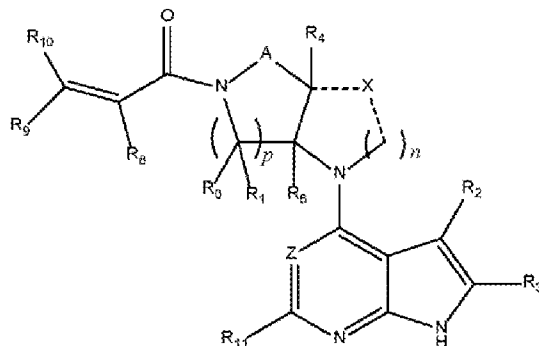
Y este O sau N, unde cand Y este O, *n* este 0;

una și doar una din legăturile punctate la Z și Z' constituie a legătură simplă, altele fiind absente, și fiecare Z este C când legătura punctată la Z este o legătură simplă, și Z' este N sau CR₁₆; sau, Z este CR₁₆ sau N când legătura punctată la Z' este o legătură simplă, și Z' este C; unde R₁₆ este C₁-C₄ alchil, C₆-C₁₀ aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (heterociclic)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, sau (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, CF₃, și C₃-C₆ cicloalchil;

X și legăturile punctate la acesta pot fi prezente sau absente, prin care, (a) dacă X este present, Y este N, și X este O sau -(CR_eR_f)_s-, unde R_e și R_f sunt independent hidrogen, deuteriu, halo, hidroxi, C₁-C₄ alcoxi, amino, CF₃, alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₀ aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, (heteroaril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, sau (heterociclic)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, și legăturile punctate menționate sunt prezente și sunt legăturile simple, prin care atunci când *n* este 0, și X este O, O menționat este legat la H, și legătura punctată menționată între X și -(CH₂)_n- este absent, și când X este -(CR_eR_f)_s-, și X este legat direct la Y; și (b) dacă X este absent, legăturile punctate menționate sunt absente și *n* este 0, prin care atunci când Y este N, fiecare (i) atomul de N menționat este substituit prin H, (ii) Z este C, Z' este C sau N, legătura punctată la Z este o legătură simplă, legătura punctată la Z' fiind absentă, sau (iii) Z este C sau N, Z' este C, legătura punctată la Z' este o legătură simplă, legătura punctată la Z fiind absentă, unde Y menționat fiind un atom de N poate împreună cu R₂ și atomii interacționa între ei formând un inel cu 6 membri substituit opțional prin alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată sau C₃-C₆ cicloalchil; și,

n, *p*, *q*, *r* și *s* sunt independent 0, 1 sau 2.

Intr-un alt exemplu, invenția se referă un compus având structura:



sau o sare farmaceutic acceptabilă sau solvat al acestuia, sau un enantiomer sau diastereomer al acestuia, și unde

R_2 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, amino, carboxi, aminocarbonil, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonilamino, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, $-SOR_{12}$, $-SO_2R_{12}$, $-NR_{13}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{13}R_{14}$, și $-NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; unde alchilul menționat, aril și heteroaril este independent substituit opțional cu unul sau mai mulți substuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, ciano, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , aminocarbonil, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, și C_3-C_6 cicloalchil;

R_3 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, și ciano;

A este $-(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r-$, unde R_a , R_b , R_c și R_d sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, alchilaril, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și C_3-C_6 cicloalchil;

R_0 , R_1 , R_4 , R_6 , R_8 , R_9 și R_{10} sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, heteroaril, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și C_3-C_6 cicloalchil; unde, alternativ, R_0 sau R_1 , și/sau R_6 , respectiv împreună cu fiecare din R_4 , R_a , R_b , R_c sau R_d , pot forma independent o legătură sau a catenă alchil C_1-C_6 lineară; și/sau, alternativ, R_4 , respectiv împreună cu fiecare din R_a , R_b , R_c sau R_d , pot forma independent o legătură sau a catenă alchil C_1-C_6 lineară; și/sau, alternativ, R_8 și R_9 pot împreună forma un inel cu 3-6 membri ce conține opțional unul sau doi atomi de O sau N;

R_{11} este hidrogen sau deuteriu;

R_{12} , R_{13} , R_{14} și R_{15} sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6-C_{10} aril, alchilaril, și (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată;

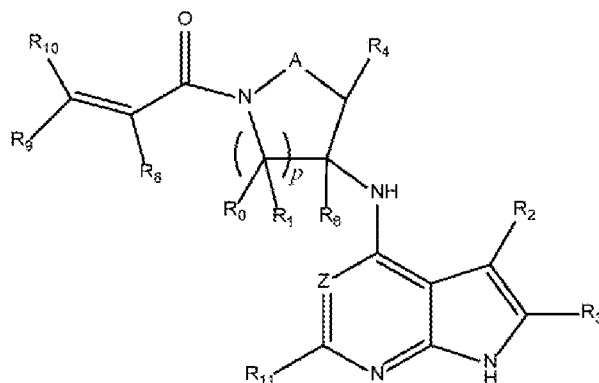
Z este CR_{16} sau N, unde R_{16} este C_1-C_4 alchil, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, sau (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, CF_3 , și C_3-C_6 cicloalchil;

X și legăturile punctate la acesta pot fi prezente sau absente, prin care, (a) dacă X este present, X este O sau $-(CR_eR_f)_s-$, unde R_e și R_f sunt independent hidrogen, deuteriu, halo, hidroxi, C_1-C_4 alcoxi, amino, CF_3 , alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, sau (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, și legăturile punctate menționate sunt prezente și sunt legăturile simple, prin

care atunci când n este 0, și X este O, O menționat este legat la H, și legătura punctată menționată între X și $-(CH_2)_n-$ este absent; și (b) dacă X este absent, legăturile punctate menționate sunt absente și n este 0, prin care fiecare (i) atomul de N adiacent este substituit prin H, sau (ii) atomul de N menționat poate împreună cu R_2 și atomii interacționează între ei, formând un inel cu 6 membri substituit opțional prin alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată sau C_3-C_6 cicloalchil; și,

n, p, q, r și s sunt independent 0, 1 sau 2.

Intr-un alt exemplu, invenția se referă compusul având structura:



10 sau o sare farmaceutic acceptabilă sau solvat al acestuia, sau un enantiomer sau diastereomer al acestuia, și unde

R_2 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, amino, carboxi, aminocarbonil, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonilamino, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, $-SOR_{12}$, $-SO_2R_{12}$, $-NR_{13}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{13}R_{14}$, și $-NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; unde alchilul menționat, aril și heteroaril este independent substituit opțional cu unul sau mai mulți substituienți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, ciano, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , aminocarbonil, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, și C_3-C_6 cicloalchil;

R_3 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, și ciano;

A este $-(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r-$, unde R_a, R_b, R_c și R_d sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, alchilaril, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substituienți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și C_3-C_6 cicloalchil;

$R_0, R_1, R_4, R_6, R_8, R_9$ și R_{10} sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, heteroaril, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substituienți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino,

alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil; unde, alternativ, R_0 sau R_1 , și/sau R_6 , respectiv împreună cu fiecare din R_a , R_b , R_c sau R_d , pot forma independent o legătură sau a catenă alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineară; și/sau, alternativ, R_4 , respectiv împreună cu fiecare din R_a , R_b , R_c sau R_d , pot forma independent o legătură sau o catenă alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineară; și/sau, alternativ, R_8 și R_9 pot împreună forma un inel cu 3-6 membri ce conține opțional unul sau doi atomi de O sau N;

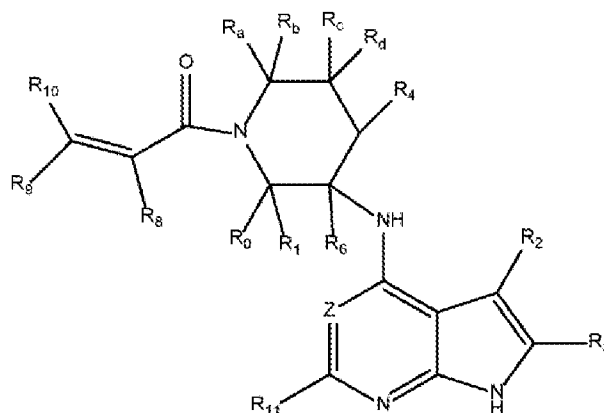
Z este CR_{16} sau N, unde R_{16} este $\text{C}_1\text{-C}_4$ alchil, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, (heterociclic)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, sau (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, CF_3 , și $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil;

R_{11} este hidrogen sau deuteriu;

R_{12} , R_{13} , R_{14} și R_{15} sunt independent selectați din hidrogen, alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aril, alchilaril, și (aril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată; și,

p , q , și r sunt independent 0, 1 sau 2.

Intr-un alt exemplu, invenția se referă compusul având structura:



sau o sare farmaceutic acceptabilă sau un solvat al acestuia, sau un enantiomer sau diastereomer al acestuia, și unde

R_2 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, (heterociclic)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, perfluoroalchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, amino, carboxi, aminocarbonil, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonilamino, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, $-\text{SOR}_{12}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{12}$, $-\text{NR}_{13}\text{SO}_2\text{R}_{12}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, și $-\text{NR}_{13}\text{SO}_2\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$; unde alchilul menționat, aril și heteroaril este independent substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, ciano, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , aminocarbonil, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, și $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil;

R_3 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, halogen, și ciano;

R_a , R_b , R_c și R_d sunt independent selectați din hidrogen, alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, aril, alchilaril, (aril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, heteroaril, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil;

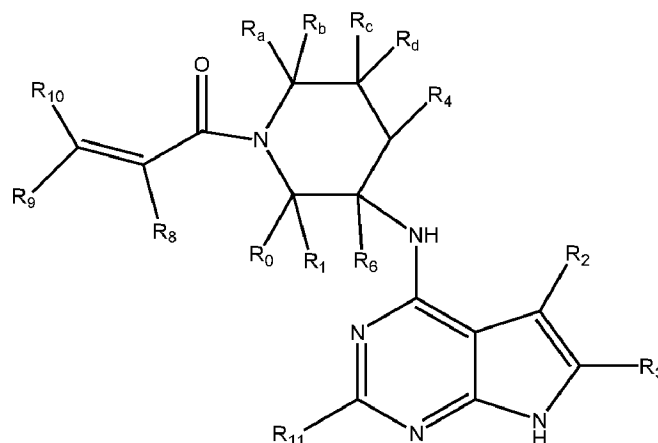
$R_0, R_1, R_4, R_6, R_8, R_9$ și R_{10} sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, heteroaril, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substuienți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și C_3-C_6 cicloalchil; unde, alternativ, R_0 sau R_1 , și/sau R_6 , respectiv împreună cu fiecare din R_4, R_a, R_b, R_c sau R_d , pot forma independent o legătură sau a catenă alchil C_1-C_6 lineară; și/sau, alternativ, R_4 , respectiv împreună cu fiecare din R_a, R_b, R_c sau R_d , pot forma independent o legătură sau a catenă alchil C_1-C_6 lineară; și/sau, alternativ, R_8 și R_9 pot împreună forma un inel cu 3-6 membri ce conține opțional unul sau doi atomi de O sau N;

Z este CR_{16} sau N, unde R_{16} este C_1-C_4 alchil, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, sau (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substuienți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, CF_3 , și C_3-C_6 cicloalchil;

R_{11} este hidrogen sau deuteriu; și,

R_{12}, R_{13}, R_{14} și R_{15} sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6-C_{10} aril, alchilaril, și (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată.

Intr-un alt exemplu, invenția se referă compusul având structura:



sau o sare farmaceutic acceptabilă sau solvat al acestuia, sau un enantiomer sau diastereomer al acestuia, și unde

R_2 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, amino, carboxi, aminocarbonil, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonilamino, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, $-SOR_{12}$, $-SO_2R_{12}$, $-NR_{13}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{13}R_{14}$, și $-NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; unde alchilul menționat, aril și heteroaril este independent substituit opțional cu unul sau mai mulți substuienți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, ciano, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , aminocarbonil, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, și C_3-C_6 cicloalchil;

R_3 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, și ciano;

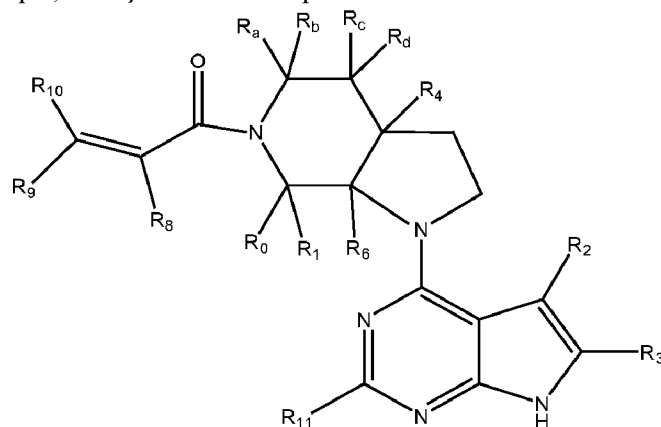
R_a , R_b , R_c și R_d sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, aril, alchilaril, (aril)alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, heteroaril, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și C_3 - C_6 cicloalchil;

R_0 , R_1 , R_4 , R_6 , R_8 , R_9 și R_{10} sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6 - C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, heteroaril, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și C_3 - C_6 cicloalchil; unde, alternativ, R_0 sau R_1 , și/sau R_6 , respectiv împreună cu fiecare din R_4 , R_a , R_b , R_c sau R_d , pot forma independent o legătură sau a catenă alchil C_1 - C_6 lineară; și/sau, alternativ, R_4 , respectiv împreună cu fiecare din R_a , R_b , R_c sau R_d , pot forma independent o legătură sau a catenă alchil C_1 - C_6 lineară; și/sau, alternativ, R_8 și R_9 pot împreună forma un inel cu 3-6 membri ce conține opțional unul sau doi atomi de O sau N;

R_{11} este hidrogen sau deuteriu; și,

R_{12} , R_{13} , R_{14} și R_{15} sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6 - C_{10} aril, alchilaril, și (aril)alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată.

Intr-un alt exemplu, invenția se referă compusul având structura:



sau o sare farmaceutic acceptabilă sau solvat al acestuia, sau un enantiomer sau diastereomer al acestuia, și unde

R_2 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heterociclic)alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, (alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, perfluoroalchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, alcoxi C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalcoxi C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, amino, carboxi, aminocarbonil, (alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonilamino, (alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, $-SOR_{12}$, $-SO_2R_{12}$, $-NR_{13}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{13}R_{14}$, și $-NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; unde alchilul menționat, aril și heteroaril este independent substituit opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, ciano, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , aminocarbonil, (alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, și C_3 - C_6 cicloalchil;

R_a, R_b, R_c și R_d sunt independent selectați din hidrogen, alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, aril, alchilaril, (aril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, heteroaril, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF₃, și C₃-C₆ cicloalchil;

$R_0, R_1, R_4, R_6, R_8, R_9$ și R_{10} sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, heteroaril, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și C_3-C_6 cicloalchil; unde, alternativ, R_0 sau R_1 , și/sau R_6 , respectiv împreună cu fiecare din R_a, R_b, R_c sau R_d , pot forma independent o legătură sau a catenă alchil C_1-C_6 lineară; și/sau, alternativ, R_4 , respectiv împreună cu fiecare din R_a, R_b, R_c sau R_d , pot forma independent o legătură sau a catenă alchil C_1-C_6 lineară; și/sau, alternativ, R_8 și R_9 pot împreună forma un inel cu 3-6 membri ce conține opțional unul sau doi atomi de O sau N;

R₁₂, R₁₃, R₁₄ și R₁₅ sunt independent selectați din hidrogen, alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, C₆-C₁₀ aril, alchilaril, și (aril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată.

Chemical structure diagram showing a substituted indole derivative. The structure includes an indole ring system with substituents R_2 , R_3 , and R_{11} . The indole ring is connected via a Y group to a p -membered ring (containing R_0 , R_1 , R_6), which is further connected to an n -membered ring (containing R_4 , X). The n -membered ring is also connected to a carbonyl group ($C=O$) which is substituted with R_8 , R_9 , and R_{10} .

R₂ este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₀ aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (heterociclic)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, perfluoroalchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, alcoxi C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalcoxi C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, amino, carboxi, aminocarbonil, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonilamino, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄, și -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅; unde alchilul menționat, aril și heteroaril este independent substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, ciano, alchilamino, dialchilamino, CF₃, aminocarbonil, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, și C₃-C₆ cicloalchil;

R_3 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, și ciano;

A este $-(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r-$, unde R_a , R_b , R_c și R_d sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, alchilaril, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și C_3-C_6 cicloalchil;

R_a , R_b , R_c și R_d sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, aril, alchilaril, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, heteroaril, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și C_3-C_6 cicloalchil, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și C_3-C_6 cicloalchil;

R_0 , R_1 , R_4 , R_6 , R_8 , R_9 și R_{10} sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, heteroaril, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și C_3-C_6 cicloalchil; unde, alternativ, R_0 sau R_1 , și/sau R_6 , respectiv împreună cu fiecare din R_4 , R_a , R_b , R_c sau R_d , pot forma independent o legătură sau a catenă alchil C_1-C_6 lineară; și/sau, alternativ, R_4 , respectiv împreună cu fiecare din R_a , R_b , R_c sau R_d , pot forma independent o legătură sau a catenă alchil C_1-C_6 lineară; și/sau, alternativ, R_8 și R_9 pot împreună forma un inel cu 3-6 membri ce conține opțional unul sau doi atomi de O sau N; și,

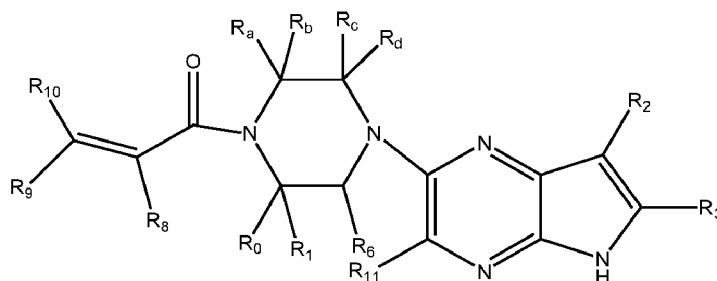
R_{11} este hidrogen sau deuteriu;
Y este O sau N, unde atunci când Y este O, n este 0;

R_{12} , R_{13} , R_{14} și R_{15} sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6-C_{10} aril, alchilaril, și (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată;

X și legăturile punctate la acesta pot fi prezente sau absente, prin care, (a) dacă X este present, Y este N, și X este O sau $-(CR_eR_f)_s-$, unde R_e și R_f sunt independent hidrogen, deuteriu, halo, hidroxi, C_1-C_4 alcoxi, amino, CF_3 , alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, sau (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, și legăturile punctate menționate sunt prezente și sunt legăturile simple, prin care atunci când n este 0, și X este O, O menționat este legat la H, și legătura punctată menționată între X și $-(CH_2)_n-$ este absentă, și când X este $-(CR_eR_f)_s-$, și X este legat direct la Y; și (b) dacă X este absent, legăturile punctate menționate sunt absente și n este 0, prin care atunci când Y este N, fiecare (i) atomul de N menționat este substituit prin H, sau (ii) atomul de N menționat poate împreună cu R_2 și atomii interacționa între ei formând un inel cu 6 membri substituit opțional prin alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată sau C_3-C_6 cicloalchil; și,

n , p , q , r și s sunt independent 0, 1 sau 2.

Intr-un alt exemplu, invenția se referă compusul având structura:



sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora, și unde

R_2 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, amino, carboxi, aminocarbonil, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonilamino, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, $-SOR_{12}$, $-SO_2R_{12}$, $-NR_{13}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{13}R_{14}$, și $-NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; unde alchilul menționat, aril și heteroaril este independent substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, ciano, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , aminocarbonil, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, și C_3-C_6 cicloalchil;

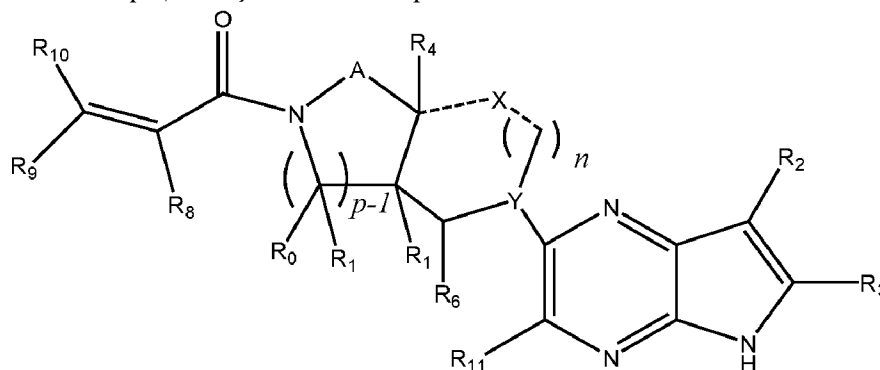
R_3 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, și ciano;

R_0 , R_1 , R_6 , R_8 , R_9 și R_{10} sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, heteroaril, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și C_3-C_6 cicloalchil; unde, alternativ, R_0 sau R_1 , și/sau R_6 , respectiv împreună cu fiecare din R_a , R_b , R_c sau R_d , pot forma independent o legătură sau a catenă alchil C_1-C_6 lineară; și/sau, alternativ, R_4 , respectiv împreună cu fiecare din R_a , R_b , R_c sau R_d , pot forma independent o legătură sau a catenă alchil C_1-C_6 lineară; și/sau, alternativ, R_8 și R_9 pot împreună forma un inel cu 3-6 membri ce conține opțional unul sau doi atomi de O sau N;

R_{11} este hidrogen sau deuteriu; și,

R_{12} , R_{13} , R_{14} și R_{15} sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6-C_{10} aril, alchilaril, și (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată.

Intr-un alt exemplu, invenția se referă compusul având structura:



sau o sare farmaceutic acceptabilă sau solvat al acestuia, sau un enantiomer sau diastereomer al acestuia, și unde

R_2 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, amino, carboxi, aminocarbonil, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonilamino, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, $-SOR_{12}$, $-SO_2R_{12}$, $-NR_{13}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{13}R_{14}$, și $-NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; unde alchilul menționat, aril și heteroaril este independent substituit opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, ciano, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , aminocarbonil, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, și C_3-C_6 cicloalchil;

R_3 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, și ciano;

A este $-(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r-$, unde R_a , R_b , R_c și R_d sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, alchilaril, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și C_3-C_6 cicloalchil;

R_a , R_b , R_c și R_d sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, aril, alchilaril, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, heteroaril, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și C_3-C_6 cicloalchil, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și C_3-C_6 cicloalchil;

R_0 , R_1 , R_4 , R_6 , R_8 , R_9 și R_{10} sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, heteroaril, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și C_3-C_6 cicloalchil; unde, alternativ, R_0 sau R_1 , și/sau R_6 , respectiv împreună cu fiecare din R_4 , R_a , R_b , R_c sau R_d , pot forma independent o legătură sau a catenă alchil C_1-C_6 lineară; și/sau, alternativ, R_4 , respectiv împreună cu fiecare din R_a , R_b , R_c sau R_d , pot forma independent o legătură sau a catenă alchil C_1-C_6 lineară; și/sau, alternativ, R_8 și R_9 pot împreună forma un inel cu 3-6 membri ce conține opțional unul sau doi atomi de O sau N; și,

R_{11} este hidrogen sau deuteriu;

Y este O sau N, unde cand Y este O, n este 0;

R_{12} , R_{13} , R_{14} și R_{15} sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6-C_{10} aril, alchilaril, și (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată;

X și legăturile punctate la acesta pot fi prezente sau absente, prin care, (a) dacă X este present, Y este N, și X este O sau $-(CR_eR_f)_s-$, unde R_e și R_f sunt independent hidrogen, deuteriu,

halo, hidroxi, C₁-C₄ alcoxi, amino, CF₃, alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₀ aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, (heteroaril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, sau
 5 (heterociclic)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, și legăturile punctate menționate sunt prezente și sunt legăturile simple, prin care atunci când *n* este 0, și X este O, O menționat este legat la H, și legătura punctată menționată între X și $-(CH_2)_n-$ este absentă, și când X este $-(CR_eR_f)_s-$, și X este legat direct la Y; și (b) dacă X este absent, legăturile punctate menționate sunt absente și *n* este 0, prin care atunci când Y este N, fiecare (i) atomul de N menționat este substituit prin H,
 10 sau (ii) atomul de N menționat poate împreună cu R₂ și atomii interacționa între ei formând un inel cu 6 membri substituit opțional prin alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată sau C₃-C₆ cicloalchil; și,

n, *p*, *q*, *r* și *s* sunt independent 0, 1 sau 2.

În special, invenția se referă la compuși selectați dintr-un grup ce constă din:

15 2-(1-acrioloilpiperidin-4-ilamino)-N-izopropil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
 N-izopropil-2-(3-(N-metilacrilamido)azetidin-1-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
 2-((3R,4R)-1-acrioloil-3-hidroxipiperidin-4-ilamino)-N-izopropil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;

20 (S)-2-(1-acrioloilpirolidin-3-ilamino)-N-izopropil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
 (S)-2-((1-acrioloilpirolidin-2-il)metilamino)-N-izopropil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;

2-((1R,3R)-3-acrilamidociclobutilamino)-N-izopropil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida; și,

25 (S)-2-((1-acrioloilpirolidin-3-il)metilamino)-N-izopropil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida; sau, o sare farmaceutic acceptabilă a acestora.

Invenția în continuare se referă adăugător compuși selectați dintr-un grup ce constă din:

(R)-4-(1-acrioloilpiperidin-3-ilamino)-1H-pirol[2,3-b]piridin-3-carbonitril;
 (R)-4-(1-acrioloilpiperidin-3-ilamino)-1H-pirol[2,3-b]piridin-3-carbonitril;
 30 (R)-1-(3-(5-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((2S,5R)-5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((3R,5S)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-

ona;
 (R)-1-(3-(5-(2-metoxietil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-

35 ona;
 1-(5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((3R,5S)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-

ona;
 1-((3R,4S)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 40 1-((3S,4R)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-

ona;
 1-((2S,5R)-5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-etilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 (R)-1-(3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

1-((3aS,7aS)-1-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)tetrahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-
 45 6(2H,7H,7aH)-il)prop-2-en-1-ona;

(R)-1-(3-(3-cloro-1H-pirol[2,3-b]piridin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((1R,2R,5R)-2-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)prop-
 2-en-1-ona;

1-((2R,5R)-5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-2-
 50 en-1-ona;

1-((3R,5R)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-
 ona;

(R)-1-(3-(5-metil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((3R,5S)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

55 1-((2S,5R)-5-(5-(2-metoxietil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

1-((3R,5S)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

1-((3R,4S)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(R)-1-(3-(5-etil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

1-((2S,5R)-5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 (R)-1-(3-(5-fluoro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 (R)-4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carbonitril; și,
 (3R,5R)-5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-1-acriloilpiperidin-3-carbonitril; sau, o

5 sare farmaceutic acceptabilă a acestora.

În particular, invenția se referă 2-(1-acriloilpiperidin-4-ilamino)-N-izopropil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamidă; sau, o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia; N-izopropil-2-(3-(N-metilacrilamido)azetidin-1-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamidă; sau, o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia; 2-((3R,4R)-1-acriloil-3-hidroxipiperidin-4-ilamino)-N-izopropil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamidă; sau, o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia; (S)-2-(1-acriloilpirolidin-3-ilamino)-N-izopropil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamidă; sau, o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia; (S)-2-((1-acriloilpirolidin-2-il)metilamino)-N-izopropil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamidă; sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia; 1-((3aS,7aS)-1-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)tetrahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H,7H,7aH)-il)prop-2-en-1-onă; sau, o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia; 1-((1R,2R,5R)-2-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)prop-2-en-1-onă, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia; 1-((3R,4S)-3-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-onă, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia; 1-((2S,5R)-5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-onă; sau, o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia; (R)-4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-1H-pirol[2,3-b]piridin-3-carbonitril; sau, o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

Prezenta invenție de asemenea se referă o compoziție farmaceutică sau veterinară ce conține un compus descris mai sus, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, și un purtător farmaceutic acceptabil.

Prezenta invenție de asemenea se referă o metodă pentru tratamentul sau prevenirea unei tulburări sau stări selectate dintre artrita reumatoidă, miozita, vasculita, pemfigus, bullous pemfigoid, boala inflamatorie a intestinului inclusiv boala Crohn și colita ulcerativă, boala celiacă, proctită, gastroenterita eosinofilă, sau mastocitoza, Boala Alzheimer, lupus, nefrita, lupus eritematos sistemic, psoriazis, dermatită eczemică, prurita sau alte stări de prurit, vitiligo, alopecie, tulburări tiroidiene autoimune, scleroza multiplă, tulburare depresivă majoră, alergii, astm, boala Sjogren, sindrom Reiter, polimiozita-dermatomiozita, scleroza sistemică, poliarterită nodoasă, sindromul de ochi uscat, tiroidită Hashimoto, anemie hemolitică autoimună, gastrita atrofică autoimună a anemia pernicioasă, encefalomielite autoimună, orhita autoimună, boala Goodpasture, trombocitopenie autoimună, oftalmia simpatică, miastenia gravis, boala Graves, ciroza biliară primară, hepatita agresivă cronică, glomerulopatia membranoasă, rejecția organului transplantat, boala grafă contra gazdă, rejecția celulelor sau organului transplantat precum măduva osoasă, cartilaj, corneea, inimă, disc intervertebral, celule insulare, rinichi, limb, ficat, plămân, mușchi, mioblast, nerv, pancreas, piele, intestin subțire, sau trahee, sau xenotransplant, incluzând sindromul Cogan, spondilită anchilozantă, granulomatoza Wegener, alopecie autoimună, diabetului juvenil sau de tip I, și complicații de la diabet, sau tiroidită, tulburare obstructivă pulmonară cronică, boală respiratorie acută, cașexie, cancer, incluzând cancer al tractului gastrointestinal/alimentar, cancer de colon, cancer hepatic, cancer de piele, incluzând tumoare celulelor catarg și carcinoma al celulelor scuamoase, cancer de sân și mamar, cancer ovarian, cancer de prostată, leucemie, leucemia cu celule T adulte activate de celule B similare, limfom cu celule B largi difuze, cancer de rinichi, cancer pulmonar, cancer muscular, cancer osos, cancer biliar, cancer la creier, melanoma, incluzând melanomul oral și metastatic, șoc septic a sarcomului Kaposi, disfuncție cardiopulmonară, leucemie mieloidă acută, leucemie limfoblastică acută cu celule T, mielomă multiplă, tulburări mieloproliferative, retinopatie diabetică proliferativă, sau tulburări angiogenice asociate, incluzând tumori solide, cancer pancreatic, tumori pe creier, gliome, incluzând astrocitom, oligodendroglioma, și glioblastoma, trauma acută a SNC, incluzând leziunea traumatică a creierului, encefalita, accident vascular cerebral, și leziunea meduvei spinării, epilepsie, convulsii, neuroinflamație cronică asociată cu neurodegenerarea, incluzând boala Alzheimer, Boala Parkinson, Scleroză Laterală Amiotropică, Boala Huntington, ischemia cerebrală, demența lobului fronto-temporal, și cu tulburările neuropsihiatrice, incluzând schizofrenia, tulburarea bipolară, tratamentul depresiei rezistente, Tulburarea de Stres Post-Traumatic, anxietate, și encefalopatii mediate de auto-anticorpi, boli de ochi, tulburări sau stări, incluzând boli autoimune ale ochilor, cheratoconjunctivita, conjunctivita vernală, uveita, incluzând uveita asociată cu Boala Behcet și uveita indusă de lentile, keratita, keratita herpetică, keratita conică, distrofie epitelială corneală, cheratoleucom, premfingus ocular, ulcer Mooren, sclerita,

oftalmopatie Grave, sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, cheratoconjunctivita sicca (ochi uscat), flictena, iridociclita, sarcoidoza, oftalmopatie endocrină, oftalmită simpatetică, conjunctivita alergică, și neovascularizarea oculară, ce conțin etapa de administrare la un subiect a unei cantități eficiente a unei compoziții ce conține un compus prevăzută aici mai sus.

5 În exemplele specifice, invenția se referă la metoda de tratament sau prevenire menționată mai sus, unde compusul este selectat dintr-un grup ce constă din:

2-(1-acriolilpiperidin-4-ilamino)-N-izopropil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
N-izopropil-2-(3-(N-metilacrilamido)azetidin-1-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
2-((3R,4R)-1-acriolil-3-hidroxipiperidin-4-ilamino)-N-izopropil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-
10 carboxamida;
(S)-2-(1-acriolilpirolidin-3-ilamino)-N-izopropil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
(S)-2-((1-acriolilpirolidin-2-il)metilamino)-N-izopropil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-
carboxamida;
2-((1R,3R)-3-acrilamidociclobutilamino)-N-izopropil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-
15 carboxamida;
(S)-2-((1-acriolilpirolidin-3-il)metilamino)-N-izopropil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-
carboxamida;
(R)-4-(1-acriolilpiperidin-3-ilamino)-1H-pirol[2,3-b]piridin-3-carbonitril;
(R)-4-(1-acriolilpiperidin-3-ilamino)-1H-pirol[2,3-b]piridin-3-carbonitril;
20 (R)-1-(3-(5-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((2S,5R)-5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3R,5S)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-
ona;
(R)-1-(3-(5-(2-metoxietil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-
25 ona;
1-(5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3R,5S)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-
ona;
1-((3R,4S)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
30 1-((3S,4R)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-
ona;
1-((2S,5R)-5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-etilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R)-1-(3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3aS,7aS)-1-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)tetrahydro-1H-pirol[2,3-c]piridin-
35 6(2H,7H,7aH)-il)prop-2-en-1-ona;
(R)-1-(3-(3-cloro-1H-pirol[2,3-b]piridin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((1R,2R,5R)-2-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)prop-
2-en-1-ona;
1-((2R,5R)-5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-2-
40 en-1-ona;
1-((3R,5R)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-
ona;
(R)-1-(3-(5-metil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3R,5S)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
45 1-((2S,5R)-5-(5-(2-metoxietil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilpiperidin-1-
il)prop-2-en-1-ona;
1-((3R,5S)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3R,4S)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R)-1-(3-(5-etil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
50 1-((2S,5R)-5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R)-1-(3-(5-fluoro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R)-4-(1-acriolilpiperidin-3-ilamino)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carbonitril; și,
(3R,5R)-5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-1-acriolilpiperidin-3-carbonitril; sau, o
sare farmaceutic acceptabilă a acestora.

55 Prezenta invenție de asemenea se referă la o metodă pentru tratamentul sau prevenirea
boalilor inflamatorii a intestinului prin administrarea la un mamifer care are nevoie a unei cantități
terapeutice eficiente a unui compus descris mai sus, sau a unei sari farmaceutic acceptabile a
acestuia.

În exemplele specifice, invenția se referă la metoda pentru tratamentul sau prevenirea bolii inflamatorii a intestinului, unde compusul este selectat dintr-un grup ce constă din:

- 2-(1-acriloilpiperidin-4-ilamino)-N-izopropil-5H-pirolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
N-izopropil-2-(3-(N-metilacrilamido)azetidin-1-il)-5H-pirolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
- 5 2-((3R,4R)-1-acriloil-3-hidroxipiperidin-4-ilamino)-N-izopropil-5H-pirolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
(S)-2-(1-acriloilpirolidin-3-ilamino)-N-izopropil-5H-pirolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
(S)-2-((1-acriloilpirolidin-2-il)metilamino)-N-izopropil-5H-pirolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
- 10 2-((1R,3R)-3-acrilamidociclobutilamino)-N-izopropil-5H-pirolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
(S)-2-((1-acriloilpirolidin-3-il)metilamino)-N-izopropil-5H-pirolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
- 15 (R)-4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-1H-pirolol[2,3-b]piridin-3-carbonitril;
(R)-4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-1H-pirolol[2,3-b]piridin-3-carbonitril;
(R)-1-(3-(5-cloro-7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((2S,5R)-5-(7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3R,5S)-3-(7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 20 (R)-1-(3-(5-(2-metoxietil)-7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(5-(7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3R,5S)-3-(7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 25 1-((3R,4S)-3-(7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3S,4R)-3-(7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((2S,5R)-5-(7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-etilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R)-1-(3-(7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 30 1-((3aS,7aS)-1-(7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-il)tetrahidro-1H-pirolol[2,3-c]piridin-6(2H,7H,7aH)-il)prop-2-en-1-ona;
(R)-1-(3-(3-cloro-1H-pirolol[2,3-b]piridin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((1R,2R,5R)-2-(7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona;
- 35 1-((2R,5R)-5-(7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3R,5R)-3-(7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 40 (R)-1-(3-(5-metil-7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3R,5S)-3-(7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((2S,5R)-5-(5-(2-metoxietil)-7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 45 1-((3R,5S)-3-(7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3R,4S)-3-(7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R)-1-(3-(5-etil-7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((2S,5R)-5-(7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R)-1-(3-(5-fluoro-7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R)-4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-5-carbonitril; și,
(3R,5R)-5-(7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-1-acriloilpiperidin-3-carbonitril; sau, o
- 50 sare farmaceutic acceptabilă a acestora.

Mai general, prezenta invenție se referă la o metodă de tratament a tulburării sau stării înrudite cu dereglarea JAK, și în particular cu JAK3, la un subiect, ce include administrarea la subiect a unei cantități terapeutic eficiente de compus descris mai sus, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

- 55 În anumite exemple, cantitatea terapeutic eficientă utilizată conform metodei este de la 0.01 mg/kg din masa corporală/zi la 100 mg/kg din masa corporală/zi. În anumite alte exemple, cantitatea terapeutic eficientă utilizată conform metodei este cantitatea terapeutic eficientă de la 0.1 mg/kg din masa corporală/zi la 10 mg/kg din masa corporală/zi. În practicarea metodei, compusul este de preferință selectat din cei de mai sus.

În anumite exemple, cantitatea terapeutic eficientă utilizată conform metodei este de la 0.01 mg/kg din masa corporală/zi la 100 mg/kg din masa corporală/zi. În anumite alte exemple, cantitatea terapeutic eficientă utilizată conform metodei este cantitatea terapeutic eficientă de la 0.1 mg/kg din masa corporală/zi la 10 mg/kg din masa corporală/zi. În corespundere cu metoda, mamiferul tratat cu compusul din invenție este selectat dintre animalele de companie, câini, și șepel. În anumite exemple, compusul din invenției, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, poate fi administrat în corespundere cu metoda oral, parenteral, sau topic.

Compuși care au aceeași formulă moleculară dar diferă prin natura sau secvența de legare al atomilor acestora sau aranjarea atomilor acestora aranjarea atomilor acestora sunt denumiți "izomeri". Izomerii care diferă în aranjarea atomilor acestora în spațiu sunt denumiți "stereoizomeri". Va fi apreciat de specialiștii din domeniu ce compus al invenției poate exista ca diastereoizomeri achirali *cis*- și *trans*-.

Incluzi în domeniul compușilor descriși sunt toți izomerii (de ex. *cis*-, *trans*-, sau diastereoizomeri) ai compușilor descriși aici singuri precum și în unele amestecuri. Toate aceste forme, incluzând enantiomeri, diastereoizomeri, *cis*, *trans*, *syn*, *anti*, solvați (incluzând hidrați), tautomeri, și amestecuri ale acestora, sunt incluse în compușii descriși. Amestecurile stereoizomerice, de ex. amestecuri de stereoizomeri, pot fi separate în izomerii corespunzători ai acestora într-o manieră cunoscută prin intermediul metodei de separare potrivite. Amestecurile diastereoizomerice de exemplu pot fi separate în diastereoizomerii individuali ai acestora prin intermediul cristalizării fracționate, cromatografie, distribuție în solvent, și proceduri similare. Această separare poate decurge fie la nivel de unul din compușii inițiali sau un compus al acestei invenții. Enantiomerii pot fi separați prin formarea de săruri diastereoizomerice, de exemplu prin formare de săruri cu un enantiomer-pur chiral acid, sau prin intermediul cromatografiei, de exemplu prin HPLC, folosind substratele cromatografice cu liganzi chirali.

În utilizarea terapeutică pentru tratamentul tulburărilor la un mamifer, un compus din prezenta invenție sau compozițiile sale farmaceutice pot fi administrate oral, parenteral, topic, rectal, transmucozal, sau intestinal. Administrarea parenterală include injecțiile indirecte la generarea unui efect sistemic sau injecții directe în zona afectată. Administrarea topică include tratamentul pielii sau organelor ușor accesibil prin aplicație locală, de exemplu, ochi sau urechi. Ea de asemenea include livrarea transdermală la generarea unui efect sistemic. Administrarea rectală include forme de supozitoare. Rutele preferate de administrare sunt orală și parenterală.

Sărurile farmaceutic acceptabile ale compușilor din invenție includ sărurile de adiție de acid și de bază. Sărurile potrivite de adiție de acid se formează din acizi care formează săruri netoxice. Exemplele includ săruri acetat, adipat, aspartat, benzoat, bezilat, bicarbonat/carbonat, bisulfat/sulfat, borat, camzilat, citrat, ciclamat, edizilat, ezilat, formiat, fumarat, gluceptat, gluconat, glucuronat, hexafluorofosfat, hibenzat, hidrociorură/clorură, hidrobromură/bromură, hidriodură/iodură, izetionat, lactat, malat, malonat, mezilat, metilsulfat, naftilat, 2-napzilat, nicotinat, nitrat, orotat, oxalat, palmitat, pamoat, fosfat/hidrogeno fosfat/dihidrogeno fosfat, piroglutamat, zaharat, stearat, succinat, tanat, tartrat, tozilat, trifluoroacetat și xinofoat.

Sărurile bazice potrivite se formează din baze care formează săruri netoxice. Exemplele includ săruri de aluminiu, arginină, benzatină, calciu, colină, dietilamină, diolamină, glicină, lizină, magneziu, meglumină, olamină, potasiu, sodiu, trometamină și zinc.

Hemisărurile acizilor și bazelor se pot de asemenea forma, de exemplu, săruri hemisulfat și hemicalciu. Pentru o recapitulare asupra sărurilor potrivite, vezi *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* de Stahl și Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Sărurile farmaceutic acceptabile ale compușilor din invenție, pot fi preparați, respectiv, prin una sau mai multe metode din cele trei: (i) prin interacțiunea compusului cu acidul sau baza dorită; (ii) prin înlocuirea unei grupe de protecție acidică sau bazică labilă dintr-un precursor potrivit al compusului din invenție, sau prin deschiderea ciclului unui precursor ciclic potrivit, de exemplu, un lacton sau lactam, folosind acidul sau baza dorită; sau (iii) prin conversia unei sări al compusului din invenție, în alta prin reacția cu un acid sau bază potrivită sau prin intermediul unei coloane de schimb ionic potrivită. Toate cele trei reacții sunt tipic realizate în soluție. Sarea obținută poate precipita și poate fi colectată prin filtrare sau poate fi recuperată prin evaporarea solventului. Gradul de ionizare în sarea obținută poate varia de la complet ionizat la aproape neionizat.

Compozițiile farmaceutice din prezenta invenție pot fi produse prin metode bine cunoscute în domeniu, de ex., prin intermediul amestecării convenționale, dizolvării, granulării, producerii drajeurilor, pulverizare, emulsifiere, incapsulare, legare, procese de liofilizare sau uscare prin pulverizare.

Compozițiile farmaceutice pentru uz în corespundere cu prezenta invenție pot fi formulate în manieră convențională, folosind unul sau mai mulți purtători farmaceutic acceptabil ce conțin excipienți și auxiliari, care facilitează procesarea compusului activ în preparările, care pot fi utilizate farmaceutic. Formularea potrivită depinde de ruta de administrare aleasă. Excipienții și purtătorii farmaceutic acceptabil sunt în general cunoscuți pentru specialiștii din domeniu și deci au fost incluși în prezenta invenție. Asemenea excipienți și purtători sunt descriși, de exemplu, în “Remington’s Pharmaceutical Sciences” Mack Pub. Co., New Jersey (1991). Formulările invenției pot fi proiectate fie cu acțiune scurtă, eliberare rapidă, acțiune lungă, și eliberare susținută. Deci, formulările farmaceutice pot de asemenea fi formulate pentru eliberare controlată sau pentru eliberare lentă.

Compozițiile farmaceutice potrivite pentru uz în prezenta invenție includ compoziții unde ingredientele active se conțin într-o cantitate suficientă pentru a atinge scopul dorit, *de ex.*, controlul sau tratamentul tulburărilor sau bolilor. Mai exact, o cantitate terapeutic eficientă înseamnă o cantitate de compus suficientă de a preveni, diminua sau ameliora simptomele/semnele bolii sau prelungi supraviețuirea subiectului tratat.

Cantitatea componentului activ, care este compusul acestei invenții, în compoziția farmaceutică și forma de dozare unitară a acestuia, pot varia sau pot fi ajustate larg în dependență de maniera de administrare, potența compusului particular și concentrația dorită. Determinarea unei cantități terapeutice eficiente este în competența specialiștilor din domeniu. În general, cantitatea componentului activ va varia de la 0.01% la 99% din masa compoziției.

În general, o cantitate terapeutic eficientă de dozaj al componentului activ va fi într-un interval de la 0.01 până la 100 mg/kg din masa corporală/zi, preferabil de la 0.1 până la 10 mg/kg din masa corporală/zi, more preferabil about 0.3 la 3 mg/kg din masa corporală/zi, even mai preferabil de la 0.3 la 1.5 mg/kg din masa corporală/zi. Se înțelege că dozajele pot varia în dependență cerințe fiecărui subiect și severitatea tulburărilor sau bolilor tratate.

Doza dorită poate fi prezentată mai convenient într-o singură doză sau ca doze divizate administrate la intervale potrivite, de exemplu, ca două, trei, patru sau mai multe subdoze pe zi. Subdoza singură poate fi în continuare divizată, de ex., într-un număr de administrări discrete cu intervale largi; precum inhalări multiple dintr-un inhalator sau prin aplicarea unui număr de picături într-un ochi.

De asemenea, se înțelege că dozajul inițial administrat poate fi mărit peste cel mai superior nivel pentru a atinge rapid concentrația dorită în plasmă. Din altă parte, dozajul inițial poate fi mai mic ca optimul și dozajul zilnic poate fi mărit progresiv pe durata cursului de tratament în funcție de situația particulară. Dacă se dorește, doza zilnică poate de asemenea fi divizată în doze multiple pentru administrare, de ex., de la două la patru ori pe zi.

Există necesități speciale pentru agenți siguri și eficienți pentru a controla tulburările înrudite cu JAK, precum dermatita atopică, la ambii, om și animale. Piața pentru tratamentul dermatitei atopice la animale este în prezent dominată de corticosteroide, care cauzează efecte secundare dureroase și nedorite la animale, specific la animalele de companie precum câini. APOQUEL™ este un inhibitor pan-JAK aprobat recent pentru dermatita atopică la canine. Antihistaminele sunt de asemenea folosite, dar sunt mai puțin eficiente. O formulare canină de ciclosporină (ATOPICA™) este recent vândută pentru dermatita atopică, dar este scumpă și are un randament jos de eficiență. Adăugător, există probleme cu GI toleranța la ATOPICA™. Compuși din prezenta invenție sunt inhibitori JAK cu eficiență selectivă împotriva JAK3. Se așteaptă ca acești compuși să ofere o utilizare alternativă steroidelor și să ofere rezoluție pruritei cronice și inflamației care would fiecare persistă în dermatita atopică sau regres încet urmat de eliminarea alergenului sau agentului cauzativ, precum puricii în dermatita alergică la purici.

Compuși din prezenta invenție pot fi administrați într-o formă farmaceutic acceptabilă fiecare singur sau în combinație cu unul sau mai mulți agenți adăugatori care modulează un sistem imun mamifer sau cu agenți antiinflamatori. Acești agenți pot include dar nu sunt limitați la ciclosporina A (de ex., Sandimmune™ sau Neoral™, rapamicina, FK-506 (tacrolimus), leflunomida, deoxispergualin, micofenolat (de ex., Cellcept™, azatioprin (de ex., Imuran™), daclizumab (de ex., Zenapax™), OKT3 (de ex., Orthoclone™), AtGam™, aspirina, acetaminofen, ibuprofen, naproxen, piroxicam, și steroide antiinflamatorii (de ex., prednisolona sau dexametazona), IFN-beta, teriflunomida, Laquinimod, glatiramer acetat, dimetil fumarat, rituximab, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, mitoxantrona. Sulfasalazina (Azulfidine), Mesalamina (Apriso, Asacol, Lialda, others), balsalazida (Colazal) și olsalazina (Dipentum), și mercaptopurina (Purineto), antibiotice (medicamente antimicobacteriale, de ex., metronidazol, ciprofloxacina), ustekinumab și vedolizumab. Acești agenți pot fi administrați ca parte a aceleiași

forme de dozaj sau separat, prin aceleași rute de administrare sau diferite, și după același program de administrare sau diferit în corespundere cu practica farmaceutică standard cunoscută de un specialist în domeniu.

În consecință, invenția se referă la metodele de tratament sau prevenire a bolii, stării sau tulburării asociate cu JAK la un subiect, precum un om sau mamifer, ce conțin administrarea unei cantități eficiente de unul sau mai mulți compuși descriși aici la subiect. Subiecții potriviți care pot fi tratați includ animale domestice sau sălbatice, animale de companie, precum câini, pisici, cai și similare; șeptel incluzând, vaci și alte rumegătoare, porci, păsări domestice, iepuri și similare; primat, de exemplu maimuțe, precum maimuțe rhesus și maimuțe cynomolgus (de asemenea cunoscute ca mîncătoare de crabi sau cu coada lungă), marmosete, tamarinzi, cimpanzei, macaci și similare; și rozătoare, precum șobolani, șoareci, gerbili, cobai și similare. Într-un exemplu, compusul este administrat într-o formă farmaceutic acceptabilă, opțional într-un purtător farmaceutic acceptabil.

Un alt exemplu se referă la o metodă de inhibiție selectivă a enzimei JAK3, care include contactarea enzimei JAK cu fiecare o cantitate neterapeutică sau o cantitate terapeutic eficientă al unuia sau mai multor compuși studiați în prezent. Asemenea metode pot decurge *in vivo* sau *in vitro*. Contactul *in vitro* poate include un test de screening pentru a determina eficiența unuia sau mai multor compuși împotriva unei enzime selectate la diferite cantități și concentrații. Contactul *in vivo* cu o cantitate terapeutic eficientă al unuia sau mai multor compuși poate include tratamentul unei boli, tulburări sau stări sau profilaxia rejecției organului transplantat în animalul în care decurge contactul. Efectul unuia sau mai multor compuși asupra enzimei JAK și/sau animalului gazdă poate de asemenea fi determinat sau măsurat. Metodele pentru determinarea activității JAK le includ pe cele descrise în Exemple precum și pe cele dezvăluite în WO99/65908, WO 99/65909, WO01/42246, WO02/00661, WO02/096909, WO2004/046112 și WO2007/012953.

Sinteza Chimică

Schemele următoare și decierile scrise oferă detalii generale cu privire la prepararea compușilor din invenție. Va fi evident pentru un specialist în domeniu că grupările funcționale sensibile (PG) pot necesita să fie protejate și deprotejate pe durata sintezei unui compus al acestei invenții. Protecția și deprotecția pot fi realizate prin metode convenționale, precum este descris, de exemplu, în *Protective Groups in Organic Synthesis* prin T. W. Greene și P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons Inc. (1999), și referințele de acolo.

Există câteva metode pentru prepararea unor asemenea compuși, care sunt bine cunoscute pentru specialiștii din domeniu și au fost descrise în texte precum *Advanced Organic Chemistry* prin J. March, John Wiley & Sons (1985). Trebuie menționat că unii compuși ai invenției pot fi obținuți prin transformările grupelor funcționale la o etapă târzie a sintezei. Asemenea transformări ale grupelor funcționale pot include o etapă sau etape multiple, de exemplu, reducerea unui ester într-un alcool, reoxidarea într-o aldehidă, adiția unui reagent organomagnezian pentru a forma un alcool secundar, reoxidarea într-o cetonă și, la final, adiția unui reagent organomagnezian pentru a obține un alcool terțiar. Intermediarii și compușii au fost numiți folosind convertorul de structură în nume ChemDraw11 (CambridgeSoft™) sau ACD Labs Name Software v12. Includerea modificadorului rac- (sau racemic) indică că material este racemic. Când rac- (sau racemic) este inclus cu indicații R,S aceasta este destinat pentru a defini stereochemia relativă, totuși în absența notației rac- (sau racemic) stereochemia absolută a compușilor este cunoscută. În unele cazuri notația rac- (sau racemic) descrie stereochemia unui fragment al compusului, pe când denumirile R,S descriu stereochemia absolută al altui fragment. Pentru cazurile unde racemații sunt separați în enantiomerii lor constituienți stereochemia absolută este atribuită arbitrar, când nu se specifică astfel.

În executarea sintezei compușilor din invenție, o persoană din domeniu va recunoaște necesitatea să probeze și testeze amestecul de reacție înainte de prelucrare pentru a monitoriza progresul reacțiilor și decide dacă reacția ar trebui continuată sau dacă ea este gata pentru a fi prelucrată pentru a obține produsul dorit. Metodele comune pentru analiza amestecului de reacție includ cromatografia în strat subțire (CSS), cromatografia cu lichide/spectroscopia de masă (CLSM), și rezonanța magnetică nucleară (RMN).

O persoană din domeniu va recunoaște de asemenea ce compuși ai invenției pot fi preparați ca amestecuri de stereoizomeri sau izomeri geometrice (de ex., substituția cis și trans într-un inel cicloalcanic). Acești izomeri pot fi separați prin tehnici cromatografice standard, precum cromatografia pe fază normală pe silica gel, cromatografia cu lichide de presiune înaltă preparativă pe fază inversă sau cromatografia cu lichide supercritice. O persoană din domeniu va

recunoaște de asemenea dacă unii compuși ai invenției sunt chirali și deci pot fi preparați ca un amestec racemic sau scalemic de enantiomeri. Unele metode sunt disponibile și sunt bine cunoscute pentru specialiștii din domeniu pentru separarea enantiomerilor. Metoda preferată pentru separarea obișnuită a enantiomerilor este cromatografia cu lichide supercritice cu

5 implicarea unei faze staționare chirale.

SECȚIUNEA EXPERIMENTAL

Cu excepția cazurilor unde este menționat astfel, reacțiile au fost realizate în atmosferă de azot. Cromatografia pe silica gel a fost realizată folosind silica gel 250-400 mesh și azot sub presiune (~10-15 psi) pentru a trece solventul prin coloană ("cromatografie rapidă"). Unde este

10

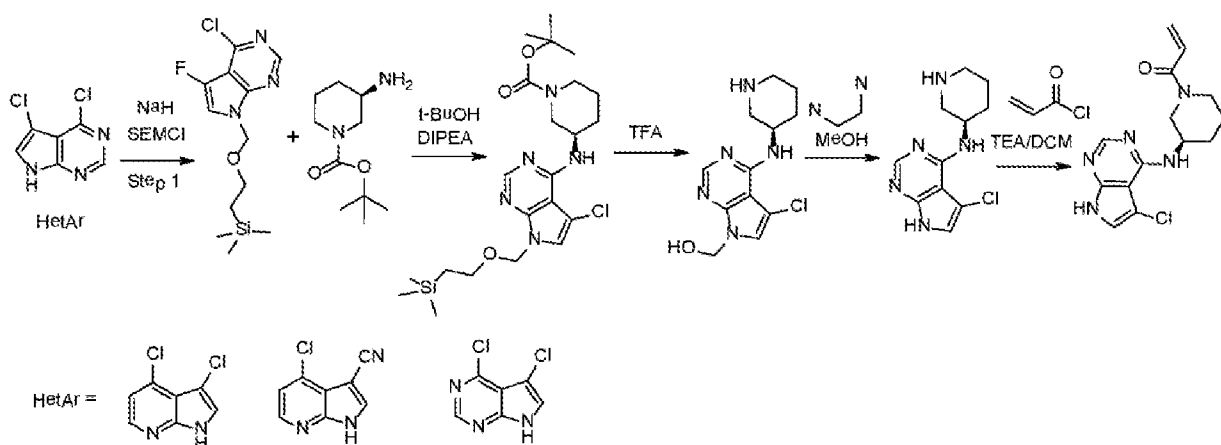
indicat, soluțiile și amestecurile de reacție au fost concentrate prin rotoevaporare la presiune redusă.

Exemplul 1: (R)-1-(3-((3-cloro-1H-pirol[2,3-b]piridin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

Exemplul 2: (R)-4-((1-acriloilpiperidin-3-il)amino)-1H-pirol[2,3-b]piridin-3-carbonitril.

15

Exemplul 3: (R)-1-(3-((5-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.



Etapa 1. Monomerii halogenați (300 μmol) au fost dizolvați în DMF anhidru (10 mL/mmol, 3 mL) în atmosferă de argon. NaH (60% suspensie în ulei mineral, 2 echiv, 600 μmol, ~30 mg) s-a adăugat la 0 °C în fiecare vas de reacție. Fiecare vas de reacție a fost agitat la 0 °C pentru 30 min. SEM clorură (2 echiv, 600 μmol, 106 μL) s-a adăugat cu picătura la amestecul de reacție și agitarea a fost continuată la 25 °C pentru 16 ore. Mersul reacției a fost monitorizat prin CLSM/CSS și solventii au fost evacuați folosind un termo explorer (1 oră, 5 torr, și 45 °C). Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană folosind 5-10% etil acetat-hexan în calitate de eluant. Pentru fiecare monomer randamentul a fost de aproximativ 75-80%.

Etapa 2. Modelul aminic (0.2 M soluția) a fost pregătit în toluen anhidru (soluția A). Soluția de monomeri halogenați SEM protejați de 0.3 M în toluen anhidru a fost pregătită (soluția B). Un mL de soluție A (1 echiv, 200 μmol) s-a adăugat urmat de 1 mL de soluție B (1.5 echiv, 300 μmol) în fiecare vas de reacție în condiție de purificare cu argon. t-BuONa anhidru (3 echiv, 600 μmol, ~60 mg) s-a adăugat în fiecare vas de reacție. Pd₂(dba)₃ (0.03 echiv, 6 μmol, ~6 mg) s-a adăugat sub un flux de argon urmat de BINAP (0.06 echiv, 12 μmol, ~7.5 mg). Fiecare vas de reacție a fost agitat la 90°C pentru 16 ore. Reacția a fost controlată prin CLSM. Amestecul de reacție a fost filtrat și solventul a fost evaporat într-un termo rotovap (1 oră, 5 torr, și 45°C)

Etapa 2. (Setul 2 de monomeri) Modelul aminic (0.2 M soluția) în t-BuOH a fost pregătit (soluția A). Soluția de monomeri halogenați SEM protejați de 0.3 M în t-BuOH a fost pregătită (soluția B). Un mL de soluție A (1 echiv, 200 μmol) s-a adăugat urmat de 1 mL de soluție B (1.5 echiv, 300 μmol) în fiecare vas de reacție. 103 μL (3 echiv, 600 μmol) de DIPEA s-a adăugat în fiecare vas. Vasele de reacție au fost agitate pentru 16 ore la 80°C. Reacția a fost controlată prin CL-SM. Solventul a fost evaporat în termo rotovap (1 oră, 5 torr, și 45°C)

Etapa 3 și 4 (Deprotecție Boc și Deprotecție Sem) La fiecare etapă 2 reziduu a fost tratat cu 2 mL de TFA la 25 °C pentru 4 ore. Monitorizarea CLSM a fost realizată pentru a verifica conversia completă la derivatul hidroxi metil intermediar. După terminarea reacției, solventii au fost evaporați folosind termo rotovapul (1 oră, 5 torr, și 45°C) și azeotropat cu toluen pentru a elimina urmele de TFA (1 oră, 5 torr, și 45°C). Fiecare reziduu a fost dizolvat în 2 mL de MeOH și

45

~70 µL de etilendiamină s-au adăugat în fiecare vas de reacție și agitat din nou pentru 16 ore la 25°C. Reacțiile au fost controlate prin CL-SM. După terminarea reacției, solventul a fost evaporat și reziduu a fost dizolvat în 5 mL de etil acetat. Stratul organic a fost spălat cu apă (2 mL) și soluție de sare de bucătărie (2 mL). Extractul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și

concentrat la presiune redusă.

Etapa 5 (Rxn cu clorură de acrilolil) Toate calculele au fost realizate la o scară de 100 µmol la etapa finală. La fiecare etapă 4 reziduu a fost dizolvat în THF anhidru (1 mL) în atmosferă de argon. 200 µmol (2 echiv, 28 µL) de TEA s-a adăugat la fiecare amestec de reacție. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C și o soluție de 0.5 echiv de clorură de acrilolil în THF (4 µL în 500 µL THF) s-a adăugat lent, menținând gheața în stare rece pe durata adității. După agitare pentru 10 min la 0°C, solventul a fost evaporat și reziduu a fost dizolvat în 1 mL DMSO. 10 µL de soluție de DMSO este diluat la 200 µL cu DMSO pentru analiza QC și cantitatea rămasă a fost supusă purificării HPLC prep.. Purificare pe Xterra® RP18 (19 x 250 mm, 10 µ, H₂O (10mM NH₄OAc): CH₃CN).

Exemplul	LC/MS
1	305.7
2	296.3
3	306.7

Exemplul 4: 1-((3S,4S)-3-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. (3S,4S)-Benzil 4-fluoro-3-((7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat. La o soluție de 4-cloro-7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin (140 mg, 0.354 mmol) și fluorură de ceziu (430 mg, 2.83 mmol) în DMSO (2.0 mL) s-a adăugat (3S,4S)-benzil 3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilat (preparat precum este descris în WO2010016005) (100 mg, 0.346 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 120 °C pentru 9 ore. CLSM a arătat că 4-cloro-7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidina s-a consumat complet. Amestecul de reacție a fost diluat cu un amestec de 1:1 de DCM/apă (200 mL). Stratul organic a fost extras și stratul apos a fost extras repetat cu DCM (2 x 50 mL). Extractele organice au fost combinate, spălate cu soluție de sare de bucătărie (2 x 100 mL), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, și concentrate în vacuum, obținându-se produsul crud care a fost încărcat uscat cu Celite® într-o coloană Silicicle 25 g HP și purificat prin cromatografie pe coloană cu fază normală (0-75% EtOAc/heptan peste 15 volume de coloană), obținându-se (3S,4S)-benzil 4-fluoro-3-((7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (149.6 mg, 69%) ca un solid incolor. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 7.74 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39-7.18 (m, 15 H), 7.09-7.05 (m, 5H), 6.84 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.84-4.64 (m, 2H), 4.35 -4.24 (m, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 1H), 3.95 – 3.85 (m, 1H), 2.25 – 2.13 (m, 1H), 1.70 – 1.58 (m, 1H).

Etapa 2. N-((3S,4S)-4-Fluoropiperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina. Într-o sticlă de hidrogenare uscată, s-a adăugat 10% Pd/C (65 mg) în atmosferă de azot. Apoi o soluție de (3S,4S)-benzil 4-fluoro-3-((7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (150 mg, 0.245 mmol) în etanol anhidru (5.0 mL) s-a adăugat și amestecul format a fost hidrogenat la 50 psi de H₂ la temperatura ambiantă pentru 3 ore. CLSM a arătat că materialul inițial s-a consumat complet. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un filtru subțire de Celite® și rămasă de pe filtru a fost spălată cu etanol. Filtratul combinat a fost evaporat, azeotropat cu toluen (5 x) la 75°C, obținându-se compusul N-((3S,4S)-4-fluoropiperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina (104 mg, 89%) ca un solid incolor, care a fost folosit direct în etapa următoare fără purificare ulterioară.

Etapa 3. 1-((3S,4S)-4-Fluoro-3-((7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. La o soluție de N-((3S,4S)-4-fluoropiperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amină (102 mg, 0.214 mmol) în d-CHCl₃ anhidru (5.0 mL) s-a adăugat baza Hunig (0.2 mL, 1.0 mmol). Amestecul de reacție a fost răcit la 2° C, apoi tratat, cu picătura, cu o soluție de clorură acrilică (0.017 mL, 0.214 mmol) în d-CHCl₃ anhidru (1.0 mL). Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă și după 30 minute, CLSM a arătat că compusul N-((3S,4S)-4-fluoropiperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina s-a consumat complet. Amestecul de reacție a fost răcit la 2° C și diluat cu bicarbonat de sodiu apos de 10% (5 mL). Stratul organic a fost extras și stratul apos a fost extras repetat cu cloroform (2 x 2 mL). Extractele organice au fost combinate, uscate pe sulfat de magneziu, filtrate, și concentrate în vacuum, obținându-se produsul crud care a fost încărcat uscat cu Celite® într-o coloană Silicicle

12 g HP și purificat prin cromatografie pe coloană cu fază normală (50-80% EtOAc/heptan peste 10 volume de coloană), obținându-se 1-((3S,4S)-4-fluoro-3-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (79.0 mg, 69%) ca un solid incolor. CLSM (M+H) 532.64.

- 5 Etapa 4. Prepararea 1-((3S,4S)-3-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-onei. O soluție de 1-((3S,4S)-4-fluoro-3-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-onă (79.0 mg, 0.150 mmol) în acid trifluoroacetic (1.15 mL) a fost agitat la temperatura ambiantă pentru 16 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat in vacuum și încărcat uscat cu Celite® într-o coloană Silicicle® 12 g HP și
- 10 purificat prin cromatografie pe coloană cu fază normală (0-20% MeOH/DCM peste 10 volume de coloană), obținându-se 1-((3S,4S)-3-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (37.6 mg, 87%) ca un solid incolor. CLSM (M+H) 290.48. HPLC 1.330 min. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.20 (s, 1H), 7.23-7.10 (m, 1H), 6.90-6.62 (m, 2H), 6.21 (t, J = 20 Hz, 1 H), 5.82-5.66 (m, 1H), 4.93 – 4.71 (m, 1H), 4.62 – 4.03 (m, 3H), 3.44 – 3.04 (m, 2H),
- 15 2.36 -2.24 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 1H).

Exemplul 5: 1-((2S,5R)-5-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

- Etapa 1. terț-Butil (6-metilpiridin-3-il)carbammat. La o soluție de 6-metilpiridin-3-amină (25 g, 231. mmol) în EtOH (100 mL) la 0 °C s-a adăugat (Boc)₂O (55.5 g, 298 mmol) cu picătura lent.
- 20 După aditie, soluția a fost agitată la temperatura camerei peste noapte. CSS (eter de petrol/EtOAc, 2:1) a arătat că 6-metilpiridin-3-amina s-a consumat complet. Amestecul de reacție a fost filtrat și rămasă de pe filtru a fost spălată cu EtOH (30 mLx3). Filtratul combinat a fost concentrat în vacuum, obținându-se o rămasă galbenă, care a fost purificată prin cromatografie (eter de petrol/EtOAc, 4:1 la 1:1), obținându-se terț-butil (6-metilpiridin-3-il)carbammat (32.5 g, 67.4%) ca
- 25 un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8.30 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.86 (s.l., 1H), 7.10 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.57 (s.l., 1H), 2.49 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)

- Etapa 2. rac-cis/trans-terț-Butil (6-metilpiperidin-3-il)carbammat. Intr-o sticlă de hidrogenare uscată, s-a adăugat PtO₂ (2.5 g) în atmosferă de Ar. Apoi o soluție de terț-butil (6-metilpiridin-3-il)carbammat (33 g, 158.5 mmol) în HOAc (300 mL) s-a adăugat și amestecul format a fost
- 30 hidrogenat la 55 psi de H₂ la 50 °C pentru 30 ore. CSS (eter de petrol/EtOAc, 2:1) a arătat că materialul inițial s-a consumat complet. Amestecul de reacție a fost filtrat și rămasă de pe filtru a fost spălată cu MeOH (50 mLx2). Filtratul combinat a fost evaporat, obținându-se terț-butil (6-metilpiperidin-3-il)carbammat (34 g, 100%) ca un ulei galben (~2:1 cis/trans), care a fost folosit direct în etapa următoare fără purificare ulterioară. LC/MS (M+H) 215.2.

- Etapa 3. rac-cis/trans-Benzil 5-((terț-butoxicarbonil)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilat. La soluția agitată de terț-butil (6-metilpiperidin-3-il)carbammat (27.0 g, 126 mmol) și NaHCO₃ (74.2 g, 883 mmol) în THF (350 mL)/H₂O (350 mL) s-a adăugat CbzCl (32.17 g, 189 mmol) cu picătura la temperatura camerei. După aditie, amestecul format a fost agitat la temperatura camerei pentru 2 ore. CSS (CH₂Cl₂/MeOH, 10:1) a arătat că materialul inițial s-a consumat complet.
- 40 Amestecul de reacție a fost extras cu EtOAc (300 mL x 2). Stratul organic combinat a fost spălat cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate, obținându-se produsul crud. Produsul crud a fost în continuare purificat prin cromatografie (PE/EA, 30:1-10:1), obținându-se rac-cis/trans benzil 5-((terț-butoxicarbonil)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilat (44.0 g, 100%) ca un ulei incolor. (¹H RMN a arătat ~ 1 mol de BnOH.) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 - 7.19 (m, 9 H), 5.14 - 4.99 (m, 2H), 4.82 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.67 - 4.59 (m, 2H), 4.48 - 4.28 (m, 2H), 4.17 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.97 (d, J=13.8 Hz, 1H), 3.73 (s.l., 1H), 3.39 (s.l., 1H), 3.02 (d, J=14.1 Hz, 1H), 2.49 (t, J=12.0 Hz, 1H), 1.89 - 1.59 (m, 3H), 1.48 (dd, J=1.5, 13.8 Hz, 1H), 1.39 - 1.32 (m, 8H), 1.11 - 1.01 (m, 3H).

- Etapa 4. rac-(2S,5R)-Benzil 5-((terț-butoxicarbonil)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilat și rac- (2S,5S)-benzil 5-((terț-butoxicarbonil)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilat. Rac-cis/trans benzil 5-((terț-butoxicarbonil)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilat (44 g) a fost separat prin SFC chirală, obținându-se rac-cis - (2S,5R)-benzil 5-((terț-butoxicarbonil)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilat (Picul 2, 24.5 g, 55.68%) și rac-trans - (2S,5S)-benzil 5-((terț-butoxicarbonil)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilat (Picul 1, 12.3 g, 27.95%). Picul 2, cis materialul a fost obținut prin eliminarea Boc. Coloana Prep SFC: ChiralCel OD 300mm x 50mm, 10 μm; Faza mobilă: A: CO₂ supercritic, B: IPA (0.1% NH₃H₂O), A:B =85:15 la 180 mL/min; Temp coloanei: 38 °C; Presiunea injectorului: 100Bar; Temp injectorului: 60 °C; Temp evaporator: 20 °C; Temp condensator: 25 °C; Lungimea de undă: 220 nm
- 50
- 55

Picul 1 (trans): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 - 7.28 (m, 5H), 5.23 - 5.06 (m, 2H), 4.55 - 4.35 (m, 2H), 4.25 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.58 - 3.25 (m, 1H), 2.58 (t, $J=12.0$ Hz, 1H), 1.87 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 1.82 - 1.69 (m, 2H), 1.56 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 1.50 - 1.36 (m, 9H), 1.21 (d, $J=6.3$ Hz, 3H).

5 Picul 2 (cis): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 - 7.29 (m, 5H), 5.20 - 5.08 (m, 2H), 4.89 (s.l., 1H), 4.47 (s.l., 1H), 4.05 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 3.81 (s.l., 1H), 3.11 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 1.93 - 1.68 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.20 - 1.13 (m, 3H).

Etapa 5. (2S,5R)-Benzil 5-amino-2-metilpiperidin-1-carboxilat racemic. La o soluție de rac-cis - (2S,5R)-benzil 5-((terț-butoxicarbonil)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilat (pic 2, 40.0 g, 115.6 mmol) în CH_2Cl_2 (60 mL) la 0 °C s-a adăugat (4M HCl (g)/dioxan (200 mL) cu picătura. După aditie, soluția a fost agitat la temperatura camerei pentru 4 ore. CSS (eter de petrol/EtOAc, 2:1) a arătat materialul că inițial s-a consumat complet. Amestecul de reacție a fost concentrat, obținându-se (2S,5R)-benzil 5-amino-2-metilpiperidin-1-carboxilat racemic (31.0 g, 94.8%) ca un solid alb (sare HCl). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.37 (s.l., 3H), 7.24 - 7.49 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.16 (d, $J=8.28$ Hz, 1H), 3.00 (s.l., 2H), 1.83 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.11 (d, $J=7.03$ Hz, 3H).

Etapa 6. (2S,5R)-Benzil 5-((2-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilat racemic. Un amestec de 2,4-dicloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin (21.8 g, 0.116 mol), DIPEA (67.7 g, 0.525 mol) și (2S,5R)-benzil 5-amino-2-metilpiperidin-1-carboxilat racemic (30 g, 0.105 mol) în n-BuOH (300 mL) a fost încălzit la 140 °C peste noapte. CL-SM a indicat că reacția s-a terminat. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și evaporat până la uscat; rezidul a fost împărțit între EtOAc (500 mL) și apă (500 mL). Stratul organic a fost spălat cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na_2SO_4 și concentrate, obținându-se produsul crud, care a fost triturat cu MTBE, obținându-se racemic (2S,5R)-benzil 5-((2-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilat (36 g, 86 %) ca un solid galben. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.70 (s.l., 1H), 7.71 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.46 - 7.25 (m, 5H), 7.10 (s.l., 1H), 6.56 (s.l., 1H), 5.18 - 5.00 (m, 2H), 4.38 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.16 (s.l., 1H), 4.03 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J=11.8$ Hz, 1H), 1.87 - 1.68 (m, 2H), 1.63 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 1.19 - 1.12 (m, 3H).

Etapa 7. rac-N-((3R,6S)-6-Metilpiperidin-3-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina. Într-o sticlă de hidrogenare uscată, 10% de Pd/C uscat (7 g) s-a adăugat în atmosferă de Ar. Apoi, o soluție de racemic (2S,5R)-benzil 5-((2-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilat (36 g, 0.09 mol) în MeOH (1500 mL) și THF (250 mL) s-a adăugat și amestecul format a fost agitată într-un aparat de tip Parr (45 psi de H_2 la 25 °C pentru 48 ore). CL-SM a indicat Cbz-ul a fost înlăturat complet, dar ~30% din clorură a rămas. Amestecul de reacție a fost filtrat și filtratul a fost din nou supus condițiilor de reacție cu 5 g de 10% Pd/C uscat sub 50 psi de H_2 la 45 °C pentru 12 ore. CL-SM a arătat că reacția s-a terminat. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un filtru de Celite® și rămășița a fost spălată cu MeOH de trei ori. Filtratele combinate au fost concentrate, obținându-se rac-N-((3R,6S)-6-metilpiperidin-3-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina (23 g, 94.6%) ca un solid alb. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.53 (s.l., 1H), 8.11 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J=6.5, 18.6$ Hz, 1H), 7.10 (s.l., 1H), 6.90 - 6.73 (m, 1H), 6.59 - 6.52 (m, 1H), 6.10 (dd, $J=1.5, 17.1$ Hz, 1H), 5.68 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.86 - 4.51 (m, 1H), 4.41 - 3.97 (m, 2H), 3.02 - 2.55 (m, 1H), 1.89 - 1.59 (m, 3H), 1.28 - 1.10 (m, 3H).

Etapa 8. rac-1-((2S,5R)-5-((7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. La soluția agitată de rac-N-((3R,6S)-6-metilpiperidin-3-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina sare HCl (5.00 g, 18.5 mmol) în THF (250 mL) și NaHCO_3 soluție apoasă saturată (250 mL) s-a adăugat clorură de acrilolil (2.02 g, 22.2 mmol) cu picătura la 0 °C atent. După aditie, amestecul format a fost agitat la 0 °C pentru 4 ore. CSS (DCM/MeOH/ NH_4OH , 10:1:1) a arătat rac-N-((3R,6S)-6-metilpiperidin-3-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina s-a consumat complet. Amestecul de reacție a fost diluat cu H_2O (125 mL) și extras cu EtOAc (125 mLx3); stratul organic combinat a fost spălat cu soluție de sare de bucătărie, și uscate pe Na_2SO_4 . Componentele cele mai volatile au fost înlăturate în vacuum. Produsul crud a fost purificat prin coloană cromatografică pe silica gel (DCM/MeOH, 10:1), obținându-se produsul pur. Produsul a fost triturat cu EtOAc (150 mL) și filtrate, obținându-se rac-1-((2S,5R)-5-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (2.0 g, 38% randament) ca un solid alb. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.53 (s.l., 1H), 8.12 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J=6.8, 18.8$ Hz, 1H), 7.10 (s.l., 1H), 6.89-6.71 (m, 1H), 6.56 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J=2.1, 16.7$ Hz, 1H), 5.72-5.61 (m, 1H), 4.81 (s.l., 0.5 H), 4.56 (d, $J=10.3$ Hz, 0.5 H), 4.37 (s.l., 0.5 H), 4.20 - 3.95 (m, 1.5H), 2.96 (t, $J=11.9$ Hz, 0.5 H), 2.60 (t, $J=12.0$ Hz, 0.5 H), 1.92 - 1.59 (m, 4H), 1.30 - 1.07 (m, 3H).

Etapa 9. Prepararea (+)-1-((2R,5S)-5-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-onei (pic 1) și (-) 1-((2S,5R)-5-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-onei (pic 2). Compusul racemic : rac-1-((2S,5R)-5-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (din Etapa 8) a fost purificat prin SFC chirală, obținându-se enantiomeri puri. Picul 1 (4.63 g, +) și picul 2 (4.42 g, -) Condiții SFC: Coloană: ChiralPak IC (300 mm*50 mm, 10 μm); Faza mobilă: 40% etanol (0.05% NH₃ in H₂O) in CO₂; Flux: 200 mL/min; lungimea de undă: 220 nm.

Stereochimia absolută a fost atribuită în baza analizei cristalografice cu raze X.

Picul 1: (+) 1-((2R,5S)-5-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (s.l., 1H), 8.12 (d, J=12.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=6.8, 18.8 Hz, 1H), 7.10 (s.l., 1H), 6.89 - 6.71 (m, 1H), 6.56 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=2.1, 16.7 Hz, 1H), 5.72-5.61 (m, 1H), 4.81 (s.l., 0.5 H), 4.56 (d, J=10.3 Hz, 0.5 H), 4.37 (s.l., 0.5 H), 4.20 - 3.95 (m, 1.5H), 2.96 (t, J=11.9, Hz, 0.5 H), 2.60 (t, J=12.0 Hz, 0.5 H), 1.92 - 1.59 (m, 4H), 1.30 - 1.07 (m, 3H). LC/MS (M+H) 286.2. OR = [α]_D²⁰ = +0.34 (c = 0.6, MeOH).

Picul 2: (-) 1-((2S,5R)-5-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (s.l., 1H), 8.12 (d, J=12.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=6.8, 18.8 Hz, 1H), 7.10 (s.l., 1H), 6.89 - 6.71 (m, 1H), 6.56 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=2.1, 16.7 Hz, 1H), 5.72-5.61 (m, 1H), 4.81 (s.l., 0.5 H), 4.56 (d, J=10.3 Hz, 0.5 H), 4.37 (s.l., 0.5 H), 4.20 - 3.95 (m, 1.5H), 2.96 (t, J=11.9, Hz, 0.5 H), 2.60 (t, J=12.0 Hz, 0.5 H), 1.92 - 1.59 (m, 4H), 1.30 - 1.07 (m, 3H). LC/MS (M+H) 286.2. OR [α]_D²⁰ = -0.36 (c = 0.6, MeOH).

Exemplul 6: (3R,5R)-5-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1-acrilolipiperidin-3-carbonitril.

Etapa 1. Prepararea N-((3R,5R)-1-benzil-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-aminei. La un amestec de 4-cloro-7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidină (16.3 g, 41.18 mmol) și compusul (3R,5R)-1-benzil-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-amina (preparat precum este descris în *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *10*, 2023. (12 g, 37.44 mmol) în n-BuOH (250 mL) la t.a. s-a adăugat DIPEA (14.5 g, 112.32 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 110 °C pentru 3 zile. CSS (DCM/MeOH, 10:1) a arătat marea parte a aminei s-a consumat. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și evaporat până la uscat la pompa cu ulei la 45°C; reziduul a fost împărțit între EtOAc (800 mL) și apă (500 mL). Stratul organic a fost spălat cu soluție de sare de bucătărie, uscat pe Na₂SO₄ și concentrat, obținându-se produsul crud, care a fost purificat prin cromatografie (EtOAc/PE de la 0% la 30%), obținându-se N-((3R,5R)-1-benzil-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina (15 g, 65%) ca un solid galben. LC/MS (M+H) 679.4. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ -0.03 (d, J=2.01 Hz, 6 H) 0.82 (s, 9 H) 1.50 (d, J=12.55 Hz, 1 H) 2.31 (d, J=11.54 Hz, 2 H) 2.74 (d, J=12.55 Hz, 1 H) 2.96 (s.l., 1 H) 3.40 - 3.73 (m, 2 H) 3.99 (s.l., 1 H) 4.50 (s.l., 1 H) 5.58 (s.l., 1 H) 6.32 (d, J=4.02 Hz, 1 H) 6.90 (d, J=3.51 Hz, 1 H) 7.13 - 7.38 (m, 20 H) 8.00 (s, 1 H).

Etapa 2. (3R,5R)-terț-Butil 3-((terț-butildimetilsilil)oxi)-5-((7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat. Intr-o sticlă de hidrogenare uscată, s-a adăugat 10% de Pd/C uscat (1.5 g). Apoi o soluție de N-((3R,5R)-1-benzil-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amină (14.8 g, 21.76 mmol) și (Boc)₂O (5.22 g, 23.94 mmol) în MeOH (300 mL) s-au adăugat și amestecul format a fost hidrogenat la 50 psi de H₂ la 40 °C pentru 12 ore. CSS (PE/EtOAc 4:1) a arătat că reacția a fost completă. Soluția reactantă a fost filtrată printr-un filtru de Celite® și rămasăa a fost spălată cu MeOH de trei ori. Filtratul combinat a fost concentrat, obținându-se (3R,5R)-terț-butil 3-((terț-butildimetilsilil)oxi)-5-((7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino) piperidin-1-carboxilat (14.8 g, ~100%) ca un solid galben, care a fost folosit direct în etapa următoare fără purificare ulterioară. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0.06 (s.l., 6 H) 0.72 - 0.94 (m, 9 H) 1.16 - 1.43 (m, 4 H) 1.49 (s.l., 9 H) 1.57 - 2.40 (m, 3 H) 2.93 - 3.13 (m, 1 H) 3.37 - 4.01 (m, 3 H) 4.45 (s.l., 1 H) 4.72 - 5.38 (m, 1 H) 6.30 (s.l., 1 H) 6.90 (s.l., 1 H) 7.08 - 7.36 (m, 16 H) 8.01 (s, 1 H).

Etapa 3. (3R,5R)-terț-Butil 3-hidroxi-5-((7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat. La o soluție de (3R,5R)-terț-butil 3-((terț-butildimetilsilil)oxi)-5-((7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (15 g, 21.74 mmol) în THF anhidru (300 mL) s-a adăugat n-Bu₄NF (11.38 g, 43.47 mmol). Amestecul de reacție a fost apoi încălzit la 40 °C peste noapte. CSS (PE/EtOAc 4:1) a indicat că reacția a fost completă. Soluția reactantă a fost diluată cu apă (300 mL) și apoi extrasă cu EtOAc (2x200 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă, soluție de sare de bucătărie și uscate pe Na₂SO₄, apoi după

concentrare s-a format (3R,5R)-terț-butil 3-hidroxi-5-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (14.6 g, ~100%), care a fost folosit direct în etapa următoare fără purificare ulterioară. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.37 - 7.08 (m, 17H), 6.91 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.30 (s.l., 1H), 4.48 (d, J=3.5 Hz, 1H), 4.05 (s.l., 1H), 3.83 - 3.51 (m, 4H), 3.23 (s.l., 1H), 1.58 - 1.29 (m, 10H).

Etapa 4. (R)-terț-Butil 3-oxo-5-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat. La o soluție a compusului (3R,5R)-terț-butil 3-hidroxi-5-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (5.0 g, 8.68 mmol) în DCM (100 mL) s-a adăugat Dess-Martin periodinan (4.0 g, 9.55 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei pentru 18 ore. CSS (DCM/MeOH, 10:1) a arătat că materialul inițial s-a consumat complet. Amestecul de reacție a fost concentrat, obținându-se produsul crud (7.8g) ca un solid galben, care a fost purificat prin HPLC prep., obținându-se (R)-terț-butil 3-oxo-5-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (3.7 g, 74 %) ca un solid alb. LC/MS (M+H) = 574.3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.24 (s, 9 H) 2.20 - 2.45 (m, 2 H) 3.04 - 3.36 (m, 2 H) 3.92 - 4.27 (m, 3 H) 6.88 - 7.46 (m, 16 H) 8.29 - 8.57 (m, 2 H) 10.46 - 10.71 (m, 1 H).

Etapa 5. (5R)-terț-Butil 3-ciano-5-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (amestec de izomeri). La un amestec de (R)-terț-butil 3-oxo-5-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (1.0 g, 1.74 mmol) și TOSMIC (693.7 mg, 3.83 mmol) în DME (30 mL) la 0 °C s-a adăugat t-BuOK (624.4 mg, 5.58 mmol) și EtOH (176.3 mg, 3.83 mmol) în porții. Amestecul format a fost agitat la 0 °C pentru 0.5 oră. Amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și agitat pentru 2 ore. CSS (DCM/MeOH, 10:1) a arătat că reacția a fost completă. Soluția reactantă a fost filtrată, și filtratul a fost concentrat până la uscat și purificat prin CSS preparativă (eter de petrol /EtOAc, 2:1), obținându-se (5R)-5-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino) piperidin-3-carbonitril (amestec de izomeri, 200 mg, 20%) ca un solid galben. LC/MS (M+H) 585.3.

Etapa 6. Prepararea (5R)-5-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-3-carbonitrilului (amestec de izomeri). La o soluție de (5R)-terț-butil 3-ciano-5-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (235 mg, 0.41 mmol) în DCM (1.5 mL) la 0 °C s-a adăugat TFA (229.0 mg, 2.0 mmol). Amestecul de reacție a fost apoi agitat la temperatura camerei pentru 12 ore. CSS (eter de petrol /EtOAc, 1:1) a arătat că reacția a fost completă. Amestecul de reacție a fost concentrat în vacuum, obținându-se (5R)-5-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-3-carbonitril (amestec de izomeri) (235 mg, 100%) ca un solid galben. LC/MS (M+H) 485.0.

Etapa 7. Prepararea (5R)-1-acrilolil-5-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-3-carbonitrilului (amestec de izomeri). La soluția agitată de (5R)-5-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-3-carbonitril (100 mg, 0.206 mmol) în THF (3 mL): soluție apoasă de NaHCO₃ (2.5 mL) la 0 °C s-a adăugat clorură de acrilolil (22.4 mg, 0.247 mmol) cu picătura. După adăugare, amestecul format a fost agitat la 0 °C pentru 2 ore. CSS (DCM/MeOH, 20:1) a arătat că reacția a fost completă. Amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O (20 mL) și extras cu EtOAc (30 mL × 2), stratul organic combinat a fost spălat cu soluție de sare de bucătărie, uscat pe Na₂SO₄ și concentrat, obținându-se produsul crud, care a fost în continuare purificat prin CSS preparativă (eter de petrol /EtOAc, 1:1), obținându-se (5R)-1-acrilolil-5-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-3-carbonitril și *trans* isomerul (80 mg, 72 %) ca un solid galben. LC/MS (M+H) 539.1.

Etapa 8. Prepararea (3S,5R)-5-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1-acrilolilpiperidin-3-carbonitrilului și (3R,5R)-5-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1-acrilolilpiperidin-3-carbonitrilului.

Intr-un balon cu fundul rotund ce conține (5R)-1-acrilolil-5-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino) piperidin-3-carbonitril și compusul 5-1 (80 mg, 0.272 mmol) s-a adăugat TFA (1 mL). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei pentru 12 ore. CSS (eter de petrol /EtOAc, 1:1) a arătat că 20% din materialul inițial a rămas. Reacția a fost încălzită la 30 °C pentru alte 5 ore. CLSM a indicat terminarea reacției. Amestecul de reacție a fost concentrat, obținându-se produsul crud, care a fost în continuare purificat prin prep. CSS (eter de petrol /EtOAc, 1:1), obținându-se un amestec de (3S,5R)-5-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1-acrilolilpiperidin-3-carbonitril și (3R,5R)-5-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1-acrilolilpiperidin-3-carbonitril (12 mg, 10 % pentru 3 etape) ca un solid alb. HPLC chiral a arătat el a fost un amestec de *trans*/*cis*, care a fost purificat în continuare prin SFC chirală. După SFC chirală, 1.4 mg din picul 1 și 3.3 mg din picul 2 s-au obținut. Picul 1: (3S,5R)-5-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1-acrilolil piperidin-3-carbonitril și picul 2: (3R,5R)-5-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1-

acrilolipiperidin-3-carbonitril. Condiții de separare SFC: Coloană: ChiralPak AD (250mmx30mm, 20 μ m); Faza mobilă: 50% EtOH+NH₃/H₂O 80mL/min; Coloană: Chiralpak AD-H 250x4.6mm I.D., 5 μ m; Faza mobilă: etanol (0.05% DEA) în CO₂ de la 5% la 40%; Flux: 2.35mL/min; Lungimea de undă: 220 nm; Picul 1: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.16 (s.l., 1H), 7.10 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.85 (dd, J=10.4, 16.7 Hz, 1H), 6.57 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.27 (dd, J=1.8, 16.8 Hz, 1H), 5.80 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.85 - 4.77 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.43 (d, J=11.8 Hz, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 3.14 - 2.97 (m, 2H), 2.55 (d, J=12.5 Hz, 1H), 2.00 (d, J=14.6 Hz, 1H). Picul 2: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.20 (s.l., 1H), 7.09 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.90 - 6.54 (m, 2H), 6.32 - 6.07 (m, 1H), 5.90 - 5.57 (m, 1H), 4.71 - 4.41 (m, 2H), 4.40 - 4.01 (m, 2H), 3.71 - 3.40 (m, 2H), 2.39 (s.l., 1H), 2.17 (d, J=9.0 Hz, 1H).

Exemplul 7: 1-((2R,5R)-5-((7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. Metil 5-aminopicolinat. La soluția agitată de acid 5-aminopicolinic (170g, 1.23mol) în MeOH (1700 mL) s-a adăugat SOCl₂ (178.6 mL, 2.47mol) la 0°C. Amestecul de reacție a fost apoi refluxat pentru 72 ore. Amestecul a fost apoi răcit la 0°C și adăugător s-a adăugat SOCl₂ (40 mL, 0.55mol). Amestecul a fost apoi refluxat pentru 24 ore. Exesul de SOCl₂ a fost înlăturat la presiune redusă și materialul crud a fost neutralizat cu NaHCO₃ apos. Amestecul a fost filtrat și rămășița de pe filtru uscată la 40-50°C peste noapte. Solidul a fost colectat, obținându-se metil 5-aminopicolinat (350g). Filtratul a fost în continuare extras cu DCM (3x2 L). Extractul organic a fost spălat cu soluție de sare de bucătărie, uscat (Na₂SO₄) și concentrat până la uscat, obținându-se compusul crud (200g). Toate solidele au fost colectate, obținându-se metil 5-aminopicolinat (550 g din 680 g de compus **1**, 73%) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=2.8, 8.5 Hz, 1H), 4.24 (s.l., 2H), 3.93 (s, 3H).

Etapa 2. Metil 5-((terț-butoxicarbonil)amino)picolinat. Metil 5-aminopicolinat (110 g, 0.723mol) a fost dizolvat în DCM (2000 mL) la 20°C sub N₂. La amestecul de reacție, s-au adăugat anhidridă Boc (173.6g, 0.80mol) și DMAP (8.8 g, 0.0723 mol). Amestecul de reacție a fost agitat la 20°C pentru 20 ore. CSS (PE/EA, 2:1) a arătat că materialul inițial s-a consumat complet. Amestecul de reacție a fost filtrat și spălat cu DCM (4x3000ml). S-a adăugat H₂O (2000 mL) și straturile au fost separate. Stratul organic a fost spălat cu soluție de sare de bucătărie, uscat pe Na₂SO₄ anhidru și evaporat la presiune redusă, obținându-se produsul crud. Compusul crud a fost spălat cu eter de petrol (4000mL) și agitat pentru 1.0 oră. Filtrarea și evaporarea în vacuum a oferit metil 5-((terț-butoxicarbonil)amino) picolinat (750 g din 550 g de metil 5-aminopicolinat, 82.3%) ca un solid alb pentru etapa următoare fără purificare ulterioară. LC/MS (M+H) = 253.1.

Etapa 3. terț-Butil (6-(hidroximetil)piridin-3-il)carbammat. LAH pulbere (36 g, 0.96mol) a fost suspendată în THF anhidru (1000 mL) în atmosferă de N₂ și răcită la 0°C. La amestec s-a adăugat compusul **3** (150g, 0.60mol) în THF anhidru (1000 mL) lent la 0°C. Amestecul de reacție a fost încălzit gradual la temperatura camerei și agitat pentru 12 ore. CSS(PE/EA, 1:1) a arătat că reacția a fost completă, și reacția a fost diluată cu picătura prin adiția de THF-apă (9:1, 400 mL) urmată de 90 mL NaOH apos de 15% și 50 mL de apă la 0°C, agitată pentru 0.5 oră la temperatura camerei, și filtrată printr-un filtru de Celite®, și apoi spălată cu THF (4 x 1000 mL). Filtratul a fost concentrat la presiune redusă, obținându-se produsul crud care a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica gel prin eluție cu PE/EA (2:1~1:2). Frația dorită a fost concentrată, obținându-se terț-butil (6-(hidroximetil)piridin-3-il)carbammat (450 g, 67%) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.58 - 9.40 (m, 1H), 8.59 - 8.45 (m, 1H), 7.95 - 7.78 (m, 1H), 7.42 - 7.22 (m, 1H), 5.42 - 5.21 (m, 1H), 4.58 - 4.40 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

Etapa 4. terț-Butil (6-(hidroximetil)piperidin-3-il)carbammat. La o soluție de terț-butil (6-(hidroximetil)piridin-3-il)carbammat (30 g, 0.134mol) în EtOH (300ml) și HOAc (20 mL) s-a adăugat PtO₂ (3.0g, 0.0223mol) sub N₂. Amestecul a fost hidrogenat la 65°C/55 psi de H₂ pentru 72 ore. Amestecul a fost filtrat printr-un filtru de Celite® și rămășița de pe filtru a fost spălată cu EtOH (3x2000ml). Filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a elimina EtOH și HOAc. NaHCO₃ apos saturat s-a adăugat pentru a ajusta pH la 6~7 și stratul apos a fost extras cu EtOAc (3 x 2000 mL). Stratul organic combinat a fost spălat cu soluție de sare de bucătărie, uscat pe Na₂SO₄ și concentrat până la uscat, obținându-se produsul crud, care a fost triturat cu PE/EA (1:1) pentru 2 ore și filtrat, obținându-se terț-butil (6-(hidroximetil)piperidin-3-il)carbammat recuperat (90g, 50%) ca un solid alb. Stratul apos a fost evaporat pentru a elimina marea parte a apei, obținându-se un amestec de terț-butil (6-(hidroximetil)piperidin-3-il)carbammat (90g, 50%) în NaHCO₃ apos, care au fost direct folosite pentru etapa următoare fără purificare ulterioară. LC/MS (M+H) = 231.2.

Etapa 5. Benzil 5-((terț-butoxicarbonil)amino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilat. La soluția agitată de terț-butil (6-(hidroximetil)piperidin-3-il)carbammat (45 g, 0.20 mol) în THF (600 mL) și H₂O (300 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (33.6 g, 0.40 mol). La acest amestec s-a adăugat Cbz-Cl (41g, 0.24 mol) cu picătura la 0°C și amestecul rezultat a fost lăsat să se încălzească până la temperatura camerei și agitat pentru 12 ore. Controlul CSS (5% MeOH în DCM) a arătat că materialul inițial s-a consumat complet. Volatilele au fost înlăturate la presiune redusă, apă (500 mL) s-a adăugat, și amestecul apos a fost extras cu EtOAc (2x600 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄ și concentrate până la uscat, obținându-se produsul crud, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană (silica gel, eluat cu DCM/EA (4:1~2:1), obținându-se benzil 5-((terț-butoxicarbonil)amino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilat (90 g, 63%) ca o gumă. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.37 (s, 5H), 7.05 - 6.76 (m, 1H), 5.20 - 4.99 (m, 2H), 4.89 - 4.67 (m, 1H), 4.24 - 3.92 (m, 2H), 3.62 - 3.40 (m, 2H), 3.34-2.88 (m, 1H), 2.18 - 1.62 (m, 2H), 1.55 - 1.13 (m, 12 H).

Etapa 6. (2R,5R)-Benzil 5-((2-cloro-7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-(hidroximetil) piperidin-1-carboxilat. Într-un balon cu fundul rotund s-a adăugat 2,4-dicloro-7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidină (6.03 g, 17.6 mmol), DIPEA (6.8 mL, 2.2 echiv.), benzil 5-((terț-butoxicarbonil)amino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilat (5.6 g, 1.0 echiv.) și n-butanol (50 mL). Amestecul de reacție a fost încălzit la 50 °C peste noapte. Amestecul de reacție a fost turnat în etil acetat/apă și straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras (2 x EtOAc). Extractele organice au fost colectate, spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate (Na₂SO₄) și solventul înlăturat, obținându-se un ulei, care după cromatografie (silica gel, etil acetat/heptan) a format două picuri cu masa echivalentă. Pic 1 = 2.5 g (material trans); Pic 2 = 3.3 g (material cis): Picul 1 (trans): (2S,5R)-benzil 2-(hidroximetil)-5-((7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat. LC/MS (M+H) 570.1. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 1.63 - 1.81 (m, 2 H) 1.99 - 2.18 (m, 2 H) 2.43 (s, 3 H) 3.19 (d, J=12.49 Hz, 1 H) 3.65 - 3.82 (m, 2 H) 4.16 - 4.48 (m, 4 H) 6.85 (d, J=3.90 Hz, 1 H) 6.90 - 7.20 (m, 5 H) 7.29 - 7.44 (m, 2 H) 7.50 (d, J=3.90 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=8.20 Hz, 2 H)

Picul 2 (cis): (2R,5R)-benzil 5-((2-cloro-7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilat. LC/MS (M+H) 570.1. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 1.63 - 2.02 (m, 4 H) 2.42 (s, 3 H) 2.71 - 2.84 (m, 1 H) 3.61 - 3.81 (m, 3 H) 4.30 - 4.41 (m, 2 H) 5.08 - 5.23 (m, 2 H) 6.74 (d, J=3.90 Hz, 1 H) 7.26 - 7.44 (m, 7 H) 7.49 (s.l., 1 H) 8.03 (d, J=8.20 Hz, 2 H).

Etapa 7. (2R,5R)-Benzil 5-((2-cloro-7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-(hidroximetil) piperidin-1-carboxilat și (2S,5S)-benzil 5-((2-cloro-7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilat. cis-(2R,5R)-Benzil 5-((2-cloro-7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilatul racemic (3.31 g) a fost separat prin SFC chirală - Chiral (Lux Cellulose-3 250 mm x 21.2 mm, 5 μm, CO₂/MeOH, 80 mL/min), obținându-se două picuri, stereochemia absolută atribuită arbitrar: pic 1 (1.5 g) (2R,5R)-benzil 5-((2-cloro-7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilat. OR α_D²⁰ = -0.10 (c = 0.5, MeOH). Pic 2 (1.5 g) (2S,5S)-benzil 5-((2-cloro-7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilat. OR α_D²⁰ = +0.12 (c = 0.5, MeOH).

Etapa 8. ((2R,5R)-5-((2-Cloro-7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-2-il)metanol. Într-o sticlă de hidrogenare Parr s-a adăugat (2R,5R)-benzil 5-((2-cloro-7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilat (în 100 mL de EtOH) și Pd(OH)₂ (1.2 g). Reacția a fost agitată într-un aparat de agitat de tip Parr la 20 psi de H₂ pentru 4 ore la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost apoi filtrat printr-un filtru de Celite® și solventul înlăturat în vacuum, obținându-se ((2R,5R)-5-((2-cloro-7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-2-il)metanol (1.73 g, 91%). LC/MS (M+H) = 436.1. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 1.33 - 1.65 (m, 2 H) 1.84 (dd, J=13.07, 2.93 Hz, 1 H) 2.13 (d, J=12.10 Hz, 1 H) 2.46 (m, 3 H) 2.52 (t, J=11.32 Hz, 1 H) 2.66 - 2.80 (m, 1 H) 3.39 - 3.64 (m, 3 H) 4.21-4.26 (m, 1 H) 6.76 (d, J=3.90 Hz, 1 H) 7.33 - 7.44 (m, 2 H) 7.49 (d, J=3.90 Hz, 1 H) 8.02 (d, J=8.20 Hz, 2 H).

Etapa 9. ((2R,5R)-5-((2-Cloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-2-il)metanol. Într-un balon cu fundul rotund ce conține (2R,5R)-5-((2-cloro-7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-2-il)metanol (1.1 g, 2.52 mmol) s-a adăugat MeOH (10 mL) și K₂CO₃ (767 mg, 2.2 echiv.). Reacția a fost agitată la temperatura camerei peste noapte și apoi turnată în apă. Amestecul apos a fost extras cu n-BuOH. Extractele organice sunt uscate (Na₂SO₄) și solventul înlăturat, obținându-se produsul crud, care a fost purificat prin cromatografie (silica gel,

DCM/MeOH (10:1, MeOH:NH₄OH), obținându-se produsul dorit (610 mg, 86%). LC/MS (M+H) 282.1. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 1.19 - 1.67 (m, 2 H) 1.84 (dd, *J*=13.07, 2.93 Hz, 1 H) 2.18 (d, *J*=12.88 Hz, 1 H) 2.67 (dd, *J*=7.22, 4.10 Hz, 1 H) 3.40 - 3.61 (m, 3 H) 3.94 - 4.09 (m, 1 H) 4.26 (t, *J*=11.32 Hz, 1 H) 6.58 (d, *J*=3.51 Hz, 1 H) 6.95 - 7.06 (m, 1 H).

5 Etapa 10. ((2R,5R)-5-((7H-Pirololo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)piperidin-2-il)metanol. Într-un balon cu fundul rotund ce conține (2R,5R)-5-((2-cloro-7H-pirololo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)piperidin-2-il)metanol (202 mg, 0.72 mmol) în etanol (20 mL) s-a adăugat 10% Pd/C (100 mg) și format de amoniu (233 mg, 5 echiv.). Amestecul de reacție a fost încălzit la reflux peste noapte și apoi filtrat printr-un filtru de Celite®. Solventul a fost înlăturat în vacuum, obținându-se ((2R,5R)-5-((7H-pirololo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)piperidin-2-il)metanol (110 mg, 62%). LC/MS (M+H) 248.1. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 1.80 - 2.24 (m, 4 H) 3.35-3.39 (m, 2 H) 3.66 - 3.89 (m, 3 H) 4.49 (t, *J*=4.10 Hz, 1 H) 6.70 (d, *J*=3.51 Hz, 1 H) 7.15 (d, *J*=3.51 Hz, 1 H) 8.11 - 8.28 (m, 1 H).

15 Etapa 11. 1-((2R,5R)-5-((7H-Pirololo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. La o soluție de ((2R,5R)-5-((7H-pirololo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)piperidin-2-il)metanol (172 mg, 0.69 mmol) în DCM/CHCl₃/CF₃CH₂OH (3:1:0.5 mL) s-a adăugat TEA (0.19 mL, 2.0 echiv.). Amestecul de reacție a fost răcit la 0 °C. După 30 min, clorură de acrilolil (în DCM, 1 mL) s-a adăugat cu picătura. După 2 ore, amestecul de reacție a fost turnat în apă/DCM și straturile au fost separate. Stratul organic a fost colectat, uscat (Na₂SO₄) și solventul înlăturat, obținându-se produsul crud (224 mg). O porție din produsul crud (50 mg) a fost purificată prin RP-HPLC, obținându-se 1-((2R,5R)-5-((7H-pirololo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (4.4 mg). LC/MS (M+H) 302.2. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 1.72 - 2.22 (m, 4 H) 2.81 - 2.99 (m, 1 H) 3.65 - 3.85 (m, 2 H) 3.88 - 4.17 (m, 2 H) 4.25 - 4.45 (m, 1 H) 5.80 (d, *J*=12.10 Hz, 1 H) 6.26 (d, *J*=16.78 Hz, 1 H) 6.80 - 6.99 (m, 2 H) 7.39 (s.l., 1 H) 8.21 - 8.40 (m, 1 H).

Exemplul 8: 1-((3aS,7aS)-1-(7H-pirololo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirololo[2,3-*c*]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. terț-Butil 1H-pirololo[2,3-*c*]piridin-1-carboxilat. La o soluție de 1H-pirololo[2,3-*c*]piridină (250 g, 2.12 mol) în CH₃CN (2L) s-a adăugat K₂CO₃ (584 g, 4.23 mol) și DMAP (12.9 g, 0.11 mol). După 10 min, (Boc)₂O (508.7 g, 2.33 mol) s-a adăugat într-un interval de 40 min. După adăugare, amestecul format a fost agitat la temperatura camerei pentru 3 ore. CSS (eter de petrol: etil acetat, 1:1) a indicat că materialul inițial s-a consumat complet. Amestecul a fost filtrat, și filtratul a fost evaporat până la uscat, și apoi împărțit între EtOAc (4 L) și apă (2 L). Stratul organic a fost spălat cu soluție de sare de bucătărie (1 L), uscat pe Na₂SO₄ și concentrat, obținându-se terț-butil 1H-pirololo[2,3-*c*]piridin-1-carboxilat (830 g, 90%) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.3 (s.l., 1 H) 8.32 (d, 1 H), 7.65 (s.l., 1 H), 7.41-7.39 (m, 1 H), 6.50 (d, 1 H), 1.62 (s, 9 H).

Etapa 2. (3aS,7aR)-terț-Butil octahidro-1H-pirololo[2,3-*c*]piridin-1-carboxilat. Într-o sticlă de hidrogenare uscată, s-a adăugat PtO₂ (13 g) în atmosferă de Ar. O soluție de terț-butil 1H-pirololo[2,3-*c*]piridin-1-carboxilat (135 g, 0.62 mol) în EtOH (3 L) s-a adăugat și amestecul format a fost hidrogenat la 50 psi de H₂ la 80 °C pentru 48 ore. CSS (eter de petrol/EtOAc, 1:1) a arătat că materialul inițial s-a consumat complet. Amestecul de reacție a fost filtrat, și filtratul a fost concentrat, obținându-se (3aS,7aR)-terț-butil octahidro-1H-pirololo[2,3-*c*]piridin-1-carboxilat (810 g, 96.4%) ca un ulei incolor. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 1.27 - 1.43 (m, 9 H) 1.49 - 1.95 (m, 4 H) 2.18 - 2.48 (m, 2 H) 2.53 - 2.77 (m, 2 H) 3.09 (d, *J*=5.02 Hz, 1 H) 3.19 - 3.42 (m, 2 H) 3.62 (s.l., 1 H).

Etapa 3. (3aR,7aR)-Benzil hexahidro-1H-pirololo[2,3-*c*]piridin-6(2H)-carboxilat. La soluția agitată de (3aS,7aR)-terț-butil octahidro-1H-pirololo[2,3-*c*]piridin-1-carboxilat (200 g, 0.885 mol) și DIPEA (251 g, 1.95 mol) în DCM (2L) la 0 °C s-a adăugat cu picătura Cbz-Cl (181 g, 1.06 mol) într-un interval de 45 min. După adăugare, amestecul format a fost agitat la temperatura camerei pentru 16 ore. CSS (DCM/MeOH, 10:1) a arătat că materialul inițial s-a consumat complet. Amestecul de reacție a fost evaporat până la uscat, și apoi împărțit între EtOAc (8L) și apă (3 L); stratul organic a fost spălat cu apă (3 L) și soluție de sare de bucătărie (3 L), uscat pe Na₂SO₄ anhidru și concentrate, obținându-se (3aR,7aR)-terț-butil octahidro-1H-pirololo[2,3-*c*]piridin-1-carboxilat (1147 g, 90%) ca un ulei incolor. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.15 - 1.48 (m, 9 H) 1.51 - 1.65 (m, 1 H) 1.68 - 1.90 (m, 2 H) 2.32 (s.l., 1 H) 2.72 (t, *J*=11.04 Hz, 1 H) 2.97 (s.l., 1 H) 3.13 - 3.56 (m, 3 H) 3.73 (s, 2 H) 3.85 - 4.28 (m, 1 H) 4.91 - 5.14 (m, 2 H) 7.12 - 7.38 (m, 5 H).

Etapa 4, 5 și 6. (3aR,7aR)-Benzil hexahidro-1H-pirololo[2,3-*c*]piridin-6(2H)-carboxilat și (3aS,7aS)-benzil hexahidro-1H-pirololo[2,3-*c*]piridin-6(2H)-carboxilat. La o soluția de (3aR,7aR)-

terț-butil octahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-carboxilat (280 g, 0.68 mol) în DCM (600 mL) agitată la 0 °C s-a adăugat cu picătura HCl de 4M în dioxan (2.5 L) într-un interval de 1 oră. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei pentru 15 ore. CSS (eter de petrol/EtOAc, 2:1) a arătat că materialul inițial s-a consumat complet. Amestecul de reacție a fost evaporat până la uscat, și apoi împărțit între MTBE (6L) și apă H₂O (4 L), faza apoasă a fost apoi alcalinizată la pH 9~10 și extrasă cu DCM (3 L x 4). Straturile organice combinate au fost concentrate, obținându-se rac-(3aR,7aR)-benzil hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilat (687 g, 85%), care a fost separat prin SFC, obținându-se (3aS,7aS)-benzil hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilat (280 g, 42.2%) și (3aR,7aR)-benzil hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilat (270, 39.3%) ca un ulei galben. (Picul 1 a fost (3aR,7aR)-benzil hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilat, T.A. = 9.81; picul 2 a fost (3aS,7aS)-benzil hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilat, T.A. = 10.63). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28 - 1.63 (m, 3 H) 1.68 - 1.90 (m, 2 H) 1.97 - 2.09 (m, 1 H) 2.71 - 3.19 (m, 4 H) 3.26 - 3.43 (m, 1 H) 3.55 - 3.77 (m, 2 H) 5.02 (s.l., 2 H) 7.10 - 7.35 (m, 5 H). Condițiile de separare: Instrument: SFC 350; Coloană: AS 250mm x 50mm, 10 μm; Faza mobilă: A: CO₂ supercritic, B: EtOH (0.05%DEA), A:B =65:35 la 240 mL/min; Temp coloanei: 38 °C; Presiunea injectorului: 100Bar; Temp injectorului: 60 °C; Temp evaporator: 20 °C; Temp condensator: 25 °C; Lungimea de undă: 220 nm.

Etapa 7. (3aS,7aS)-Benzil 1-(2-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilat. Un amestec de (3aS,7aS)-benzil hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilat, picul 2 (135 g, 0.52 mol), DIPEA (268 g, 2.1 mol) și 2,4-dicloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin (88.7 g, 0.47 mol) în n-BuOH (1L) a fost încălzit la 80 °C pentru 3 ore, CSS (eter de petrol/eter, 2:1) a arătat 2,4-dicloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin s-a consumat complet. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și evaporat până la uscat la pompa cu ulei la 45 °C. Reziduul a fost împărțit între DCM (2L) și apă (1.5 L); stratul organic a fost spălat cu apă (1 L) și soluție de sare de bucătărie (1 L), uscat pe Na₂SO₄ și concentrat, obținându-se (3aS,7aS)-benzil 1-(2-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilat (310 g, 80%) ca un solid galben. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.58 - 2.35 (m, 5 H) 2.90 - 3.28 (m, 2 H) 3.58 - 4.07 (m, 3 H) 4.35 (s.l., 2 H) 5.16 (s.l., 2 H) 6.46 - 6.85 (m, 1 H) 7.12 - 7.57 (m, 6 H) 11.87 (s.l., 1 H).

Etapa 8. 4-((3aR,7aS)-Octahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidina. Intr-o sticlă de hidrogenare uscată de tip Parr, s-a adăugat Pd/C (12 g) în atmosferă de Ar. Apoi o soluție de (3aS,7aS)-benzil 1-(2-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilat (62 g, 0.15 mol) în EtOH (1.2 L) s-a adăugat și amestecul format a fost hidrogenat sub 50 psi de H₂ la 65 °C pentru 48 ore, CSS (Eter de petrol/EtOAc, 1:1) a arătat că materialul inițial s-a consumat complet; amestecul de reacție a fost filtrat și rămasă de pe filtru a fost spălat cu MeOH cald și apă (v/v 1:1, 500 mLx2); filtratul combinat a fost evaporat, obținându-se 4-((3aR,7aS)-octahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin (190 g, 90%) ca un solid alb.

Etapa 9. 1-((3aS,7aS)-1-(7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona. La o soluție de 4-((3aR,7aS)-octahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidină (150 g, 0.54 mol) în NaHCO₃ apos (150 g, 1.79 mol) în H₂O (1.5 L) la 0 °C s-a adăugat atent cu picătura o soluție de clorură de acrilolil (53.3 g, 0.59 mol) în MeCN (150 mL). După adăugare, amestecul format a fost agitat la temperatura camerei pentru 2 ore. CSS (DCM/MeOH, 5:1) a arătat că 4-((3aR,7aS)-octahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidina s-a consumat complet. Amestecul de reacție a fost extras cu DCM (500 mL x 4) și straturile organice combinate au fost concentrate, obținându-se produsul crud, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană, obținându-se 1-((3aS,7aS)-1-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona (130 g, 81%) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.58 (s, 1H) 8.09-8.07 (d, J=9.2Hz, 1H) 7.115(s, 1H), 6.82-6.78 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.05-6.01 (m, 1H), 5.69-5.85 (m, 1H), 4.69-4.68 (m, 0.5 H), 4.27 (s, 1H), 3.90-3.74 (m, 3H), 3.13-3.24 (m, 2H), 2.74-2.71 (m, 0.5 H), 2.19-1.74 (m, 4.5 H).

Exemplul 9: 1-((2S,5R)-5-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-etilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Racemicul 5-((terț-butoxicarbonil)amino)-2-etilpiperidin-1-carboxilat a fost pregătit, folosind un proces similar cu cel pentru intermediatul metil. Intermediatul racemic conținea izomerii cis- în calitate de component major așa cum a fost în cazul intermediatului metil. Amestecul racemic a fost separat în patru izomeri optic puri prin SFC chirală, și doi izomeri cis-au fost obținuți ca picuri 3 și 4. Condiții de separare SFC preparativ: Coloană: Chiralcel OJ-H 30×250mm; Faza mobilă: 95/5 CO₂/metanol; Flux: 120mL/min; Lungimea de undă: 210nm;

Condiții SFC analitică: Coloană: Chiralcel OJ-H 4.6×25mm; Faza mobilă: 5-60% CO₂/metanol; Flux: 3 mL/min; Lungimea de undă: 210 nm.

Prepararea analogilor finali a fost realizată folosind benzil 5-((terț-butoxicarbonil)amino)-2-etilpiperidin-1-carboxilat enantiomeric pur urmand protocoale similare cu cele ale altor analogi (vezi Exemplul 5). Deci 1-((2S,5R)-5-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-etilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona a fost pregătită din picul 3 al separării chirale a racemicului 5-((terț-butoxicarbonil)amino)-2-etilpiperidin-1-carboxilatului. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.51 (s.l., 1H), 8.11 (d, J=13.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=6.6, 21.4 Hz, 1H), 7.08 (s.l., 1H), 6.9 - 6.7 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.10 (d, J=16.8 Hz, 1H), 5.7 - 5.6 (m, 1H), 4.57 (s.l., 1H), 4.07 (m, 2H), 2.90 (t, J=12.1 Hz, 1H), 1.92 - 1.5 (m, 6H), 0.81 (m, 3H). CLSM (acid, 3 min run): T.A. 0.76 min. LC/MS (M+H) = 300.25.

Exemplul 10: 1-((3R,5R)-3-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Etapa 1. N-((3R,5R)-1-Benzil-5-fluoropiperidin-3-il)-2-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina. Un amestec de (3R,5R)-1-benzil-5-fluoropiperidin-3-amină (preparată precum este descris în *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 10, 2023 și *Org. Lett.* **2011**, 13, 4442) (500 mg, 2.4 mmol), DIPEA (1.55 g, 12 mmol) și 2,4-dicloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidina (495 mg, 2.64 mmol) în n-BuOH (35 mL) au fost încălzite la 130-140 °C peste noapte. CL-SM a arătat că reacția s-a terminat. CSS (PE/EtOAc, 1:1) a arătat că materialul inițial s-a consumat complet și produsul dorit s-a format. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și evaporat până la uscat în vacuum la 45 °C. Reziduul a fost tratat cu apă (20 mL) și extras cu EtOAc (30 mL×2). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄ și concentrate, obținându-se produsul crud, care a fost purificat prin cromatografie, obținându-se N-((3R,5R)-1-benzil-5-fluoropiperidin-3-il)-2-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina (760 mg, 88.0 %) ca un ulei. LC/MS (M+H) 360.2.

Etapa 2. N-((3R,5R)-5-Fluoropiperidin-3-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina. Într-o sticlă de hidrogenare uscată de tip Parr, s-a adăugat Pd/C de 10% uscat (160 mg) în atmosferă de Ar urmat de o soluție de N-((3R,5R)-1-benzil-5-fluoropiperidin-3-il)-2-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină (940 mg, 2.61 mmol) în MeOH (30 mL) și THF (6 mL). Amestecul format a fost hidrogenat la 50 psi de H₂ la 35 °C pentru 72 ore. CL-SM a arătat că marea parte a materialului inițial s-a consumat complet și produsul dorit s-a format. Soluția reactantă a fost filtrată printr-un filtru de Celite®, și rămasă de pe filtru a fost spălată cu MeOH trei ori. Filtratul combinat a fost concentrat, obținându-se N-((3R,5R)-5-fluoropiperidin-3-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina (600 mg, 97.5%) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.61 (s.l., 1H), 9.50 (s.l., 1H), 8.22 - 8.11 (m, 1H), 7.60 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.03 (m, 1H), 6.61 (d, J=1.8 Hz, 1H), 5.32 - 5.13 (m, 1H), 4.80 - 4.64 (m, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 2.84 (t, J=11.5 Hz, 1H), 2.32 (s.l., 1H), 2.05 - 1.85 (m, 1H), 1.37 - 0.82 (m, 1H).

Etapa 3. 1-((3R,5R)-3-((7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. La soluția agitată de N-((3R,5R)-5-fluoropiperidin-3-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină (200 mg, 0.85 mmol) în THF (12 mL) și soluția aposă de NaHCO₃ (12 mL) la 0 °C s-a adăugat acril-Cl (85 mg, 0.93 mmol) cu picătura. Amestecul format a fost agitat la 0 °C pentru 2 ore. CSS (DCM/MeOH, 10:1) a arătat că materialul inițial s-a consumat complet. Amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O (20 mL) și extras cu EtOAc (30 mL×2); stratul organic combinat a fost spălat cu soluție de sare de bucătărie, uscat pe Na₂SO₄ și concentrat, obținându-se produsul crud, care a fost în continuare purificat pe coloana cromatografia cu silica gel (MeOH: DCM, 0-8%), obținându-se 1-((3R,5R)-3-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (130 mg, 53.0%) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.55 (s.l., 1H), 8.13 (d, J=18.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 1H), 7.10 (s.l., 1H), 6.80 (dd, J=10.5, 16.8 Hz, 1H), 6.55 (s.l., 1H), 6.13 (dd, J=2.3, 16.6 Hz, 1H), 5.70 (d, J=10.3 Hz, 1H), 5.17 - 4.91 (m, 1H), 4.71 - 4.18 (m, 3H), 3.40 (d, J=15.1 Hz, 0.5 H), 3.19 - 2.98 (m, 1H), 2.61 (t, J=11.5 Hz, 0.5 H), 2.29 (d, J=6.0 Hz, 1H), 2.05 - 1.74 (m, 1H).

Exemplul 11: 1-((3R,4S)-3-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Etapa 1. rac-(3R,4S)-terț-Butil 3-((2-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilat. La o soluție de rac-(3R,4S)-terț-butil 3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilat (preparat precum este descris în WO2011029046) (500 mg, 2.333 mmol) și 2,4-dicloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin (483 mg, 2.566 mmol, 1.1 echiv.) în n-BuOH (15 mL) s-a adăugat DIPEA (903 mg, 6.999 mmol, 3.0 echiv.) la temperatura camerei, și încălzit la 140 °C peste noapte. După ce CLSM a indicat că reacția a fost completă, amestecul de reacție a fost concentrat

până la uscat în vacuum. Reziduul a fost dizolvat în EtOAc (50 mL) și diluat cu apă (50 mL). Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu EtOAc (50 mL×1), și straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe sulfat de sodiu. Solventul a fost îndaluturat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (EtOAc/PE = 8% ~ 50%), obținându-se rac-(3R,4S)-terț-butil 3-((2-cloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilat (rac-trans, 563 mg, 66 %) ca un solid galben. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11.92 (s.l., 1H), 7.14 (s.l., 1H), 6.46 (s.l., 1H), 4.40 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.08-3.65 (m, 2H), 2.98 - 2.63 (m, 2H), 1.90 - 1.60 (m, 3H), 1.52-1.38 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.11 - 1.05 (m, 3H).

Etapa 2. Rac-(3R,4S)-terț-Butil 3-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilat. Într-o sticlă de hidrogenare uscată de tip Parr, s-a adăugat Pd/C uscat (100 mg) în atmosferă de N₂. O soluție de rac-(3R,4S)-terț-butil 3-((2-cloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilat (560 mg, 1.531 mmol) în MeOH /THF (30 mL/10 mL) s-a adăugat, și amestecul format a fost încălzit la 40 °C sub 50 psi de H₂ pentru 2 zile. După ce CLSM a arătat că a fost completă, amestecul de reacție a fost filtrat, și rămășița de pe filtru a fost spălată cu MeOH. Filtratul combinat a fost evaporat, obținându-se rac-(3R,4S)-terț-butil 3-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilat (520 mg, 93 %) ca un solid galben. LC/MS (M+H) = 332.2.

Etapa 3. Rac-N-((3R,4S)-4-Metilpiperidin-3-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina. La o soluție de rac-(3R,4S)-terț-butil 3-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilat (520 mg, 1.531 mmol) în DCM (15 mL) la 0 °C s-a adăugat HCl/ dioxan de 4.0 M (15 mL). Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și agitat pentru 3 ore. După ce CLSM a arătat că reacția a fost completă, amestecul de reacție a fost concentrat, obținându-se rac-N-((3R,4S)-4-metilpiperidin-3-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina (410 mg, 100 %) ca un solid. LC/MS (M+H) = 232.2.

Etapa 4. rac-1-((3R,4S)-3-((7H-Pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

La o soluție de rac- N-((3R,4S)-4-metilpiperidin-3-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amină (410 mg, 1.530 mmol) în THF (20 mL) și NaHCO₃ saturat (15 mL) la 0 °C s-a adăugat clorură de acrililol (152 mg, 1.683 mmol, 1.1 echiv.). Amestecul de reacție a fost agitat la 0 °C pentru 2 ore. După ce CSS (EtOAc/MeOH, 10:1) a arătat că reacția a fost completă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă (50 mL), și extras cu EtOAc (50 mL×2). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄ și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (MeOH/EtOAc, 2%~10%) și liofilizat, obținându-se rac-1-((3R,4S)-3-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (150 mg, 34 %) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (s.l., 1H), 8.08 (d, J=15.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 1H), 7.08 (s.l., 1H), 6.81 (dt, J=10.5, 17.3 Hz, 1H), 6.59 (s.l., 1H), 6.12 (d, J=14.8 Hz, 1H), 5.69 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.65 - 4.39 (m, 1H), 4.27 - 4.04 (m, 1H), 3.94 - 3.71 (m, 1H), 3.08 - 2.96 (m, 0.5 H), 2.89 - 2.77 (m, 0.5 H), 2.71 - 2.60 (m, 0.5 H), 2.46 - 2.28 (m, 0.5 H), 1.82 (d, J=12.3 Hz, 2H), 1.29 - 1.12 (m, 1H), 0.94 (dd, J=6.0, 12.3 Hz, 3H). CLSM (M+H) = 286.1.

Etapa 5. 1-((3R,4S)-3-((7H-Pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (pic 1) și 1-((3S,4R)-3-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (pic 2). rac-1-((3R,4S)-3-((7H-Pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (120 mg) a fost separată prin SFC chirală (Chiral Pak-AD (250 x 30 mm, 5μm), 30% EtOH (0.05% NH₃ in H₂O) in CO₂), obținându-se o pereche de enantiomeri, (picul 1, 47.8 mg) și (picul 2, 48.2 mg) ca solide albe, stereochemia absolută atribuită arbitrar.

Picul 1 date: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (s.l., 1H), 8.08 (d, J=15.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 1H), 7.08 (s.l., 1H), 6.81 (dt, J=10.5, 17.3 Hz, 1H), 6.59 (s.l., 1H), 6.12 (d, J=14.8 Hz, 1H), 5.69 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.65 - 4.39 (m, 1H), 4.27 - 4.04 (m, 1H), 3.94 - 3.71 (m, 1H), 3.08 - 2.96 (m, 0.5 H), 2.89 - 2.77 (m, 0.5 H), 2.71 - 2.60 (m, 0.5 H), 2.46 - 2.28 (m, 0.5 H), 1.82 (d, J=12.3 Hz, 2H), 1.29 - 1.12 (m, 1H), 0.94 (dd, J=6.0, 12.3 Hz, 3H). CLSM (M+H) = 285.9. Picul 2 date: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (s.l., 1H), 8.08 (d, J=15.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 1H), 7.08 (s.l., 1H), 6.81 (dt, J=10.5, 17.3 Hz, 1H), 6.59 (s.l., 1H), 6.12 (d, J=14.8 Hz, 1H), 5.69 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.65 - 4.39 (m, 1H), 4.27 - 4.04 (m, 1H), 3.94 - 3.71 (m, 1H), 3.08 - 2.96 (m, 0.5 H), 2.89 - 2.77 (m, 0.5 H), 2.71 - 2.60 (m, 0.5 H), 2.46 - 2.28 (m, 0.5 H), 1.82 (d, J=12.3 Hz, 2H), 1.29 - 1.12 (m, 1H), 0.94 (dd, J=6.0, 12.3 Hz, 3H). CLSM (M+H) = 285.9.

Exemplul 12: (R)-1-(3-((7H-Pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Etapa 1. (R)-terț-Butil 3-((7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat. La soluția agitată de 4-cloro-7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidină (8.73 g, 28.4 mmol) în n-Butanol (100 mL) s-a adăugat DIPEA (6.0 mL, 1.2 echiv.) și esterul terț-butilic al acidului (R)-3-amino piperidin-1-carboxilic (6.82 g, 1.2 echiv.). Amestecul de reacție a fost încălzit la 70°C peste noapte. Solventul a fost înlăturat la presiune redusă și produsul crud a fost purificat prin cromatografie pe coloană (100-200 mesh silica gel, 0-3% MeOH în DCM) pentru a obține (R)-terț-butil 3-((7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (5.6 g, 42%). LC/MS (M+H) = 472.2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.09 - 1.30 (m, 4 H) 1.33 (s.l., 9 H) 1.49 - 1.94 (m, 2 H) 2.34 (s, 3 H) 3.37 (s.l., 2 H) 3.67 (d, J=12.88 Hz, 1 H) 4.09 - 4.21 (m, 1 H) 6.39 (d, J=4.10 Hz, 1 H) 7.10 - 7.29 (m, 2 H) 7.42 (d, J=4.10 Hz, 1 H) 7.92 - 8.07 (m, 2 H) 8.39 (s, 1 H).

Etapa 2. (R)-terț-Butil 3-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat. La soluția agitată de (R)-terț-butil 3-((7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (29.4 g, 62mmol) în MeOH (96 mL), THF (96 mL) și apă (96mL) s-a adăugat LiOH·H₂O (2.99 g, 125 mmol, 2 echiv.). Amestecul a fost încălzit la 60°C pentru 1 oră. După amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, solventul organic a fost evaporat în vacuum. Amestecul apos a fost acidulat slab și apoi extras cu etil acetat (4 x 150 mL). Frațiile organice au fost combinate și spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄ și concentrate la presiune redusă. Materialul crud a fost purificat prin cromatografie pe coloană (100-200 mesh silica gel, 0-2% MeOH în DCM), obținându-se 8.5 g (70%) de (R)-terț-butil 3-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat ca un solid incolor. LC/MS(M+H) 318.2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s.l., 9 H) 1.58 - 1.87 (m, 3 H) 2.04 (dd, J=8.39, 4.10 Hz, 1 H) 3.35 - 3.56 (m, 2 H) 3.75 - 3.91 (m, 2 H) 4.22 - 4.38 (m, 1 H) 5.18 (s.l., 1 H) 6.33 - 6.47 (m, 1 H) 7.11 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 10.19 (s.l., 1 H).

Etapa 3. (R)-N-(Piperidin-3-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina. La soluția agitată de (R)-terț-butil 3-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat în dioxan (40 mL) s-a adăugat HCl de 4M în dioxan (60 mL) cu picătura. Reacția a fost agitată pentru ~1 oră și apoi diluată cu eter etilic pentru a forma un solid, care a fost filtrat și colectat. Solidul a fost uscat în vacuum profund, obținându-se (R)-N-(piperidin-3-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina sare HCl (4.6 g, 92%). LC/MS (M+H) = 218.2. ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 1.70 - 2.31 (m, 4 H) 2.94 - 3.18 (m, 2 H) 3.32 - 3.45 (m, 1 H) 3.64 (dd, J=12.68, 4.10 Hz, 1 H) 4.31 - 4.47 (m, 1 H) 6.78 (d, J=3.51 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=3.90 Hz, 1 H) 8.24 - 8.35 (m, 1 H).

Etapa 4. (R)-1-(3-((7H-Pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Într-un balon cu fundul rotund ce conține (R)-N-(piperidin-3-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina sare HCl (1.0 g, 3.44 mmol) s-a adăugat DCM (30 mL), EtOH (3 mL) și TEA (2.11 mL, 4.4 echiv.). După 30 min, clorura de acrilolil în 20 mL de DCM s-a adăugat cu picătura și reacția a fost agitată la t.a. pentru 2 ore. Amestecul a fost turnat în apă și straturile au fost separate. Stratul organic a fost uscat (Na₂SO₄) și solventul înlăturat, obținându-se produsul crud (~900 mg). Materialul a fost purificat prin cromatografie (silica gel, DCM/MeOH), obținându-se (R)-1-(3-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (310 mg, 33%). LC/MS (M+H) = 272.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.40 - 2.12 (m, 3 H) 2.61 - 2.76 (m, 1 H) 2.89 - 3.18 (m, 2 H) 3.92 - 4.22 (m, 2 H) 4.55 (d, J=12.10 Hz, 1 H) 5.47 - 5.75 (m, 1 H) 5.97 - 6.20 (m, 1 H) 6.60 (s.l., 1 H) 6.65 - 6.90 (m, 1 H) 7.00 - 7.13 (m, 1 H) 7.25 (d, J=6.63 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=14.44 Hz, 1 H) 11.50 (s.l., 1 H).

Exemplul 13: 1-((2S,5R)-5-((5-(2-Metoxietil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Etapa 1. (+)-(2S,5R)-Benzil 5-amino-2-metilpiperidin-1-carboxilat și (-)-(2R,5S)-benzil 5-amino-2-metilpiperidin-1-carboxilat. (2S,5R)-Benzil 5-amino-2-metilpiperidin-1-carboxilat racemic (Exemplul 5, etapa 5, 10 g) a fost purificat prin SFC chirală (cellulose-2; CO₂/MeOH-0.2% NH₃/EtOH), obținându-se picul 1: (2R,5S)-benzil 5-amino-2-metilpiperidin-1-carboxilat, [α]_D²⁰ = -7.09 (c = 1.1, MeOH). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (s.l., 3H), 7.24 - 7.49 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.16 (d, J=8.28Hz, 1H), 3.00 (s.l., 2H), 1.83 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.11 (d, J=7.03Hz, 3H). picul 2 : (2S,5R)-benzil 5-amino-2-metilpiperidin-1-carboxilat, [α]_D²⁰ = +7.09 (c = 1.1, MeOH). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (s.l., 3H), 7.24 - 7.49 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.16 (d, J=8.28Hz, 1H), 3.00 (s.l., 2H), 1.83 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.11 (d, J=7.03Hz, 3H).

Etapa 2. (2S,5R)-Benzil 5-((5-(2-metoxietil)-7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilat. Un amestec de 4-cloro-5-(2-metoxietil)-7-tozil-7H-pirololo[2,3-

d]pirimidină, (+)-(2S,5R)-benzil 5-amino-2-metilpiperidin-1-carboxilat și bază Hunig în n-BuOH au fost combinate și încălzite la 90 °C peste noapte. Încălzirea amestecului a fost întreruptă, iar el concentrat. Reziduul a fost purificat prin CombiFlash® (24 g coloană de aur, 0 la 50% EA în Hept), obținându-se 264 mg de (2S,5R)-benzil 5-((5-(2-metoxietil)-7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilat. LC/MS (M+H) 578.5.

Etapa 3. 5-(2-Metoxietil)-N-((3R,6S)-6-metilpiperidin-3-il)-7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina. Intr-o sticlă reactor de tip Parr s-a adăugat (2S,5R)-benzil 5-((5-(2-metoxietil)-7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilat (în 10 mL de EtOH) și Pd(OH)₂ (126 mg). Reacția a fost agitată la 25 psi H₂ peste noapte la t.a. Amestecul a fost filtrat prin Celite® și solventul înlăturat, obținându-se 190 mg 5-(2-metoxietil)-N-((3R,6S)-6-metilpiperidin-3-il)-7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina ca o spumă albă. LC/MS (M+H): 444.4.

Etapa 4. 1-((2S,5R)-5-((5-(2-Metoxietil)-7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. La o soluție de 5-(2-metoxietil)-N-((3R,6S)-6-metilpiperidin-3-il)-7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina în chloroform (5 mL)) s-a adăugat bază Hunig. Soluția a fost răcită la 0 °C și s-a adăugat clorură de acrililol. După 30 min, sfârșitul reacției a fost determinat prin LC/MS, și s-a adăugat NaHCO₃. Reacția a fost agitată pentru 30min. Stratul organic a fost separat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin CombiFlash® (20 la 100 EA în heptan), obținându-se 210 mg 1-((2S,5R)-5-((5-(2-metoxietil)-7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. LC/MS (M+H): 498.4.

Etapa 5. 1-((2S,5R)-5-((5-(2-Metoxietil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. 1-((2S,5R)-5-((5-(2-Metoxietil)-7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (200 mg) a fost dizolvat[în 3 mL de THF. O soluție de TBAF (1 M în THF, 0.804 mL, 2 echiv.) s-a adăugat. Amestecul de reacție a fost încălzit la 60°C și agitat peste noapte. Reacția a fost răcită la t.a. și diluată cu 10 mL de EtOAc. Soluția a fost spălată cu NH₄Cl (10%), soluție de sare de bucătărie și uscată (Na₂SO₄). Amestecul a fost filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin CombiFlash® (12 g coloană de aur, 0 la 10% MeOH în DCM), obținându-se 100 mg de 1-((2S,5R)-5-((5-(2-metoxietil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. LC/MS (M+H) = 344.3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (s, 1H), 7.18 (s.l., 1H), 7.08 (s, 1H), 6.82-6.77 (m, 1H), 6.10-6.07 (m, 1H) 5.68-5.66 (m, 1H) 3.61-3.57 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.05-3.00 (m, 2H), 2.49-2.48 (m, 3H), 1.87-1.56 (m, 5H), 1.22-1.18 (m, 3H).

Exemplul 14: 1-((3R,5S)-3-(7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (chiral și rac-cis)

Etapa1: terț-Butil (5-metilpiperidin-3-il)carbammat. O soluție de 5-metilpiperidin-3-amină (20 g, 185 mmol) și (Boc)₂O (44.4 g, 203.5 mmol) în THF (360 mL) a fost agitat la temperatura camerei pentru 5 ore. CSS (PE/ EtOAc, 1:1) a arătat că reacția s-a terminat. Amestecul de reacție a fost concentrat, și triturat cu MTBE, obținându-se terț-butil (5-metilpiperidin-3-il)carbammat (26.4 g, 69%) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.15 - 8.10 (m, 1H), 7.88 (s.l., 1H), 6.66 (s.l., 1H), 2.33 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

Etapa 2. rac-cis/trans- terț-Butil (5-metilpiperidin-3-il)carbammat. Intr-o sticlă de hidrogenare uscată, PtO₂ (3.0 g) s-a adăugat în atmosferă de N₂. O soluție de compus 2 (26.4 g, 127 mmol) în CH₃COOH (300 mL) s-a adăugat, și amestecul format a fost încălzit la 50 °C sub 55 psi de H₂ pentru 5 zile. ¹H RMN a arătat marea parte a materialului inițial s-a consumat. Amestecul de reacție a fost filtrat și rămasă de pe filtru a fost spălată cu MeOH. Filtratul combinat a fost evaporat în vacuum profund, obținându-se rac-cis/trans- terț-butil (5-metilpiperidin-3-il)carbammat (27.3 g, 100%) ca un ulei galben. LC/MS (M+H) 214.2

Etapa 3. rac-cis/trans-Benzil 3-((terț-butoxicarbonil)amino)-5-metilpiperidin-1-carboxilat. La o soluție de rac-cis/trans- terț-butil (5-metilpiperidin-3-il)carbammat (27.3 g, 127 mmol) în THF (200 mL) și H₂O (100 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (40.53 g, 482 mmol, 3.8 echiv.) la temperatura camerei, și s-a agitat la temperatura camerei pentru 1 oră. CbzCl (26 g, 152 mmol, 1.2 echiv.) s-a adăugat cu picătura, și agitat la temperatura camerei pentru 8 ore. CSS (PE/EtOAc, 2:1) a arătat că reacția a fost completă. Amestecul de reacție a fost extras cu EtOAc (200 mL x 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie (100 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (PE/EtOAc, 8:1 ~ 4:1), obținându-se rac-cis/trans - benzil 3-((terț-butoxicarbonil)amino)-5-metilpiperidin-1-carboxilat (20 g, 45 %, ce conține puțin alcool benzilic) ca un solid alb. LC/MS (M+H) 348.2.

Etapa 4. rac-cis/trans-Benzil 3-amino-5-metilpiperidin-1-carboxilat. La o soluție de rac-cis/trans - benzil 3-((terț-butoxicarbonil)amino)-5-metilpiperidin-1-carboxilat (20 g, 57.4 mmol) în

DCM (40 mL) s-a adăugat HCl (g)/dioxan (50 mL, 4M) cu picătura la temperatura camerei, și agitat la temperatura camerei pentru 6 ore. CLSM a arătat că reacția a fost completă. Amestecul de reacție a fost concentrat, și filtrat, și apoi triturat cu MTBE, obținându-se rac-cis/trans-benzil 3-amino-5-metilpiperidin-1-carboxilat (5.8 g, 43%, 0.817 mol HCl) ca un solid sur. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.43 - 7.27 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.50 - 4.39 (m, 1H), 4.12 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 1H), 3.74 - 3.43 (m, 1H), 3.23 - 3.10 (m, 1H), 2.82 - 2.59 (m, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.26 - 2.05 (m, 1H), 1.92 (d, J=11.3 Hz, 1H), 1.78 - 1.58 (m, 1H), 1.30 (s, 1H), 1.25 - 1.05 (m, 2H), 1.01 - 0.93 (m, 3H). CLSM (M+H) = 248.9.

10 Etapa 5. rac-cis-(3R,5S)-Benzil 3-((2-cloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-carboxilat și rac-trans-(3R,5R)-benzil 3-((2-cloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-carboxilat. La un amestec de rac-cis/trans - benzil 3-((terț-butoxicarbonil)amino)-5-metilpiperidin-1-carboxilat (preparat similar precum este descris în WO201102904)) (4 g, 14.046 mmol) și 2,4-dicloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidină (2.9 g, 15.451 mmol, 1.1 echiv.) în n-BuOH (70 mL) la temperatura camerei s-a adăugat DIPEA (7.248 g, 56.184 mmol, 4.0 echiv.). Amestecul de reacție a fost încălzit la 140 °C pentru 30 ore. După ce CLSM a arătat că reacția a fost completă, amestecul de reacție a fost concentrat până la uscat în vacuum. Reziduul a fost dizolvat în EtOAc (150 mL), și diluat cu apă (150 mL) și stratul organic a fost separat. Stratul apos a fost extras cu EtOAc (150 mL × 2), și straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe sulfat de sodiu. Solventul a fost înlăturat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (PE/EtOAc, 6:1 la 2:1), obținându-se rac-cis-(3R,5S)-benzil 3-((2-cloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-carboxilat (rac-cis, pata 2 pe placa CSS - polaritate înaltă, 1.934 g, 34 %) și rac-trans-(3R,5R)-benzil 3-((2-cloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-carboxilat (rac-trans, pata 1 pe placa CSS - polaritate mică, 559 mg, 10 %) ca un solid galben. Pic 2: rac-cis-(3R,5S)-benzil 3-((2-cloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-carboxilat (rac-cis): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.70 (s.l., 1H), 7.70 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.24 (m, 5H), 7.09 (s.l., 1H), 6.58 (s.l., 1H), 5.21 - 5.01 (m, 2H), 4.33 (s.l., 1H), 4.07 - 3.96 (m, 2H), 3.17 (d, J=5.3 Hz, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.33 (s.l., 1H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.67 (s.l., 1H), 1.29 - 1.13 (m, 1H), 0.91 (d, J=6.5 Hz, 3H).

30 Pic 1: rac-trans-(3R,5R)-benzil 3-((2-cloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-carboxilat (rac-trans): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.69 (s.l., 1H), 7.63 - 6.59 (m, 8H), 5.05 (d, J=16.8 Hz, 1H), 4.87 (s.l., 1H), 4.35 - 3.95 (m, 2H), 3.86 - 3.51 (m, 2H), 3.11 - 2.64 (m, 1H), 2.19 (s.l., 1H), 1.90 - 1.72 (m, 2H), 1.56 (s.l., 1H), 0.91 (d, J=6.5 Hz, 3H),

35 Etapa 6. rac-cis-N-((3R,5S)-5-Metilpiperidin-3-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina. Intr-o sticlă de hidrogenare uscată de tip Parr, s-a adăugat Pd/C uscat (500 mg) în atmosferă de N₂. Apoi, s-a adăugat o soluție de rac-cis-(3R,5S)-benzil 3-((2-cloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-carboxilat (rac-cis, 1.934 g, 4.835 mmol) în CH₃OH/THF (60 mL/20 mL). Amestecul format a fost încălzit la 40 °C sub 50 psi de H₂ pentru 3 zile. După ce CLSM a arătat că reacția a fost completă și atomul de Cl a fost înlăturat, amestecul de reacție a fost filtrat, și rămășița de pe filtru a fost spălată cu MeOH. Filtratul combinat a fost evaporat, obținându-se rac-cis-N-((3R,5S)-5-metilpiperidin-3-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina (rac-cis, 1.4 g, 100 %) ca un solid roz. LC/MS (M+H) = 231.2.

45 Etapa 7. rac-cis-1-((3R,5S)-3-((7H-Pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. La o soluție de rac-cis-N-((3R,5S)-5-metilpiperidin-3-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina (400 mg, 1.494 mmol) în THF (20 mL) s-a adăugat NaHCO₃ apos saturat (15 mL) la 0 °C s-a adăugat lent clorură de acrilolil (149 mg, 1.643 mmol, 1.1 echiv.). Reacția a fost agitată la 0 °C pentru 2 ore. După ce CSS (EtOAc/ MeOH, 10:1) a arătat că reacția a fost completă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă (80 mL), și extras cu EtOAc (80 mL×2). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄ și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (EtOAc/ MeOH, 10:1), obținându-se rac-cis- 1-((3R,5S)-3-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (300 mg, 71 %) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.52 (s.l., 1H), 8.10 (d, J=14.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.22 (m, 1H), 7.07 (s.l., 1H), 6.94 - 6.78 (m, 1H), 6.56 (s.l., 1H), 6.12 (dd, J=8.9, 16.2 Hz, 1H), 5.69 (t, J=10.4 Hz, 1H), 4.71 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.47 - 4.29 (m, 1H), 4.03 (d, J=11.0 Hz, 2H), 2.73 (t, J=11.5 Hz, 1H), 2.58 (t, J=12.3 Hz, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.19 (t, J=11.5 Hz, 1H), 2.05 (d, J=11.8 Hz, 1H), 1.36 - 1.17 (m, 1H), 0.97 - 0.89 (m, 3H). CLSM (M+H) 285.9.

Etapa 8. 1-((3R,5S)-3-((7H-Pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona și 1-((3S,5R)-3-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-

en-1-ona. rac-cis-1-((3R,5S)-3-((7H-Pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona a fost separată prin SFC chirală (AD, 250 mm x 30 mm, 20 µm, 35% MeOH/NH₄OH, 80 mL/min), obținându-se 1-((3R,5S)-3-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (pic 1) și 1-((3S,5R)-3-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (pic 2).

Picul 1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (s.l., 1H), 8.10 (d, J=14.3 Hz, 1H), 7.42 - 7.23 (m, 1H), 7.08 (s.l., 1H), 6.86 (td, J=11.4, 16.4 Hz, 1H), 6.57 (s.l., 1H), 6.18 - 6.06 (m, 1H), 5.70 (t, J=10.2 Hz, 1H), 4.71 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.48 - 4.30 (m, 1H), 4.03 (d, J=11.8 Hz, 1H), 2.79 - 2.54 (m, 1H), 2.42 - 2.14 (m, 1H), 2.06 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.63 (s.l., 1H), 1.39 - 1.17 (m, 1H), 0.99 - 0.87 (m, 3H). CLSM (M+H) = 285.9. Picul 2: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (s.l., 1H), 8.10 (d, J=14.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.23 (m, 1H), 7.08 (s.l., 1H), 6.94 - 6.79 (m, 1H), 6.56 (s.l., 1H), 6.12 (dd, J=7.8, 16.8 Hz, 1H), 5.75 - 5.64 (m, 1H), 4.71 (d, J=11.8 Hz, 1H), 4.49 - 4.30 (m, 1H), 4.03 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.81 - 2.54 (m, 1H), 2.42 - 2.15 (m, 1H), 2.06 (d, J=12.3 Hz, 1H), 1.62 (s.l., 1H), 1.38 - 1.18 (m, 1H), 0.99 - 0.88 (m, 3H). CLSM (M+H) 285.9.

Exemplul 15: 1-((3R,5S)-3-((7H-Pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. (2S,4R)-Metil 1-benzil-4-hidroxipirolidin-2-carboxilat. La soluția agitată de (2S,4R)-metil 4-hidroxipirolidin-2-carboxilat (35 g, 193 mmol, 1 echiv.) în DCM (300 mL) s-a adăugat Et₃N (78 g, 772 mmol, 4 echiv.) și BnBr (39.5 g, 231 mmol, 1.2 echiv.) la 0 °C. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei pentru 12 ore. După ce CSS (DCM/MeOH, 10:1) a arătat că reacția este completă, amestecul de reacție a fost diluat cu carbonat de sodiu saturat (200 mL). Stratul organic a fost spălat cu soluție de sare de bucătărie (200 mL), uscat pe Na₂SO₄ și concentrat până la uscat, produsul crud a fost purificat prin cromatografie (MeOH/ EtOAc, 0% la 10%), obținându-se (2S,4R)-metil 1-benzil-4-hidroxipirolidin-2-carboxilat (30 g, 66%) ca un ulei galben. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.16 - 2.39 (m, 1 H) 2.42 - 2.65 (m, 2 H) 3.18 - 3.37 (m, 2 H) 3.60 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 4.03 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 4.97 - 5.23 (m, 1 H) 7.22 - 7.39 (m, 5 H).

Etapa 2. (2S,4S)-Metil 1-benzil-4-fluoropirolidin-2-carboxilat. La soluția agitată de (2S,4R)-metil 1-benzil-4-hidroxipirolidin-2-carboxilat (6 g, 25.37 mmol, 1 echiv.) în DCM anhidru (100 mL) s-a adăugat DAST (10.2 g, 63.4 mmol, 2.5 echiv.) la -78 °C sub N₂. Amestecul de reacție a fost agitat la -78 °C pentru 0.5 ore și apoi încălzit la temperatura camerei pentru 2 ore. După ce CSS (eter de petrol/etil acetat, 1:1) a arătat că materialul inițial s-a consumat, amestecul de reacție a fost diluat cu carbonat de sodiu saturat (200 mL). Stratul organic a fost separat și stratul apos a fost extras cu CH₂Cl₂ repetat. Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie (200 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate până la uscat, produsul crud a fost purificat prin sp1 (EtOAc/eter de petrol, 10% la 80%), obținându-se (2S,4S)-metil 1-benzil-4-fluoropirolidin-2-carboxilat (2 g, 34%) ca un ulei galben. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2.20 - 2.37 (m, 1 H) 2.43 - 2.67 (m, 2 H) 3.22 - 3.35 (m, 2 H) 3.60 (d, J=13.30 Hz, 1 H) 3.67 - 3.75 (m, 3 H) 4.03 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 4.99 - 5.22 (m, 1 H) 7.22 - 7.38 (m, 5 H).

Etapa 3. ((2S,4S)-1-Benzil-4-fluoropirolidin-2-il)metanol. La soluția agitată de LiAlH₄ (1.28 g, 33.7 mmol, 1 echiv.) în THF anhidru (50 mL) s-a adăugat cu picătura o soluție de (2S,4S)-metil 1-benzil-4-fluoropirolidin-2-carboxilat (8 g, 33.7 mmol, 1 echiv.) în THF anhidru (50 mL) la 0 °C. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei pentru 10 ore. După ce CSS (eter de petrol/etil acetat, 4:1) a arătat că materialul inițial s-a consumat, amestecul de reacție a fost răcit la 0 °C și diluat secvențial cu apă (1.3 mL), soluția de NaOH de 15% (1.3 mL) și apă (3.9 mL). MgSO₄ (5 g) s-a adăugat și amestecul a fost încălzit la temperatura camerei și agitat pentru 0.5 ore. Amestecul a fost filtrat și concentrat în vacuum, obținându-se produsul crud, care a fost purificat prin sp1 (EtOAc/eter de petrol, 40% la 100%), obținându-se (2S,4S)-1-benzil-4-fluoropirolidin-2-il)metanol (6 g, 70%) ca un ulei galben. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2.09 - 2.51 (m, 3 H) 2.62 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 2.80 (t, J=6.53 Hz, 1 H) 3.13 - 3.35 (m, 2 H) 3.49 (t, J=9.79 Hz, 1 H) 3.77 (dd, J=11.04, 3.01 Hz, 1 H) 4.05 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 4.94 - 5.16 (m, 1 H) 7.22 - 7.39 (m, 5 H).

Etapa 4. (3R,5S)-3-Azido-1-benzil-5-fluoropiperidina și (2S,4S)-2-(azidometil)-1-benzil-4-fluoropirolidina. La soluția agitată de (2S,4S)-1-benzil-4-fluoropirolidin-2-il)metanol (4 g, 19 mmol, 1 echiv.) în DCM anhidru (200 mL) s-a adăugat n-Bu₄NN₃ (5.96 g, 21 mmol, 1.1 echiv.) și XtalFluor® (4.8 g, 21 mmol, 1.1 echiv.) la -78 °C sub protecție de N₂. Amestecul de reacție a fost agitat la -78 °C pentru 6 ore. După ce CSS (eter de petrol/etil acetat, 4:1) a arătat că materialul inițial s-a consumat, amestecul de reacție a fost diluat cu soluție de NaOH de 15% (30 mL), și concentrat până la uscat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie (EtOAc/eter de petrol, 0% la 20%), obținându-se un amestec de (3R,5S)-3-azido-1-benzil-5-fluoropiperidină și (2S,4S)-2-

(azidometil)-1-benzil-4-fluoropirolidină (2.2 g, 50%) ca un ulei galben. Amestecul a fost separat prin SFC (ChiralPak AD, 300 x 50 mm, 10 μ m, 15% MeOH/NH₄OH, 180 mL/min), obținându-se (3R,5S)-3-azido-1-benzil-5-fluoropiperidina (1.2 g) și (2S,4S)-2-(azidometil)-1-benzil-4-fluoropirolidina (1 g) ca un ulei galben. (3R,5S)-3-azido-1-benzil-5-fluoropiperidina: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.48 - 1.67 (m, 1 H) 2.04 - 2.22 (m, 2 H) 2.34 (s.l., 4 H) 2.58 - 2.90 (m, 2 H) 2.97 - 3.10 (m, 1 H) 3.50 - 3.65 (m, 2 H) 4.55 - 4.82 (m, 1 H) 7.19 - 7.41 (m, 5 H).

Etapa 5. (3R,5S)-1-Benzil-5-fluoropiperidin-3-amina. La o soluție de (3R,5S)-3-azido-1-benzil-5-fluoropiperidină (1.4 g, 5.9 mmol, 1 echiv.) în THF (50 mL) s-a adăugat PPh₃ (2.35 g, 90 mmol, 1.5 echiv.) în porții la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la t.a. pentru 3 ore. Apoi s-a adăugat apă (0.7 mL) cu picătura la amestec și încălzit la 60 °C pentru 10 ore. După ce CSS (eter de petrol/etil acetat, 4:1) a arătat că materialul inițial s-a consumat, amestecul de reacție a fost concentrat până la uscat, și purificat prin spl (MeOH/ CH₂Cl₂ 0% la 10%), obținându-se (3R,5S)-1-benzil-5-fluoropiperidin-3-amina (1.1 g, 80%) ca un ulei incolor. LC/MS (M+H) = 209.2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.37 - 1.53 (m, 1 H) 1.99 (t, J=9.41 Hz, 1 H) 2.12 - 2.36 (m, 2 H) 2.70 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 2.82 - 3.01 (m, 2 H) 3.53 - 3.62 (m, 2 H) 4.55 - 4.77 (m, 1 H) 7.22 - 7.37 (m, 5 H).

Etapa 6. N-((3R,5S)-1-Benzil-5-fluoropiperidin-3-il)-2-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina. Un amestec de (3R,5S)-1-benzil-5-fluoropiperidin-3-amină (300 mg, 1.44 mmol), DIPEA (929 mg, 7.2 mmol) și 2,4-dicloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidină (297 mg, 1.59 mmol) în n-BuOH (10 mL) a fost încălzit la 130-140 °C peste noapte. După ce CL-SM a arătat că reacția a fost completă, amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și evaporat până la uscat în vacuum la 45 °C. Reziduul a fost diluat cu EtOAc (30 mL) și spălate cu apă (20 mL). Stratul apos a fost extras cu EtOAc (30 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă și soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄ și concentrate, obținându-se produsul crud, care a fost purificat prin cromatografie (EtOAc/eter de petrol, 10% la 80%), obținându-se N-((3R,5S)-1-benzil-5-fluoropiperidin-3-il)-2-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina (300 mg, 65 %) ca un solid galben. LC/MS (M+H) = 359.2.

Etapa 7. N-((3R,5S)-5-Fluoropiperidin-3-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina. Într-o sticlă de hidrogenare uscată de tip Parr, s-au adăugat 10% de Pd/C uscat (50 mg) în atmosferă de Ar. O soluție de N-((3R,5S)-1-benzil-5-fluoropiperidin-3-il)-2-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină (300 mg, 0.84 mmol) în MeOH (20 mL) s-a adăugat și amestecul format a fost hidrogenat sub 50 psi de H₂ la 35 °C pentru 72 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un filtru de Celite®, și rămasița de pe filtru a fost spălată cu MeOH trei ori. Filtratul combinat a fost concentrat, obținându-se N-((3R,5S)-5-fluoropiperidin-3-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina (200 mg, 100%) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.74 - 1.28 (m, 1 H) 1.94 - 2.11 (m, 1 H) 2.31 - 2.46 (m, 1 H) 2.96 (dd, J=12.17, 8.41 Hz, 1 H) 3.43 - 3.56 (m, 2 H) 4.12 (s.l., 1 H) 4.57 (s.l., 1 H) 4.86 - 5.12 (m, 1 H) 6.62 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 7.12 (s.l., 1 H) 7.53 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 8.06 - 8.19 (m, 1 H) 11.61 (s.l., 1 H).

Etapa 8. 1-((3R,5S)-3-((7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

La o soluție de N-((3R,5S)-5-fluoropiperidin-3-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină (100 mg, 0.424 mmol) în THF (3 mL) și soluție apoasă de NaHCO₃ (3 mL) la 0 °C s-a adăugat clorură de acrilolil (42 mg, 0.468 mmol) cu picătura la 0 °C atent. Amestecul format a fost agitat la 0 °C pentru 2 ore. După ce CSS (DCM/MeOH, 10:1) a arătat că materialul inițial s-a consumat, amestecul de reacție a fost diluat cu apă (20 mL) și extras cu EtOAc (30 mL $\times$ 2); Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄ și concentrate, obținându-se produsul crud, care a fost în continuare purificat prin coloană cromatografică pe silica gel (MeOH/DCM, 0% la 8%), obținându-se 1-((3R,5S)-3-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (60 mg, 50 %) ca un solid alb. Solidul a fost în continuare purificat prin RP-HPLC, obținându-se produsul pur (25.7 mg). HPLC: Coloană: DIKMA Diamonsil(2) C18 200x20mm $\times$ 5 μ m; Faza mobilă: 0% MeCN (0.225%FA) în apă (0.225%FA) la 10% MeCN(0.225%FA) în apă (0.225%FA). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.75 - 2.13 (m, 1 H) 1.82 - 2.12 (m, 1 H) 2.36 - 2.48 (m, 1 H) 3.25 (s.l., 1 H) 4.27 (s.l., 3 H) 4.61 - 4.88 (m, 1 H) 5.67 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 6.10 (dd, J=16.81, 2.26 Hz, 1 H) 6.52 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 6.64 - 6.82 (m, 1 H) 6.90 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 7.08 (s.l., 1 H) 8.15 (s, 1 H) 11.35 (s.l., 1 H).

Exemplul 16:1-((1R,2R,5R)-2-((7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. Rac-N-(8-Metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-il)-7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina. O soluție de 4-cloro-7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidină, 8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-2-

amină (Pharmablock), și DIEA în 1-butanol (30 mL) a fost încălzită la 80 °C peste noapte. CLSM a arătat piropirimidina s-a consumat, și ionizarea se potrivește cu produsul dorit. Reacția a fost concentrată în vacuum, și materialul crud a fost împărțit între etil acetat (10 mL) și apă (20 mL). Amestecul a fost filtrat și solidul a fost spălat cu eter, obținându-se 6 g of rac-N-(8-metil-8-

5 azabicio[3.2.1]octan-2-il)-7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină. LC/MS (M+H) = 412.1.
 Etapa 2. N-((1R,2R,5S)-8-Azabicio[3.2.1]octan-2-il)-7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-
 amina. La o soluție de rac-N-(8-metil-8-azabicio[3.2.1]octan-2-il)-7-tozil-7H-pirol[2,3-
 d]pirimidin-4-amină (4.0 g, 9.72 mmol) în DCE (50 mL) la 0 °C s-a adăugat NaHCO₃ (10 echiv.,
 10 97.2 mmol, 8.25 g mg) în DCE (50 mL) urmate de 1-cloroetil cloroforiat (10 echiv., 10.6 mL,
 97.2 mmol). După 10 min, reacția a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei. Amestecul
 format a fost încălzit la 50°C pentru 4 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de
 reacție a fost turnat în Na₂CO₃ (2N) și straturile organice au fost separate. Stratul apos a fost extras
 cu DCM. Stratul organic combinat a fost evaporat până la uscat. Reziduul a fost dizolvat în EtOH
 15 (120 mL) și refluxat pentru 4 ore. Toate volatilele au fost înlăturate în vacuum. Reziduul a fost
 tratat cu DCM și Na₂CO₃ (apos). Stratul organic a fost separat și stratul apos a fost extras cu DCM.
 Extractele organice combinate au fost uscate (Na₂SO₄) și solvent a fost înlăturat, obținându-se 4.0
 g de produs crud. Produsul crud a fost purificat prin CombiFlash® (40 g coloană de aur, 0 la 10%
 2M NH₃ în MeOH în DCM), obținându-se 2 g de N-((1R,2R,5S)-8-azabicio[3.2.1]oc-tan-2-il)-7-
 tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină racemică. LC/MS (M+H) = 398.1 (M+H). ¹H RMN (400
 20 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (s, 1H), 8.08-8.02 (m, 2H), 7.46-7.48 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 6.57-6.52
 (m, 1H), 5.03-4.91 (m, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 3.76 (s.l., 1H), 3.60 (s.l., 1H), 2.37 (s, 3H), 2.03-
 1.26 (m, 9H).

N-((1R,2R,5S)-8-Azabicio[3.2.1]octan-2-il)-7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina
 racemică (1 g) a fost purificată prin SFC chirală, obținându-se 400 mg de două picuri: enantiomer
 1 (pic 1): N-((1R,2R,5S)-8-azabicio[3.2.1]octan-2-il)-7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina
 25 și enantiomer 2 (pic 2): N-((1S,2S,5R)-8-azabicio[3.2.1]octan-2-il)-7-tozil-7H-pirol[2,3-
 d]pirimidin-4-amina. Coloană: Chiral Tech AS-H 250 mm x 21.2 mm 5μm Condiții Izcratice:
 Faza mobilă A: 80% CO₂; Faza mobilă B: 20%; Metanol+0.2% NH₄OH; Detecție 210 nm; Flux:
 80.0 mL/min; Presiune: 120 Bar.

30 Etapa 3. 1-((1R,2R,5R)-2-((7-Tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-8-
 azabicio[3.2.1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona. La o soluție N-((1R,2R,5S)-8-azabicio[3.2.1]octan-
 2-il)-7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină (pic 1) în cloroform (10 mL) s-a adăugat DIPEA.
 Soluția a fost răcită la 0 °C și clorură de acrilolil (în 1mL de CHCl₃) s-a adăugat în 5 min. Reacția
 a fost agitată pentru 30 minute. Na₂CO₃ (10%; 5 mL) s-a adăugat. Reacția a fost agitată la 0 °C
 35 pentru 0.5 ore și faza organică a fost separată și solventul a fost evaporat. Reziduul (300 mg) a fost
 purificat prin CombiFlash® (12 g coloană de aur, 20 la 100% EA în Hept), obținându-se 208 mg de
 1-((1R,2R,5R)-2-((7-Tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-8-azabicio[3.2.1]octan-8-
 il)prop-2-en-1-onă. LC/MS (M+H): 452.2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H), 8.08-8.02
 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 6.92-6.83 (m, 1H), 6.50-6.41 (m, 2H), 5.80-5.71
 40 (m, 1H), 5.01-4.97 (m, 1H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.69-4.60 (s.l., 1H), 4.26-4.16 (m, 1H), 2.40 (s,
 3H), 2.01-1.53 (m, 8H).

Etapa 4. 1-((1R,2R,5R)-2-((7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-8-
 azabicio[3.2.1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona. 1-((1R,2R,5R)-2-((7-Tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-
 4-il)amino)-8-azabicio[3.2.1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona (200 mg) a fost dizolvată în 5 mL de
 45 THF. TBAF (1M în THF, 1.9 mL) s-a adăugat. Reacția a fost încălzită la 60 °C pentru 48 ore.
 Solventul a fost înlăturat în vacuum și reziduul a fost tratat cu EtOAc și NH₄Cl (10%) (5 mL
 fiecare). Straturile au fost separate și stratul organic colectat, spălat cu NH₄Cl (10%) și NaHCO₃
 sat. și soluție de sare de bucătărie. Fracția organică a fost colectată, uscată (Na₂SO₄) și solventul
 înlăturat, obținându-se 200 mg de produs crud, care a fost purificat prin RP-HPLC, obținându-se
 50 90 mg de produs. Produsul a fost în continuare purificat prin CombiFlash® (12 g coloană de aur, 0
 la 10% MeOH în DCM), obținându-se 55 mg de 1-((1R,2R,5R)-2-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-
 il)amino)-8-azabicio[3.2.1]octan-8-il)prop-2-en-1-onă. LC/MS (M+H) 298.3. ¹H RMN (400
 MHz, CDCl₃) δ 11.58-11.47 (m, 1H) 8.44-8.34 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H),
 6.61-6.42 (m, 2H), 5.84-5.76 (m, 1H) 5.11-5.04 (m, 1H) 4.84-4.82 (m, 1H), 4.48-4.30 (m, 1H),
 55 2.17-1.69 (m, 8H).

Exemplul 17: 1-((3R,5S)-3-(7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. (3S,5S)-5-((terț-Butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-ol. (3S,5S)-1-benzil-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-ol (3.6 g, 11.196 mmol) a fost dizolvat în EtOH (30 mL) și soluția

etanolică a fost degazată cu argon pentru 15 minute după care s-au adăugat 10% Pd/C (400 mg) și amestecul rezultat a fost hidrogenat, folosind o cameră de hidrogen pentru 16 ore. După ce CSS (5% MeOH în DCM) a arătat că materialul inițial s-a consumat, amestecul de reacție a fost filtrat printr-un filtru Celite® bed, și filtratul a fost concentrat pentru a obține 3 g de (3S,5S)-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-ol crud, ca un ulei galben deschis. (3S,5S)-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-olul crud a fost folosit direct pentru etapa următoare.

Etapa 2. (3S,5S)-terț-Butil 3-((terț-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxipiperidin-1-carboxilat. La soluția agitată de (3S,5S)-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-ol (2.59 g, 11.192 mmol) în DCM (19 mL) la 0 °C s-a adăugat TEA (3.12 mL, 22.385 mmol) și Boc₂O (3.086 mL, 13.431 mmol într-o soluție de DCM (4 mL)). Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei timp de 45 min. După ce CSS (70% EtOAc în hexan) a indicat că materialul inițial s-a consumat, amestecul de reacție a fost diluat cu apă (20 mL) și extras cu DCM (2 x 50 mL). Straturile organice au fost combinate și uscate pe Na₂SO₄ și concentrate, obținându-se produsul crud, care a fost purificat prin CombiFlash® (EtOAc/hexan, 100% hexan la 35% EtOAc în hexan), obținându-se 3.2 g (86%) (3S,5S)-terț-butil 3-((terț-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxipiperidin-1-carboxilat ca un ulei brun deschis. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0.03 - 0.10 (m, 6 H) 0.87 (s, 9 H) 1.45 (s, 9 H) 1.68 (s.l., 1 H) 1.78 - 1.88 (m, 1 H) 3.08 (s.l., 1 H) 3.39 (s.l., 2 H) 3.57 (dd, J=13.69, 3.42 Hz, 1 H) 3.87 - 4.11 (m, 2 H).

Etapa 3. (3S,5S)-terț-Butil 3-((terț-butildimetilsilil)oxi)-5-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilat. La soluția agitată de (3S,5S)-terț-butil 3-((terț-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxipiperidin-1-carboxilat (3.5 g, 10.557 mmol) în DCM (25 mL) la 0 °C s-a adăugat TEA (4.414 mL, 31.671 mmol) urmată de clorură de mezil (1.06 mL, 13.724 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat pentru 4 ore. După ce CSS (30% EtOAc în hexan) a indicat o conversie clară, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu DCM (2 x 75 mL). Frațiile organice combinate fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate, obținându-se 4.5 g de (3S,5S)-terț-butil 3-((terț-butildimetilsilil)oxi)-5-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilat crud ca un ulei galben deschis, care a fost folosit pentru etapa următoare direct. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0.08 (d, J=1.47 Hz, 6 H) 0.88 (s, 9 H) 1.33 - 1.49 (m, 9 H) 1.85 (s.l., 1 H) 2.09 (s.l., 1 H) 2.90 - 3.08 (m, 4 H) 3.40 (s.l., 1 H) 3.59 - 3.86 (m, 2 H) 3.95 (s.l., 1 H) 4.94 (s.l., 1 H).

Etapa 4. (3R,5S)-terț-Butil 3-azido-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilat. La soluția agitată de (3S,5S)-terț-butil 3-((terț-butildimetilsilil)oxi)-5-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilat (4.32 g, 10.546 mmol) în DMF (35 mL) s-a adăugat NaN₃ (2.057 g, 31.639 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 100 °C pentru 16 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat pentru a elimina DMF și reziduul a fost dizolvat în EtOAc (200 mL) și spălat cu apă (3 x 50 mL). Frațiile organice fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrat, obținându-se materialul crud, care după CombiFlash® (EtOAc/hexan, 100% hexan la 20 % EtOAc în hexan) a oferit 1.9 g (51%) (3R,5S)-terț-butil 3-azido-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilat ca un ulei galben deschis. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0.04 - 0.10 (m, 6 H) 0.88 (s, 9 H) 1.40 - 1.46 (m, 9 H) 1.48-1.45 (m, 1 H) 2.26 (d, J=12.23 Hz, 1 H) 2.36 - 2.60 (m, 2 H) 3.24 - 3.40 (m, 1 H) 3.49 - 3.65 (m, 1 H) 3.88 - 4.36 (m, 2 H).

Etapa 5. (3R,5S)-terț-Butil 3-amino-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilat. La soluția agitată de (3R,5S)-terț-butil 3-azido-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilat (1.9 g, 5.329 mmol) în THF (100 mL) s-a adăugat H₂O (0.671 mL, 37.303 mmol) și PPh₃ (2.097 g, 7.993 mmol). Amestecul de reacție a fost refluxat pentru 16 ore. Volatilele au fost înlăturate la presiune redusă, și produsul crud a fost purificat prin cromatografie pe coloană, folosind 100-200 silica gel și MeOH/DCM în calitate de eluant (100% DCM la 5% MeOH în DCM), obținându-se 1.52 g (86%) de (3R,5S)-terț-butil 3-amino-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilat ca un ulei galben deschis. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0.07 (d, J=0.98 Hz, 6 H) 0.88 (s, 9 H) 1.20 - 1.31 (m, 1 H) 1.44 (s, 9 H) 2.07 (s, 1 H) 2.43 - 2.55 (m, 1 H) 2.60 - 2.71 (m, 1 H) 2.81 (m, J=9.30, 9.30 Hz, 1 H) 3.53 - 3.69 (m, 1 H) 3.78 - 3.97 (m, 2 H).

Etapa 6. (3S,5R)-terț-Butil 3-((terț-butildimetilsilil)oxi)-5-((7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat. La soluția agitată de (3R,5S)-terț-butil 3-amino-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilat (1.52 g, 4.598 mmol) în n-butanol (10 mL) s-a adăugat 4-cloro-7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidină (1.698 g, 5.518 mmol) și DIPEA (1.642 mL, 9.197 mmol). Amestecul format a fost refluxat pentru 36 ore, și apoi volatilele au fost înlăturate la presiune redusă. Materialul crud a fost purificat prin CombiFlash® (EtOAc/hexan în calitate de eluant, 100% hexan la 60% EtOAc în hexan), obținându-se 2 g (72%) (3S,5R)-terț-butil 3-((terț-butildimetilsilil)oxi)-5-((7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat ca un solid galben deschis. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.09 (s, 6 H) 0.87 (s, 9 H) 1.12 - 1.58

(m, 10 H) 2.13 (d, $J=10.76$ Hz, 1 H) 2.33 (s.l., 3 H) 2.80 - 3.00 (m, 1 H) 3.53 - 3.92 (m, 3 H) 3.98 - 4.13 (m, 2 H) 6.61 - 6.88 (m, 1 H) 7.43 (d, $J=8.31$ Hz, 2 H) 7.59 (s.l., 2 H) 7.96 (d, $J=8.31$ Hz, 2 H) 8.25 (s, 1 H).

5 Etapa 7. N-((3R,5S)-5-((terț-Butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina. La soluția agitată de (3S,5R)-terț-butil 3-((terț-butildimetilsilil)oxi)-5-((7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (1 g, 1.662 mmol) în DCM (10 mL) la 0 °C s-a adăugat TFA (0.763 mL, 9.969 mmol). Amestecul de reacție a fost lăsat să revină la temperatura ambiantă și agitat pentru 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu soluție apoasă de NaHCO₃ (10 mL) și extras cu DCM (2 x 30 mL). Frațiile organice fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate, obținându-se materialul crud. Materialul crud a fost purificat prin CombiFlash®, folosind (MeOH/DCM, 100% DCM la 8% MeOH în DCM), obținându-se 520 mg (62%) N-((3R,5S)-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina ca un solid galben deschis. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.03 (s, 6 H) 0.84 (s, 9 H) 1.25 (s.l., 2 H) 1.32 - 1.43 (m, 1 H) 2.01 - 2.20 (m, 2 H) 2.35 (s, 3 H) 2.80 - 3.05 (m, 2 H) 3.53 - 3.70 (m, 1 H) 4.05 (m, 1 H) 6.88 (d, 1 H) 7.43 (d, 2 H) 7.50 - 7.62 (m, 2 H) 7.96 (s, 2 H) 8.21 (s, 1 H).

10 Etapa 8. 1-((3S,5R)-3-((terț-Butildimetilsilil)oxi)-5-((7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. La soluția agitată de N-((3R,5S)-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina (520 mg, 1.036 mmol) în DCM (20 mL) la 0 °C s-a adăugat TEA (0.437 mL, 3.109 mmol) și clorură de acrilolil (0.084 mL, 1.036 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 0°C pentru 30 minute. Reacția a fost diluată cu apă (10 mL) și extrasă cu DCM (2 x 50 mL). Frațiile organice fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate, obținându-se materialul crud, care a fost purificat prin CombiFlash® (EtOAc/hexan, 100% hexan la 70% EtOAc în hexan), obținându-se 450 mg de 1-((3S,5R)-3-((terț-butildimetilsilil)oxi)-5-((7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona ca un solid incolor. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.08 (s.l., 6 H) 0.81 - 0.91 (m, 9 H) 1.53 - 1.66 (m, 1 H) 2.13 - 2.23 (m, 1 H) 2.35 (s, 3 H) 2.69 - 2.98 (m, 1 H) 3.60 - 3.81 (m, 1 H) 3.86 - 4.07 (m, 1 H) 4.10 - 4.25 (m, 1 H) 4.35 - 4.50 (m, 1 H) 5.59 - 5.74 (m, 1 H) 6.00 - 6.15 (m, 1 H) 6.67 - 6.80 (m, 1 H) 6.86 (m, 1 H) 7.43 (d, 2 H) 7.58 (d, $J=3.91$ Hz, 1 H) 7.61 - 7.79 (m, 1 H) 7.96 (d, $J=8.31$ Hz, 2 H) 8.21 - 8.30 (m, 1 H).

30 Etapa 9. 1-((3S,5R)-3-Hidroxi-5-((7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. La soluția agitată de 1-((3S,5R)-3-((terț-butildimetilsilil)oxi)-5-((7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (450 mg, 0.81 mmol) în THF (5 mL) la 0 °C s-a adăugat 1M TBAF în THF (1.21 mL, 1.21 mmol). Amestecul de reacție a fost lăsat să revină la temperatura ambiantă și agitat pentru 4 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (10 mL) și extras cu EtOAc (3 x 30 mL). Frațiile organice combinate fost uscat pe Na₂SO₄ și concentrate, obținându-se 300 mg de 1-((3S,5R)-3-hidroxi-5-((7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-onă (crudă) care a fost folosită pentru etapa următoare fără purificare ulterioară. LC/MS (M+H) = 442.2.

40 Etapa 10. 1-((3R,5S)-3-((7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. La o soluție de 1-((3S,5R)-3-hidroxi-5-((7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (300 mg, 0.679 mmol) în MeOH (5 mL) la 0 °C s-a adăugat H₂O (1 mL) și K₂CO₃ (132.724 mg, 1.019 mmol). Amestecul de reacție a fost lăsat să revină la temperatura ambiantă și agitat pentru 16 ore. Volatilele au fost înlăturate în vacuum și materialul crud a fost dizolvat în EtOAc (50 mL) și spălate cu apă (2 x 20 mL). Frațiile organice fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate, obținându-se materialul crud, care după purificarea prin HPLC preparativă a oferit 30 mg de 1-((3R,5S)-3-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona ca un solid alb.

50 Prep -HPLC: Instrument: Instrument de auto purificare a apei; Coloană: Zorbax SB- C18 (250x21.2 mm); Faza mobilă: Gradient de Metanol și 0.05% TFA în H₂O; Detector: PDA. LC/MS (M+H) = 288. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 1.17 - 1.35 (m, 2 H) 1.67 - 1.90 (m, 1 H) 2.32 (d, $J=12.72$ Hz, 1 H) 3.38 - 3.49 (m, 1 H) 3.77 - 3.96 (m, 1 H) 3.99 - 4.19 (m, 1 H) 4.23 - 4.44 (m, 1 H) 5.47 - 5.81 (m, 1 H) 6.00 - 6.21 (m, 1 H) 6.48 (d, $J=2.93$ Hz, 1 H) 6.56 - 6.89 (m, 1 H) 7.08 (s.l., 1 H) 8.04 - 8.20 (m, 1 H).

55 **Exemplul 18: 1-((2S,5R)-5-((5-Cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**

Etapa 1. (2S,5R)-Benzil 5-((5-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilat. Preparat așa cum este descris în Exemplul 13: (2S,5R)-benzil 5-((5-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilat (190 mg, 56%). LC/MS (M+H) = 400.1.

Etapa 2. 5-Cloro-N-((3R,6S)-6-metilpiperidin-3-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina. Intr-un balon ce conține (2S,5R)-benzil 5-((5-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilat (190 mg, 0.47 mmol) s-a adăugat DCM (5 mL) și HBr/AcOH (5 mL). După agitare la 25 °C pentru 3 ore, 50 mL de eter etilic s-a adăugat și reacția a fost agitată pentru 15 min și filtrată. Solidul a fost uscat, obținându-se 5-cloro-N-((3R,6S)-6-metilpiperidin-3-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina ca sare HCl (170 mg, 83%). LC/MS (M+H) = 266.1

Etapa 3. Prepararea 1-((2S,5R)-5-((5-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-onei.

Intr-un balon ce conține sarea 5-cloro-N-((3R,6S)-6-metilpiperidin-3-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-aminei -HBr (170 mg, 0.49 mmol) s-a adăugat DCM (5 mL) și bază Hunig (0.24 mL, 2.8 mL). Amestecul a fost răcit la 0 °C și apoi clorură de acrilil în DCM (0.04 mL în 2 mL DCM) s-a adăugat cu picătura. După aditie, reacția a fost agitată la t.a. pentru 1 oră și apoi turnată în apă. Straturile au fost separate și stratul organic colectat, uscat (Na₂SO₄) și solventul înlăturat, obținându-se un solid galben, care a fost purificat prin RP-HPLC, obținându-se 1-((2S,5R)-5-((5-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (33 mg, 21 %). LC/MS (M+H) = 320.1. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 1.24 - 1.45 (m, 3 H) 1.77 - 1.98 (m, 2 H) 2.01 - 2.16 (m, 2 H) 3.03 - 3.23 (m, 1 H) 4.12 (s.l., 1 H) 4.45 - 4.74 (m, 2 H) 5.80 (dd, 1 H) 6.25 (dd, 1 H) 6.85 (dd, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 8.32 (s, 1 H).

Exemplul 19: 1-((3R,5S)-3-((7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. (3S,5R)-terț-Butil 3-((terț-butildimetilsilil)oxi)-5-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat. La o soluție de (3R,5S)-terț-butil 3-amino-5-((terț-butildimetil-silil)oxi)piperidin-1-carboxilat (din ex. 17: etapa 6) (700 mg, 2.117 mmol) în n-BuOH (10 mL) s-a adăugat 4-cloro-7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidină (1.257 g, 3.176 mmol), urmată de DIPEA (802 mg, 6.351 mmol) la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost încălzit la 120 °C peste noapte. După ce CSS (Eter de petrol: EtOAc, 2:1) a arătat că materialul inițial s-a consumat, amestecul a fost concentrat până la uscat, obținându-se produsul crud care a fost purificat prin cromatografie pe coloană (silica gel, EtOAc/eter de petrol, 0-45%), obținându-se (3S,5R)-terț-butil 3-((terț-butildimetilsilil)oxi)-5-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (708 mg, 48%) ca un solid alb. LC/MS (M+H) 690.9.

Etapa 2. (3S,5R)-terț-Butil 3-hidroxi-5-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat. La o soluție de (3S,5R)-terț-butil 3-((terț-butildimetilsilil)oxi)-5-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (708 mg, 1.026 mmol) în THF (15 mL) s-a adăugat TBAF (536.5 mg, 2.052 mmol) la temperatura camerei. Soluția obținută a fost încălzită și agitată la 40 °C peste noapte. După ce CSS (EtOAc) a arătat că materialul inițial s-a consumat, amestecul de reacție a fost separat între EtOAc (20 mL) și H₂O (20 mL). Stratul organic a fost spălat cu soluție de sare de bucătărie, uscat pe Na₂SO₄ și concentrat până la uscat, obținându-se (3S,5R)-terț-butil 3-hidroxi-5-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat crud (550 mg, 93%) ca un solid alb, care a fost direct folosit în etapa următoare fără purificare ulterioară. LC/MS (M+H) 576.3.

Etapa 3. (3S,5R)-terț-Butil 3-metoxi-5-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat. La o soluție de (3S,5R)-terț-butil 3-hidroxi-5-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (550 mg, 0.955 mmol) în THF anhidru (10 mL) s-a adăugat NaH (84 mg, 2.101 mmol) la 0 °C sub N₂. Suspensia formată a fost agitată la 0 °C pentru 10 min. MeI (162.8 mg, 1.146 mmol) în THF anhidru (40 mL) a fost adăugată. Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. După ce CSS (EtOAc) a arătat că materialul inițial s-a consumat, amestecul de reacție a fost diluat cu apă, și extras cu EtOAc (10 mLx2). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄ și concentrate până la uscat, obținându-se produsul crud care a fost purificat prin cromatografie pe coloană (silica gel, EtOAc : Eter de petrol, 0-60%), obținându-se (3S,5R)-terț-butil 3-metoxi-5-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (400 mg, 71%) ca un solid alb. LC/MS (M+H) = 590.3.

Etapa 4. N-((3R,5S)-5-Metoxipiperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina.

La o soluție de (3S,5R)-terț-butil 3-metoxi-5-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (400 mg, 0.68 mmol) în DCM anhidru (4 mL) s-a adăugat 4M HCl/dioxan (4mL) cu picătura la 0 °C. Soluția obținută a fost agitată la 0 °C pentru 1 oră. După ce CSS (EtOAc) a arătat că materialul inițial s-a consumat, amestecul a fost concentrat până la uscat, obținându-se N-((3R,5S)-5-metoxipiperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina (356 mg, 100 %) ca un solid alb.

Etapa 5. 1-((3S,5R)-3-Metoxi-5-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. La o soluție de N-((3R,5S)-5-metoxipiperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină (356 mg, 0.68 mmol) în THF (10 mL) și NaHCO₃ sat. (apos) (10 mL) s-a adăugat acril-Cl (73.3 mg, 0.815 mmol) la 0 °C. Amestecul rezultat a fost agitat la 0 °C pentru 1
 5 oră. CSS (EtOAc) a arătat că materialul inițial s-a consumat complet. Amestecul de reacție a fost separat între THF și apă. Stratul apos a fost extras cu EtOAc (10 mL x 2). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄ și concentrate până la uscat, obținându-se 1-((3S,5R)-3-metoxi-5-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona crudă (348 mg, 100%) ca un solid alb, care a fost direct
 10 folosită în etapa următoare fără purificare ulterioară. LC/MS (M+H) = 544.0.

Etapa 6. 1-((3R,5S)-3-((7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. O soluție de 1-((3S,5R)-3-metoxi-5-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-onă (348 mg, 0.64 mmol) în TFA (5 mL) a fost agitată la 40
 15 °C peste noapte. CSS (EtOAc) a arătat că materialul inițial s-a consumat complet. Amestecul a fost diluat cu THF și concentrat până la uscat, obținându-se produsul crud care a fost purificat prin cromatografie pe coloană (silica gel, MeOH: EtOAc= 0-33%) și RP-HPLC, obținându-se 1-((3R,5S)-3-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
 (12.1mg, 6.3 %) ca un solid alb. LC/MS (M+H) = 302.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.43 - 1.66 (m, 1 H) 2.36 (d, 1 H) 2.57 - 3.05 (m, 2 H) 3.19 - 3.35 (m, 3 H) 4.18 (d, 2 H) 4.45 (d, 1 H)
 20 5.61 - 5.76 (m, 1 H) 6.02 - 6.17 (m, 1 H) 6.51 (d, 1 H) 6.63 - 6.97 (m, 1 H) 7.10 (d, 1 H) 7.19 - 7.33 (m, 1 H) 8.05 - 8.17 (m, 1 H) 11.56 (s.l., 1 H).

Exemplul 20: (R)-2-(4-((1-Aciloilpiperidin-3-il)amino)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-il)acetonitril.

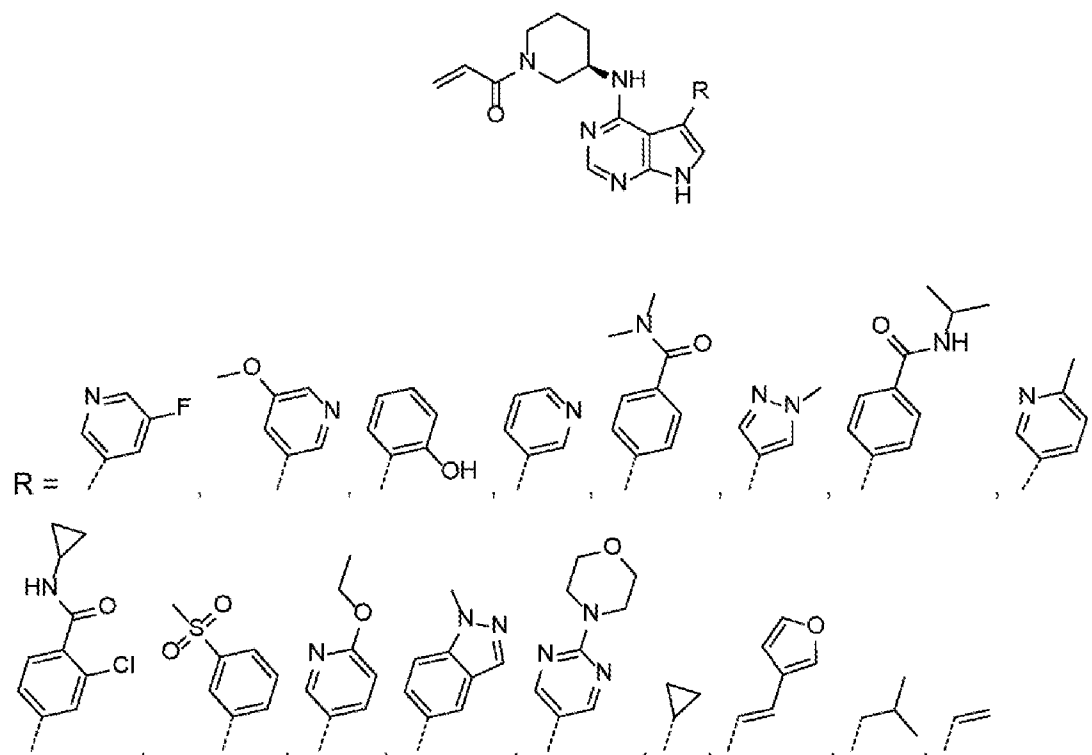
Similar preparării din Exemplul 12, cu excepția utilizării Het-Cl ca 2-(4-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-il)acetonitril. LC/MS (M+H) = 311.1.
 25

Exemplul 21: rac-1-((3aR,7aR)-1-(7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona.

Similar preparării din rac-1-((3aS,7aS)-1-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona (ex 8), cu excepția utilizării rac-(3aR,7aR)-benzil hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilatului printr-o secvență sintetică. LC/MS (M+H)
 30 = 298.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.583 (s, 1H) 8.09-8.07 (d, J=9.2Hz, 1H) 7.11 (s, 1H), 6.82-6.78 (m, 1H), 6.510 (m, 1H), 6.05-6.01 (m, 1H), 5.695-5.851 (m, 1H), 4.69-4.68 (m, 0.5 H), 4.27 (s, 1H), 3.90-3.74 (m, 3H), 3.13-3.24 (m, 2H), 2.74-2.71 (m, 0.5 H), 2.19-1.74 (m, 4.5H).

Exemplul 22: rac-cis-1-((3R,5S)-3-((7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Vezi Exemplul 14 (etapa 7). La o soluție de rac-cis-N-((3R,5S)-5-metilpiperidin-3-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină (400 mg, 1.494 mmol) în THF
 35 (20 mL) s-a adăugat NaHCO₃ apos saturat (15 mL) la 0 °C s-a adăugat lent clorură de acrilolil (149 mg, 1.643 mmol, 1.1 echiv.). Reacția a fost agitată la 0 °C pentru 2 ore. După ce CSS (EtOAc: MeOH = 10:1) a arătat că reacția a fost completă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă
 40 (80 mL), și extras cu EtOAc (80 mL x 2). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄ și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (EtOAc/MeOH, 10:1), obținându-se rac-cis- 1-((3R,5S)-3-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (300 mg, 71 %) ca un solid alb. ¹H
 45 RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.52 (s.l., 1H), 8.10 (d, J=14.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.22 (m, 1H), 7.07 (s.l., 1H), 6.94 - 6.78 (m, 1H), 6.56 (s.l., 1H), 6.12 (dd, J=8.9, 16.2 Hz, 1H), 5.69 (t, J=10.4 Hz, 1H), 4.71 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.47 - 4.29 (m, 1H), 4.03 (d, J=11.0 Hz, 2H), 2.73 (t, J=11.5 Hz, 1H), 2.58 (t, J=12.3 Hz, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.19 (t, J=11.5 Hz, 1H), 2.05 (d, J=11.8 Hz, 1H), 1.36 - 1.17 (m, 1H), 0.97 - 0.89 (m, 3H). CLSM (M+H) 285.9.

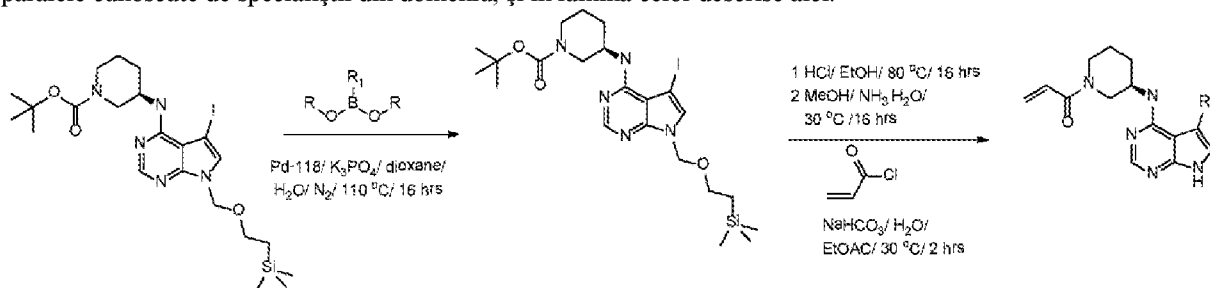
Exemplele 23-40



Exemplul	LC/MS	NUME IUPAC
23	367	1-[(3R)-3-{[5-(5-fluoropiridin-3-il)-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
24	379	1-[(3R)-3-{[5-(5-metoxipiridin-3-il)-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
25	364	1-[(3R)-3-{[5-(2-hidroxifenil)-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
26	349	1-[(3R)-3-{[5-(piridin-3-il)-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
27	419	4-(4-{[(3R)-1-acriolilpiperidin-3-il]amino}-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N,N-dimetilbenzamida
28	352	1-[(3R)-3-{[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
29	434	4-(4-{[(3R)-1-acriolilpiperidin-3-il]amino}-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-N-(propan-2-il)benzamida
30	363	1-[(3R)-3-{[5-(6-metilpiridin-3-il)-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
66	363	(R)-1-(3-((5-(6-metilpiridin-3-il)-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
31	466	4-(4-{[(3R)-1-acriolilpiperidin-3-il]amino}-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-cloro-N-ciclopropilbenzamida

32	427	1-[(3R)-3-({5-[3-(metilsulfonil)fenil]-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
33	393	1-[(3R)-3-({5-(6-etoxipiridin-3-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
34	402	1-[(3R)-3-({5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
35	435	1-[(3R)-3-({5-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
36	435	1-[(3R)-3-({5-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
37	312	1-{(3R)-3-[(5-ciclopropil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona
38	364	1-[(3R)-3-({5-[(E)-2-(furan-3-il)epoil]-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
39	328	1-[(3R)-3-({5-(2-metilpropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
40	298	1-{(3R)-3-[(5-eapoil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona

Exemplele 23-40 au fost preparate precum este descris în schema de mai jos folosind metode paralele cunoscute de specialiștii din domeniu, și în lumina celor descrise aici.



5

Etapa 1: Cuplarea Suzuki. O soluție de 0.16 M de (R)-terț-butil 3-((5-iodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat în dioxan a fost preparată. O soluție de 0.63 M de K_3PO_4 în H_2O a fost preparată. Un monomer boronat/acid boric acid (225 μmol , 1.8 echiv.) a fost trecută în vase de reacție de 8 mL. Un volum de 800 μL de (R)-terț-butil 3-((5-iodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (125 μmol , 1.0 echiv.) soluția a fost apoi trecută în vas, urmată de 400 μL de soluția K_3PO_4 (250 μmol , 2.0 echiv.) și apoi Pd-118 ((1,1'-bis(di-terț-butilfosfino)ferocen diclorură de paladiu) (4.9 mg, 7.5 μmol , 0.06 echiv.), toți în atmosferă de N_2 . Vasele au fost închise și agitate la 110 °C pentru 16 ore. Desfășurarea reacției a fost controlată prin CL-SM. După terminare, fiecare amestec de reacție a fost filtrat și concentrat prin Speedvac®. Reziduul a fost spălat cu H_2O și extras cu EtOAc (1 mL x 3). Straturile organice au fost colectate, uscate pe Na_2SO_4 anhidru, filtrate și concentrat prin Speedvac®, obținându-se un intermediar crud, care a fost folosit direct în etapa următoare.

Etapa 2: Deprotecție. O soluție amestecată de HCl conc. (37% soluție apoasă) în EtOH (v/v 1:6) a fost pregătită. Un mL de soluție de HCl a fost trecută în vase de 8 mL ce conțin produsul crud intermediar din Etapa 1. Vasele au fost închise și agitate la 80 °C pentru 16 ore. Solventul a fost evaporat prin Speedvac®. O soluție amestecată de $NH_3 \cdot H_2O$ în MeOH (v/v 1:4) a fost pregătită, și 1 mL a fost trecut în fiecare vas. Vasul a fost închis și agitat la 30 °C pentru 16 ore.

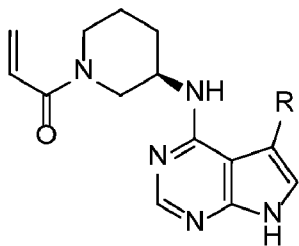
Desfășurarea reacției a fost controlată prin CL-SM. După terminare, reacția a fost filtrată și concentrată, obținându-se produsul crud intermediar, care a fost folosit direct pentru etapa finală.

5 Etapa 3: Acilarea. O soluție saturată de NaHCO_3 în H_2O a fost pregătită și un mL a fost trecut în vase ce conțin produsul din etapa 2. Un mL de EtOAc a fost apoi trecut în fiecare vas, urmat de clorură de acrilolil (250 μmol , 2.0 echiv.). Vasele au fost închise și agitate la 30 °C pentru 2 ore. Desfășurarea reacției a fost controlată prin CL-SM. După terminare, amestecul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparative, obținându-se produsul final.

Exemplul 41: 1-((3aS,7aS)-1-(7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-il)-2-(trifluorometil)prop-2-en-1-ona.

10 Etapa 1. 1-((3aS,7aS)-1-(7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-il)-2-(trifluorometil)prop-2-en-1-ona. Într-un balon cu fundul rotund ce conține amina (Exemplul 8; 4-((3aR,7aS)-octahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidina, 150 mg, 0.47 mmol) s-a adăugat DCM (5 mL) și DIPEA (0.33 mL, 1.90 mmol). Amestecul de reacție a fost răcit la 0 °C și BOP (238 mg, 0.52 mmol) și acid 2-(trifluorometil)acrilic (73.0 mg, 0.52 mmol) s-au adăugat. După 1 oră, reacția a fost turnată în apă/etil acetat și straturile au fost separate. Stratul organic a fost uscat (Na_2SO_4), filtrat și solventul îndălaturat, obținându-se un ulei, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană (silica gel, DCM/MeOH, 25 g), obținându-se o fracție majoră. Aceasta a fost în continuare purificată prin RP-HPLC, obținându-se 1-((3aS,7aS)-1-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-il)-2-(trifluorometil)prop-2-en-1-ona pură (114 mg, 65%). LC/MS (M+H) 366.2.

Exemplul 42-46:



unde R = F, Me, Et, CN, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$

25 Exemplele 42-46 au fost preparate precum este descris în Exemplele 1-3, dar folosind Het-Cl = 4-cloro-5-fluoro-7H-pirol[2,3-d]pirimidina sau 4-cloro-5-metil-7H-pirol[2,3-d]pirimidina sau 4-cloro-5-etil-7H-pirol[2,3-d]pirimidina sau 4-cloro-5-(2-metoxietil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidina.

Exemplul	LC/MS (M+H)	NUME IUPAC
42	290	1-((3R)-3-[(5-fluoro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
43	286	1-((3R)-3-[(5-metil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
44	300	1-((3R)-3-[(5-etil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
45	297	4-[[3-(1-acriloilpiperidin-3-il)amino]-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carbonitril
46	330	1-((3R)-3-[[5-(2-metoxietil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

30 **Exemplul 47: 1-((3R)-3-[(3-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.** LC/MS (M+H) 285.

Exemplul 48: 1-((3aS,7aS)-1-(5-etinil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirol[2,3-c]piridin-6-il)prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. (3aS,7aS)-Benzil 1-(2,2,2-trifluoroacetil)hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilat

35 La o soluție de (-)-(3aS,7aS)-benzil hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilat (3.85 g, 14.8 mmol) în DCM (15 mL) la 0 °C s-a adăugat DIPEA (5.72 mL, 32.5 mmol) urmată de anhidridă trifluoroacetică (2.2 mL, 15.5 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la t.a. pentru 2

ore și apoi turnat în NaHCO_3 saturat /DCM. Straturile au fost separate și stratul organic uscat (Na_2SO_4) și solventul înlăturat, obținându-se produsul crud (3aS,7aS)-benzil 1-(2,2,2-trifluoroacetil)hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilat, care a fost folosită fără purificare în etapa următoare. LC/MS (M+H) 357.1.

- 5 Etapa 2. 2,2,2-Trifluoro-1-((3aR,7aS)-octahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)etanona. Într-o sticlă Parr s-a adăugat 3aS,7aS)-benzil 1-(2,2,2-trifluoroacetil)hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilat (5.27 g, 14.8 mmol), etanol (30 mL) și 5% Pd/C (500 mg). Amestecul a fost agitată peste noapte la 40 psi la 25 °C. Amestecul de reacție a fost filtrat prin Celite® și solventul înlăturat, obținându-se 2,2,2-trifluoro-1-((3aR,7aS)-octahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)etanona.
- 10 Materialul a fost folosit în etapa următoare fără purificare ulterioară. LC/MS (M+H) 223.1.

- Etapa 3. (3aS,7aS)-2-(Trimetilsilil)etil hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilat. Într-un balon ce conține 2,2,2-trifluoro-1-((3aR,7aS)-octahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)etanona (3.29, 14.8 mmol) s-a adăugat DCM (30 mL), TEA (10.3 mL, 73.9 mmol) și Teoc-OSuc (4.19 g, 16.3 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 25 °C peste noapte și apoi turnat în NaHCO_3 saturat /DCM. Straturile au fost separate și stratul organic uscat (Na_2SO_4) și solventul înlăturat, obținându-se (3aS,7aS)-2-(trimetilsilil)etil hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilat. La (3aS,7aS)-2-(trimetilsilil)etil hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilat (5.42 g, 14.8 mmol) s-a adăugat MeOH (25 mL) și K_2CO_3 (4.09 g, 29.6 mmol). Amestecul a fost agitat la t.a. pentru 4 ore și apoi filtrat și concentrat. Reziduul a fost dizolvat în DCM și spălat cu saturat NaHCO_3 și soluție de sare de bucătărie. Extractul organic a fost uscat (Na_2SO_4) și solventul înlăturat, obținându-se produsul dorit (3.2 g, 80%). LC/MS (M+H) 271.2. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ -0.17 - 0.03 (m, 9 H) 0.80 - 1.00 (m, 2 H) 1.26 (dd, 1 H) 1.33 - 1.72 (m, 4 H) 1.77 - 1.94 (m, 1 H) 1.99 - 2.16 (m, 1 H) 2.80 - 3.14 (m, 3 H) 3.34 (dd, 1 H) 3.56 - 3.76 (m, 2 H) 4.04 - 4.21 (m, 2 H) 5.27 (s, 1 H).
- 15 Etapa 4. 4-Cloro-5-((trimetilsilil)etil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidina. Într-un balon s-a adăugat 4-cloro-5-iodo-7H-pirol[2,3-d]pirimidina (5.0 g, 17.89 mmol), CuI (681 mg, 3.58 mmol), TMS-acetilenă (3.79 mL, 26.8 mmol), Pd(PPh_3)₄ (1.06 g, 0.89 mmol), THF (100 mL), DMF (33 mL) și TEA (1.28 mL). Reacția a fost agitată la t.a. pentru 16 ore. Solventul a fost înlăturat în vacuum și reziduul dizolvat în DCM (300 mL). Amestecul a fost spălat cu apă (3 x 75 mL), uscat (Na_2SO_4) și solventul înlăturat, obținându-se un ulei, care după cromatografie (silica gel, 70% EtOAc/Hep) a oferit produsul dorit (3.8 g, 85%). LC/MS (M+H) 250.0. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.26 (s.l., 9 H), 8.09 (d, J=2.34 Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H).
- 20 Etapa 5. (3aS,7aS)-2-(Trimetilsilil)etil 1-(5-((trimetilsilil)etil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilat. Într-un balon cu fundul rotund ce conține (3aS,7aS)-2-(trimetilsilil)etil hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilat (1.94 g, 7.17 mmol) s-a adăugat i-PrOH (20 mL), DIPEA (1.89 mL, 10.8 mmol) și 4-cloro-5-((trimetilsilil)etil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidina (1.79 g, 7.17 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 80 °C pentru 2 ore (LC/MS arată produsul dorit; tms intact). Solventul a fost înlăturat în vacuum și reziduul diluat cu DCM/ H_2O . Straturile au fost separate și stratul organic colectat, uscate (Na_2SO_4) și solventul înlăturat, obținându-se produsul crud, care a fost purificat prin cromatografie (silica gel, EtOAc/MeOH), obținându-se (3aS,7aS)-2-(trimetilsilil)etil 1-(5-((trimetilsilil)etil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilat (1.3 g, 38%). LC/MS (M+H) 484.2. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ -0.07 (s, 9 H) 0.42 (s, 9 H) 0.63 - 1.11 (m, 2 H) 1.19 - 1.36 (m, 1 H) 1.60 - 2.15 (m, 4 H) 2.38 - 2.63 (m, 1 H) 3.25 - 3.73 (m, 2 H) 3.90 - 4.22 (m, 4 H) 4.26 - 4.48 (m, 1 H) 4.51 - 4.76 (m, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 11.86 (s.l., 1 H).
- 25 Etapa 6. 5-Etil-4-((3aR,7aS)-octahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidina.

- Într-un balon ce conține (3aS,7aS)-2-(trimetilsilil)etil 1-(5-((trimetilsilil)etil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilat (800 mg, 1.65 mmol) s-a adăugat THF (10 mL) și TBAF (3.64 mL, 1M în THF). După agitare la t.a. pentru 48 ore reacția a fost turnat în apă și amestecul extras cu etil acetat. Extractele organice au fost colectate, uscate (Na_2SO_4) și solventul înlăturat, obținându-se un ulei (nu produsul). Stratul apos a fost ajustat la pH=10 și apoi extras cu DCM. Extractele organice au fost combinate, uscate (Na_2SO_4) și solventul înlăturat, obținându-se 1-((3aS,7aS)-1-(5-etil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona crudă (442 mg), care a fost folosită în etapa următoare fără purificare.
- 30 Etapa 7. 1-((3aS,7aS)-1-(5-Etil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona. În balonul ce conține 5-etil-4-((3aR,7aS)-octahidro-1H-

- Etapa 8. 1-((3aS,7aS)-1-(5-Etil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona. În balonul ce conține 5-etil-4-((3aR,7aS)-octahidro-1H-
- 35 Etapa 9. 1-((3aS,7aS)-1-(5-Etil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona. În balonul ce conține 5-etil-4-((3aR,7aS)-octahidro-1H-
- 40 Etapa 10. 1-((3aS,7aS)-1-(5-Etil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona. În balonul ce conține 5-etil-4-((3aR,7aS)-octahidro-1H-
- 45 Etapa 11. 1-((3aS,7aS)-1-(5-Etil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona. În balonul ce conține 5-etil-4-((3aR,7aS)-octahidro-1H-
- 50 Etapa 12. 1-((3aS,7aS)-1-(5-Etil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona. În balonul ce conține 5-etil-4-((3aR,7aS)-octahidro-1H-
- 55 Etapa 13. 1-((3aS,7aS)-1-(5-Etil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona. În balonul ce conține 5-etil-4-((3aR,7aS)-octahidro-1H-

pirolo[2,3-c]piridin-1-il)-7H-piolo[2,3-d]pirimidină (442 mg, 1.65 mmol) s-a adăugat DCM (7 mL) și TEA (0.51 mL, 3.64 mmol). Balonul a fost răcit la 0 °C și clorură de acrilolil (189 mg în 5 mL DCM) s-a adăugat cu picătura timp de 5 minute. După adăugarea completă reacția a fost agitată pentru 30 min. Amestecul de reacție a fost turnat în apă și straturile au fost separate. Stratul organic a fost colectat, spălat cu soluție de sare de bucătărie, uscat (Na_2SO_4) și solventul îndălaturat, obținându-se un ulei, care a fost purificat prin RP-HPLC, obținându-se 1-((3aS,7aS)-1-(5-etinil-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-piolo[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona (197 mg, 37%). LC/MS (M+H) 322.1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.49 - 2.03 (m, 4 H) 3.40 - 3.93 (m, 4 H) 4.05 (s, 1 H) 4.15 - 4.59 (m, 3 H) 5.42 (d, 1 H) 5.97 - 6.19 (m, 1 H) 6.39 (dd, 1 H) 6.80 (dd, 1 H) 7.66 (d, 1 H) 8.10 - 8.27 (m, 1 H) 12.13 (s.l., 1 H).

Exemplul 49: 1-[(3aS,7aR)-1-(7H-Piolo[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-piolo[2,3-c]piridin-6-il]prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. Dimetil 3-(ciano((difenildimetilen)amino)metil)pentandioat. Intr-un balon ce conține 2-((difenildimetilen)amino)acetonitril (4.0 g, 18.16 mmol) în THF la -78 °C s-a adăugat DBU (1.6 mL, 9.08 mmol) și (E)-dimetil pent-2-endioat. Amestecul a fost agitat la -78 °C peste noapte și apoi la t.a. pentru 24 ore. Solventul a fost îndălaturat în vacuum și materialul crud purificat prin cromatografie (silica gel, EtOAc/heptan, 0 la 30%), obținându-se 3.9 g de dimetil 3-(ciano((difenildimetilen)amino)metil)pentandioat. GC/MS 378. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2.48 - 2.57 (m, 1 H) 2.66 (d, $J=6.25$ Hz, 2 H) 2.78 - 2.89 (m, 2 H) 3.59 (s, 6 H) 4.51 (d, $J=4.49$ Hz, 1 H) 7.17 - 7.22 (m, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 2 H) 7.40 - 7.46 (m, 1 H) 7.47 - 7.53 (m, 3 H) 7.58 - 7.63 (m, 2 H).

Etapa 2. Metil 2-(1-benzhidril-2-ciano-5-oxopirolidin-3-il)acetat. Intr-un balon ce conține dimetil 3-(ciano((difenildimetilen)amino)metil)pentandioat s-a adăugat HOAc (5.0 mL) și $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (5.3 g, 24 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte și apoi concentrat și diluat cu NaHCO_3 saturat /EtOAc. Straturile au fost separate și stratul organic spălate cu apă, soluție de sare de bucătărie și uscate (MgSO_4). Solventul a fost îndălaturat, obținându-se materialul crud, care după cromatografie (silica gel, EtOAc/heptan, 0 la 50%) a oferit metil 2-(1-benzhidril-2-ciano-5-oxopirolidin-3-il)acetat (2.5 g, 73%). LC/MS (M+H) 349.2. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2.34 - 2.46 (m, 2 H) 2.64 - 2.77 (m, 2 H) 2.89 - 3.10 (m, 2 H) 3.64 (s, 3 H) 3.88 (d, $J=3.12$ Hz, 1 H) 4.53 (d, $J=7.61$ Hz, 1 H) 6.54 (d, $J=13.27$ Hz, 1 H) 7.05 - 7.17 (m, 1 H) 7.25 - 7.43 (m, 8 H).

Etapa 3. 1-Benzhidriltetrahidro-1H-piolo[2,3-c]piridin-2,5(3H,6H)-diona. Intr-o sticlă Parr s-a adăugat metil 2-(1-benzhidril-2-ciano-5-oxopirolidin-3-il)acetat (2.5 g, 7.2 mmol), MeOH (10 mL) și PtO_2 (200 mg). Reacția a fost agitată peste noapte la 40 psi H_2 , 60 °C pentru 30 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat prin Celite® și solventul îndălaturat în vacuum, obținându-se 1-benzhidriltetrahidro-1H-piolo[2,3-c]piridin-2,5(3H,6H)-diona crudă (2.2 g, 96%), care a fost folosită fără purificare ulterioară.

LC/MS (M+H) 321.2.

Etapa 4. 1-Benzhidriooctahidro-1H-piolo[2,3-c]piridin. Intr-un balon ce conține 1-benzhidriltetrahidro-1H-piolo[2,3-c]piridin-2,5(3H,6H)-dionă (1.0 g, 3.1 mmol) s-a adăugat THF (5 mL) și LAH (474 mg, 12.5 mmol). Reacția a fost agitată la 60 °C peste noapte. Amestecul de reacție a fost prelucrat folosind procedura Fisher. Amestecul de reacție a fost filtrat prin Celite® și spălat cu metanol. Solventul a fost concentrat, obținându-se 1-benzhidriooctahidro-1H-piolo[2,3-c]piridina crudă (900 mg, 98%), care a fost folosită fără purificare ulterioară. LC/MS (M+H) 293.2.

Etapa 5. 1-Benzhidril-6-toziloctahidro-1H-piolo[2,3-c]piridin. Intr-un balon ce conține 1-benzhidril-6-toziloctahidro-1H-piolo[2,3-c]piridina (900 mg, 3.08 mmol) s-a adăugat DCM (10 mL), TEA (0.89 mL, 6.16 mmol) și TsCl (719 mg, 3.69 mmol). Reacția a fost agitată la t.a. peste noapte și turnată în DCM/apă. Straturile au fost separate și stratul organic colectat, uscat (Na_2SO_4). Solventul a fost îndălaturat, obținându-se produsul crud, care a fost purificat prin cromatografie, obținându-se 1-benzhidril-6-toziloctahidro-1H-piolo[2,3-c]piridina (400 mg, 29%). LC/MS (M+H) 447.2.

Etapa 6. 1-Benzhidril-6-toziloctahidro-1H-piolo[2,3-c]piridina. Intr-o sticlă Parr ce conține 1-benzhidril-6-toziloctahidro-1H-piolo[2,3-c]piridină (400 mg, 0.89 mmol) în etanol/acid acetic (10 mL/1 mL) s-a adăugat $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (60 mg). Reacția a fost agitată la 40 psi H_2 peste noapte. Amestecul de reacție a fost filtrat prin Celite® și solventul îndălaturat, obținându-se 1-benzhidril-6-toziloctahidro-1H-piolo[2,3-c]piridina crudă, care a fost folosită fără purificare ulterioară. LC/MS (M+H) 281.1.

Etapa 7. 7-Tozil-4-((3aS,7aR)-6-toziloctahidro-1H-piolo[2,3-c]piridin-1-il)-7H-piolo[2,3-d]pirimidina.

Intr-un balon ce conține 4-cloro-7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidină (276 mg, 0.89 mmol) s-a adăugat n-BuOH (5 mL), 1-benzhidril-6-toziloctahidro-1H-pirol[2,3-c]piridina (251 mg, 0.89 mmol) și DIPEA (1.14 mL, 6.53 mmol). Reacția a fost încălzită la 80 °C pentru 4 ore și apoi diluată cu apă/etil acetat. Straturile au fost separate și extractul organic colectat și uscat (Na₂SO₄). Solventul a fost înlăturat, obținându-se produsul crud, care a fost purificat prin cromatografie (silica gel, EtOAc/heptan, 0 la 40%), obținându-se două picuri cu aceeași masă moleculară. Pic 1 (cis-izomer, 25 mg), comparat cu Exemplul 8, Etapa 8 material tratat cu TsCl. LC/MS (M+H) 552.0. Pic 2 (trans-izomer, 85 mg): LC/MS (M+H) 552.1.

- Etapa 8. 4-((3aR,7aR)-Octahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidina. Intr-un balon ce conține 7-tozil-4-((3aS,7aR)-6-toziloctahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidina pic 2 (100 mg, 0.18 mmol) în MeOH (5 mL) s-a adăugat NaHPO₄ (109 mg, 0.90 mmol) și Na/Hg (20-30 talere). Amestecul de reacție a fost agitat la t.a. peste noapte și apoi filtrat prin Celite®. Solventul a fost înlăturat și materialul crud diluat cu etil acetat/apă. pH-ul stratului apos a fost ajustat la pH~9 și apoi extras cu etil acetat (3x). Extractele organice au fost combinate și spălate cu apă, soluție de sare de bucătărie și uscate (Na₂SO₄). Solventul a fost înlăturat, obținându-se 4-((3aR,7aR)-octahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidina (35 mg, 80%). LC/MS (M+H) 244.2.

- Etapa 9. 1-((3aS,7aR)-1-(7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona. Intr-un balon ce conține 4-((3aR,7aR)-octahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidină (20 mg, 0.08 mmol) în DCM la 0 °C s-a adăugat DIPEA (0.06 mL, 0.33 mmol) și clorură de acrilil (8.0 mg, 0.08 mmol). Amestecul a fost agitat pentru 3 ore la 0 °C și apoi diluat cu apă/DCM. Straturile au fost separate și stratul organic colectat și uscat (Na₂SO₄). Solventul a fost înlăturat, obținându-se materialul crud, care după cromatografie (silica gel, MeOH/DCM, 0 la 10%) a oferit 1-((3aS,7aR)-1-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona (6.5 mg, 27%). LC/MS (M+H) 298.2.

- Exemplul 50: 1-[(3R,4S)-4-metil-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona.** Prepararea rac-1-((3R,4S)-3-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (din exemplul 11, Etapa 4). La o soluție de N-((3R,4S)-4-metilpiperidin-3-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină (410 mg, 1.530 mmol) în THF (20 mL) și NaHCO₃ apos (15 mL) la 0 °C s-a adăugat clorură de acrilil (152 mg, 1.683 mmol, 1.1 echiv.). Amestecul de reacție a fost agitat la 0 °C pentru 2 ore. După ce CSS (EtOAc/MeOH, 10:1) a arătat că reacția a fost completă, amestecul de reacție a fost diluat cu apă (50 mL), și extras cu EtOAc (50 mL×2). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄ și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (MeOH/EtOAc, 2%~10%) și liofilizat, obținându-se rac-1-((3R,4S)-3-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (150 mg, 34 %) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (s.l., 1H), 8.08 (d, J=15.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 1H), 7.08 (s.l., 1H), 6.81 (dt, J=10.5, 17.3 Hz, 1H), 6.59 (s.l., 1H), 6.12 (d, J=14.8 Hz, 1H), 5.69 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.65 - 4.39 (m, 1H), 4.27 - 4.04 (m, 1H), 3.94 - 3.71 (m, 1H), 3.16 (d, J=5.3 Hz, 1H), 3.08 - 2.96 (m, 1H), 2.89 - 2.77 (m, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 2.46 - 2.28 (m, 1H), 1.82 (d, J=12.3 Hz, 2H), 1.29 - 1.12 (m, 1H), 0.94 (dd, J=6.0, 12.3 Hz, 3H). CLSM (M+H) 286.1.

- Exemplul 51: rac- 1-[(3aR,7aR)-1-(7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirol[2,3-c]piridin-6-il]prop-2-en-1-ona.** Preparat așa cum este descris în Exemplul 8, cu excepția utilizării rac-(3aR,7aR)-benzil hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilat în locul materialului optic activ în Etapa 7.

LC/MS (M+H) 298.2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.58 (s, 1H) 8.09-8.07 (d, J=9.2Hz, 1H) 7.115(s, 1H), 6.82-6.78 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.05-6.01 (m, 1H), 5.69-5.85 (m, 1H), 4.69-4.68 (m, 0.5 H), 4.27 (s, 1H), 3.90-3.74 (m, 3H), 3.13-3.24 (m, 2H), 2.74-2.71 (m, 0.5 H), 2.19-1.74 (m, 4.5 H).

- Exemplul 52: 1-[2-(Hidroxi)metil]-5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona (rac-cis/trans).** Preparat așa cum este descris în Exemplul 7, cu excepția separării diastereomerilor sau enantiomerilor. LC/MS (M+H) 302.2.

Exemplul 53: (R)-(-1-(3-((5-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

- Etapa 1. 1-(4-Cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilpropan-2-ol. La o soluție de NaH (343 mg, 8.57 mmol) în 20 mL de THF răcit în baie cu apă, s-a adăugat 5-bromo-4-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidina (1000 mg, 4.32 mmol). După 10 min, reacția a fost răcită în baie de gheață uscată/acetona. BuLi (1.6M; 4.02 mL, 6.43 mmol) s-a adăugat. După 30 min, 2,2-dimetiloxiran (927 mg, 12.9 mmol) s-a adăugat lent. Reacția a fost lăsată să se încălzească lent până la t.a. apoi

ea a fost agitată la t.a. peste noapte. NH_4Cl (10%, 20 mL) s-a adăugat lent. Reacția a fost agitată pentru 15 min. Amestecul a fost concentrat la presiune redusă pentru a elimina solventul organic. Soluția apoasă a fost extrasă cu etil acetat (2 x 10 mL). Stratul organic combinat a fost uscat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin CombiFlash® (40 g coloană, 10 la 100%EA în heptan), obținându-se 549 mg de 1-(4-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilpropan-2-ol (56.5%). LC/MS (M+H) 226.2. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10.63 (l, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.14 (s, 2H), 1.29 (s, 6H).

5 Etapa 2. (R)-terț-Butil 3-((5-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat. La o soluție de pirolpirimidină 1-(4-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilpropan-2-ol (140 mg, 0.62 mmol) în 5 mL de dioxan/ H_2O (8:4) s-a adăugat (R)-terț-butil 3-aminopiperidin-1-carboxilat (124 mg, 0.62 mmol) și carbonat de potasiu (172 mg, 1.24 mmol). Amestecul de reacție rezultat a fost încălzit la 110 °C pentru 5 zile. După răcire, amestecul de reacție a fost concentrat. Amestecul apos a fost diluat cu 5 mL de apă și extras cu EtOAc (3 x). Stratul organic combinat a fost spălat cu apă (4 x), soluție de sare de bucătărie și uscat (Na_2SO_4), apoi filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloana cu silica gel (0-100% EtOAc în heptan), obținându-se (R)-terț-butil 3-((5-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (85 mg, 35% randament). LC/MS (M+H) 390.4.

20 Etapa 3. (R)-2-Metil-1-(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-il)propan-2-ol. La o soluție de (R)-terț-butil 3-((5-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (85mg, 0.22 mmol) în 5 mL de THF s-a adăugat HCl (4M în dioxan) (5mL) și amestecul format a fost agitat la t.a. pentru 3 ore. Reacția a fost concentrată. Reziduul a fost dizolvat în DCM și concentrat. Procesul a fost repetat de 3 ori, obținându-se 65 mg (R)-2-metil-1-(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-il)propan-2-ol ca sare HCl. LC/MS (M+H) 290.3.

25 Etapa 4. (R)-1-(3-((5-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Într-un balon ce conține (R)-2-metil-1-(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-il)propan-2-ol (65 mg, 0.2mmol), DIPEA (10 echiv. Necesari să se ia sare neutralizată și omogenă) și DCM (5 mL) la 0°C s-a adăugat clorură de acrililol (18 mg, 0.200 mmol soluție în 1 mL de DCM) s-a adăugat. După 45 minute, amestecul de reacție a fost diluat cu o soluție saturată de NaHCO_3 (5mL) și straturile au fost divizate. Stratul apos a fost extras (2x) cu DCM și straturile organice combinate au fost concentrate, obținându-se produsul crud ca un solid alb. Solidul a fost purificat prin HPLC pe fază inversă, obținându-se 15 mg de produs dorit. LC/MS (M+H) 344.2. ^1H RMN (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8.19 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.88-6.76 (m, 1H), 6.22-6.14 (m, 1H), 5.78-5.73 (m, 1H), 4.15-3.99 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.79-3.50 (3H), 2.89-2.74 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 1H), 2.00-1.769 (m, 2H), 1.73-1.58 (m, 1H), 1.30-1.15 (m, 3H), 1.18-1.149 (m, 3H).

Exemplul 54: 1-((3S,4R)-3-((7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

40 Etapa 1. (3S,4R)-Benzil 4-fluoro-3-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat. La o soluție de 4-cloro-7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidină (308 mg, 0.779 mmol) și fluorură de cezium (474 mg, 3.12 mmol) în DMSO (3.0 mL) s-a adăugat (3S,4R)-benzil 3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilat (preparat în corespundere cu WO2010/16005 și WO2011/101161) (225 mg, 0.779 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 120 °C pentru 16 ore. După ce CLSM a arătat că 4-cloro-7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidina s-a consumat complet, amestecul de reacție a fost diluat cu un amestec de DCM/apă de 1:1 (200 mL). Stratul organic a fost extras și stratul apos a fost extras repetat cu DCM (2 x 50 mL). Extractele organice au fost combinate, spălate cu soluție de sare de bucătărie (2 x 100 mL), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, și concentrat în vacuum, obținându-se produsul crud care a fost încărcat uscat cu Celite® într-o coloană HP Silicicle® 80 g și purificat prin cromatografie pe coloană cu fază normală (25-75% EtOAc/heptan peste 10 volume de coloană), obținându-se (3S,4R)-benzil 4-fluoro-3-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (400.0 mg, 84%) ca un solid incolor. CLSM (M+H) 532.56.

55 Etapa 2. N-((3S,4R)-4-Fluoropiperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina. Într-o sticlă de hidrogenare uscată, s-a adăugat 10% Pd/C (175 mg) în atmosferă de azot. O soluție de (3S,4R)-benzil 4-fluoro-3-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (400 mg, 0.654 mmol) în etanol anhidru (13.0 mL) s-a adăugat și amestecul format a fost hidrogenat sub 50 psi de H_2 la temperatura ambiantă pentru 3 ore. După ce CLSM a arătat că materialul inițial s-a consumat complet, amestecul de reacție a fost filtrat printr-un filtru subțire de

Celite® și rămășița de pe filtru a fost spălată cu etanol. Filtratul combinat a fost evaporat, azeotropat cu toluen (5 x) la 75 °C, obținându-se compusul N-((3S,4R)-4-fluoropiperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina (312 mg, 100%) ca un solid incolor, care a fost folosită direct în etapa următoare fără purificare ulterioară.

5 Etapa 3. 1-((3S,4R)-4-Fluoro-3-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. La o soluție de N-((3S,4R)-4-fluoropiperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină (312 mg, 0.653 mmol) în CHCl₃ anhidru (15.0 mL) s-a adăugat baza Hunig (0.6 mL, 4.0 mmol). Amestecul de reacție a fost răcit la 2 °C, și apoi tratat cu picătura cu o soluție de clorură acrilică (0.053 mL, 0.653 mmol) în CHCl₃ anhidru (3.0 mL). Amestecul de reacție a
10 fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă și după 35 minute, CLSM a arătat că compusul N-((3S,4R)-4-fluoropiperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina s-a consumat complet. Amestecul de reacție a fost răcit la 2 °C și diluat cu bicarbonat de sodiu apos de 10% (15 mL). Stratul organic a fost extras și stratul apos a fost extras repetat cu cloroform (2 x 10 mL).
15 Extractele organice au fost combinate, uscate pe sulfat de magneziu, filtrate, și concentrat în vacuum, obținându-se produsul crud care a fost încărcat uscat cu Celite® într-o coloană HP Silicicle® 80 g și purificat prin cromatografie pe coloană cu fază normală (50-85% EtOAc/heptan peste 10 volume de coloană), obținându-se 1-((3S,4R)-4-fluoro-3-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (280.0 mg, 81%) ca un solid incolor. CLSM (M+H) 532.56.

20 Etapa 4. 1-((3S,4R)-3-((7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. O soluție de 1-((3S,4R)-4-fluoro-3-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-onă (270.0 mg, 0.508 mmol) în acid trifluoroacetic (5.00 mL) a fost agitat la temperatura ambiantă pentru 19 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat în vacuum și încărcat uscat cu Celite® într-o coloană HP Silicicle® 80 g și purificat prin
25 cromatografie pe coloană cu fază normală (0-20% MeOH/DCM peste 10 volume de coloană), obținându-se 1-((3S,4R)-3-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (146.0 mg, 99%) ca un solid incolor. CLSM (M+H) 290.41. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.58 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.91- 6.70 (m, 2H), 6.12 (t, J = 20 Hz, 1H), 5.78 - 5.61 (m, 2H), 5.16 - 4.98 (m, 1H), 4.51 - 4.36 (m, 1H), 4.21 - 2.97 (m, 5H).

30 **Exemplul 55: (R)-1-(3-((5-(2-Hidroxietyl)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.** Preparat așa cum este descris în Exemplele 1-3, cu excepția utilizării 5-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-cloro-7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidinei ca un partener Het-Cl. LC/MS (M+H) 316.3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.31 - 2.06 (m, 4 H) 2.78 (d, J=11.13 Hz, 2 H) 2.94 - 3.18 (m, 1 H) 3.47 - 3.87 (m, 3 H) 3.96 - 4.21 (m, 2 H) 5.11 -
35 5.67 (m, 2 H) 5.90 - 6.14 (m, 1 H) 6.50 - 6.90 (m, 2 H) 7.02 - 7.38 (m, 1 H) 8.03 (d, J=13.08 Hz, 1 H) 11.25 (s.l., 1 H).

Exemplul 56: 1-(2-((7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona. Preparat precum este descris în Exemplul 16, cu excepția SFC chirale.

40 **Exemplul 57: 1-((3R,5S)-3-((7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-(dimetilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.**

Etapa 1. (R)-terț-Butil 3-oxo-5-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat.

La o soluție de (3S,5R)-terț-butil 3-hidroxi-5-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (5.0 g, 8.68 mmol) în DCM (100 mL) s-a adăugat Dess-Martin
45 periodinan (4.0 g, 9.55 mmol), apoi amestecul a fost agitat la temperatura camerei pentru 18 ore. După ce CSS (DCM/MeOH, 10:1) a arătat că materialul inițial s-a consumat complet, amestecul de reacție a fost concentrat, obținându-se produsul crud (7.8g) ca un solid galben, care a fost purificat prin HPLC prep., obținându-se (R)-terț-butil 3-oxo-5-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (3.7 g, 74 %) ca un solid alb. LC/MS (M+H) 574.5.

50 Etapa 2. (3S,5R)-terț-Butil 3-(dimetilamino)-5-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat. Într-o sticlă de hidrogenare uscată, s-a adăugat 10% de Pd/C uscat (300 mg) în atmosferă de Ar. O soluție de (R)-terț-butil 3-oxo-5-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (600 mg, 1.05 mmol) în 2M NHMe₂/MeOH (20 mL) s-a adăugat și amestecul format a fost hidrogenat la 45 psi H₂ la 20 °C peste noapte. După ce CSS (DCM/MeOH/NH₃OH = 10:1:1) a indicat că materialul inițial s-a consumat complet, și două pete
55 noi s-au format, soluția reactantă a fost filtrată printr-un filtru de Celite® și rămășița a fost spălată cu MeOH trei ori. Filtratul combinat a fost concentrat, obținându-se produsul crud, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană (silica gel, MeOH/NH₃/DCM, 0-8%), obținându-se (3S,5R)-terț-butil 3-(dimetilamino)-5-((7-tritil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-

carboxilat (100 mg, 15.8%) ca un ulei și (3S,5S)-terț-butil 3-(dimetilamino)-5-((7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (300 mg, 47.6%) ca un solid alb. LC/MS (M+H) 603.5 (pic 1); LC/MS (M+H) 603.5 (pic 2).

5 Etapa 3. (3S,5R)-N3,N3-Dimetil-N5-(7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3,5-diamina. La o soluție de (3S,5R)-terț-butil 3-(dimetilamino)-5-((7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (100 mg, 0.660 mmol) în dioxan (10 mL) s-a adăugat 4N HCl/dioxan (6mL) cu picătura la 0 °C și agitat la t.a. pentru 4 ore. După ce CSS (DCM/MeOH, 10:1) a indicat că reacția a fost completă, amestecul de reacție a fost concentrat, obținându-se produsul crud, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană (silica gel, MeOH/DCM, 0-10%), obținându-se (3S,5R)-N3,N3-dimetil-N5-(7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3,5-diamina (100 mg, 100%) ca un solid alb. LC/MS (M+H) 503.5.

10 Etapa 4. 1-((3S,5R)-3-(Dimetilamino)-5-((7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. La soluția agitată de (3S,5R)-N3,N3-dimetil-N5-(7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3,5-diamină (100 mg, 0.199 mmol) în THF (10 mL)/NaHCO₃ soluție apoasă (10 mL) s-a adăugat clorură de acrilolil (19.8 mg, 0.219 mmol) cu picătura la 0 °C. După adădire, amestecul format a fost agitat la 0 °C pentru 2 ore. După ce CSS (DCM/MeOH, 10:1) a arătat că materialul inițial s-a consumat complet, amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O (10 mL) și extras cu EtOAc (20 mL × 2). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄ și concentrate, obținându-se produsul crud, care a fost folosit în etapa următoare direct fără purificare ulterioară. LC/MS (M+H) 557.5.

20 Etapa 5. 1-((3R,5S)-3-((7H-Pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-(dimetilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. 1-((3S,5R)-3-(Dimetilamino)-5-((7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (50 mg, 0.089 mmol) în TFA (3 mL) a fost agitată la 30 °C peste noapte. După ce CSS (DCM/MeOH/ NH₄OH, 10:1:1) a indicat că materialul inițial s-a consumat complet, amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă, obținându-se produsul crud, care a fost purificat prin cromatografie (silica gel, MeOH/NH₃/DCM, 0-10%) și în continuare purificat prin HPLC prep., obținându-se 1-((3R,5S)-3-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-(dimetilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (17 mg, 30.3%) ca un solid alb. LC/MS (M+H) 315.2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (s.l., 1H), 8.16 - 8.07 (m, 1H), 7.49 - 7.31 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.81 (dd, J=10.5, 16.8 Hz, 1H), 6.55 (s.l., 1H), 6.13 (d, J=16.8 Hz, 1H), 5.71 (d, J=10.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.49 (m, 1H), 4.27 (d, J=12.0 Hz, 0.69H), 4.11 (s.l., 1.51H), 2.98 - 2.81 (m, 1H), 2.64 (t, J=11.5 Hz, 1H), 2.44 (d, J=12.5 Hz, 1H), 2.36 - 2.16 (m, 6H), 1.72 - 1.50 (m, 1H).

25 **Exemplul 58: (3S,5R)-5-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1-acrilolilpiperidin-3-carbonitril.**

35 Etapa 1. (5R)-terț-Butil 3-ciano-5-((7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat.

La un amestec de (R)-terț-butil 3-oxo-5-((7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (vezi Exemplul 57) (1.0 g, 1.74 mmol) și TOSMIC (693.7 mg, 3.83 mmol) în DME (30 mL) la 0 °C s-a adăugat t-BuOK (624.4 mg, 5.58 mmol) și EtOH (176.3 mg, 3.83 mmol) în porții. Amestecul format a fost agitat la 0 °C pentru 0.5 ore, apoi amestecul a fost încălzit la temperatura camerei și agitat pentru 2 ore. După ce CSS (DCM/MeOH, 10:1) a indicat că reacția a fost completă, soluția reactantă a fost filtrată, și concentrată până la uscat, obținându-se un produs crud care a fost purificat prin prep-CSS (Eter de petrol/EtOAc, 2:1), obținându-se (5R)-terț-butil 3-ciano-5-((7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (200 mg, 20%) ca un solid galben. LC/MS (M+H) 585.7.

45 Etapa 2. (5R)-5-((7-Tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-3-carbonitril. La o soluție de (5R)-terț-butil 3-ciano-5-((7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (235 mg, 0.41 mmol) în DCM (1.5 mL) la 0 °C s-a adăugat TFA (229.0 mg, 2.0 mmol). Reacția a fost agitată la t.a. pentru 12 ore. După ce CSS (Eter de petrol/EtOAc, 1:1) a indicat că reacția a fost completă, amestecul de reacție a fost concentrat *in vacuum*, obținându-se (5R)-5-((7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-3-carbonitril (235 mg, 100%) ca un solid galben. LC/MS (M+H) 485.2.

50 Etapa 3. (5R)-1-Acrlolil-5-((7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-3-carbonitril. La soluția agitată de (5R)-5-((7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-3-carbonitril (100 mg, 0.206 mmol) în THF (3 mL)/ soluție apoasă de NaHCO₃ (2.5 mL) la 0 °C s-a adăugat clorură de acrilolil (22.4 mg, 0.247 mmol) cu picătura. Amestecul format a fost agitat la 0 °C pentru 2 ore. După ce CSS (DCM/MeOH, 20:1) a indicat că reacția a fost completă, amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O (20 mL) și extras cu EtOAc (30 mL?2), extractele organice

combinat au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate (Na_2SO_4) și concentrate, obținându-se produsul crud, care a fost în continuare purificat prin prep. CSS (Eter de petrol /EtOAc, 1:1), obținându-se (5R)-1-acrilol-5-((7-tritil-7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-3-carbonitril (80 mg, 72 %) ca un solid galben. LC/MS (M+H) 539.2.

- 5 Etapa 4. (3S,5R)-5-((7H-Pirolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1-acrilolpiperidin-3-carbonitril. O soluție de (5R)-1-acrilol-5-((7-tritil-7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-3-carbonitril (80 mg, 0.272 mmol) în TFA (1 mL) a fost agitată la temperatura camerei pentru 12 ore. După ce CSS (Eter de petrol/EtOAc, 1:1) a indicat că 20% materialul inițial a mai rămas, reacția a fost încălzită la 30 °C pentru alte 5 ore. După ce CLSM a indicat terminarea reacției, amestecul de reacție a fost concentrat, obținându-se produsul crud, care a fost în continuare purificat prin prep. CSS (Eter de petrol/EtOAc, 1:1), obținându-se (5R)-5-((7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1-acrilolpiperidin-3-carbonitril (12 mg, 10 % pentru 3 etape) ca un solid alb. HPLC chiral a arătat că el a fost un amestec de trans/cis, care a fost purificat prin SFC oferind 1.4 mg din picul 1 (trans) și 3.3 mg din picul 2 (cis): Condiții de separare SFC: Coloană: ChiralPak AD (250 mm x 30 mm, 20 μm), Faza mobilă: 50% EtOH+ $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$, 80 mL/min. Condiții SFC analitică: Coloană: Chiralpak AD-H 250 $\times$ 4.6mm I.D., 5 μm Faza mobilă: etanol (0.05% DEA) în CO_2 de la 5% la 40%; Flux: 2.35mL/min; Lungimea de undă: 220 nm. Picul 2: ^1H RMN (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.20 (s.l., 1H), 7.09 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.90 - 6.54 (m, 2H), 6.32 - 6.07 (m, 1H), 5.90 - 5.57 (m, 1H), 4.71 - 4.41 (m, 2H), 4.40 - 4.01 (m, 2H), 3.71 - 3.40 (m, 2H), 2.39 (s.l., 1H), 2.17 (d, J=9.0 Hz, 1H). LC/MS (M+H) 297.1.

Exemplul 59: 1-((3aS,7aS)-3a-Metil-1-(7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirolol[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona (racemic-cis).

- 25 Etapa 1. rac-(3aS,7aS)-6-Benzil-3a-metilhexahidro-1H-pirolol[2,3-c]piridin-7(7aH)-ona. La un amestec de (3aS,7aS)-1,6-dibenzil-3a-metilhexahidro-1H-pirolol[2,3-c]piridin-7(7aH)-ona (975 mg, 2.92 mmol), ciclohexena (7.5 mL, 73 mmol) și 10% Pd/C (175 mg, 0.16 mmol) în etanol (14 mL) a fost agitat la reflux pentru 1.5 ore. După ce CSS a indicat conversia completă a materialul inițial, reacția a fost răcită, diluată cu etil acetat și filtrată prin Celite®. Filtratul a fost concentrat la presiune redusă, oferind (3aS,7aS)-6-benzil-3a-metilhexahidro-1H-pirolol[2,3-c]piridin-7(7aH)-ona (683 mg, 95%) ca un ulei tulbure. LC/MS (M+Na) 267.2.

- 30 Etapa 2. rac-(3aS,7aS)-6-Benzil-3a-metiloctahidro-1H-pirolol[2,3-c]piridin. Într-un balon ce conține 3aS,7aS)-6-benzil-3a-metilhexahidro-1H-pirolol[2,3-c]piridin-7(7aH)-ona (677 mg, 2.77 mmol) în THF (10 mL) la 0 °C s-a adăugat LAH (150 mg, 3.95 mmol). Reacția a fost încălzită la reflux pentru 1 oră. Reacția a fost răcită și diluată prin adăugare de apă (0.15 mL), NaOH de 15% (0.15 mL) și apă (0.45 mL). Suspensia a fost diluată cu etil acetat și filtrată prin Celite®. Concentrarea la presiune redusă a oferit (3aS,7aS)-6-benzil-3a-metiloctahidro-1H-pirolol[2,3-c]piridină (607 mg, 95%) ca un ulei galben. LC/MS (M+H) 231.2.

- 40 Etapa 3. rac-4-((3aS,7aR)-6-Benzil-3a-metiloctahidro-1H-pirolol[2,3-c]piridin-1-il)-7-tozil-7H-pirolol[2,3-d]pirimidina. Într-un balon ce conține (3aS,7aS)-6-benzil-3a-metiloctahidro-1H-pirolol[2,3-c]piridină (607 mg, 2.64 mmol) s-a adăugat n-butanol (8.5 mL) 4-cloro-7-tozil-7H-pirolol[2,3-d]pirimidina (815 mg, 2.65 mmol) și DIPEA (3.8 mL, 22 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 85 °C pentru 16 ore. Reacția a fost răcit la t.a. și solventul înlăturat în vacuum. Materialul crud a fost purificat prin cromatografie (silica gel, EtOAc/Heptan), obținându-se 4-((3aS,7aR)-6-benzil-3a-metiloctahidro-1H-pirolol[2,3-c]piridin-1-il)-7-tozil-7H-pirolol[2,3-d]pirimidina (913 mg, 69%) ca un solid incolor. LC/MS (M+H) 502.2.

- 45 Etapa 4. rac-4-((3aS,7aR)-6-Benzil-3a-metiloctahidro-1H-pirolol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirolol[2,3-d]pirimidina. Într-un balon ce conține 4-((3aS,7aR)-6-benzil-3a-metiloctahidro-1H-pirolol[2,3-c]piridin-1-il)-7-tozil-7H-pirolol[2,3-d]pirimidina (908 mg, 1.81 mmol) s-a adăugat MeOH (14.4 mL), apă (4.0 mL) și LiOH (124 mg, 5.1 mmol). Reacția a fost agitată la 60 °C pentru 1 oră. Reacția a fost diluată cu apă (30 mL) și diclorometan (30 mL) și pH-ul a fost ajustat la ~5 cu 1M HCl. Straturile au fost separate și soluția apoasă a fost extrasă cu diclorometan (20 mL $\times$ 2). Extractele organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie (50 mL), uscate (Na_2SO_4), filtrate și concentrate la presiune redusă, obținându-se 4-((3aS,7aR)-6-benzil-3a-metiloctahidro-1H-pirolol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirolol[2,3-d]pirimidina (628 mg) ca un solid galben pal. LC/MS (M+H) 348.2.

- 55 Etapa 5. Separarea chirală a rac-4-((3aS,7aR)-6-benzil-3a-metiloctahidro-1H-pirolol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirolol[2,3-d]pirimidinei. 4-((3aS,7aR)-6-Benzil-3a-metiloctahidro-1H-pirolol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirolol[2,3-d]pirimidina racemat (622 mg) a fost purificat prin SFC chirală (Chiralpak AD-H, 60/40 CO_2/MeOH , 0.2% i-Pr NH_2), obținându-se două picuri, pic 1 atribuit ca 4-((3aS,7aR)-6-benzil-3a-metiloctahidro-1H-pirolol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirolol[2,3-

d]pirimidina, 263 mg, T.a. = 3.97 min) și pic 2 atribuit ca 4-((3aR,7aS)-6-benzil-3a-metiloctahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidina, 233 mg. T.a. = 5.31 min).

Etapa 6. 4-((3aR,7aS)-3a-Metiloctahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidina. Intr-un balon ce conține 4-((3aR,7aS)-6-benzil-3a-metiloctahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidina s-a adăugat etanol (8.0 mL), ciclohexenă (2.0 mL, 20 mmol) și Pd(OH)₂ pe carbon (263 mg, 0.38 mmol). Reacția a fost agitată la reflux pentru 1.5 ore. Reacția a fost răcită, diluată cu metanol și filtrată prin Celite®. Filtratul a fost concentrat și produsul precipitat din etil acetat, obținându-se 4-((3aR,7aS)-3a-metiloctahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidina (184 mg, 96%) ca un solid incolor. LC/MS (M+H) 258.2.

Etapa 7. 1-((3aS,7aS)-3a-Metil-1-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona. Intr-un balon ce conține 4-((3aR,7aS)-3a-metiloctahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidina (50 mg, 0.19 mmol) în DCM (3.0 mL) la 0 °C s-a adăugat DIPEA (0.2 mL, 0.96 mL) și clorură de acrilolil (19 mg, 0.20 mmol). Reacția a fost agitată la 0 °C pentru 3 ore și apoi diluată cu apă/DCM (25/25 mL). pH-ul a fost ajustat la pH~5 și straturile au fost separate. Extractul organic a fost combinat, uscat (Na₂SO₄) și solventul înlăturat, obținându-se produsul crud. Produsul a fost precipitat cu etil acetat/heptan, obținându-se 1-((3aS,7aS)-3a-metil-1-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona (49.6 mg, 83%) ca un solid incolor. LC/MS (M+H) 312.2.

Exemplul 60: 1-((3R,5R)-3-((7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-hidroxi-piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. N-((3R,5R)-1-Benzil-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina. La soluția agitată de (3R,5R)-1-benzil-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-amină (4 g, 12.479 mmol) în n-butanol (25 mL) s-a adăugat 4-cloro-7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidina (4.608 g, 14.974 mmol) și DIPEA (4.443 mL, 24.957 mmol). Amestecul format a fost încălzit la reflux pentru 24 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura ambiantă. După ce CSS (70% EtOAc în hexan) a indicat că materialul inițial s-a consumat, solventul a fost înlăturat în vacuum, obținându-se compusul crud, care a fost purificat prin cromatografie (silica gel, EtOAc/hexan 0-20 %), obținându-se 5 g (68%) de N-((3R,5R)-1-benzil-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina ca un solid galben deschis. LC/MS (M+H) 592.0. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ -0.07 (s, 6 H) 0.87 (s, 9 H) 1.44 (d, J=18.10 Hz, 1 H) 1.93 - 2.31 (m, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 2.65 (d, J=10.76 Hz, 1 H) 2.94 (s.l., 1 H) 3.36 - 3.71 (m, 2 H) 3.81 - 3.98 (m, 1 H) 4.43 (s.l., 1 H) 5.63 (s.l., 1 H) 6.43 (d, J=3.91 Hz, 1 H) 7.13 - 7.35 (m, 7 H) 7.47 (d, J=3.91 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=8.31 Hz, 2 H) 8.39 (s, 1 H).

Etapa 2. N-((3R,5R)-1-Benzil-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina. La soluția agitată de N-((3R,5R)-1-benzil-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină (3 g, 5.069 mmol) în MeOH (15 mL) la 0 °C s-a adăugat H₂O (3 mL) și K₂CO₃ (1.053 g, 7.603 mmol). Reacția a fost lăsată să se încălzească la t.a. și agitat pentru 16 ore. După ce CSS (70% EtOAc în hexan) a indicat că materialul inițial s-a consumat complet, solventul a fost înlăturat în vacuum și produsul crud a fost purificat prin cromatografie (silica gel, EtOAc/hexan, 0 la 70%), obținându-se 1.5 g (68%) N-((3R,5R)-1-benzil-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina ca un solid alb. LC/MS (M+H) 437.8. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ -0.01 (s, 6 H) 0.86 (s, 9 H) 1.74 (d, J=4.89 Hz, 2 H) 2.11 - 2.45 (m, 3 H) 2.80 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 3.38 - 3.70 (m, 2 H) 4.11 (s.l., 1 H) 4.62 (s.l., 1 H) 6.60 (s.l., 1 H) 6.94 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 7.07 (t, J=2.69 Hz, 1 H) 7.15 - 7.40 (m, 5 H) 8.06 (s, 1 H) 11.47 (s.l., 1 H).

Etapa 3. N-((3R,5R)-5-((terț-Butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina. O soluție de N-((3R,5R)-1-benzil-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina (600 mg, 1.371 mmol) în etanol a fost degazată cu argon pentru 15 min și apoi încărcată cu 10% Pd/C (60 mg). Amestecul a fost hidrogenat, folosind un balon cu hidrogen pentru 16 ore. După ce CSS (10% MeOH/DCM) a indicat absența materialului inițial, amestecul de reacție a fost filtrat prin Celite®, și filtratul a fost concentrat, obținându-se materialul crud. Materialul crud a fost purificat prin cromatografie pe coloană (100-200 silica gel, MeOH/DCM, 0 la 8%), obținându-se 380 mg (80%) N-((3R,5R)-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina ca un solid alb.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.00 (s.l., 6 H) 0.82 (s, 9 H) 1.65 - 1.88 (m, 2 H) 2.56 - 2.42 (m, 3 H) 2.70 (d, J=11.74 Hz, 1 H) 2.91 - 3.06 (m, 1 H) 3.96 (s.l., 1 H) 4.40 (s.l., 1 H) 6.57 (d, J=1.47 Hz, 1 H) 6.88 - 7.12 (m, 2 H) 8.06 (s, 1 H) 11.46 (s.l., 1 H).

Etapa 4. 1-((3R,5R)-3-((7H-Pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. La soluția agitată de N-((3R,5R)-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amină (400 mg, 1.151 mmol) în DCM (10 mL) la 0 °C s-a adăugat TEA (0.481 mL, 3.453 mmol), urmat de clorură de acrilolil (0.093 mL, 1.15 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 0°C pentru 30 minute. După ce CSS (10% MeOH/DCM) a indicat că materialul inițial s-a consumat, amestecul de reacție a fost diluat cu apă (10 mL) și extras cu DCM (2 x 50 mL). Organicile combinate au fost spălate cu NaHCO₃ apos (10 mL) și apoi cu soluție de sare de bucătărie, uscate (Na₂SO₄) și concentrate, obținându-se materialul crud, care a fost purificat prin cromatografie (silica gel, MeOH/DCM 0 la 5%), obținându-se 180 mg (39%) 1-((3R,5R)-3-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona ca un solid galben deschis. LC/MS (M+H) 401.8. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ -0.11 - 0.18 (m, 6 H) 0.76 - 0.92 (m, 9 H) 1.64 - 2.07 (m, 2 H) 2.55 - 2.63 (m, 1 H) 3.06 - 3.28 (m, 1 H) 3.77 - 4.26 (m, 3 H) 4.44 (s.l., 1 H) 4.64 (d, J=11.25 Hz, 1 H) 5.50 - 5.74 (m, 1 H) 5.96 - 6.15 (m, 1 H) 6.57 (d, J=10.27 Hz, 1 H) 6.71 (td, J=16.51, 10.51 Hz, 1 H) 7.08 (s.l., 1 H) 7.13 - 7.30 (m, 1 H) 7.99 - 8.19 (m, 1 H) 11.51 (s.l., 1 H)

Etapa 5. 1-((3R,5R)-3-((7H-Pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. La soluția agitată de 1-((3R,5R)-3-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-((terț-butildimetil-silil)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-onă (100 mg, 0.249 mmol) în THF (1 mL) s-a adăugat 6N HCl (1 mL) la 0°C. Amestecul rezultat a fost lăsat să revină la temperatura ambiantă, și agitat pentru 4 ore. După ce CSS (10% MeOH/DCM) a indicat că materialul inițial s-a consumat, amestecul de reacție a fost alcalinizat cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și extras cu 20% IPA în DCM (5 x 30 mL). Extractele organice au fost uscate (Na₂SO₄) și filtrate. Solventul a fost înlăturat, obținându-se compusul crud, care a fost purificat prin RP-HPLC, obținându-se 25 mg de 1-((3R,5R)-3-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-onă ca un solid alb. LC/MS (M+H) = 288.0. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 1.78 - 2.28 (m, 3 H) 2.83 - 3.01 (m, 1 H) 3.33 - 3.63 (m, 2 H) 3.76 - 3.97 (m, 1 H) 4.00 - 4.22 (m, 2 H) 4.45 - 4.67 (m, 1 H) 5.46 - 5.79 (m, 1 H) 5.97 - 6.26 (m, 1 H) 6.46 - 6.70 (m, 2 H) 6.78 (dd, J=16.87, 10.51 Hz, 1 H) 7.06 (t, J=3.18 Hz, 1 H) 8.06 - 8.23 (m, 1 H).

Exemplul 61: 1-[(5R)-2,2-Dimetil-5-(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. N-(1-Benzil-6,6-dimetilpiperidin-3-il)-7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina. Un balon ce conține 4-cloro-7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidină (212 mg 0.688 mmol), 1-benzil-6,6-dimetil-piperidin-3-amină (200 mg, 0.688 mmol), DIEA (1.22 mL, 6.88 mmol) și n-BuOH (2.5 mL) a fost încălzit la 110°C peste noapte. Amestecul a fost concentrat la presiune redusă, și reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (CombiFlash®, 12g coloană de aur, 10 la 50% EA în heptan), obținându-se 140 mg (41.6%) de N-(1-benzil-6,6-dimetilpiperidin-3-il)-7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amină. LC/MS (M+H) 490.1.

Etapa 2. N-(6,6-Dimetilpiperidin-3-il)-7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina. La o soluție de N-(1-benzil-6,6-dimetilpiperidin-3-il)-7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amină (100 mg, 0.204 mmol) în 5 mL de EtOH s-a adăugat 20 mg de Pd/C (5%, 50% apă) urmat de HCOONH₄ (64.4 mg, 1.02 mmol). Reacția a fost încălzită la reflux pentru 24 ore. Reacția a fost lăsată să se răcească la t.a. și filtrată. Filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost dizolvat în DCM și spălat cu apă. Stratul organic a fost separat și concentrate, obținându-se 70 mg de N-(6,6-dimetilpiperidin-3-il)-7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina. LC/MS (M+H) 400.1.

Etapa 3. 1-(2,2-Dimetil-5-((7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. La o soluție de N-(6,6-dimetilpiperidin-3-il)-7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amină (70 mg, 0.18 mmol) în cloroform (5 mL) s-a adăugat DIPEA (0.124 mL, 0.700 mmol). Soluția a fost răcită la 0 °C și s-a adăugat clorură de acrilolil (23.7 mg, 0.26 mmol) în 1 mL de CHCl₃. După 30 min, s-a adăugat NaHCO₃ saturat (5 mL) și amestecul de reacție a fost agitat pentru 30 min. Stratul organic a fost separat și concentrat, obținându-se 80 mg de 1-(2,2-dimetil-5-((7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-onă. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.22 (d, 2H), 6.36 (d, 1H), 6.35-6.28 (m, 1H), 6.07-6.02 (m, 1H), 5.42-5.39 (m, 1H), 5.04-5.02 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.06-2.03 (m, 1H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.45 (d, 6H); m/z 454.1 (M+H).

Etapa 4. (R)-1-(5-((7H-Pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Într-un balon ce conține 1-(2,2-dimetil-5-((7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-onă (80 mg, 0.17 mmol) s-a adăugat THF (2 mL). Amestecul de reacție a fost răcit la 0 °C și s-a adăugat t-BuOK (0.348 mL, 0.3 mmol). Baia cu apă a fost

înlăturată după 1 oră. După 1.5 ore, 0.5 mL (0.5 mmol) de t-BuOK suplimentar s-a adăugat și reacția a fost agitată la t.a. După 2 ore, reacția a fost diluată cu NH₄Cl (apos) și amestecul a fost extras cu DCM. Stratul DCM a fost uscat și solventul înlăturat, obținându-se produsul crud, care a fost purificat prin cromatografie (silica gel, MeOH/DCM), obținându-se rac-1-(5-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Racematul a fost separat prin HPLC chirală, obținându-se două picuri. **Exemplul 61a:** Enantiomer 1, 3.2 mg, T.A. 3.27, *m/z* 299.9 (M+H). **Exemplul 61b:** Enantiomer 2, 4.4 mg, T.A. 3.92, *m/z* 299.8 (M+H).

Exemplul 62: 3-(4-([(3R)-1-Aciloilpiperidin-3-il]amino)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-il)propanonitril.

Etapa 1. (R)-terț-Butil 3-((5-(2-cianoetil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat. (a) Intr-un balon ce conține (R)-terț-butil 3-((5-(2-hidroxietyl)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (400 mg, 1.11 mmol) în DCM (6.0 mL) la 0 °C s-a adăugat CH₃SO₂Cl (0.10 mL, 1.33 mmol) și DIPEA (0.6 mL, 3.32 mmol). Amestecul a fost agitat la 0 °C pentru 30 min și apoi turnat în apă/DCM. Straturile au fost separate și extractele organice au fost colectate și uscate (Na₂SO₄). Solventul a fost înlăturat, obținându-se (R)-terț-butil 3-((5-(2-((metilsulfonil)oxi)etyl)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat crud (540 mg), care a fost folosit în etapa următoare fără purificare. (b) La produsul crud (R)-terț-butil 3-((5-(2-((metilsulfonil)oxi)etyl)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (540 mg, 1.23 mmol) s-a adăugat DMF (5 mL) și NaCN (303 mg, 6.1 mmol). Reacția a fost agitată la 50 °C pentru 30 minute și apoi turnată în apă/etil acetat. Straturile au fost separate și extractul organic colectat și uscat (Na₂SO₄). Solventul a fost înlăturat, obținându-se produsul crud, care după cromatografie (silica gel, MeOH/DCM 0 la 5%) a oferit (R)-terț-butil 3-((5-(2-cianoetil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (302 mg, 66%). LC/MS (M+H) 371.4.

Etapa 2. (R)-3-(4-(Piperidin-3-ilamino)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-il)propanonitril. (c) Intr-un balon ce conține (R)-terț-butil 3-((5-(2-cianoetil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (302 mg, 0.82 mmol) s-a adăugat DCM (2 mL) și TFA (0.32 mL). Amestecul a fost agitat la t.a. pentru 4 ore și solventul înlăturat, obținându-se (R)-3-(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-il)propanonitril crud, care a fost folosit fără purificare ulterioară. LC/MS (M+H) 271.3.

Etapa 3. 3-(4-([(3R)-1-Aciloilpiperidin-3-il]amino)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-il)propanonitril. Intr-un balon ce conține (R)-3-(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-il)propanonitril (53 mg, 0.20 mmol) în DCM (1.5 mL) la 0 °C s-a adăugat DIPEA (0.10 mL, 0.58 mmol). După 30 min, clorură de acrilil (14.2 mg, 0.157 mmol) s-a adăugat și reacția a fost agitată pentru 1 oră. Reacția a fost diluată cu NaHCO₃ saturat /DCM și straturile au fost separate. Stratul organic a fost colectat, uscat (Na₂SO₄) și solventul înlăturat. Materialul crud a fost purificat prin cromatografie (silica gel, MeOH/DCM, 5 – 8%), obținându-se (R)-3-(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-il)propanonitril (32 mg, 50%). LC/MS (M+H) 325.4. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.29 - 1.52 (m, 1 H) 1.60 - 2.05 (m, 3 H) 2.59 - 2.76 (m, 2 H) 2.82 - 2.95 (m, 1 H) 2.99 - 3.24 (m, 3 H) 3.60 - 3.86 (m, 1 H) 3.95 - 4.22 (m, 2 H) 5.38 - 5.73 (m, 1 H) 5.86 - 6.21 (m, 2 H) 6.55 - 6.87 (m, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.94 - 8.18 (m, 1 H) 11.42 (s.l., 1 H).

Exemplul 63: 1-([(3R)-3-([2-(Piridin-3-ilamino)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. 2,4-Dicloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidina. La o suspensie de hidruură de sodiu (60 wt%, 510 mg, 12.76 mmol) în DMF (15 mL) la 0°C s-a adăugat cu picătura o soluție de 2,4-dicloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidină (2 g, 10.63 mmol) în DMF anhidru (5 mL). Când adiția a fost completă, 2-(trimetilsilil)etoximetil clorura (2.45 mL, 13.83 mmol) s-a adăugat cu picătura și amestecul de reacție agitat la 0°C. După 1.5 ore, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și etil acetat. Straturile au fost separate și extractul organic spălat cu soluție de sare de bucătărie și uscat (Na₂SO₄). Solventul a fost înlăturat în vacuum, obținându-se materialul crud, care după cromatografie (silica gel, EtOAc/Hex, 0-5%) a oferit 3.1 g (92%) de 2,4-dicloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidină ca un lichid galben deschis. LC/MS 318.0.

Etapa 2. (R)-terț-Butil 3-((2-cloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat. La soluția agitată de 2,4-dicloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidină (2.85 g, 8.95 mmol) în n-butanol (100 mL) s-a adăugat (R)-terț-butil 3-aminopiperidin-1-carboxilat (1.79 g, 8.95 mmol) și DIPEA (7.80 mL, 44.77 mL). Amestecul de reacție a fost încălzit la 80°C pentru 16 ore. După ce CSS a indicat terminarea reacției cu urme de MI nereacționat, produsul crud a fost concentrat în vacuum și purificat prin cromatografie CombiFlash® (folosind 0-30% Etil acetat/hexan), obținându-se 2.5 g (58%) de (R)-

terț-butil 3-((2-cloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat ca un solid incolor lipicios. LC/MS (M+H) 482.4.

5 Etapa 3. (R)-terț-Butil 3-((2-(piridin-3-ilamino)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat. La soluția agitată de (R)-terț-butil 3-((2-cloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (1.4 g, 2.90 mmol) în dioxan (30 mL) s-a adăugat piridin-3-amină (314 mg, 3.34 mmol), Cs₂CO₃ (2.36 g, 7.26 mmol) și Xantfos (67 mg, 0.116 mmol). Amestecul de reacție a fost degazat cu un flux de argon pentru 30 minute. Pd₂(dba)₃ (53 mg, 0.058 mmol) s-a adăugat la amestecul de reacție care a fost apoi încălzit la 150°C într-un tub sudat pentru 16 ore. După ce CSS (40% EtOAc în hexan) a indicat terminarea reacției, amestecul de reacție a fost filtrat prin Celite® și spălate cu etil acetat. Filtratul a fost concentrat în vacuum și purificat prin cromatografie CombiFlash® (folosind 0-80% Etil acetat/hexan) pentru a obține 1.3 g (83%) de (R)-terț-butil 3-((2-(piridin-3-ilamino)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat ca un solid incolor. LC/MS (M+H) 540.2.

15 Etapa 4. (R)-N4-(Piperidin-3-il)-N2-(piridin-3-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina. La soluția agitată de (R)-terț-butil 3-((2-(piridin-3-ilamino)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (300 mg, 0.556 mmol) în DCM (5 mL) s-a adăugat TFA (5 mL) cu picătura la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei pentru 3 ore. După ce CSS (50% EtOAc în hexan) a indicat terminarea reacției, reacția a fost concentrată la presiune redusă. Materialul crud a fost dizolvat în metanol (6 mL) și s-a adăugat etilendiamina (0.5 mL) cu picătura la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei pentru 2 ore. Reacția a fost concentrată și împărțită între DCM și apă. Stratul organic a fost separat și spălat cu apă, soluție de sare de bucătărie, uscat pe Na₂SO₄ și concentrate, obținându-se 210 mg (~100%) de (R)-N4-(piperidin-3-il)-N2-(piridin-3-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina ca un solid brun lipicios. LC/MS (M+H) 310.4.

25 Etapa 5. (R)-1-(3-((2-(Piridin-3-ilamino)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. La soluția agitată de (R)-N4-(piperidin-3-il)-N2-(piridin-3-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina (210 mg, 0.679 mmol) în DCM (5 mL) s-a adăugat DIPEA (0.356 mL, 2.04 mmol) și clorură de acrilolil (0.06 mL, 0.747 mmol) la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat pentru 30 minute la 0 °C. După ce CSS (5% MeOH în DCM) a indicat terminarea reacției, amestecul de reacție a fost diluat cu DCM/apă. Extractele organice au fost separate și spălate cu apă, soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄ și concentrate în vacuum. Materialul crud a fost purificat prin cromatografie CombiFlash® (folosind 0-3% MeOH/DCM) urmată prin triturare cu eter-pentan pentru a obține 38 mg (16%) of (R)-1-(3-((2-(piridin-3-ilamino)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-onă ca un solid incolor. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (l, 1H), 8.89-8.86 (m, 2H), 8.32-8.23 (m, 1H), 8.00-8.01 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.83-6.81 (m, 1H), 6.90-6.60 (m, 1H), 6.47 (l, 1H), 6.15-5.99 (m, 1H), 5.72-5.47 (m, 1H), 4.55-4.15 (m, 2H), 4.10-3.90 (1H), 3.21-2.60(m, 2H), 2.20-1.92 (m 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.75-1.32 (m, 2H); m/z 364.2 (M+H).

40 **Exemplul 64: 1-[(3S,4R)-4-Hidroxi-3-(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona) (rac-cis).**

45 Etapa 1. terț-Butil 5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilat. Anhidridă Boc (61.4 mL, 267.7 mmol) s-a adăugat la soluția agitată de 1,2,3,6-tetrahidropiridină (22 g, 265 mmol) în 10% Na₂CO₃ (74.8mL) la 0 °C. Amestecul de reacție a fost agitat pentru 1 oră la 0 °C și apoi la temperatura camerei pentru 3 ore. Soluția saturată de NaCl s-a adăugat la amestecul de reacție și amestecul apos a fost extras cu eter etilic. Stratul organic a fost uscat (Na₂SO₄), și concentrate, obținându-se terț-butil 5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilat (39.6 g, 81.8 %) ca un lichid galben pal. Sistem CSS: R_f = 0.5 (20% etil acetat în eter de petrol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.75-5.85 (m, 1H), 5.6-5.72 (m, 1H), 3.8 (d, 2H), 3.6 (dt, 2H), 2.15 (d, 2H), 1.4 (s, 9H). GCMS: (m/z) = 82.2 (M+ - Boc)+; (Puritate: 87.95%).

50 Etapa 2. terț-Butil 7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-3-carboxilat. Bicarbonat de sodiu (29 g, 346.2 mmol) s-a adăugat în porții la o soluție de terț-butil 5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilat (39.6 g, 216.3 mmol) în DCM (871 mL) la 0 °C. Acid m-cloroperbenzoic (78 g, 454.4 mmol) a fost apoi adăugat în porții la 0 °C și agitat pentru 2 ore la aceeași temperatură, și apoi la temperatura camerei pentru alte 2 ore. Materialul insolubil a fost filtrat și filtratul a fost spălat cu apă, uscat (Na₂SO₄) și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silica gel (100-200 mesh), prin eluție cu 10% etil acetat în eter de petrol, obținându-se terț-butil 7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-3-carboxilat (29.25 g, 69 %) ca un lichid galben pal. CSS sistem: R_f = 0.3 (30% Etil acetat în eter de petrol). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.7 (t, 2H), 3.05-3.45

(suprapunerea semnalelor, 4H), 1.7-2.0 (m, 2H), 1.4 (s, 9H). GCMS: (m/z) 199.2 (M+); (Puritate: 98%).

5 Etapa 3. terț-Butil 4-azido-3-hidroxipiperidin-1-carboxilat și terț-butil 3-azido-4-hidroxipiperidin-1-carboxilat. La o soluție de terț-butil 7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-3-carboxilat (29 g, 145.7 mmol) în 1,4-dioxan (406 mL), s-a adăugat apă (81 mL) și azid de sodiu (13.8 g, 212.7 mmol) la temperatura camerei și amestecul format a fost încălzit la 110 °C pentru 12 ore. După răcire la t.a., apă s-a adăugat la amestecul de reacție și amestecul apos obținut a fost extras cu etil acetat. Extractele organice fost uscate (Na₂SO₄), filtrate și concentrate. Produsul crud a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silica gel (100-200 mesh) prin eluție în gradient cu 10% la 20% etil acetat în eter de petrol, obținându-se terț-butil 4-azido-3-hidroxipiperidin-1-carboxilat (16.9 g) ca un lichid galben pal și terț-butil 3-azido-4-hidroxipiperidin-1-carboxilat (4 g) ca un lichid galben. (Randament combinat: 59%). CSS sistem: R_f = 0.3 (40% Etil acetat în eter de petrol). terț-butil 4-azido-3-hidroxipiperidin-1-carboxilat: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.55 (d, 1H), 3.9 (dd, 1H), 3.8 (dd, 1H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.2-3.35 (m, 1H), 2.65-2.85 (l, 1H), 15 2.5-2.65 (l, 1H), 1.8 (dd, 1H), 1.4 (s, 9H). CLSM: (m/z) 143.1 (M+H-Boc)+; (Puritate: 98.5%).

terț-butil 3-azido-4-hidroxipiperidin-1-carboxilat: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.35 (d, 1H), 3.7-3.85 (larg, 1H), 3.6-3.7 (larg, 1H), 3.4-3.55 (m, 1H), 3.2-3.35 (larg, 1H), 2.6-3.0 (suprapunere, 2H), 1.70-1.85 (m, 1H), 1.40 (s, 9H). CLSM: (m/z) = 143.1 (M+H-Boc)+; (Puritate: 98.7%).

20 Etapa 4. rac-(3S,4S)-terț-Butil 4-amino-3-hidroxipiperidin-1-carboxilat. 10% Pd-C (5 g) s-a adăugat în porții la o soluție de terț-butil 4-azido-3-hidroxipiperidin-1-carboxilat (23 g, 181 mmol) în metanol (200 mL timp de 45 min sub azot. Amestecul format a fost agitat pentru 12 ore sub presiunea buteliei de hidrogen. Amestecul a fost filtrat prin Celite® și filtrul spălat cu metanol. Filtratul a fost concentrat și produsul crud dizolvat în DCM, și filtrate din nou prin Celite® pentru 25 a elimina Pd rezidual. Filtratul a fost concentrat, obținându-se rac-(3S,4S)-terț-butil 4-amino-3-hidroxipiperidin-1-carboxilat (11.5 g, 76%) ca un sirop galben. CSS sistem: R_f = 0.3 (10% MeOH în DCM). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.9-5.1 (s.l., 1H), 3.60-4.0 (2H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.60-2.80 (l, 1H), 2.35-2.45 (m, 1H), 1.50-1.80 (suprapunere, 3H), 1.40 (s, 9H). CLSM: (m/z) = 217.15 (M+H)+; (Puritate: 96.5%).

30 Etapa 5. Rac-(3S,4S)-terț-Butil 3-((2-cloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilat. Într-un balon ce conține rac-(3S,4S)-terț-butil 4-amino-3-hidroxipiperidin-1-carboxilat (460 mg, 2.13 mmol) s-a adăugat n-butanol (4 mL), 2,4-dicloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin (400 mg, 2.13 mmol) și DIPEA (2 mL, 10 mmol). Amestecul a fost încălzit la 95 °C peste noapte. Reacția a fost turnată în EtOAc/soluție de sare de bucătărie și straturile au fost separate. Extractul organic a fost spălat cu soluție de sare de bucătărie, uscat (Na₂SO₄) și solventul înlăturat, obținându-se produsul crud, care după cromatografie (silica gel, EtOAc/ Heptan) a oferit rac-(3S,4S)-terț-butil 3-((2-cloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilat (549 mg, 70%). LC/MS (M+H) 368.1. ¹H RMN (400 MHz, CHCl₃) δ 1.10 - 1.72 (m, 10 H) 1.96 - 2.11 (m, 1 H) 2.74 - 3.19 (m, 2 H) 3.59 - 4.37 (m, 4 H) 5.69 (s.l., 1 H) 6.29 (s.l., 1 H) 6.82 - 7.07 (m, 1 H) 10.82 (l. s, 1 H).

40 Etapa 6. Rac-(3S,4R)-terț-Butil 3-((2-cloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((4-nitrobenzoil)oxi) piperidin-1-carboxilat. La un amestec de rac-(3S,4S)-terț-butil 3-((2-cloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilat (0.4 g, 1.09 mmol) în toluen (6 mL) s-a adăugat acid 4-nitrobenzoic (0.254 g, 1.52 mmol) și trifenilfosfină (0.461 g, 1.74 mmol). Amestecul a fost degazat cu azot și sudat într-o fiolă cu o septă în partea de sus. DEAD (0.316 mL, 1.74 mmol) s-a adăugat cu picătura la amestec. Toate solidele au fost dizolvate și amestecul a fost agitat la temperatura camerei pentru 4 ore. Amestecul a fost împărțit între soluție de sare de bucătărie și etil acetat. Straturile au fost separate și faza organică spălată cu 1N HCl, bicarbonat de sodiu saturat și apoi soluție de sare de bucătărie. Faza organică a fost uscată pe sulfat de magneziu anhidru și concentrată la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie (silica gel, EtOAc/heptan), obținându-se rac-(3S,4R)-terț-butil 3-((2-cloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((4-nitrobenzoil)oxi)piperidin-1-carboxilat (499.5 mg, 88%). LC/MS (M+H) 517.2.

50 Etapa 7. Rac-(3S,4R)-terț-Butil 3-((2-cloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilat. Într-un balon ce conține (3S,4R)-terț-butil 3-((2-cloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((4-nitrobenzoil)oxi)piperidin-1-carboxilat (499 mg, 0.96 mmol) s-a adăugat dioxan (8 mL) și NaOH (5 mL, 1M soluția). Amestecul a fost încălzit la 50 °C pentru 1 oră și turnat în soluție de sare de bucătărie/EtOAc. Straturile au fost separate și faza apoasă extrasă de două ori cu 25 mL etil acetat. Extractele combinate de etil acetat au fost spălate

cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe sulfat de magneziu anhidru și concentrate la presiune redusă, obținându-se produsul crud, care a fost purificat prin cromatografie (silica gel, EtOAc/Hep, 0 la 100%), obținându-se rac-(3S,4R)-terț-butil 3-((2-cloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilat (183 mg, 51%). LC/MS (M+H) 368.2. ¹H RMN (400 MHz, CHCl₃) δ 1.37 - 1.49 (m, 10 H) 1.60 - 1.88 (m, 3 H) 3.08 - 3.90 (m, 4 H) 4.34 - 4.48 (m, 1 H) 6.35 (s.l., 1 H) 6.47 (s.l., 1 H) 7.03 (s, 1 H) 10.42 (s.l., 1 H).

Etapa 8. Rac-(3S,4R)-3-((7H-Pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-4-ol. La un amestec de rac-(3S,4R)-terț-butil 3-((2-cloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilat (0.1826 g) în etanol (2 mL) s-a adăugat ciclohexena (2 mL) și 1.25 M HCl în metanol (1 mL). Amestecul a fost plasat sub azot și 10%Pd/C s-a adăugat și refluxat peste noapte. După răcire la t.a., amestecul a fost filtrat prin Celite® și filtratul concentrate, obținându-se rac-(3S,4R)-3-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-4-ol (150 mg, 98%). LC/MS (M+H) 234.2. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 1.89 - 2.20 (m, 3 H) 3.03 - 3.22 (m, 1 H) 3.36 - 3.53 (m, 2 H) 4.12 - 4.28 (m, 1 H) 4.51 - 4.73 (m, 1 H) 7.02 (s.l., 1 H) 7.36 (s.l., 1 H) 8.38 (s.l., 1 H).

Etapa 9. Rac-1-((3S,4R)-3-((7H-Pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-hidroxi-piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. La un amestec de rac-(3S,4R)-3-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-4-ol (75 mg, 0.24 mmol) în DCM (2 mL) și acetonitril (2 mL) s-a adăugat NMM (0.083 mL, 0.73 mmol). Amestecul a fost agitat într-o baie cu apă pentru 10 minute, timp în care o soluție de clorură de acrilolil (0.02 mL, 0.24 mmol) în DCM (0.5 mL) s-a adăugat cu picătura timp de 10 minute. Amestecul a fost agitat la 0 °C pentru 1.5 ore. DMF (3 mL) s-a adăugat și reacția a fost agitată la temperatura camerei pentru 1 oră. Amestecul a fost concentrat la presiune redusă și reziduul purificat prin RP-HPLC, obținându-se rac-1-((3S,4R)-3-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-hidroxi-piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (7.1 mg). LC/MS (M+H) 288.18.

Exemplul 65: Rac-1-((3R,5R)-3-((7H-Pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. Rac-N-((3R,5R)-5-Metilpiperidin-3-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina. Într-o sticlă Parr uscată s-a adăugat Pd/C (200 mg) în atmosferă de N₂. Apoi, o soluție de rac-(3R,5R)-benzil 3-((2-cloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-carboxilat (vezi Exemplul 14, Etapa 5, rac-trans, 559 mg, 1.398 mmol) în MeOH/THF (30 mL/10 mL) s-a adăugat și amestecul format a fost încălzit la 40 °C sub 50 psi de H₂ pentru 3 zile. CLSM a indicat că reacția s-a terminat. Amestecul de reacție a fost filtrat și rămasăța de pe filtru a fost spălată cu MeOH. Filtratul combinat a fost evaporat, obținându-se rac-N-((3R,5R)-5-metilpiperidin-3-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina (rac-trans, 413 mg, 100 %) ca un solid roz.

Etapa 2. Rac-1-((3R,5R)-3-((7H-Pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. La o soluție de rac-N-((3R,5R)-5-metilpiperidin-3-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina (413 mg, 1.542 mmol) în THF (20 mL) s-a adăugat NaHCO₃ apos saturat (15 mL) și clorură de acrilolil (154 mg, 1.70 mmol, 1.1 echiv.) la 0 °C. După 2 ore la 0 °C, CSS (EtOAc: MeOH = 10:1) a indicat că reacția a fost completă. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (50 mL), și extras cu EtOAc (50 mL×2). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄ și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (EtOAc: MeOH = 10:1) obținându-se rac-1-((3R,5R)-3-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (221 mg, 50 %) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.48 (s.l., 1H), 8.30 - 8.04 (m, 1H), 7.13 - 6.96 (m, 2H), 6.83 (dd, J=10.3, 16.8 Hz, 1H), 6.69 - 6.54 (m, 1H), 6.36 (dd, J=10.5, 16.6 Hz, 1H), 6.08 (d, J=17.8 Hz, 1H), 5.89 (d, J=17.1 Hz, 1H), 5.66 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.35 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.20 (m, 1H), 4.04 - 3.84 (m, 2H), 3.61 - 3.37 (m, 2H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 2.15 (s.l., 1H), 1.93 - 1.76 (m, 1H), 1.71 - 1.53 (m, 1H), 0.98 - 0.88 (m, 3H). LC/MS (M+H) 285.9.

Exemplul 66. (R)-1-(3-((5-(6-Metilpiridin-3-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Preparat așa cum este descris pentru derivații din Exemplele 23-40. LC/MS (M+H) 363.2.

Exemplul 67. 1-(5-((7H-Pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Preparat precum este descris în Exemplul 61, cu excepția separării chirale.

Exemplul 68. 1-((2R,5S)-5-((7H-Pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Preparat precum este descris în Exemplul 5, Etapa 9; pic 1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (s.l., 1H), 8.12 (d, J=12.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=6.8, 18.8Hz, 1H), 7.10 (s.l., 1H), 6.89 - 6.71 (m, 1H), 6.56 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=2.1, 16.7 Hz, 1H), 5.72-5.61 (m, 1H), 4.81 (s.l., 0.5 H), 4.56 (d, J=10.3 Hz, 0.5 H), 4.37 (s.l., 0.5 H), 4.20 - 3.95 (m, 1.5H), 2.96

(t, J=11.9, 10 Hz, 0.5 H), 2.60 (t, J=12.0 Hz, 0.5 H), 1.92 - 1.59 (m, 4H), 1.30 - 1.07 (m, 3H). ^{19}F 's obs; ^{19}F exp. LC/MS (M+H) 286.2. SAU = $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +0.34$ (c = 0.6, MeOH).

Exemplul 69: 1-(5-((7H-Pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Preparat așa cum este descris în Exemplul 7, cu excepția separării diastereomerilor sau enantiomerilor.

LC/MS (M+H) 302.2. Vezi Exemplul 52.

Exemplele 70, 71 și 72:

Exemplul 70: (S)-1-(3-((7H-Pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

Exemplul 71: 1-(3-((7H-Pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

Exemplul 72: (R)-1-(3-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. 1-terț-Butil 3-metil 3-metilpiperidin-1,3-dicarboxilat. La o soluție de 1-terț-butil 3-metil piperidin-1,3-dicarboxilat (15 g, 0.062 mol) în THF (250 mL) s-a adăugat LHMDs (74.4 mL, 0.074 mol) cu picătura la -65 °C sub protecție de N_2 . Amestecul de reacție a fost agitat la -65 °C pentru 1 oră. MeI (10.5 g, 0.074 mol) s-a adăugat cu picătura. Soluția obținută a fost agitată la -65 °C pentru 2 ore și la temperatura camerei pentru 1 oră. Soluția obținută a fost diluată cu NH_4Cl apos saturat (200 mL). Stratul organic a fost separat și stratul apos a fost extras cu MTBE (200 mL x2). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na_2SO_4 și concentrată până la uscat, obținându-se 1-terț-butil 3-metil 3-metilpiperidin-1,3-dicarboxilat (15.86 g, 100%) ca un ulei galben. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.08 (s, 3 H) 1.32 - 1.47 (m, 12 H) 1.94 (s.l., 1 H) 3.05 (d, J=12.30 Hz, 2 H) 3.42 (s.l., 1 H) 3.61 (s.l., 3 H) 3.82 (s.l., 1 H).

Etapa 2. 1-terț-Butil 3-metil 3-metilpiperidin-1,3-dicarboxilat. La o soluție de 1-terț-butil 3-metil 3-metilpiperidin-1,3-dicarboxilat (15.86 g, 0.062 mol) în THF (100 mL) și H_2O (10 mL) s-a adăugat $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (7.76 g, 0.186 mol) la temperatura camerei. Amestecul a fost refluxat la 70 °C pentru 6 ore. După ce CSS (Eter de petrol/ EtOAc , 4:1, detecție cu iod) a arătat că materialul inițial s-a consumat, amestecul a fost concentrat până la uscat. Reziduul a fost diluat cu H_2O (300 mL) și apoi extras cu MTBE (100 mL x 2). Straturile organice au fost separate. Stratul apos rezultat a fost acidulat la pH 1 cu 1M HCl (apos) și apoi extras cu MTBE de două ori. Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na_2SO_4 și concentrat până la uscat obținându-se 1-terț-butil 3-metil 3-metilpiperidin-1,3-dicarboxilat (13.97 g, 93%) ca un solid alb.

Etapa 3. terț-Butil 3-izocianato-3-metilpiperidin-1-carboxilat. La o soluție de 1-terț-butil 3-metil 3-metilpiperidin-1,3-dicarboxilat (5.97 g, 24.5 mmol) în toluen anhidru (65 mL) s-au adăugat TEA (3.5 mL, 24.5 mmol) și DPPA (6 mL, 27 mmol) cu picătura la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la t.a. pentru 30 min și apoi refluxat la 90 °C pentru 2 ore. Reacția a fost turnată în apă cu gheață (100 mL) și extrasă cu MTBE (100 mL x 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate (Na_2SO_4) și concentrate până la uscat, obținându-se terț-butil 3-izocianato-3-metilpiperidin-1-carboxilat (5.9 g, 100%) ca un ulei galben, care a fost folosit fără purificare în etapa următoare.

Etapa 4. terț-Butil 3-amino-3-metilpiperidin-1-carboxilat. La o soluție de terț-butil 3-izocianato-3-metilpiperidin-1-carboxilat (5.89 g, 24.54 mmol) în THF (140 mL) s-a adăugat 2M NaOH (apos) (140 mL). Soluția obținută a fost agitată energic la temperatura camerei peste noapte. CSS a arătat că produsul dorit s-a format. Amestecul de reacție a fost acidulat la pH 1 cu 1M HCl (apos) și apoi extras cu MTBE (200 mL x 3). Straturile organice au fost separate. Stratul apos rezultat a fost alcalinizat la pH 10 cu 1M NaOH (apos) și apoi extras cu MTBE (250 mL x 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie la pH neutru, uscate pe Na_2SO_4 și concentrate până la uscat, obținându-se terț-butil 3-amino-3-metilpiperidin-1-carboxilat (3.7 g, 36%) ca un ulei incolor care a fost direct folosit la etapa următoare fără purificare ulterioară. ^1H RMN (400 MHz, CHCl_3) δ d 1.09 (s, 3 H) 1.27 - 1.40 (m, 2 H) 1.46 (s, 10 H) 1.53 - 1.65 (m, 2 H) 3.04 - 3.56 (m, 4 H).

Etapa 5. terț-Butil 3-metil-3-((7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat. terț-Butil 3-amino-3-metilpiperidin-1-carboxilat (3.3 g, 15.398 mmol) și terț-butil 3-amino-3-metilpiperidin-1-carboxilat (3.9 g, 12.7 mmol) a fost agitat la 140 °C peste noapte. După ce CSS a arătat că terț-butil 3-amino-3-metilpiperidin-1-carboxilat s-a consumat, amestecul a fost diluat cu DCM (80 mL). Stratul DCM a fost spălat cu NaHCO_3 saturat (apos) și soluție de sare de bucătărie și concentrat până la uscat, obținându-se produsul crud care a fost purificat prin

cromatografie (silica gel, EtOAc /Eter de petrol, 0-40%), obținându-se terț-butil 3-metil-3-((7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (2.4 g, 40%) ca un solid alb.

Etapa 6. N-(3-Metilpiperidin-3-il)-7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina. La o soluție de terț-butil 3-metil-3-((7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (3g, 6.2 mmol) în dioxan (30 mL) s-a adăugat 4 M HCl/dioxan (30 mL) cu picătura la 0 °C. Apoi amestecul de reacție a fost încălzit la temperatura camerei și agitat pentru 2 ore. După CL-SM a arătat că materialul inițial s-a consumat, amestecul de reacție a fost concentrat până la uscat, obținându-se produsul crud (2.6 g, 100%) ca un solid alb care a fost direct folosit la etapa următoare fără purificare ulterioară.

Etapa 7. 1-(3-Metil-3-((7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. La o soluție de N-(3-metilpiperidin-3-il)-7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina (2.5g, 5.93 mmol) în THF (100 mL) /NaHCO₃ saturat (apos) (100 mL) s-a adăugat clorură de acrilolil (0.64 g, 7.115 mmol) cu picătura la 0 °C. Amestecul de reacție a fost agitat la 0 °C pentru 1 oră. După ce CSS a arătat că materialul inițial s-a consumat, amestecul de reacție a fost diluat cu apă (50 mL) și extras cu EtOAc (100 mL x 3). Straturile organice combinate au fost concentrate până la uscat obținându-se produsul crud care a fost purificat prin cromatografie (silica gel, EtOAc/eter de petrol = 0-66%), obținându-se 1-(3-metil-3-((7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (1.618 g, 62%) ca un solid alb. LC/MS (M+H)440.2.

Etapa 8. 1-(3-((7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. La o soluție de 1-(3-metil-3-((7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (1g, 2.277 mmol) în THF (10 mL) și H₂O (2 mL) s-a adăugat LiOH·H₂O (0.2 g, 4.554 mmol) și t-BuOK (0.5 g, 4.554 mmol). Amestecul de reacție a fost refluxat la 65°C pentru 7 ore. După ce CSS a arătat că materialul inițial s-a consumat în mare parte, amestecul a fost neutralizat cu AcOH și concentrat până la uscat, obținându-se produsul crud, care a fost purificat prin cromatografie (silica gel, MeOH/EtOAc, 0-6%, 6-8%), obținându-se 1-(3-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (180 mg)(97% puritate prin CL-SM). Produsul crud a fost în continuare purificat prin SP1 (MeOH/EtOAc, 0-2%), obținându-se 70 mg (12%) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.51 (s, 3 H) 1.58 (s.l., 1 H) 1.75 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 3.12 - 3.26 (m, 3 H) 3.59 (d, J=11.80 Hz, 1 H) 3.81 (s.l., 1 H) 5.44 (s.l., 1 H) 5.93 (s.l., 1 H) 6.23 (s.l., 1 H) 6.60 (s.l., 2 H) 7.03 (d, J=3.26 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 11.00 - 11.57 (m, 1 H).

Etapa 9. (R)-1-(3-((7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona și (S)-1-(3-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Șaptezece de miligrame de 1-(3-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-onă au fost separate prin SFC chirală obținându-se două picuri, atribuită arbitrar: pic 1, (R)-1-(3-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (17 mg) și pic 2, (S)-1-(3-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (21.3 mg). Pic 1: (R)-1-(3-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.51 (d, J=1.25 Hz, 3 H) 1.58 (s.l., 1 H) 1.68 - 1.83 (m, 2 H) 1.76 (d, J=8.78 Hz, 2 H) 3.07 (s.l., 2 H) 3.30 (s.l., 1 H) 3.60 (d, J=13.55 Hz, 1 H) 3.78 (s.l., 1 H) 5.50 (s.l., 1 H) 5.96 (s.l., 1 H) 6.20 (s.l., 1 H) 6.57 (s.l., 2 H) 7.03 (s.l., 1 H) 8.13 (s, 1 H) 11.24 (s.l., 1 H).

Pic 2: (S)-1-(3-((7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.51 (s, 3 H) 1.59 (s.l., 2 H) 1.75 (d, J=8.28 Hz, 2 H) 3.06 (s.l., 2 H) 3.31 (s.l., 1 H) 3.60 (d, J=13.30 Hz, 1 H) 3.78 (s.l., 1 H) 5.48 (s.l., 1 H) 5.96 (s.l., 1 H) 6.19 (s.l., 1 H) 6.57 (s.l., 2 H) 7.03 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 11.25 (s.l., 1 H).

Exemplul 73: 1-[(3aS,7aS)-1-(2-Amino-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirol[2,3-c]piridin-6-il]prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. (3aS,7aS)-Benzil 1-(2-amino-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilat. Un amestec de (3aS,7aS)-benzil hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilat (Exemplul 8, Etapa 7, pic 2) (464 mg, 1.786 mmol), DIPEA (1.15 g, 8.928 mmol) și 4-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-2-amina (300 mg, 1.786 mol) în n-BuOH (6mL) a fost încălzit la 130 °C pentru 8 ore. După ce CSS (DCM/MeOH, 10:1) a indicat că reacția este completă, amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și evaporat până la uscat și reziduul a fost purificat prin cromatografie (silica gel, DCM/MeOH, 1%-12%), obținându-se (3aS,7aS)-benzil 1-(2-amino-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilat (350 mg, 50%) ca un solid maro. LC/MS (M+H)393.4. ¹H RMN (400 MHz, CHCl₃) δ 1.73-1.76 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 3 H), 2.51 (l. s, 1H), 3.05-2.41 (m, 2 H), 4.11-3.81 (m, 3 H), 4.81-4.47 (m, 3 H), 5.29-5.07 (m, 3 H), 6.79-6.35.

Etapa 2. 4-((3aR,7aS)-Octahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-2-amina. Intr-o sticlă Parr uscată, Pd/C (50 mg) s-a adăugat în atmosferă de Ar. Apoi o soluție de (3aS,7aS)-benzil 1-(2-amino-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilat (200 mg, 0.510 mol) în EtOH (15 mL) s-a adăugat și amestecul format a fost

5 hidrogenat sub 45 psi of H₂ la 25 °C pentru 18 ore. După ce CSS (DCM/MeOH, 10:1) a indicat că materialul inițial s-a consumat, amestecul de reacție a fost filtrat și rămasă de pe filtru a fost spălat cu EtOH. Filtratul combinat a fost evaporat, obținându-se 4-((3aR,7aS)-octahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-2-amina (120 mg, 91.6%) ca un solid alb. LC/MS (M+H)259.2.

10 Etapa 3. 1-[(3aS,7aS)-1-(2-Amino-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirol[2,3-c]piridin-6-il]prop-2-en-1-ona. La soluția agitată de 4-((3aR,7aS)-octahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-2-amina (150 mg, 0.58 mol) și NaHCO₃ (150 mg, 1.74 mmol) în H₂O (8 mL) s-a adăugat clorură de acrilolil (63 mg, 0.70 mmol) cu picătura la 0 °C atent. După adăugare, amestecul format a fost agitat la temperatura camerei pentru 6 ore. După CL-SM a

15 arătat 4-((3aR,7aS)-octahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-2-amina s-a consumat, amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O (20 mL) și extras cu EtOAc (20 mL x 4), stratul organic combinat a fost concentrat, obținându-se produsul crud, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană, obținându-se 1-[(3aS,7aS)-1-(2-amino-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirol[2,3-c]piridin-6-il]prop-2-en-1-ona (56 mg, 30.9%) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.655 (s, 1H) 6.72-6.71 (d, 2H) 6.41 (s, 1H), 6.09-6.05 (d, 1H), 5.64-5.61 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.28-3.69 (m, 5H), 3.34-3.29 (d, 1H), 3.20 (s, 1H), 2.09-1.72 (m, 5H).

Exemplele 74 și 75:

Exemplul 74: 1-[(3R,5R)-3-Metil-5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona.

25 **Exemplul 75: 1-((3S,5S)-3-((7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.** Vezi Exemplul 14 (Etapa 5) și Exemplul 65 (Etapa 2).

Etapa 1. 1-[(3R,5R)-3-Metil-5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona și 1-((3S,5S)-3-((7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. rac-trans: 1-((3R,5R)-3-((7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (vezi Exemplul 14, Etapa 5; Exemplul 65, Etapa 2) (150 mg) a fost separată prin SFC chirală, obținându-se două picuri atribuite arbitrar: 1-((3R,5R)-3-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (pic 1, 60 mg, 80 %) ca un solid alb și 1-((3S,5S)-3-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (pic 2, 60 mg, 80%) ca un solid alb. Condiții SFC: ChiralPak AD (250mmx30mm, 5 μm); 20% EtOH, NH₃H₂O; 60mL/min. Pic 1: 1-((3R,5R)-3-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.51 (s.l., 1H), 8.19 - 8.07 (m, 1H), 7.06 (d, J=6.0 Hz, 2H), 6.84 (dd, J=10.2, 16.4 Hz, 1H), 6.70 - 6.55 (m, 1H), 6.35 (dd, J=10.4, 16.7 Hz, 1H), 6.08 (d, J=18.6 Hz, 1H), 5.88 (dd, J=2.3, 16.8 Hz, 1H), 5.66 (d, J=10.3 Hz, 1H), 5.35 (dd, J=2.3, 10.5 Hz, 1H), 4.41 - 4.21 (m, 1H), 4.06 - 3.84 (m, 2H), 3.61 - 3.42 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.15 (s.l., 1H), 1.99 - 1.78 (m, 1H), 1.73 - 1.50 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.00 - 0.86 (m, 3H). CLSM (M+H)286.1.

Pic 2: 1-((3S,5S)-3-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.51 (s.l., 1H), 8.19 - 8.05 (m, 1H), 7.06 (s.l., 1H), 6.84 (dd, J=10.3, 16.8 Hz, 1H), 6.69 - 6.55 (m, 1H), 6.35 (dd, J=10.5, 16.6 Hz, 1H), 6.08 (d, J=16.6 Hz, 1H), 5.88 (d, J=15.1 Hz, 1H), 5.66 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.35 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.19 (m, 1H), 4.06 - 3.82 (m, 1H), 3.62 - 3.44 (m, 1H), 2.86 - 2.73 (m, 1H), 2.15 (s.l., 1H), 1.96 - 1.77 (m, 1H), 1.72 - 1.53 (m, 1H), 1.23 (s.l., 1H), 1.01 - 0.64 (m, 3H). CLSM (M+H)286.1.

Exemplul 76: 1-[(3aR,7aR)-1-(7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirol[2,3-c]piridin-6-il]prop-2-en-1-ona. Preparat așa cum este descris în Exemplul 8, cu excepția utilizării rac-(3aS,7aS)-benzil hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilatului în etapa 7. LC/MS (M+H)298.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.58 (s, 1H) 8.09-8.07 (d, J=9.2Hz, 1H) 7.11 (s, 1H), 6.82-6.78 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.05-6.01 (m, 1H), 5.69-5.85 (m, 1H), 4.69-4.68 (m, 0.5 H), 4.27 (s, 1H), 3.90-3.74 (m, 3H), 3.13-3.24 (m, 2H), 2.74-2.71 (m, 0.5 H), 2.19-1.74 (m, 4.5H).

Exemplele 77 și 78:

Exemplul 77: 1-[(3R,5R)-3-Metoxi-5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona.

Exemplul 78: 1-[(3R,5R)-3-Metoxi-5-[metil(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona.

- Etapa 1. N-((3R,5R)-1-Benzil-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina. La un amestec de 4-cloro-7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin (16.3 g, 41.18 mmol) și (3R,5R)-1-benzil-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-amina (12 g, 37.44 mmol) în n-BuOH (250 mL) s-a adăugat DIPEA (14.5 g, 112.32 mmol). Amestecul a fost încălzit la 110 °C pentru 3 zile. După ce CSS (DCM/MeOH, 10:1) a indicat că reacția a fost completă, amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și evaporat până la uscat. Reziduuul a fost diluat în EtOAc (800 mL) și apă (500 mL). Stratul organic a fost spălat cu soluție de sare de bucătărie, uscat pe Na₂SO₄ și concentrate, obținându-se produsul crud, care a fost purificat prin cromatografie (silica gel, EtOAc/PE, 0% la 30%), obținându-se N-((3R,5R)-1-benzil-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina (15 g, 65%) ca un solid galben. ¹H RMN (400 MHz, CHCl₃) δ -0.02 (s, 6 H), 0.82 (s, 9 H), 1.50-1.45 (m, 1H), 2.31-2.29 (m, 2 H), 2.75-2.73 (m, 1 H), 2.97 (l. s, 1 H), 3.69-3.49 (m, 2 H), 4.00-3.98 (m, 1 H), 4.49 (l. s, 1 H), 5.57 (s.l., 1 H), 6.32 (s, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 7.17-7.15 (m, 5 H), 7.33-7.26 (m, 15 H), 7.99 (s, 1 H).
- Etapa 2. (3R,5R)-terț-Butil 3-((terț-butildimetilsilil)oxi)-5-((7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat. Într-o sticlă Parr, 10% de Pd/C uscată (1.5 g) s-a adăugat în atmosferă de Ar. Apoi o soluție de N-((3R,5R)-1-benzil-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina (14.8 g, 21.76 mmol) și (Boc)₂O (5.22 g, 23.94 mmol) în MeOH (300 mL) s-a adăugat. Amestecul format a fost hidrogenat sub 50 psi de H₂ la 40 °C pentru 12 ore. După ce CSS (PE/EtOAc, 4:1) a indicat că reacția a fost completă, soluția reactantă a fost filtrată printr-un filtru de Celite® și rămasăța de pe filtru a fost spălată trei ori cu MeOH. Filtratul combinat a fost concentrate, obținându-se (3R,5R)-terț-butil 3-((terț-butildimetilsilil)oxi)-5-((7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (14.8 g, ~100%) ca un solid galben, care a fost folosit direct în etapa următoare fără purificare ulterioară. ¹H RMN (400 MHz, CHCl₃) δ 0.06 (s, 6 H), 0.86 (s, 9 H), 1.53 (s, 9 H), 1.83 (l. s, 1 H), 2.28 – 2.04 (m, 1 H), 3.09 (s.l. 1 H), 3.49 (s.l., 2 H), 3.93-3.71 (m, 4 H), 4.44 (l. s, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H) 7.26-7.14 (m, 15 H), 8.00 (s, 1 H).
- Etapa 3. (3R,5R)-terț-Butil 3-hidroxi-5-((7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat. La o soluție de (3R,5R)-terț-butil 3-((terț-butildimetilsilil)oxi)-5-((7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (15 g, 21.74 mmol) în THF anhidru (300 mL) s-a adăugat n-Bu₄NF (11.38 g, 43.47 mmol) și apoi încălzit la 40 °C peste noapte. După ce CSS (PE/EtOAc, 4:1) a arătat că reacția a fost completă, soluția reactantă a fost diluat cu apă (300 mL) și apoi extrasă cu EtOAc (200 mL x2). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă și soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄ și concentrate, obținându-se (3R,5R)-terț-butil 3-hidroxi-5-((7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (14.6 g, ~100%), care a fost folosit direct în etapa următoare fără purificare ulterioară. ¹H RMN (400 MHz, CHCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.37 - 7.08 (m, 17H), 6.91 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.30 (s.l., 1H), 4.48 (d, J=3.5 Hz, 1H), 4.05 (s.l., 1H), 3.83 - 3.51 (m, 4H), 3.23 (s.l., 1H), 1.58 - 1.29 (m, 10H).
- Etapa 4. (3R,5R)-terț-Butil 3-metoxi-5-((7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat și (3R,5R)-terț-butil 3-metoxi-5-(metil(7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat. La o soluție de (3R,5R)-terț-butil 3-hidroxi-5-((7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (0.6 g, 1.043 mmol) în DMF (1 mL) s-a adăugat Ag₂O (0.48 g, 2.086 mmol), urmat de MeI (0.6 g, 4.22 mmol). Amestecul de reacție a fost sigilat și încălzit la 30 °C pentru 48 ore. După ce CL-SM a arătat că materialul inițial s-a consumat, și ~20% din produsului de dimerizare a fost format, amestecul a fost filtrat printr-un filtru de Celite® și rămasăța a fost spălată cu EtOAc. Filtratele combinate au fost spălate cu apă, soluție de sare de bucătărie, uscate (Na₂SO₄) și solventul a fost înlăturat, obținându-se produsul crud, care a fost purificat prin cromatografie (silica gel, EtOAc/PE, 0% la 50%), obținându-se (3R,5R)-terț-butil 3-metoxi-5-((7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat și (3R,5R)-terț-butil 3-metoxi-5-(metil(7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (250 mg, 50 %) ca un solid alb. CL-SM a arătat raportul mono-metilare și di-metilare a fost ~1:1. LC/MS (M+H) 590 și 604.
- Etapa 5. N-((3R,5R)-5-Metoxipiperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina și N-((3R,5R)-5-metoxipiperidin-3-il)-N-metil-7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina. La o soluție a compusului mono și dimetilat (250 mg, 0.36 mmol) în DCM (2 mL) s-a adăugat 4M HCl (g)/dioxan (2 mL) la 10~15 °C. După agitare pentru 2 ore, CL-SM a arătat că reacția s-a terminat. Soluția reactantă a fost concentrate, obținându-se N-((3R,5R)-5-metoxipiperidin-3-il)-7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina și N-((3R,5R)-5-metoxipiperidin-3-il)-N-metil-7-tritil-7H-

pirolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (208 mg, 100%), care au fost folosite direct în etapa următoare fără purificare ulterioară. LC/MS (M+H) 490.1 și 504.1.

5 Etapa 6. 1-((3R,5R)-3-Metoxi-5-((7-tritil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona și 1-((3R,5R)-3-Metoxi-5-(metil(7-tritil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. La soluția agitată a compusului mono/dimetilat (208 mg, 0.36 mmol) în THF (5 mL) și NaHCO₃ soluția apoasă saturată (5 mL) s-a adăugat clorură de acrililol (40 mg, 0.43 mmol) cu picătura la 0-5 °C. După amestecul format a fost agitat la 0-10 °C pentru 2 ore, CSS (DCM/MeOH/NH₄OH, 10:1:1) a indicat că amina consumată complet. Amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O (10 mL) și extras cu EtOAc (30 mLx3), stratul organic combinat a fost spălat cu soluție de sare de bucătărie, uscat pe Na₂SO₄ și concentrate, obținându-se 1-((3R,5R)-3-metoxi-5-((7-tritil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona crudă și 1-((3R,5R)-3-metoxi-5-(metil(7-tritil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona crudă (240 mg, ~100%), care a fost folosite direct în etapa următoare fără purificare ulterioară.

15 Etapa 7. 1-((3R,5R)-3-((7H-Pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona și 1-((3R,5R)-3-Metoxi-5-(metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. O soluție a compusului mono/dimetilat (240 mg, 0.44 mmol) în TFA (3 mL) a fost agitată la temperatura ambiantă (10-20 °C) peste noapte. După ce CSS (DCM/MeOH/NH₄OH, 10:1:1) a arătat ~30% din materialul inițial a rămas, reacția a fost încălzită la 40 °C pentru alte 6 ore, după care CL-SM a arătat că materialul inițial s-a consumat. Soluția reactantă a fost diluată cu THF și concentrate, obținându-se produsul crud, care a fost purificat prin HPLC prep. Direct, obținându-se 1-((3R,5R)-3-((7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metoxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (32 mg, 24% pentru 3 etape) și 1-((3R,5R)-3-metoxi-5-(metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (25 mg) ca un solid alb. Pic 1(mono-Me): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.32 (s.l., 1H), 8.14 (s, 1H), 7.13 - 6.94 (m, 2H), 6.69 (d, J=16.1 Hz, 1H), 6.59 (s.l., 1H), 6.07 (d, J=15.6 Hz, 1H), 5.62 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.40 (s.l., 1H), 4.14 (s.l., 1H), 3.65 (s.l., 1H), 3.32 (s, 3H), 3.20 (d, J=14.1 Hz, 2H), 2.15 (s.l., 1H), 1.85 (s.l., 1H). Pic 2 (di-Me): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.81 (s.l., 1H), 8.19 - 8.04 (m, 1H), 7.18 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.85 - 6.69 (m, 1H), 6.68 - 6.53 (m, 1H), 6.10 (dd, J=7.2, 16.6 Hz, 1H), 5.73 - 5.58 (m, 1H), 5.03 - 4.80 (m, 1H), 4.72 (d, J=13.7 Hz, 1H), 4.45 (d, J=11.7 Hz, 1H), 4.19 (d, J=14.1 Hz, 1H), 4.03 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.69 - 3.55 (m, 2H), 3.28 - 3.10 (m, 6H), 2.96 (t, J=11.5 Hz, 1H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.18 - 1.90 (m, 2H).

25 **Exemplul 79: 1-[(1S,2S,5S)-2-(7H-Pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]prop-2-en-1-ona.** Preparat precum este descris în Exemplul 16, cu excepția picului 2 după separarea chirală a fost realizată în Etapele 3 și 4.

30 **Exemplul 80-87:** Următorii compuși au fost preparați așa cum este descris în Exemplul 41, folosind acidul potrivit sau clorură acidă.

Exemplul	LC/MS	Nume
80	348.2	(2E)-4,4-difluoro-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirolo[2,3-c]piridin-6-il]but-2-en-1-ona
81	366.2	(2E)-4,4,4-trifluoro-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirolo[2,3-c]piridin-6-il]but-2-en-1-ona
82	355.2	(2E)-4-(dimetilamino)-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirolo[2,3-c]piridin-6-il]but-2-en-1-ona
83	355.2	(2E)-4-(dimetilamino)-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirolo[2,3-c]piridin-6-il]but-2-en-1-ona
84	312.2	(2E)-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirolo[2,3-c]piridin-6-il]but-2-en-1-ona
85	312.2	2-metil-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirolo[2,3-c]piridin-6-il]prop-2-en-1-ona
86	324.2	ciclobut-1-en-1-il[(3aS,7aS)-1-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirolo[2,3-c]piridin-6-il]metanona
87	330.2	(2E)-4-fluoro-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirolo[2,3-c]piridin-6-il]but-2-en-1-ona

40 **Exemplul 88: 1-[(3R,5R)-3-(Dimetilamino)-5-(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona.** Preparat așa cum este descris în Exemplul 57, cu excepția utilizării trans-izomerului.

Etapa 1. (3R,5R)-N3,N3-Dimetil-N5-(7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3,5-diamina

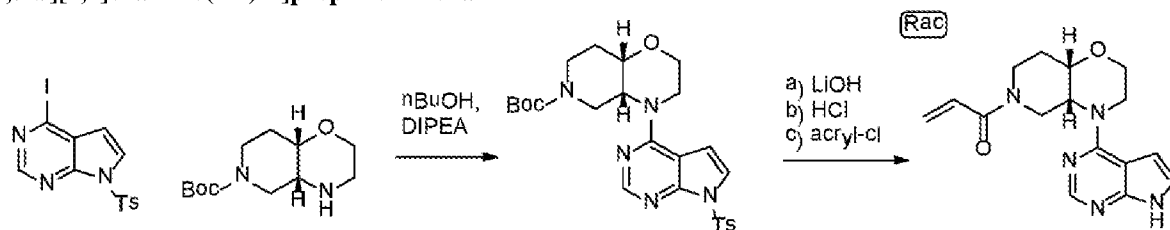
La o soluție de (3R,5R)-terț-butil 3-(dimetilamino)-5-((7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (300 mg, 0.498 mmol) în dioxan (15 mL) s-a adăugat 4N HCl/Dioxan (10 mL) cu picătura la 0 °C și agitat la t.a. pentru 4 ore. CSS (CH₂Cl₂/MeOH = 10:1) a indicat că reacția a fost completă. Soluția reactantă a fost concentrată, obținându-se (3R,5R)-N3,N3-dimetil-N5-(7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3,5-diamina (300 mg, 100%) crudă ca un solid galben.

Etapa 2. 1-((3R,5R)-3-(Dimetilamino)-5-((7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. La soluția agitată de (3R,5R)-N3,N3-dimetil-N5-(7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3,5-diamina (300 mg, 0.597 mmol) în THF (18 mL) și soluție apoasă de NaHCO₃ (18 mL) la 0 °C s-a adăugat clorură de acrilolil (59.4 mg, 0.657 mmol) cu picătura. După amestecul format a fost agitat la 0 °C pentru 2 ore, CSS (DCM/MeOH, 10:1) a indicat că reacția a fost completă. Amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O (10 mL) și extras cu EtOAc (30 mL×2), straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscat pe Na₂SO₄ și concentrate, obținându-se produsul crud, care a fost folosit în etapa următoare direct fără purificare ulterioară.

Etapa 3. 1-((3R,5R)-3-((7H-Pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-(dimetilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. 1-((3R,5R)-3-(Dimetilamino)-5-((7-tritil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (170 mg, 0.305 mmol) în TFA (5 mL) a fost agitat la 30 °C peste noapte. CSS (DCM/MeOH/NH₄OH, 10:1:1) a indicat că materialul inițial s-a consumat complet. Amestecul de reacție a fost concentrat în vacuum, obținându-se produsul crud, care a fost purificat prin cromatografie (silica gel, MeOH/NH₃*/DCM = 0-10%) și în continuare purificat prin pre-HPLC, obținându-se 1-((3R,5R)-3-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-(dimetilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (59 mg, 61.4%) ca un solid alb. LC/MS (M+H)315.2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.26 (s.l., 1H), 8.13 (s, 1H), 7.04 (s.l., 1H), 6.81 (s.l., 1H), 6.60 (s.l., 2H), 5.98 (d, J=15.8 Hz, 1H), 5.49 (s.l., 1H), 4.47 (s.l., 1H), 3.59 (s.l., 4H), 2.66 - 2.53 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.08 (s.l., 1H), 1.87 (s.l., 1H).

Exemplul 89: 1-((3aR,7aS)-1-[5-(2-Metoxietil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il]octahidro-6H-pirololo[2,3-c]piridin-6-il)prop-2-en-1-ona. Preparat așa cum este descris în Exemplul 8, cu excepția utilizării rac-(3aS,7aS)-benzil hexahidro-1H-pirololo[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilului și 4-cloro-5-(2-metoxietil)-7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidinei în etapa 7. LC/MS (M+H)356.2. ¹H RMN (400 MHz, CHCl₃) δ 1.44 - 1.99 (m, 5 H) 2.42 - 2.58 (m, 1 H) 2.83-2.77 (m, 1 H) 2.89 - 3.06 (m, 2 H) 3.24 - 3.38 (m, 4 H) 3.59-3.42 (m, 3 H) 3.98-3.91 (m, 1 H) 4.25 - 4.41 (m, 1 H) 4.45 - 4.65 (m, 2 H) 5.21 (dd, J=9.37, 3.32 Hz, 1 H) 5.89 - 6.15 (m, 2 H) 6.95 (s, 1 H) 8.33 (s.l., 1 H) 10.25 (s.l., 1 H).

Exemplul 90: 1-[(4aR,8aS)-4-(7H-Pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il]prop-2-en-1-ona.



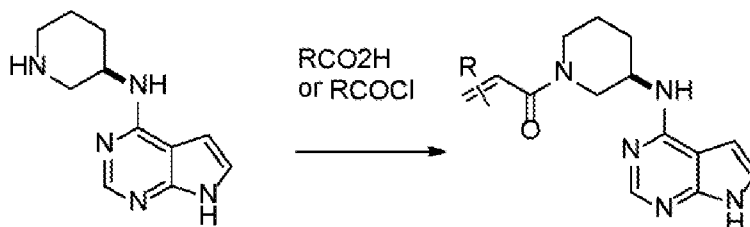
Etapa 1. (4aR,8aS)-terț-Butil 4-(7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(7H)-carboxilat. Într-un balon ce conține (4aR,8aS)-terț-butil hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(7H)-carboxilat (500 mg, 2.06 mmol) și 4-iodo-7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidină (800 mg, 2.0 mmol) în n-butanol (2 mL) s-a adăugat DIPEA (0.9 mL, 5 mmol). Reacția a fost încălzită la 85 °C peste noapte și apoi turnată în soluție de sare de bucătărie/etil acetat. Straturile au fost separate și faza apoasă extrasă cu etil acetat. Extractele combinate de etil acetat au fost spălate de două ori cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe sulfat de magneziu anhidru și concentrată la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (silica gel, 12 g, EtOAc/Hep), obținându-se (4aR,8aS)-terț-butil 4-(7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(7H)-carboxilat (877 mg, 85%).

Etapa 2. 1-((4aR,8aS)-4-(7H-Pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(7H)-il)prop-2-en-1-ona. Similar cu Exemplul 12 (Etape 2-4). LC/MS (M+H)314.2. ¹H RMN (400 MHz, CHCl₃) δ 1.70 - 2.07 (m, 2 H) 2.90 (t, J=12.59 Hz, 1 H) 3.16 -

3.65 (m, 3 H) 3.70 - 3.99 (m, 3 H) 4.15 (d, $J=8.98$ Hz, 1 H) 4.36 (d, $J=11.13$ Hz, 1 H) 4.48 - 4.87 (m, 2 H) 5.52 - 5.77 (m, 1 H) 6.32 (d, $J=16.79$ Hz, 1 H) 6.44 - 6.70 (m, 2 H) 7.13 (d, $J=3.71$ Hz, 1 H) 8.18 - 8.42 (m, 1 H) 10.95 (s.l., 1 H).

Exemplul 91-107:

- 5 Preparat așa cum este descris în Exemplul 12, cu excepția etapei finale acidul sau clorura acidă corespunzătoare a fost folosită.



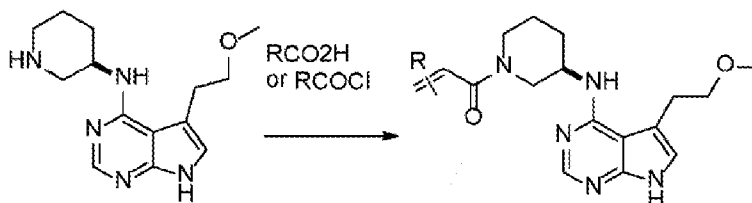
Exemplul	LC/MS	Nume
91	290	2-fluoro-1-[(3R)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
92	329	2-[(dimetilamino)metil]-1-[(3R)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
93	302	2-(hidroximetil)-1-[(3R)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
94	316	2-(metoximetil)-1-[(3R)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
95	286	(2E)-1-[(3R)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]but-2-en-1-ona
96	325	3-metil-2-{[3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]carbonil}but-2-enenitril
97	344	metil (3E)-5-oxo-5-[(3R)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]pent-3-enoate
98	318	(2E)-3-(metilsulfanyl)-1-[(3R)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
99	325	(2E)-2-{[3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]carbonil}pent-2-enenitril
100	302	(2Z)-4-hidroxi-1-[(3R)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]but-2-en-1-ona
101	367	3-oxo-3-[(3R)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]-2-(tetrahidro-4H-piran-4-ilidene)propanitril
102	286	(2Z)-1-[(3R)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]but-2-en-1-ona
103	272	1-[3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
104	272	1-[(3S)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
105	286	(2E)-1-[(3R)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]but-2-en-1-ona
106	329	(2E)-4-(dimetilamino)-1-[(3S)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]but-2-en-1-ona
107	338	(2E)-3-(1H-imidazol-4-il)-1-[(3R)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-

ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona

Exemplul 108-111:

Preparat așa cum este descris în Exemplul 12, cu excepția etapei finale acidul sau clorura acidă corespunzătoare a fost folosită.

5



Exemplul	LC/MS	Nume
108	387	(2E)-4-(dimetilamino)-1-[(3R)-3-{[5-(2-metoxietil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}piperidin-1-il]but-2-en-1-ona
109	344	(2E)-1-[(3R)-3-{[5-(2-metoxietil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}piperidin-1-il]but-2-en-1-ona
110	344	1-[(3R)-3-{[5-(2-metoxietil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}piperidin-1-il]-2-metilprop-2-en-1-ona

Exemplul 111: 1-[(3aR,7aR)-1-(5-Acetil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirol[2,3-c]piridin-6-il]prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. 1-[(3aR,7aR)-1-(5-Acetil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirol[2,3-c]piridin-6-il]prop-2-en-1-ona. Într-un balon ce conține 1-((3aR,7aR)-1-(5-etinil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H)-il]prop-2-en-1-ona (30 mg, 0.1 mmol) s-a adăugat acetonitril/apă 0.1% TFA (5 mL). Amestecul a fost agitat la t.a. pentru 2 ore și apoi solventul înlăturat în vacuum, obținându-se produsul crud, care a fost purificat prin RP-HPLC, obținându-se 1-[(3aR,7aR)-1-(5-acetil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-6H-pirol[2,3-c]piridin-6-il]prop-2-en-1-ona (9.4 mg). LC/MS (M+H)340.2.

Exemplul 112: 1-[(3S,4R)-4-Metil-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. Preparat așa cum este descris în Exemplul 11, Etapa 5. 1-((3R,4S)-3-((7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il]prop-2-en-1-ona (pic 1) și 1-((3S,4R)-3-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il]prop-2-en-1-ona (pic 2). rac-1-((3R,4S)-3-((7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il]prop-2-en-1-ona (120 mg) a fost separată prin cromatografie chirală, obținându-se 1-((3R,4S)-3-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il]prop-2-en-1-ona (picul 1, 47.8 mg, 80 %) ca un solid alb și 1-((3S,4R)-3-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il]prop-2-en-1-ona (picul 2, 48.2 mg, 80%) ca un solid alb. SFC chirală: ChiralPak AD (250 x 30 mm, 5 μm); 30% EtOH/NH₄OH; 30% EtOH (0.05% NH₃ in H₂O) in CO₂, 60 mL/min. Picul 1 date (Exemplul 11): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.50 (s.l., 1H), 8.08 (d, J=14.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.16 (m, 1H), 7.08 (s.l., 1H), 6.88 - 6.72 (m, 1H), 6.59 (s.l., 1H), 6.12 (d, J=16.1 Hz, 1H), 5.68 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.43 (d, J=12.5 Hz, 1H), 4.21 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.06 (d, J=14.6 Hz, 1H), 3.93 - 3.71 (m, 1H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.83 (t, J=11.8 Hz, 1H), 2.66 (t, J=12.8 Hz, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 1.82 (d, J=11.5 Hz, 2H), 1.28 - 1.13 (m, 1H), 0.94 (dd, J=6.1, 11.7 Hz, 3H). CLSM (M+H)= 285.9. Picul 2 date (Exemplul 112): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.50 (s.l., 1H), 8.09 (d, J=14.1 Hz, 1H), 7.33 - 7.16 (m, 1H), 7.08 (s.l., 1H), 6.89 - 6.72 (m, 1H), 6.59 (s.l., 1H), 6.12 (d, J=16.6 Hz, 1H), 5.68 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.60 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.43 (d, J=13.1 Hz, 1H), 4.21 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.06 (d, J=13.3 Hz, 1H), 3.93 - 3.70 (m, 1H), 3.02 (t, J=13.3 Hz, 1H), 2.83 (t, J=11.7 Hz, 1H), 2.66 (t, J=12.0 Hz, 1H), 2.42 (t, J=11.5 Hz, 1H), 1.82 (d, J=11.3 Hz, 2H), 1.30 - 1.12 (m, 1H), 0.94 (dd, J=6.0, 11.5 Hz, 3H). CLSM (M+H)285.9.

Exemplul 113: rac-1-[(3S,4S)-4-Hidroxi-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. Preparat așa cum este descris în Exemplul 5, cu excepția utilizării aminei (rac-(3R,4R)-tert-butil 3-amino-4-hidroxipiperidin-1-carboxilat). 1-[(3S,4S)-4-Hidroxi-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. La o soluție de rac-(3R,4R)-3-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-4-ol (100 mg, 0.33 mmol) în DCM (5 mL) la 0 °C s-a adăugat DBU (0.20 mL, 1.3 mmol), urmat de clorură de

acrilolil (29.6 mg, 0.33 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 60 °C pentru 4 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat și o parte din materialul crud (50 mg) a fost purificat prin RP-HPLC, obținându-se rac-1-[(3S,4S)-4-hidroxi-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona (5.0 mg). LC/MS (M+H)288.2.

5 **Exemplele 114 și 115:**

Exemplul 114: 1-[(2S,5S)-2-Metil-5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona.

Exemplul 115: 1-[(2R,5R)-2-Metil-5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. Preparat așa cum este descris în Exemplul 5, cu excepția utilizării rac-trans-(2S,5S)-terț-butil 5-amino-2-metilpiperidin-1-carboxilatului.

10 Etapa 1. (2R,5R)-Benzil 5-((2-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilat. Un amestec de 2,4-dicloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidină (266.5 mg, 1.425 mmol), DIPEA (613 mg, 4.75 mmol) și rac-(2R,5R)-benzil 5-amino-2-metilpiperidin-1-carboxilat (270 mg, 0.950 mmol) în n-BuOH (10 mL) a fost încălzit la 130 °C peste noapte. CL-SM a indicat rac-(2R,5R)-benzil 5-amino-2-metilpiperidin-1-carboxilat s-a consumat complet. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și evaporat până la uscare în vacuum și reziduul purificat prin cromatografie (silica gel, PE/EA, 12%-100%), obținându-se (2R,5R)-benzil 5-((2-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilat (290 mg, 76.5%) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.70 (s.l., 1H), 7.57 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.21 - 6.98 (m, 6H), 6.78 (s.l., 1H), 5.04 - 4.92 (m, 1H), 4.92 - 4.79 (m, 1H), 4.34 (s.l., 1H), 4.29 - 4.14 (m, 2H), 3.19 (d, J=12.3 Hz, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.66 (d, J=11.5 Hz, 1H), 1.44 - 1.30 (m, 1H), 1.22 - 1.10 (m, 3H).

20 Etapa 2. N-((3R,6R)-6-Metilpiperidin-3-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina. Într-o sticlă Parr, 10% Pd/C (100 mg) s-a adăugat în atmosferă de Ar. Apoi o soluție de (2R,5R)-benzil 5-((2-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilat (290 mg, 0.727 mmol) în MeOH (20 mL) s-a adăugat și amestecul format a fost hidrogenat sub 45 psi de H₂ la 25 °C pentru 18 ore. După ce CSS (DCM/MeOH, 10:1) a indicat că materialul inițial s-a consumat, amestecul de reacție a fost filtrat și rămasița de pe filtru a fost spălată cu MeOH. Filtratul combinat a fost evaporat, obținându-se rac-N-((3R,6R)-6-metilpiperidin-3-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina (180 mg, 100%) ca un solid alb.

30 Etapa 3. rac- 1-((2R,5R)-5-((7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. La soluția agitată de rac-N-((3R,6R)-6-metilpiperidin-3-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amină (130 mg, 0.563 mmol) în soluție apoasă de NaHCO₃ (1mL) și THF (1 mL) la 0 °C s-a adăugat clorură de acrilolil (55.7 mg, 0.619 mmol) cu picătura. După aditie, amestecul format a fost agitat la 0 °C pentru 3 ore. CSS (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH = 10:1:1) a indicat că rac-N-((3R,6R)-6-metilpiperidin-3-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina s-a consumat complet. Amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O (5 mL) și extras cu EtOAc (5 mL x 4), stratul organic combinat a fost spălat cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄ și concentrate, obținându-se produsul crud, care a fost purificat prin prep CSS, obținându-se rac- 1-((2R,5R)-5-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (30 mg, 18.75%).

40 Etapa 4. 1-[(2S,5S)-2-Metil-5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona și 1-[(2R,5R)-2-metil-5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. rac- 1-((2R,5R)-5-((7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona a fost purificată prin SFC chirală, obținându-se două picuri, stereochemie atribuită arbitrar: Pic 1, 1-[(2S,5S)-2-metil-5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona (5.1 mg) și Pic 2, 1-[(2R,5R)-2-metil-5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona (5.2 mg).

Condiții SFC: Coloană: ChiralPak IC 250x4.6mm I.D., 5 μm; Faza mobilă: etanol (0.05% DEA) în CO₂ from 5% la 40%; Flux: 2.35mL/min; Lungimea de undă: 215nm

50 Pic 1: ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.15 (s, 1H), 7.06 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.64 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.28 (s.l., 1H), 5.95 (s.l., 1H), 5.34 (s.l., 1H), 4.59 (s.l., 1H), 4.38 (s.l., 2H), 3.53 - 3.34 (m, 1H), 2.25 - 2.09 (m, 2H), 1.80 (s.l., 1H), 1.57 - 1.45 (m, 1H), 1.29 (d, J=6.8 Hz, 3H). Pic 2: ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.16 (s, 1H), 7.07 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.30 (s.l., 1H), 5.96 (s.l., 1H), 5.35 (s.l., 1H), 4.59 (s, 1H), 4.50 - 4.22 (m, 2H), 3.52 - 3.34 (m, 1H), 2.23 - 2.17 (m, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 1H), 1.57 - 1.48 (m, 1H), 1.29 (s, 3H).

Exemplul 116: Rac-1-((1R,4R,5S)-4-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-azabicyclo[3.2.1]octan-2-il)prop-2-en-1-ona. Pentru prepararea unui sistem de inele similar vezi (*Tetrahedron*, **2012**, 68, 7848). Etapa 1. Rac-(1R,3S,4S)-Metil 2-benzil-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carboxilat. Într-o sticlă Parr s-a adăugat rac-(1S,3S,4R)-metil 2-benzil-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-

ene-3-carboxilat (1.0 g, 4.11 mmol), EtOAc/HOAc (10:1, 20 mL) și 10% Pd/C (50 mg). Reacția a fost agitată pentru 4 ore @ 40 psi H₂. Reacția a fost filtrată printr-un filtru de Celite® și solventul a fost înlăturat, obținându-se rac-(1R,3S,4S)-metil 2-benzil-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carboxilat (990 mg). GC/MS 245. ¹H RMN (400 MHz, CHCl₃) δ 1.16 - 1.51 (m, 3 H) 1.53 - 1.75 (m, 2 H) 1.89 - 2.08 (m, 2 H) 2.56 (d, J=3.90 Hz, 1 H) 2.72 (s, 1 H) 3.36 (s, 1 H) 3.68 - 3.87 (m, 4 H) 7.12 - 7.45 (m, 5 H).

Etapa 2. Rac-((1R,3S,4S)-2-Benzil-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-il)metanol. La o soluție de rac-(1R,3S,4S)-metil 2-benzil-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carboxilat (2.2 g, 9.0 mmol) în THF (20 mL) la 0 °C s-a adăugat LAH (9.05 mL, 1M în THF). După adăugare reacția a fost lăsată să se încălzească la t.a. și agitată pentru 12 ore. Amestecul de reacție a fost turnat în 1N NaOH/Et₂O și straturile au fost separate. Stratul organic a fost colectat și stratul apos extras (2 x) cu etil acetat. Extractele organice au fost combinate, spălate cu soluție de sare de bucătărie și uscate (Na₂SO₄). Solventul a fost înlăturat, obținându-se un ulei (1.52 g, 78%), care a fost folosit fără purificare ulterioară. GC/MS 217. ¹H RMN (400 MHz, CHCl₃) δ 1.11 - 1.43 (m, 3 H) 1.51 - 1.72 (m, 2 H) 1.81 (d, J=9.76 Hz, 1 H) 1.95 - 2.12 (m, 1 H) 2.17 - 2.28 (m, 2 H) 3.17 - 3.38 (m, 2 H) 3.60 - 3.81 (m, 2 H) 4.16 (q, J=7.15 Hz, 1 H) 7.18 - 7.41 (m, 5 H).

Etapa 3. Rac-(1R,4R,5S)-4-azido-2-benzil-2-azabicyclo[3.2.1]octan Într-un balon ce conține rac-(1R,3S,4S)-2-benzil-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-il)metanol (2.0 g, 9.20 mmol) în DCM (150 mL) la t.a. s-a adăugat Bu₄N₃ (2.97 g, 10.1 mmol). Reacția a fost răcită la -78 °C și Xtal-FluorE (2.37 g, 4.25 mmol) s-a adăugat. Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la t.a. timp de 2 ore. După 2 ore, reacția a fost diluată cu 3.75 N NaOH (100 mL). Straturile au fost separate și stratul organic colectat, uscat (Na₂SO₄) și solventul a fost înlăturat, obținându-se produsul crud, care a fost purificat prin cromatografie (silica gel, EtOAc/Hep, 5 la 45%), obținându-se rac-(1R,4R,5S)-4-azido-2-benzil-2-azabicyclo[3.2.1]octan (1.0 g, 45%). GC/MS 242. ¹H RMN (400 MHz, CHCl₃) δ 1.08 - 1.51 (m, 3 H) 1.69 - 1.99 (m, 2 H) 2.15 (d, J=11.32 Hz, 1 H) 2.33 - 2.48 (m, 2 H) 2.73 (d, J=13.27 Hz, 1 H) 3.19 (s.l., 1 H) 3.34 - 3.60 (m, 3 H) 7.14 - 7.44 (m, 5 H).

Etapa 4. Rac-(1R,4R,5S)-2-benzil-2-azabicyclo[3.2.1]octan-4-amina. Într-un balon ce conține rac-(1R,4R,5S)-4-azido-2-benzil-2-azabicyclo[3.2.1]octan (1.9 g, 7.84 mmol) s-a adăugat THF:H₂O (10:1, 20 mL) și PPh₃ (2.3 g, 8.62 mmol). Reacția a fost încălzită la 50 °C peste noapte și apoi răcit la t.a.. Solventul a fost înlăturat în vacuum, obținându-se un solid alb. Materialul crud a fost purificat prin cromatografie (silica gel, MeOH/DCM/NH₄OH (10:1 MeOH/NH₄OH), 5 la 20%), obținându-se rac-(1R,4R,5S)-2-benzil-2-azabicyclo[3.2.1]octan-4-amina (1.25 g, 73%) ca un ulei. GC/MS 216. ¹H RMN (400 MHz, CHCl₃) δ 1.12 - 1.47 (m, 3 H) 1.68 - 1.94 (m, 2 H) 2.06 (d, J=12.10 Hz, 1 H) 2.17 - 2.30 (m, 1 H) 2.36 - 2.52 (m, 2 H) 2.74 (s.l., 1 H) 3.13 (t, J=4.68 Hz, 1 H) 3.35 - 3.55 (m, 3 H) 7.15 - 7.45 (m, 5 H).

Etapa 5. Rac- N-((1R,4R,5S)-2-Benzil-2-azabicyclo[3.2.1]octan-4-il)-2-cloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina. Într-un balon ce conține rac-(1R,4R,5S)-2-benzil-2-azabicyclo[3.2.1]octan-4-amina (1.23 g, 5.68 mmol) s-a adăugat n-BuOH (10 mL), DIPEA (2.2 mL, 12.5 mmol) și 2,4-dicloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin (1.07 g, 5.69 mmol). Amestecul a fost încălzit la 80 °C peste noapte. Amestecul de reacție a fost concentrat și reziduul diluat cu DCM/H₂O. Straturile au fost separate și stratul apos extras (2 x EtOAc). Extractele organice au fost combinate, spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate (Na₂SO₄) și solventul a fost înlăturat, obținându-se un ulei, care după cromatografie (silica gel, EtOAc/Hep, 80 la 100%) a oferit rac-N-((1R,4R,5S)-2-benzil-2-azabicyclo[3.2.1]octan-4-il)-2-cloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1.44 g, 68%). LC/MS (M+H)⁺ 368.1. ¹H RMN (400 MHz, CHCl₃) δ 1.24 - 1.34 (m, 2 H) 1.37 - 1.61 (m, 3 H) 1.71 (s, 2 H) 1.76 - 2.04 (m, 4 H) 2.65 (s.l., 3 H) 3.21 (s.l., 1 H) 3.38 - 3.57 (m, 2 H) 4.16 (q, J=7.41 Hz, 1 H) 6.42 (s.l., 1 H) 7.09 (s.l., 1 H).

Etapa 6. Rac-N-((1R,4R,5S)-2-Azabicyclo[3.2.1]octan-4-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina. Într-un balon cu fundul rotund ce conține rac-N-((1R,4R,5S)-2-benzil-2-azabicyclo[3.2.1]octan-4-il)-2-cloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1.22 g, 3.3 mmol) s-a adăugat EtOH (40 mL), 10% Pd/C (400 mg) și formiat de amoniu (1.08 g, 16.6 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la reflux pentru 24 ore. Reacția a fost filtrată printr-un filtru de Celite® și solventul a fost înlăturat, obținându-se produsul crud rac-N-((1R,4R,5S)-2-azabicyclo[3.2.1]octan-4-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina, care a fost folosită fără purificare ulterioară. LC/MS (M+H)⁺ 244.1. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 1.29 - 1.63 (m, 4 H) 1.80 (d, J=9.76 Hz, 1 H) 2.09 (d, J=12.10 Hz, 1 H) 2.69 (d, J=3.90 Hz, 1 H) 2.84 (d, J=14.05 Hz, 1 H) 3.29 (d, J=4.68 Hz, 1 H) 3.49 (s.l., 1 H) 4.04 (t, J=4.10 Hz, 1 H) 6.65 (d, J=3.51 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=3.51 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H).

- Etapa 7. Rac-1-((1R,4R,5S)-4-((7H-Pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-azabicyclo[3.2.1]octan-2-il)prop-2-en-1-ona. Intr-un balon ce conține rac-N-((1R,4R,5S)-2-azabicyclo[3.2.1]octan-4-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amină (129 mg, 0.53 mmol) în DCM la 0 °C s-a adăugat DIPEA (0.31 mL, 1.75 mL). După 30 min, clorură de acrilolil (59.3 mg, 0.64 mmol) în 5 mL DCM s-a adăugat. Reacția a fost agitată la t.a. pentru 1 oră și apoi turnată în apă/DCM. Straturile au fost separate și stratul apos extras (2 x DCM). Extractele organice au fost combinate, uscate (Na₂SO₄) și solventul a fost înlăturat, obținându-se rac-1-((1R,4R,5S)-4-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-azabicyclo[3.2.1]octan-2-il)prop-2-en-1-ona (110 mg) crudă, o parte (50 mg) a fost purificată prin RP-HPLC, obținându-se (6.5 mg) de material crud. LC/MS (M+H) 298.2.
- Exemplul 117:** 1-[(2S,5S)-2-(Hidroximetil)-5-(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona.
- Exemplul 118:** 1-[2-(Hidroximetil)-5-(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. Exemplul 118: Preparat precum este descris în Exemplul 7, cu excepția (2S,5S)-benzil 5-((2-cloro-7-tozil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilatului (alt cis izomer, pic 2) a fost realizat prin Etape 7-10. LC/MS (M+H)302.2. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 1.72 - 2.22 (m, 4 H)2.81 - 2.99 (m, 1 H) 3.65 - 3.85 (m, 2 H)3.88 - 4.17 (m, 2 H)4.25 - 4.45 (m, 1 H) 5.80 (d, J=12.10 Hz, 1 H) 6.26 (d, J=16.78 Hz, 1 H) 6.80 - 6.99 (m, 2 H)7.39 (s.l., 1 H) 8.21 - 8.40 (m, 1 H).
- Exemplul 119:** 1-[(4aS,8aS)-4-(7H-Pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il]prop-2-en-1-ona. Preparat așa cum este descris în Exemplul 1, cu excepția utilizării (4aS,8aS)-terț-butil hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(7H)-carboxilatului în loc de (R)-terț-butil 3-aminopiperidin-1-carboxilat. LC/MS (M+H)314.2. ¹H RMN (400 MHz, CHCl₃) δ 1.32 - 1.58 (m, 2 H)2.45 - 2.76 (m, 2 H)3.46 - 3.95 (m, 3 H)3.98 - 4.14 (m, 2 H)4.80 (d, J=12.49 Hz, 1 H) 5.10 (d, J=12.88 Hz, 1 H) 5.74 (d, J=11.52 Hz, 1 H) 6.22 - 6.57 (m, 2 H)6.90 (dd, J=16.88, 10.44 Hz, 1 H) 7.08 - 7.29 (m, 2 H)8.50 (s, 1 H) 9.98 (s.l., 1 H).
- Exemplul 120:** 1-(4-[(3S,4R)-1-Aciloil-4-fluoropiperidin-3-il]amino)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-il]prop-2-en-1-ona.
- Exemplul 121:** rac-1-((2R,3S)-3-((7H-Pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Preparat așa cum este descris în Exemplul 12, cu excepția rac-(2R,3S)-benzil 3-amino-2-metilpiperidin-1-carboxilatului a fost folosit în loc de (R)-terț-butil 3-aminopiperidin-1-carboxilat. LC/MS (M+H)286.4.
- Exemplul 122:** 1-((3aR,7aR)-3a-Metil-1-(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirololo[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona. 1-((3aR,7aR)-3a-metil-1-(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)hexahidro-1H-pirololo[2,3-c]piridin-6(2H)-il)prop-2-en-1-ona a fost pregătită precum este descris în Exemplul 59, cu excepția utilizării (4-((3aS,7aR)-6-benzil-3a-metiloctahidro-1H-pirololo[2,3-c]piridin-1-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidinei în etapa 5. LC/MS (M+H)312.2.
- Exemplul 123:** 1-[(5S)-2,2-Dimetil-5-(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. Pentru preparare, vezi Exemplul 61 și Exemplul 67.
- Exemplele 124 și 125:**
- Exemplul 124:** 1-[(2R,5R)-2-Etil-5-(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona.
- Exemplul 125:** 1-[(2S,5S)-2-Etil-5-(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. Preparat așa cum este descris Exemplul 9 pentru cis-derivat, începând cu trans-amine optic pure izolate prin SFC chirală (Picurile 1 și 2). Pic 1: 1-[(2R,5R)-2-etil-5-(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. LC/MS (M+H)300.3. ¹HNMR a arătat clar două seturi de semnale posibil derivate de la rotameri la T.A.. ¹HNMR la 345 K: (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.22 (s.l., 1H), 8.05 (s.l., 1H), 6.96 - 6.94 (m, 1H), 6.69 - 6.63 (m, 1H), 6.58 - 6.55 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.82 - 5.78 (m, 1 H), 5.30 - 5.28 (m, 1H), 4.30 - 4.24 (m, 3H), 3.07 (apparent s.l., apă + 1H), 2.05 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.55 - 1.35 (m, 2H), 0.75 (t, J=10 Hz, 3H). Pic 2: 1-[(2S,5S)-2-etil-5-(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. LC/MS (M+H)300.3. ¹H RMN la 345 K: (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.22 (s.l., 1H), 8.05 (s.l., 1H), 6.96 - 6.94 (m, 1H), 6.69 - 6.63 (m, 1H), 6.58 - 6.55 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.82 - 5.78 (m, 1 H), 5.30 - 5.28 (m, 1H), 4.30 - 4.24 (m, 3H), 3.07 (clar s.l., apă + 1H), 2.05 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.55 - 1.35 (m, 2H), 0.75 (t, J=10 Hz, 3).
- Exemplele 126 și 127:**
- Exemplul 126:** 1-((1S,4S,5R)-4-(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-azabicyclo[3.2.1]octan-2-il)prop-2-en-1-ona.

Exemplul 127: 1-((1R,4R,5S)-4-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-azabicyclo[3.2.1]octan-2-il)prop-2-en-1-ona. Exemplele 126 și 127 au fost preparate prin purificarea produsului racemic din Exemplul 116 prin RP-HPLC chirală (IA, 21x250 mm, 5μm, CO₂/0.1% NH₄OH în EtOH, 80:20 A/B ținut pentru 10 min, 40 °C, 75 mL/min), stereochemia absolută atribuită arbitrar.

Pic 1: T.a. = 5.67 min (IA, 4.6x100mm, 5μm, CO₂/0.1% NH₄OH în EtOH, 800:20 ținut pentru 10 min), Exemplul 126: LC/MS (M+H)297.9. Pic 2: T.a. = 5.72 min (la fel ca mai sus), Exemplul 127: LC/MS (M+H)297.9.

Exemplul 128: 1-[(3R,5S)-3-Metil-5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. Pentru prepararea 1-[(3R,5S)-3-metil-5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-onei, vezi Exemplul 14, Etapa 8. Picul 2: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (s.l., 1H), 8.10 (d, J=14.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.23 (m, 1H), 7.08 (s.l., 1H), 6.94 - 6.79 (m, 1H), 6.56 (s.l., 1H), 6.12 (dd, J=7.8, 16.8 Hz, 1H), 5.75 - 5.64 (m, 1H), 4.71 (d, J=11.8 Hz, 1H), 4.49 - 4.30 (m, 1H), 4.03 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.81 - 2.54 (m, 1H), 2.42 - 2.15 (m, 1H), 2.06 (d, J=12.3 Hz, 1H), 1.62 (s.l., 1H), 1.38 - 1.18 (m, 1H), 0.99 - 0.88 (m, 3H). CLSM (M+H)285.9.

Exemplul 129: rac-1-[(2S,5R)-2-Metil-5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. Pentru prepararea rac-1-[(2S,5R)-2-metil-5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-onei, vezi Exemplul 5, Etapa 8. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (s.l., 1H), 8.12 (d, J=12.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=6.8, 18.8 Hz, 1H), 7.10 (s.l., 1H), 6.89-6.71 (m, 1H), 6.56 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=2.1, 16.7 Hz, 1H), 5.72-5.61 (m, 1H), 4.81 (s.l., 0.5 H), 4.56 (d, J=10.3 Hz, 0.5 H), 4.37 (s.l., 0.5 H), 4.20 - 3.95 (m, 1.5H), 2.96 (t, J=11.9 Hz, 0.5 H), 2.60 (t, J=12.0 Hz, 0.5 H), 1.92 - 1.59 (m, 4H), 1.30 - 1.07 (m, 3H).

Exemplul 130: 1-[(3R,4R)-4-Metil-3-[metil(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. Preparat așa cum este descris în Exemplul 12, Etapa 4, cu excepția utilizării N-metil-N-((3R,4R)-4-metilpiperidin-3-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-aminei ca amină partner. LC/MS (M+H) 300.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.82 - 1.19 (m, 3 H) 1.49 - 1.85 (m, 2 H) 2.41 (s.l., 1 H) 3.34 (s, 3 H) 3.39 - 4.08 (m, 4 H) 4.86 (s.l., 1 H) 5.48 - 5.78 (m, 1 H) 6.12 (d, J=16.39 Hz, 1 H) 6.56 (s.l., 1 H) 6.74 - 6.93 (m, 1 H) 7.14 (s.l., 1 H) 8.10 (s, 1 H) 11.66 (s.l., 1 H).

Exemplul 131: 1-[(1S,6R)-8-(7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)-3,8-diazabicyclo[4.2.0]oct-3-il]prop-2-en-1-ona. Preparat așa cum este descris în Exemplul 12, cu excepția utilizării (1S,6R)-terț-butil 3,8-diazabicyclo[4.2.0]oct-3-ene-3-carboxilului în etapa 1. LC/MS (M+H)284.1.

Exemplul 132: rac-1-[(3S,4S)-4-Metil-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. Preparat așa cum este descris în Exemplul 12 cu excepția utilizării rac-(3R,4R)-terț-butil 3-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilului în Etapa 1. LC/MS (M+H)286.2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.97 (d, J=6.87 Hz, 3 H) 1.39 - 1.63 (m, 1 H) 1.84 (d, J=10.44 Hz, 1 H) 2.00 - 2.22 (m, 1 H) 2.89 (t, J=10.30 Hz, 1 H) 3.98 - 4.19 (m, 1 H) 4.26 - 4.52 (m, 1 H) 5.33 (d, J=9.34 Hz, 1 H) 5.66 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 5.89 (d, J=16.21 Hz, 1 H) 6.06 (d, J=15.66 Hz, 1 H) 6.33 (dd, J=16.76, 10.44 Hz, 1 H) 6.60 - 6.87 (m, 2 H) 7.07 (s.l., 1 H) 7.97 - 8.21 (m, 1 H) 11.46 (s.l., 1 H).

Exemplul 133: 1-[(3R)-3-[Metil(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. Preparat așa cum este descris în Exemplul 12, cu excepția utilizării (R)-terț-butil 3-(metilamino)piperidin-1-carboxilului, în etapa 1. LC/MS (M+H) 285.2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.49-1.53 (m, 1 H), 1.80-1.82 (d, J=9.28 Hz, 2 H), 1.90-1.95 (m, 1 H), 2.55-2.63 (m, 1 H), 2.85-2.90 (t, J=11.48 Hz, 0.5 H), 2.99-3.04 (t, J=12.7 Hz, 0.5 H), 3.22-3.24 (d, J=11.72 Hz, 3 H), 4.03 (m, 1 H), 4.44 (m, 1 H), 4.67 (m, 1 H), 5.64-5.69 (t, J=13.2 Hz, 1 H), 6.09-6.12 (dd, J=2.0, 16.7 Hz, 1 H), 6.55-6.57 (d, J=9.28 Hz, 1 H), 6.75-6.84 (m, 1 H), 7.13 (t, 1 H), 8.06-8.11 (m, 1 H), 11.65 (s.l., 1 H).

Exemplul 134: 1-[(1R,6S)-8-(7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)-3,8-diazabicyclo[4.2.0]oct-3-il]prop-2-en-1-ona. Preparat așa cum este descris în Exemplul 12, cu excepția utilizării (1R,6S)-terț-butil 3,8-diazabicyclo[4.2.0]octan-3-carboxilului în etapa 1. LC/MS (M+H) 284.1.

Exemplele 135 și 136:

Exemplul 135: (2E)-1-[(3R)-3-[[5-(2-Metoxietil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il](metilamino)-piperidin-1-il]but-2-en-1-ona.

Exemplul 136: 1-[(3R)-3-[[5-(2-Metoxietil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il](metilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. Preparat așa cum este descris în Exemplul 12, cu excepția utilizării (R)-terț-butil 3-(metilamino)piperidin-1-carboxilului și 4-cloro-5-(2-

metoxietil)-7-tozil-7H-pirol[2,3-d]pirimidinei în etapa 1 și pentru etapa 4, acidul (E)-but-2-enoic și acidul acrilic au fost folosiți în combinație cu EDCI/DIEA/DCM. Ex 135: LC/MS (M+H) 358.1. Ex 136: LC/MS (M+H) 344.1.

Exemplul 137: 1-[(3R)-3-[[5-(4-Hidroxibenzil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. Preparat așa cum este descris în Exemplul 12, cu excepția utilizării 5-(4-(benziloxi)benzil)-4-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidinei în Etapa 1 și etapa adițională de înlăturare a grupei de protecție benzil după înlocuirea clorului. Pentru Etapa 4, acidul acrilic a fost folosit în combinație cu EDC/DIPEA/DMAP/DMF. LC/MS (M+H) 378.1.

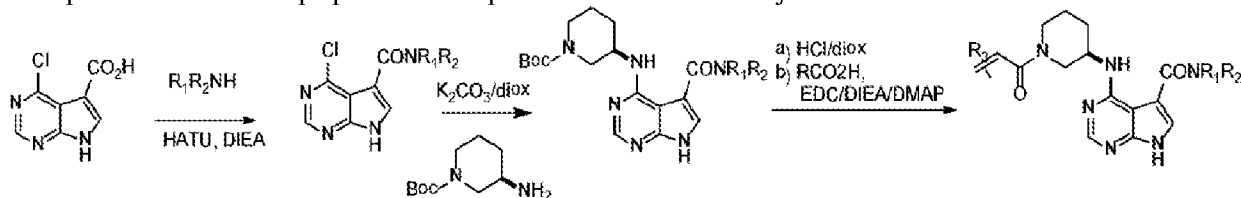
Exemplul 138: (2E)-1-[(3R)-3-[[5-(4-Hidroxibenzil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]piperidin-1-il]but-2-en-1-ona. Preparat așa cum este descris în Exemplul 12, cu excepția utilizării 5-(4-(benziloxi)benzil)-4-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidinei în Etapa 1 și etapa adițională de înlăturare a grupei de protecție benzil după înlocuirea clorului. Pentru etapa 4, acidul (E)-but-2-enoic a fost folosit în combinație cu EDC/DIPEA/DMAP/DMF.

Ex 138: LC/MS (M+H)= 392.0.

Exemplul 139: 1-[(3R)-3-[[5-(4-hidroxibenzil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]piperidin-1-il]-2-metilprop-2-en-1-ona. Preparat așa cum este descris în Exemplul 12, cu excepția utilizării 5-(4-(benziloxi)benzil)-4-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidinei în Etapa 1 și etapa adițională de înlăturare a grupei de protecție benzil după înlocuirea clorului. Pentru Etapa 4, acidul (E)-but-2-enoic a fost folosit în combinație cu EDC/DIPEA/ DMAP/DMF. Ex 139: LC/MS (M+H) 392.3.

Exemplele 140-148:

Exemplele 140-148 au fost preparate în corespundere cu schema de mai jos



Exemplul 140

Etapa 1. 4-Cloro-N,N-dimetil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida. Într-un balon s-a adăugat acid 4-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilic (200 mg, 1.01 mmol), dimetil amină (82.5 mg, 1.01 mmol) și CH₃CN (2 mL). După 10 min, HATU (476 mg, 1.21 mmol) și DIEA (0.44 mL, 2.43 mmol) s-a adăugat. Amestecul de reacție a fost agitat la t.a. pentru 2 ore și apoi turnat în apă/DCM. Straturile au fost separate și extractul organic spălate cu apă, soluție de sare de bucătărie și uscate (Na₂SO₄). Solventul a fost înlăturat, obținându-se produsul crud, care a fost purificat prin cromatografie (silica gel, MeOH/DCM, 0 la 10%), obținându-se 4-cloro-N,N-dimetil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida (100 mg, 44%). LC/MS (M+H) 225.1.

Etapa 2. (R)-terț-Butil 3-((5-(dimetilcarbomil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat. La un tub cu microunde ce conține 4-cloro-N,N-dimetil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida (100 mg, 0.44 mmol) în dioxan/apă (2 mL/ 0.5 mL) s-a adăugat (R)-terț-butil 3-aminopiperidin-1-carboxilat (267mg, 1.34 mmol) și K₂CO₃ (123 mg, 0.89 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 120 °C peste noapte și apoi lăsat să se răcească. Amestecul a fost turnat în EtOAc/apă și straturile au fost separate și extractul organic spălat cu apă, soluție de sare de bucătărie și uscate (Na₂SO₄). Solventul a fost înlăturat, obținându-se produsul crud, care a fost purificat prin cromatografie (silica gel, EtOAc/Hep, 90 la 100%), obținându-se (R)-terț-butil 3-((5-(dimetilcarbomil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (75 mg, 43%). LC/MS (M+H) 389.3.

Etapa 3. (R)-N,N-Dimetil-4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida. Un balon ce conține (R)-terț-butil 3-((5-(dimetilcarbomil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-piperidin-1-carboxilat (70mg, 0.18 mmol) în DCM (2mL) a fost tratat cu 4N HCl în dioxan (0.360mL, 1.44mmol). Reacția a fost agitată la t.a. pentru 2 ore și apoi solventul a fost înlăturat, obținându-se (R)-N,N-dimetil-4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida (50 mg, 70%).

Etapa 4. (R)-4-((1-acriloilpiperidin-3-il)amino)-N,N-dimetil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida.

Într-un balon ce conține (R)-N,N-dimetil-4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida (40 mg, 0.14 mmol) în DMF (2 mL) s-a adăugat acid acrilic (0.01 mL, 0.12 mmol), EDCI (47 mg, 0.23 mmol) și DIEA (0.06 mL, 0.35 mmol). Reacția a fost agitată la t.a. pentru 2 ore și apoi turnat în apă/etil acetat. Straturile au fost separate și extractul organic

spălate cu apă, uscate (Na₂SO₄) și solventul a fost înlăturat, obținându-se crud (R)-4-((1-acriloilpiperidin-3-il)amino)-N,N-dimetil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida, care a fost purificat prin RP-HPLC, obținându-se produsul pur (48 mg, 63%). LC/MS (M+H)343.3.

Ex	LC/MS	Nume
142	343	4-[[[(3R)-1-acriloilpiperidin-3-il]amino]-N,N-dimetil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
143	359	4-[[[(3R)-1-acriloilpiperidin-3-il]amino]-N-(2-hidroxi)etil]-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
144	343	4-[[[(3R)-1-acriloilpiperidin-3-il]amino]-N-etil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
145	329	4-[[[(3R)-1-acriloilpiperidin-3-il]amino]-N-metil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
146	369	1-[(3R)-3-{[5-(pirolidin-1-ilcarbonil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
147	383	(2E)-1-[(3R)-3-{[5-(pirolidin-1-ilcarbonil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}piperidin-1-il]but-2-en-1-ona
148	373	4-[(3R)-1-[(2E)-but-2-en-1-il]piperidin-3-il]amino)-N-(2-hidroxi)etil]-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
149	387	4-[(3R)-1-[(2E)-but-2-en-1-il]piperidin-3-il]amino)-N-(2-metoxi)etil]-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
150	373	4-[[[(3R)-1-acriloilpiperidin-3-il]amino]-N-(2-metoxi)etil]-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

5 Exemplul 151: (2E)-1-[(3R)-3-{[5-(2-hidroxi)etil]-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}piperidin-1-il]but-2-en-1-ona.

Etapa 1. (R)-terț-Butil 3-((5-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)etil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat. Intr-un balon ce conține 5-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidină (1.0 g, 3.2 mmol) în dioxan/apă (10 mL/6 mL) s-a adăugat (R)-terț-butil 3-aminopiperidin-1-carboxilat și K₂CO₃ (1.33 g, 9.6 mmol). Amestecul a fost încălzit la 100 °C pentru 30 ore și apoi răcit la t.a. Reacția a fost turnată în etil acetat/soluție de sare de bucătărie și straturile s-au separat. Extractul organic a fost colectat, uscat (Na₂SO₄) și solventul a fost înlăturat, obținându-se un ulei, care după cromatografie (silica gel, MeOH/DCM, 0 la 10%) a oferit (R)-terț-butil 3-((5-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)etil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (914 mg, 60%). LC/MS (M+H) 476.5.

Etapa 2. (R)-2-(4-(Piperidin-3-ilamino)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-il)etanol. Intr-un balon ce conține (R)-terț-butil 3-((5-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)etil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (914 mg, 1.92 mmol) s-a adăugat dioxan (8 mL) urmat de 4M HCl/dioxan (3 mL). Amestecul de reacție a fost agitat pentru 4 ore. Eter s-a adăugat, și solidul filtrate, obținându-se (R)-2-(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-il)etanol (750 mg) ca sare HCl. LC/MS (M+H)262.3.

Etapa 3. (2E)-1-[(3R)-3-{[5-(2-Hidroxi)etil]-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}piperidin-1-il]but-2-en-1-ona. Intr-un balon ce conține (R)-2-(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-il)etanol (100 mg, 0.38 mmol) în DCM (3 mL) s-a adăugat acid trans-crotonic (27 mg, 0.30 mmol), EDCI (81.5 mg, 0.42 mmol), DIEA (0.67 mL, 3.83 mmol) și DMAP (2.30 mg, 0.02 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat pentru 3 ore, și apoi turnat în apă/DCM. Straturile au fost separate și extractul organic a fost uscat (Na₂SO₄) și solventul a fost înlăturat, obținându-se 114 mg de material crud, care a fost purificat prin cromatografie (silica gel, MeOH/DCM, 0 la 10%) și apoi RP-HPLC, obținându-se (2E)-1-[(3R)-3-{[5-(2-hidroxi)etil]-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}piperidin-1-il]but-2-en-1-ona (26 mg, 21%). LC/MS (M+H) 330.3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.33 - 1.86 (m, 5 H)2.77 (m, 2 H)2.86 - 3.20 (m, 2 H)3.54 - 3.79 (m, 3H) 3.84 - 4.21 (m, 2 H)5.05 - 5.46 (m, 1 H) 6.21 - 6.63 (m, 2 H)6.84 (s, 1 H) 6.96 - 7.31 (m, 1 H) 8.04 (s.l., 1 H) 11.25 (s.l., 1 H).

Exemplul 152: 1-[(3R)-3-{[5-(2-Hidroxi)etil]-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}piperidin-1-il]-2-metilprop-2-en-1-ona. Preparat așa cum este descris în Exemplul 151, cu excepția utilizării acidului metacrilic în etapa 3. LC/MS (M+H) 330.3.

Exemplul 153: 2-Metil-1-[(3R)-3-(3-metil-3,4-dihidro-1,5,6,8-tetraazaacenaftilen-5(1H)-il)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. (R)-terț-Butil 3-((5-bromo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat. La o soluție de 5-bromo-4-cloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidină (2.0 g, 5.5 mmol) în dioxan/apă (10 mL:5

- mL) s-a adăugat (R)-terț-butil 3-aminopiperidin-1-carboxilat (2.21 g, 11.0 mmol) și K₂CO₃ (1.52 g, 11.0 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 100 °C pentru 72 ore și apoi răcit la t.a. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (10 mL) și amestecul apos extras cu etil acetat (3x). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, soluție de sare de bucătărie și uscate (Na₂SO₄). Solventul a fost înlăturat, obținându-se un ulei, care după cromatografie (silica gel, EtOAc/Hep, 0 la 50%) a oferit (R)-terț-butil 3-((5-bromo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (600 mg, 41%). LC/MS (M+H) 528.3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ -0.26 - -0.01 (m, 9 H), 0.69 - 0.91 (m, 2 H), 1.29 (s, 9 H) 1.51 - 1.93 (m, 4 H) 3.12 - 3.31 (m, 1 H) 3.38 - 3.51 (m, 2 H), 3.53 (d, J=14.05 Hz, 3 H) 4.29 (s.l., 1 H) 5.36 - 5.54 (m, 2 H) 6.11 (d, J=7.61 Hz, 1 H), 6.87 - 7.03 (m, 1 H) 8.17 - 8.30 (m, 1 H).
- Etapa 2. (R)-terț-Butil 3-(alil(5-bromo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat. Intr-un balon ce conține (R)-terț-butil 3-((5-bromo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (100 mg, 0.19 mmol) în THF (4 mL) s-a adăugat NaH (8.4 mg, 0.21 mmol). După 15 min, iodură de alil (64 mg, 0.38 mmol) s-a adăugat și reacția a fost agitată la 40 °C pentru 2 ore. Amestecul a fost turnat în apă/EtOAc și straturile au fost separate. Stratul organic a fost colectat, uscat (Na₂SO₄) și solventul a fost înlăturat, obținându-se (R)-terț-butil 3-(alil(5-bromo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat. LC/MS (M+H) 568.3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ -0.22 - -0.01 (m, 9 H) 0.72 - 0.96 (m, 3 H) 1.15 - 1.46 (m, 11 H) 2.65 (t, J=11.81 Hz, 1 H) 2.92 - 3.07 (m, 1 H) 3.30 - 3.60 (m, 2 H) 3.93 - 4.35 (m, 6 H) 5.04 (d, J=10.15 Hz, 1 H) 5.21 (d, J=17.18 Hz, 1 H) 5.44 - 5.59 (m, 2 H) 5.79 - 5.99 (m, 1 H) 7.13 - 7.23 (m, 1 H) 8.36 (s, 1 H).
- Etapa 3. (R)-terț-Butil 3-(3-dimetilen-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3,4-dihidro-1,5,6,8-tetraazaacenaftilen-5(1H)-il)piperidin-1-carboxilat. Intr-un balon ce conține (R)-terț-butil 3-(alil(5-bromo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (400 mg, 0.71 mmol) s-a adăugat DMF (5 mL), KOAc (173 mg, 1.76 mmol) și Pd(PPh₃)₄ (83.7 mg, 0.07 mmol). Balonul a fost încălzit la 85 °C pentru 5 ore și apoi răcit la t.a. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (10 mL) și amestecul apos extras cu etil acetat. Extractele organice au fost combinate, spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate (Na₂SO₄) și solventul a fost înlăturat, obținându-se produsul crud, care după cromatografie (silica gel, EtOAc/Hep, 0 la 25%) a oferit două fracții importante, F1: (R)-terț-butil 3-(3-dimetilen-3,4-dihidro-1,5,6,8-tetraazaacenaftilen-5(1H)-il)piperidin-1-carboxilat și F2: (R)-terț-butil 3-(3-metil-1,5,6,8-tetraazaacenaftilen-5(1H)-il)piperidin-1-carboxilat. F1: LC/MS (M+H) 486.3. F2: LC/MS (M+H) 486.3.
- Etapa 4. (3R)-terț-Butil 3-(3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3,4-dihidro-1,5,6,8-tetraazaacenaftilen-5(1H)-il)piperidin-1-carboxilat. Intr-o sticlă Parr ce conține (R)-terț-butil 3-(3-dimetilen-3,4-dihidro-1,5,6,8-tetraazaacenaftilen-5(1H)-il)piperidin-1-carboxilat (420 mg, 0.86 mmol) s-a adăugat etanol (10 mL) și 10% Pd/C (104.8 mg). Reacția a fost agitată la t.a. la 40 psi H₂ pentru 3 ore și apoi filtrată printr-un filtru de Celite®. Filtrul a fost spălat cu metanol și solventul a fost înlăturat, obținându-se (3R)-terț-butil 3-(3-metil-3,4-dihidro-1,5,6,8-tetraazaacenaftilen-5(1H)-il)piperidin-1-carboxilat (422 mg, 100%), care a fost folosit fără purificare ulterioară. LC/MS (M+H) 488.5.
- Etapa 5. 3-Metil-5-((R)-piperidin-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-1,5,6,8-tetraazaacenaftilen. Intr-un balon ce conține (3R)-terț-butil 3-(3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3,4-dihidro-1,5,6,8-tetraazaacenaftilen-5(1H)-il)piperidin-1-carboxilat (422 mg, 0.86 mmol) s-a adăugat DCM (10 mL) și TFA (5 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la t.a. pentru 3 ore și apoi concentrat în vacuum. Reziduul a fost dizolvat în metanol și apoi NH₄OH (10 mL) s-a adăugat. Amestecul a fost agitat pentru 3 ore la t.a. și solventul înlăturat în vacuum și reziduul purificat prin cromatografie (silica gel, MeOH/DCM, 0 la 10%), obținându-se 3-metil-5-((R)-piperidin-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-1,5,6,8-tetraazaacenaftilen (300 mg, 135% contaminantul sării). LC/MS (M+H) 258.3.
- Etapa 6. 2-Metil-1-((3R)-3-(3-metil-3,4-dihidro-1,5,6,8-tetraazaacenaftilen-5(1H)-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Intr-un balon ce conține 3-metil-5-((R)-piperidin-3-il)-1,3,4,5-tetrahidro-1,5,6,8-tetraazaacenaftilen (75 mg, 0.29 mmol) s-a adăugat THF (5 mL) și TEA (0.1 mL, 0.58 mmol). Amestecul a fost răcit la 0 °C și apoi clorură de metacrilol (30.4 mg, 0.29 mmol) s-a adăugat. După agitare la t.a. pentru 5 ore, reacția a fost diluată cu etil acetat/apă. Straturile au fost separate și stratul organic colectat, uscat (Na₂SO₄) și solventul a fost înlăturat, obținându-se materialul crud, care după cromatografie (silica gel, MeOH/DCM, 0 la 15%) a oferit 2-metil-1-((3R)-3-(3-metil-3,4-dihidro-1,5,6,8-tetraazaacenaftilen-5(1H)-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (5.0 mg, 5%). LC/MS (M+H)= 326.4. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.11 - 1.34 (m, 3 H) 1.54 -

2.11 (m, 8 H) 2.82 - 3.28 (m, 3 H) 3.41 - 3.65 (m, 1 H) 3.88 - 4.25 (m, 1 H) 4.54 (s.l., 2 H) 4.94 - 5.19 (m, 2 H) 6.66 (s, 1 H) 8.33 (s.l., 1 H) 9.47 (s.l., 1 H).

Exemplul 154: (2E)-1-[(3R)-3-(3-metil-3,4-dihidro-1,5,6,8-tetraazaacenaftilen-5(1H)-il)piperidin-1-il]but-2-en-1-ona. Preparată așa cum este descris în Exemplul 153, cu excepția utilizării pentru Etapa 6 în care clorura de trans-crotonil a fost folosită în loc de clorură de metacrilolil. LC/MS (M+H) 326.4.

Exemplul 155: 1-[(3R)-3-(3-Metil-3,4-dihidro-1,5,6,8-tetraazaacenaftilen-5(1H)-il)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. Preparat așa cum este descris în Exemplul 153, cu excepția utilizării pentru Etapa 6 în care clorură de acrilolil a fost folosită în loc de clorura de metacrilolil. LC/MS (M+H) 312.2.

Exemplul 156: 4-[(3R)-1-Acrlolilpiperidin-3-il]amino}-1H-pirolol[2,3-b]piridin-5-carbonitril.

Etapa 1. (R)-4-((1-Benzilpiperidin-3-il)amino)-1H-pirolol[2,3-b]piridin-5-carbonitril. Într-un tub cu microunde s-a adăugat 4-cloro-1H-pirolol[2,3-b]piridin-5-carbonitril (172 mg, 0.97 mmol), (R)-1-benzilpiperidin-3-amina (553 mg, 2.91 mmol) și NMP (0.5 mL). Amestecul a fost încălzit la 130 °C pentru 2 ore și apoi răcit la t.a. Amestecul a fost diluat cu apă/etil acetat și straturile au fost separate. Extractul organic a fost spălat cu apă, uscat (Na_2SO_4) și solventul a fost înlăturat, obținându-se produsul crud, care după cromatografie (silica gel, EtOAc/Hep, 0 la 100%) a oferit (R)-4-((1-benzilpiperidin-3-il)amino)-1H-pirolol[2,3-b]piridin-5-carbonitril (249 mg, 77%).
LC/MS (M+H) 332.3. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.39 - 1.80 (m, 5 H) 2.38 (s.l., 2H) 2.56 - 2.73 (m, 1 H) 3.50 (s, 2 H) 4.23 (s.l., 1 H) 6.44 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 6.55 (dd, $J=3.71, 1.95$ Hz, 1 H) 7.10 - 7.40 (m, 6 H) 8.04 (s, 1 H) 11.77 (s.l., 1 H).

Etapa 2. (R)-4-(Piperidin-3-ilamino)-1H-pirolol[2,3-b]piridin-5-carbonitril. Într-un balon ce conține (R)-4-((1-benzilpiperidin-3-il)amino)-1H-pirolol[2,3-b]piridin-5-carbonitril (155 mg, 0.47 mmol) s-a adăugat etanol (3 mL), format de amoniu (296 mg, 4.68 mmol) și $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (32.3 mg, 0.02 mmol). Amestecul a fost încălzit la 100 °C pentru 2 ore și apoi răcit la t.a. Amestecul a fost filtrat prin Celite® și solventul a fost înlăturat, obținându-se produsul crud, care după cromatografie (silica gel, MeOH/DCM 0 la 40%) a oferit (R)-4-(piperidin-3-ilamino)-1H-pirolol[2,3-b]piridin-5-carbonitril (71 mg, 63%). LC/MS (M+H) 242.3.

Etapa 3. 4-[(3R)-1-Acrlolilpiperidin-3-il]amino}-1H-pirolol[2,3-b]piridin-5-carbonitril. Într-un balon ce conține (R)-4-(piperidin-3-ilamino)-1H-pirolol[2,3-b]piridin-5-carbonitril (25 mg, 0.1 mmol) s-a adăugat THF (1 mL) și TEA (30 μL , 0.2 mmol). Amestecul a fost răcit la 0 °C și apoi clorură de acrilolil (7.5 μL , 0.10 mmol) s-a adăugat și reacția a fost agitată pentru 1 oră. Amestecul a fost diluat cu apă/etil acetat și straturile au fost separate. Extractul organic a fost spălat cu apă, soluție de sare de bucătărie și uscat (Na_2SO_4). Solventul a fost înlăturat în vacuum, obținându-se produsul crud, care după cromatografie (silica gel, MeOH/DCM, 0 la 15%) a oferit 4-[(3R)-1-acrlolilpiperidin-3-il]amino}-1H-pirolol[2,3-b]piridin-5-carbonitril (17 mg, 55%).
LC/MS (M+H) 296.2. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.47 (s.l., 1 H) 1.61-1.79 (m, 2 H) 1.92 - 2.14 (m, 1 H) 2.64 - 3.21 (m, 2 H) 3.76-4.26 (m, 2 H) 4.43 (d, $J=11.13$ Hz, 1 H) 5.45-5.70 (m, 1 H) 5.92 - 6.19 (m, 1 H) 6.44 - 6.89 (m, 3 H) 7.23 (s.l., 1 H) 7.90 - 8.10 (m, 1 H) 11.81 (s.l., 1 H).

Exemplul 157: 3-[4-((3R)-1-[(2E)-4-(Dimetilamino)but-2-enolil]piperidin-3-il)amino]-7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-5-il]propannitril.

Etapa 1. (R)-terț-Butil 3-((5-(2-cianoetil)-7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat.

Într-un balon ce conține (R)-terț-butil 3-((5-(2-hidroxietil)-7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (400 mg, 1.11 mmol) în DCM (6.0 mL) la 0 °C s-a adăugat $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (0.10 mL, 1.33 mmol) și DIPEA (0.6 mL, 3.32 mmol). Amestecul a fost agitat la 0 °C pentru 30 min și apoi turnat în apă/DCM. Straturile au fost separate și extractele organice au fost colectate și uscate (Na_2SO_4). Solventul a fost înlăturat, obținându-se (R)-terț-butil 3-((5-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)-7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (540 mg) crud, care a fost folosit în etapa următoare fără purificare. La produsul crud (R)-terț-butil 3-((5-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)-7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (540 mg, 1.23 mmol) s-a adăugat DMF (5 mL) și NaCN (303 mg, 6.1 mmol). Reacția a fost agitată la 50 °C pentru 30 minute și apoi turnată în apă/etil acetat. Straturile au fost separate și extractul organic colectat și uscat (Na_2SO_4). Solventul a fost înlăturat, obținându-se produsul crud, care după cromatografie (silica gel, MeOH/DCM 0 la 5%) a oferit (R)-terț-butil 3-((5-(2-cianoetil)-7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (302 mg, 66%). LC/MS (M+H) 371.4.

Etapa 2. (R)-3-(4-(Piperidin-3-ilamino)-7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-5-il)propannitril. Într-un balon ce conține (R)-terț-butil 3-((5-(2-cianoetil)-7H-pirolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-

1-carboxilat (302 mg, 0.82 mmol) s-a adăugat DCM (2 mL) și TFA (0.32 mL). Amestecul a fost agitat la t.a. pentru 4 ore și solventul a fost înlăturat, obținându-se crud (R)-3-(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-il)propan-nitril, care a fost folosit fără purificare ulterioară. LC/MS (M+H) 271.3.

5 Etapa 3. 3-[4-((3R)-1-[(2E)-4-(Dimetilamino)but-2-enoil]piperidin-3-il}amino)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-il]propannitril. Intr-un balon ce conține (R)-3-(4-(piperidin-3-ilamino)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-il)propannitril (100 mg, 0.37 mmol) s-a adăugat DCM (2 mL), EDCI (78 mg, 0.41 mmol), acid (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoic (61 mg, 0.37 mmol), DIPEA (0.6 mL, 3.7 mmol) și DMAP (2.2 mg, 0.018 mmol). Amestecul a fost agitat peste noapte la t.a. Reacția a
10 fost diluată cu NaHCO₃ saturat și DCM. Straturile au fost separate și extractul organic a fost colectat și uscat (Na₂SO₄). Solventul a fost înlăturat, obținându-se 3-[4-((3R)-1-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]piperidin-3-il}amino)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-il]propannitril crud, care a fost purificat prin RP-HPLC, obținându-se material pur (32.8 mg). LC/MS (M+H) 382.1.

15 **Exemplul 158:** 3-[4-((3R)-1-[(2E)-4-Hidroxi-but-2-enoil]piperidin-3-il}amino)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-il]propannitril. Preparat așa cum este descris în Exemplul 157, cu excepția utilizării în Etapa 3 a acidului (E)-4-hidroxi-but-2-enoic. LC/MS (M+H) 355.3.

20 **Exemplul 159:** (2E)-1-[(3R)-3-[[5-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino]piperidin-1-il]but-2-en-1-ona. Preparat așa cum este descris în Exemplul 53, cu excepția utilizării clorurii de (E)-but-2-enoil în loc de clorură de acrilolil în etapa finală.

Exemplul 160: rac-(2E)-1-[(3S,4R)-4-Hidroxi-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]but-2-en-1-ona. Preparat așa cum este descris în Exemplul 64, cu excepția utilizării în ultima etapă a clorurii de (E)-but-2-enoil în loc de clorură de acrilolil. LC/MS (M+H) 302.1.

25 **Exemplul 161:** 1-[(2R,5R)-2-(Hidroximetil)-5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona. Pentru prepararea, vezi Exemplul 7.

Exemplul 162: 1-[(3R,5S)-3-[(5-Cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-5-hidroxipiperidin-1-il]prop-2-en-1-ona.

30 Etapa 1. (3S,5R)-terț-Butil 3-((terț-butildimetilsilil)oxi)-5-((5-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat. Un amestec de (3R,5S)-terț-butil 3-amino-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilat (200 mg, 0.61 mmol), 4,5-dicloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin (136 mg, 0.73 mmol) și DIPEA (156 mg, 1.21 mmol) în n-BuOH (5 mL) a fost încălzit la 80°C pentru 20 ore. CL-SM a arătat aproximativ 60% 4,5-dicloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin a rămas. 200 mg de (3R,5S)-terț-butil 3-amino-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-carboxilat s-a adăugat, și amestecul de reacție a fost încălzit la 90 °C pentru 20 ore. Amestecul de reacție a fost evaporat până la uscat, obținându-se materialul crud, care după cromatografie (silica gel, DCM/MeOH, 100:0~90:10) a oferit (3S,5R)-terț-butil 3-((terț-butildimetilsilil)oxi)-5-((5-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (290 mg, 83%) ca un solid galben. LC/MS (M+H) 482.1.

40 Etapa 2. N-((3R,5S)-5-((terț-Butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-5-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina. La o soluție de (3S,5R)-terț-butil 3-((terț-butildimetilsilil)oxi)-5-((5-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilat (290 mg, 0.60 mmol) în CH₂Cl₂ (10 mL) agitată la 0°C s-a adăugat TFA (3 mL). După, amestecul format a fost agitat la temperatura camerei pentru 2 ore, CSS (DCM/MeOH, 10:1) a arătat că materialul inițial s-a consumat complet.
45 Amestecul de reacție a fost evaporat până la uscat și apoi purificat prin cromatografie (silica gel, EtOAc/MeOH, 100:0~80:20), obținându-se N-((3R,5S)-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-5-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina (120 mg, 52.4%) ca un solid galben.

50 Etapa 3. 1-((3S,5R)-3-((terț-Butildimetilsilil)oxi)-5-((5-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. La o soluție de N-((3R,5S)-5-((terț-butildimetilsilil)oxi)piperidin-3-il)-5-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0.26 mmol) și DIPEA (68 mg, 0.52 mmol) în THF-H₂O (5 mL, v/v = 1: 1) agitate la 0 °C s-a adăugat clorură de acrilolil (28.5 mg, 0.31 mmol). După adăugare, amestecul format a fost agitat la temperatura camerei pentru 20 min. CSS (DCM/MeOH, 10:1) a arătat că materialul inițial s-a consumat complet. Amestecul de reacție a fost evaporat până la uscat și materialul crud a fost
55 folosit în etapa următoare fără purificare.

Etapa 4. 1-((3R,5S)-3-((5-Cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. Intr-un balon ce conține 1-((3S,5R)-3-((terț-butildimetilsilil)oxi)-5-((5-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona crudă dizolvată în THF (5 mL) la 0 °C s-a adăugat TBAF (0.3 mL, 1 M în THF). După adăugare, amestecul format a fost agitat

la temperatura camerei pentru 18 ore. CL-SM a arătat că materialul inițial s-a consumat complet. Amestecul de reacție a fost evaporat până la uscat și materialul crud a fost purificat prin RP-HPLC (modificator de bază), obținându-se 1-((3R,5S)-3-((5-cloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (31 mg.) ca un solid alb. ¹H NMR a arătat urme de TBAF, deci purificare ulterioară prin RP-HPLC (modificator TFA) a oferit 1-((3R,5S)-3-((5-cloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-5-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (13 mg, 16.7) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.82 (s.l., 1H), 8.20 (s.l., 1H), 8.13 (d, J=12.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=7.9, 18.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J=13.3 Hz, 1H), 6.79 (dd, J=10.7, 16.7 Hz, 1H), 6.35 (dd, J=10.4, 16.7 Hz, 1H), 6.01 - 5.83 (m, 1H), 5.61 (d, J=12.5 Hz, 1H), 5.51 - 5.29 (m, 1H), 4.45 (s.l., 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 4.04 - 3.74 (m, 3H), 3.51 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.11 (d, J=11.8 Hz, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.83 (d, J=13.1 Hz, 1H).

Exemplul 163: 4-((3R,6S)-1-Aciloil-6-metilpiperidin-3-il)amino-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitril. Preparat așa cum este descris în Exemplul 18, cu excepția utilizării 4-cloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carbo-nitrilului în Etapa 1. LC/MS (M+H) 311.4. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.04-1.27 (m, 3 H) 1.59-2.08 (m, 5 H) 2.76 (s.l., 1 H) 4.04-4.24 (m, 1 H) 4.44-4.82 (m, 2 H) 5.45 (d, J=7.02 Hz, 1 H) 5.56-5.70 (m, 1 H) 6.24 (dd, J=16.78, 1.95 Hz, 1 H) 6.60 (dd, J=16.59, 10.73 Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 8.36 (s, 1 H).

Exemplul 164: 4-((3R,6S)-1-Aciloil-6-metilpiperidin-3-il)amino-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida. Preparat așa cum este descris în Exemplul 18, cu excepția utilizării 4-cloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilului în Etapa 1. Amida este un produs secundar al înlăturării Z-izomerului cu HBr/AcOH. LC/MS (M+H) 328.4. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1.02 - 1.29 (m, 3 H) 1.54 - 2.06 (m, 5 H) 2.51 - 2.73 (m, 1 H) 2.91 (s.l., 1 H) 3.96 (s.l., 2 H) 5.66 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 5.96 - 6.20 (m, 1 H) 6.72 (dd, J=16.78, 10.54 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 9.65 (d, J=7.02 Hz, 1 H).

Exemplul 165: 4-((3R,6S)-1-Aciloil-6-metilpiperidin-3-il)amino-1H-pirololo[2,3-b]piridin-3-carbonitril. Preparat așa cum este descris în Exemplul 2, cu excepția utilizării (2S,5R)-terț-butil 5-amino-2-metilpiperidin-1-carboxilatului în loc de (R)-terț-butil 3-aminopiperidin-1-carboxilat. LC/MS (M+H) 310.3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.15 - 1.36 (m, 3 H) 1.60 - 1.86 (m, 3 H) 1.98 - 2.12 (m, 1 H) 2.54 - 2.78 (m, 1 H) 3.42 - 3.52 (m, 2 H) 5.12-5.29 (m, 1 H) 5.59-5.63 (m, 1 H) 5.64 - 5.73 (m, 1 H) 6.19 - 6.31 (m, 1 H) 6.44 (s.l. 1 H) 6.45 - 6.62 (m, 1 H) 7.24 (s.l., 1 H) 7.52 - 7.69 (m, 1 H) 7.96 - 8.10 (m, 1 H).

Exemplul 166: 1-[1-Metil-7-(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]prop-2-en-1-ona.

Etapa 1. 3-Bromo-N-metil-5-nitropiridin-4-amina. La o soluție de 3-bromo-4-cloro-5-nitropiridină (10 g, 42 mmol) în THF (100 mL) s-a adăugat lent 30% MeNH₂/H₂O (20 mL, 210 mmol) la temperatura camerei. După aditie, amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei pentru 3 ore. CSS (Eter de petrol/EtOAc, 4:1) a arătat că materialul inițial s-a consumat complet. Amestecul de reacție a fost împărțit între EtOAc (300 mL) și apă (200 mL) și stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄ și concentrat până la uscat, obținându-se 3-bromo-N-metil-5-nitropiridin-4-amina (8 g, 80%) ca un solid galben, care a fost folosită direct în etapa următoare fără purificare ulterioară. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.22 (d, J=5.52 Hz, 3 H) 7.15 (s.l., 1 H) 8.47 (s, 1 H) 8.90 (s, 1 H).

Etapa 2. 5-Bromo-N4-metilpiridine-3,4-diamina. La o soluție de 3-bromo-N-metil-5-nitropiridin-4-amina crudă (8 g, 34.56 mmol) în AcOH (200ml) s-a adăugat Fe (11.6 g, 207.34 mmol) la temperatura camerei. Amestecul format a fost încălzit la 80 °C pentru 3 ore. CSS (EtOAc) a arătat că materialul inițial s-a consumat complet. Amestecul de reacție a fost filtrat și filtratul a fost concentrat până la uscat și apoi purificat prin cromatografie (silica gel, MeOH/DCM, 0% la 10%), obținându-se 8 g de 5-bromo-N4-metil-piridin-3,4-diamina (randament 100%).

Etapa 3. 7-Bromo-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridină. La soluția agitată de 5-bromo-N4-metilpiridin-3,4-diamină (8 g, 40 mmol) în trimetil orto-formiat (200 mL) s-a adăugat TsOH·H₂O (344 mg, 1.8 mmol). Reacția a fost apoi agitată la 80 °C pentru 4 ore. CSS (EtOAc) a arătat că materialul inițial s-a consumat complet. Amestecul de reacție a fost concentrat până la uscat și apoi purificat prin cromatografie silica gel, MeOH/EtOAc, 0% la 10%), obținându-se 6.5 g de 7-bromo-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina (randament 77%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.09 (s, 3 H) 8.43 (d, J=6.27 Hz, 2 H) 8.92 (s, 1 H).

Etapa 4. N-(Difenildimetilen)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina. La soluția agitată de 7-bromo-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridină (5.5 g, 26.2 mmol) și NHCPh₂ (7.07 g, 39.3 mmol) în toluen anhidru (200 mL) s-a adăugat BINAP (1.7 g, 2.62 mmol) și Cs₂CO₃ (34 g, 104.8 mmol).

După aditie, reacția a fost degazată la presiune redusă și barbotată cu N₂ cateva ori. Apoi Pd(OAc)₂ (588 mg, 2.62 mmol) s-a adăugat în amestecul de reacție sub N₂. Suspensia a fost degazată la presiune redusă și barbotată cu N₂ cateva ori. Amestecul de reacție a fost agitat la 130 °C pentru 12 ore. CLSM a arătat că materialul inițial s-a consumat complet. Amestecul de reacție a fost filtrat și filtratul a fost concentrat până la uscat și apoi purificat prin cromatografie (silica gel, MeOH/EtOAc, 0% la 10%), obținându-se N-(difenildimetilen)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina (6.2 g, 76%) ca un solid galben. LC/MS (M+H) 312.9.

Etapa 5. 1-Metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina. La soluția agitată de N-(difenildimetilen)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amină (6.2 g, 20 mmol) în MeOH (150 mL) s-a adăugat NaOAc (4.24 g, 52 mmol) și NH₂OH·HCl (2.78 g, 40 mmol). Apoi amestecul a fost agitat la 80 °C pentru 12 ore, CSS (DCM/ MeOH, 10:1) a arătat că materialul inițial s-a consumat complet. Amestecul de reacție a fost filtrat și filtratul a fost concentrat până la uscat și apoi purificat prin cromatografie (silica gel, MeOH/DCM, 0% la 30%), obținându-se 1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina (5 g, 100% incluzând careva sare anorganică) ca un solid alb.

Etapa 6. N-(1-Metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)acetamidă. O soluție de 1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amină (3.3 g, 22.3 mmol) în anhidridă acetică (20 mL) a fost agitat la 60 °C pentru 4 ore. CSS (DCM/ MeOH, 10:1) a arătat că materialul inițial s-a consumat complet. Amestecul de reacție a fost diluat cu carbonat de sodiu saturat (20 mL). Soluția a fost concentrată până la uscat și produsul crud a fost purificat prin cromatografie (silica gel, MeOH/DCM, 0% la 30%), obținându-se N-(1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)acetamida (2 g, 47% pentru 2 etape) ca un ulei galben.

Etapa 7. 7-Acetamido-5-benzil-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5-ium. La soluția agitată de N-(1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)acetamidă (2 g, 10.5 mmol) în toluen (20 mL) s-a adăugat BnBr (1.8 g, 10.5 mmol). După ce amestecul a fost agitat la 110 °C pentru 12 ore, CSS (DCM/ MeOH, 10:1) a arătat că materialul inițial s-a consumat complet. Amestecul de reacție a fost filtrat, obținându-se 7-acetamido-5-benzil-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5-ium (2.6 g, 88%) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.91 - 4.18 (m, 3 H) 5.84 (s, 2 H) 7.32 - 7.65 (m, 5 H) 8.69 - 9.01 (m, 2 H) 9.77 (s, 1 H).

Etapa 8. N-(5-Benzil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)acetamida. La soluția agitată de 7-acetamido-5-benzil-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5-ium (500 mg, 1.8 mmol) în MeOH (10 mL) s-a adăugat NaBH₄ (140 mg, 3.6 mmol) în porții la -10 °C. După care amestecul a fost agitat la aceeași temperatură pentru 30 minute. CSS (DCM/ MeOH, 10:1) a arătat că materialul inițial s-a consumat complet. Amestecul de reacție a fost concentrat până la uscat și produsul crud a fost purificat prin cromatografie (silica gel, MeOH/DCM, 0% la 10%), obținându-se N-(5-benzil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)acetamida (180 mg, 36%) ca un ulei galben.

Etapa 9. 5-Benzil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina. O soluție de N-(5-benzil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)acetamidă (100 mg, 0.36 mmol) în 6M soluție de HCl (5 mL) a fost agitată la 70 °C pentru 12 ore. CSS (DCM/ MeOH, 10:1) a arătat că materialul inițial s-a consumat complet. Amestecul de reacție a fost azeotropat cu EtOH trei ori, obținându-se compusul 5-benzil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina (100 mg, 95%) ca un solid galben. ¹H RMN (400 MHz, CHCl₃) δ 1.86 (s.l., 2 H) 2.62 - 2.76 (m, 1 H) 3.23 - 3.33 (m, 1 H) 3.62 - 3.73 (m, 2 H) 3.67 - 3.72 (m, 1 H) 3.83 (s, 1 H) 3.74 - 3.81 (m, 1 H) 3.84 - 3.93 (m, 1 H) 7.17 - 7.55 (m, 5 H).

Etapa 10. 5-Benzil-N-(2-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina. Un amestec de 5-benzil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amină (300 mg, 1.08 mmol), DIPEA (697 mg, 5.4 mmol) și 2,4-dicloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidină (244 mg, 1.3 mmol) în n-BuOH (10 mL) a fost încălzit la 135 °C peste noapte. CL-SM a arătat că reacția a fost completă. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și evaporat până la uscat. Reziduul a fost diluat cu EtOAc (30 mL) și spălat cu apă (20 mL). Stratul apos a fost extras cu EtOAc (30 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă și soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄ și concentrate, obținându-se produsul crud, care a fost purificat prin cromatografie (silica gel, EtOAc/eter de petrol, 10% la 80%), obținându-se 5-benzil-N-(2-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina (250 mg, 60 %) ca un solid galben. LC/MS (M+H) 393.9.

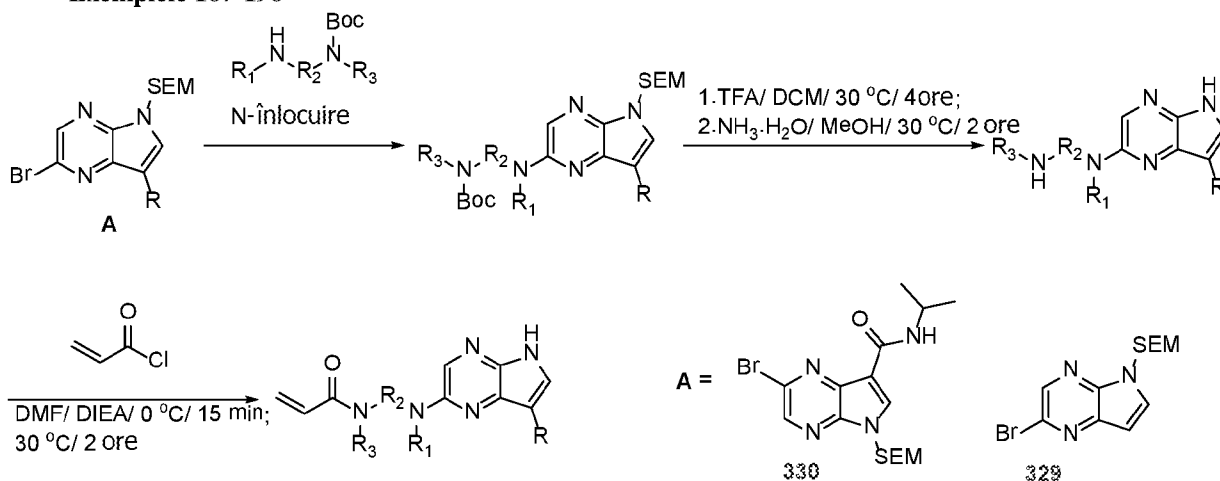
Etapa 11. 1-Metil-N-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina. Într-o sticlă de hidrogenare Parr, 10% de Pd/C uscat (10 mg) s-a adăugat în atmosferă de Ar. Apoi o soluție de 5-benzil-N-(2-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina (100 mg, 0.25 mmol) în MeOH (10 mL) s-a

adăugat și amestecul format a fost hidrogenat sub 50 psi de H₂ la 30 °C pentru 72 ore. Soluția reactantă a fost filtrată printr-un filtru de Celite® și rămasă a fost spălată cu MeOH pentru trei ori. Filtratul combinat a fost concentrat, obținându-se 1-metil-N-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina (60 mg, 89.5%) ca un ulei galben, care a fost

folosită pentru etapa următoare direct fără prelucrare suplimentară.

Etapa 12. 1-(7-((7H-Pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona. La soluția agitată de 1-metil-N-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amină (60 mg, 0.22 mmol) în THF (2 mL) și apă (2 mL) la 0 °C s-a adăugat DIPEA (86 mg, 0.67 mmol) și clorură de acrilil (24 mg, 0.27 mmol). După care amestecul format a fost agitat la 0 °C pentru 2 ore, CLSM a arătat că materialul inițial s-a consumat complet. Amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O (20 mL) și extras cu EtOAc (30 mL x 2). Extractele organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄ și concentrate, obținându-se produsul crud, care a fost în continuare purificat prin HPLC, obținându-se 1-(7-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (1.5 mg, 2.5 %) ca un solid alb. LC/MS (M+H) 324.2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.02 - 2.14 (m, 1 H) 2.26 - 2.38 (m, 1 H) 2.61 - 2.73 (m, 1 H) 3.44 - 3.52 (m, 3 H) 3.59 (dd, J=14.43, 2.64 Hz, 1 H) 3.91 - 4.21 (m, 2 H) 4.36 - 4.52 (m, 1 H) 5.04 - 5.63 (m, 1 H) 5.88 - 6.39 (m, 1 H) 6.52 - 6.64 (m, 1 H) 6.99 - 7.10 (m, 1 H) 7.59 - 7.85 (m, 1 H) 8.17 - 8.27 (m, 1 H) 11.56 (s.l., 1 H).

Exemplele 167-196



Șabloanele de pornire A (2-bromo-N-izopropil-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida și 2-bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin au fost preparate precum este descris în WO2010/063634 și *Journal de Medicinal Chemistry*, 56(4), 1677-1692 (2013).

Exemplele 165-196 au fost preparate în corespundere cu procedura sintetică mai jos.

Etapa 1: (a) Precursor **330** (CONHiPr). O soluție de 2-bromo-N-izopropil-5-((2-(trimetilsilil)et-oxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida (**330**) de 0.1 M a fost pregătită în toluen. Aminele partener (150 μmol, 2.0 echiv.) au fost trecute în vasele de reacție de 8 mL. Cs₂CO₃ (48.9 mg, 150 μmol, 2.0 echiv.) s-a adăugat în fiecare vas. 750 μl (75 μmol, 1.0 echiv.) de soluție de 2-bromo-N-izopropil-5-((2-(trimetilsilil)et-oxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamidă s-a adăugat în fiecare vas, urmat de Pd₂(dba)₃ (6.9 mg, 7.5 μmol, 0.1 echiv.) și apoi dppf (2.5 mg, 10 μmol, 0.13 echiv.) în atmosferă de N₂. Fiiolele au fost plfonate și agitate la 100 °C pentru 16 ore. După, reacțiile au fost considerate complete de CL-SM, solventii au fost

evaporați la presiune redusă. Produsul crud a fost spălat cu H₂O (1 mL) și extras cu EtOAc (1 mL x 3). Stratul organic a fost colectat și concentrat pentru a obține intermediarii etapei 1.

(b) Precursor **329** (H). O soluție de 2-bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin (**329**) de 0.1 M a fost preparată în dioxan. Aminele partener (150 μmol, 2.0 echiv.) au fost trecute în vasele de reacție de 8 mL. t-BuONa (14.4 mg, 150 μmol, 2.0 echiv.) s-a adăugat în fiecare vas, urmat de 750 μl (75 μmol, 1.0 echiv.) de soluția de 2-bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazină, Pd₂(dba)₃ (6.9 mg, 7.5 μmol, 0.1 echiv.) și Rufos (4.2 mg, 9 μmol, 0.12 echiv.) în atmosferă de N₂. Fiiolele au fost plfonate și agitate la 110 °C pentru 16 ore. După, reacțiile au fost considerate complete conform CL-SM, solventii au fost evaporați la presiune redusă. Produsul crud a fost spălat cu H₂O (1 mL) și extras cu EtOAc (1 mL x 3). Stratul organic a fost colectat și concentrat pentru a obține intermediarii etapei 1.

Etapa 2: Deprotecția (De-Boc & De-SEM). Un mL de TFA/ DCM (v/v= 1/ 7) s-a adăugat în fiolele ce conțin intermediarii etapei 1. Fiolele au fost plfonate și agitate la 30 °C pentru 4 ore. Solvenții au fost evaporati la presiune redusă. Una și două zecimi mL de NH₃·H₂O/ MeOH (v/v= 1/ 3) s-au adăugat în fiecare vas. Fiolele au fost plfonate și agitate la 30 °C pentru 2 ore. După,

5 reacțiile au fost considerate complete conform CL-SM, solvenții au fost evaporati la presiune redusă pentru a obține intermediarul etapei 2.

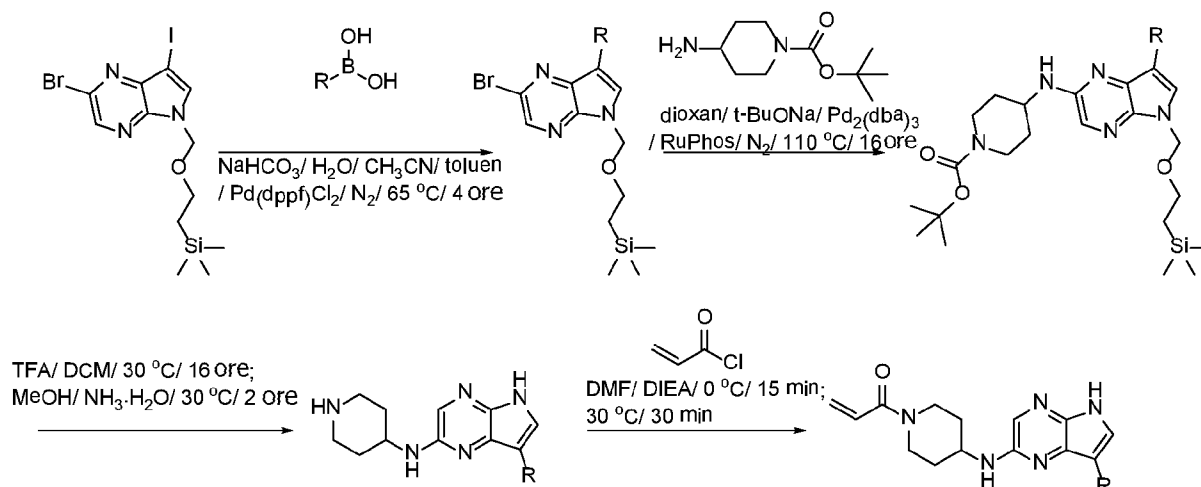
Etapa 3: Acilarea. Cinci sute μl de DMF anhidru au fost trecute în fiolele ce conțin intermediarul etapei 2. DIEA (29 mg, 225 μmol, 3.0 echiv.) s-a adăugat în fiecare vas, urmat de clorură de acrilolil (8.1 mg, 90 μmol, 1.2 echiv.) la temperaturi sub 0 °C. Fiolele au fost ținute la 0

10 °C pentru 15 minute, și apoi agitate la 30 °C pentru 2 ore. După, reacțiile au fost considerate complete de CL-SM, solvenții au fost evaporati la presiune redusă, și reziduul a fost purificat prin HPLC prep., obținându-se produsul final.

Exemplul	MM	MM (obs)	Nume
167	257.3	258	N-[1-(5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il)pirolidin-3-il]prop-2-enamida
168	356.43	257	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
169	370.46	371	2-{4-[acriloil(metil)amino]piperidin-1-il}-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
170	368.44	369	2-[(3aR,6aR)-1-acriloilhexahidropirol[3,4-b]pirol-5(1H)-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
171	342.4	343	2-[(3S)-1-acriloilpirolidin-3-il]amino}-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
172	257.3	258	1-[4-(5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
173	328.38	329	2-[3-(acriloilamino)azetidin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
174	342.4	343	2-(4-acriloilpiperazin-1-il)-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
175	269.31	270	1-[6-(5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il)-2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-il]prop-2-en-1-ona
176	271.32	272	1-[4-(5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-ilamino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
177	356.43	357	2-([(2S)-1-acriloilpirolidin-2-il]metil}amino)-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
178	368.44	369	2-(5-acriloilhexahidropirol[3,4-b]pirol-1(2H)-il)-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
179	358.4	359	2-[(1-acriloil-4-hidropirolidin-3-il)amino]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
180	356.43	357	2-([(2R)-1-acriloilpirolidin-2-il]metil}amino)-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
181	342.4	343	2-[(3R)-3-(acriloilamino)pirolidin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
182	370.46	371	2-{cis-4-(acriloilamino)ciclohexil}amino}-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
183	368.44	369	2-{(1R,5S)-1-[(acriloilamino)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
184	342.4	343	2-{cis-3-(acriloilamino)ciclobutil}amino}-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
185	356.43	357	2-(4-acriloil-1,4-diazepan-1-il)-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
186	257.3	258	N-[(3S)-1-(5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il)pirolidin-3-il]prop-2-enamida
187	342.4	343	2-{3-[acriloil(metil)amino]azetidin-1-il}-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
188	328.38	329	2-[(1-acriloilazetidin-3-il)amino]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida

189	354.41	355	2-{[(1R,5S,6s)-3-acrioloil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]amino}-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
190	356.43	357	2-{(3R)-3-[acrioloil(metil)amino]pirolidin-1-il}-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
191	356.43	357	2-{[(1S)-1-acrioloilpirolidin-3-il]metil}amino)-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
192	243.27	244	N-[1-(5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il)azetidin-3-il]prop-2-enamida
193	370.46	371	2-{[(1-acrioloilpiperidin-4-il)metil]amino}-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
194	342.4	343	2-[(3S)-3-(acrioloilamino)pirolidin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
195	342.4	343	2-[3-(acrioloilamino)pirolidin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
196	372.43	373	2-{[(3R,4R)-1-acrioloil-3-hidroxipiperidin-4-il]amino}-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
197	283.34	284	N-{[(1R,5S)-3-(5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]metil}prop-2-enamida
198	342.4	343	2-[(trans-3-(acrioloilamino)ciclobutil]amino)-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida

Exemplele 199-212 au fost preparate precum este descris în schema de mai jos.



Etapa 1: Cuplarea Suzuki. Acizi boronici/boronații (200 μ mol, 2.0 echiv.) au fost trecuți în vase de reacție de 8 mL, urmat de 600 μ l de soluție (100 μ mol, 1.0 echiv.) de 2-bromo-7-iodo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazină (0.167 M) în CH_3CN , 200 μ l de toluen, 400 μ l (400 μ mol, 4.0 echiv.) de soluția NaHCO_3 (1.0 M în H_2O), și apoi $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (7.3 mg, 10 μ mol, 0.1 echiv.) în atmosferă de N_2 . Fiolele au fost plfonate și agitate la 65 °C pentru 4 ore. După, reacțiile au fost considerate complete conform CL-SM, solvenții au fost evaporați la presiune redusă, și reziduul a fost spălat cu H_2O (1 mL) și extras cu EtOAc (1 mL x 3). Straturile organice au fost concentrate la presiune redusă pentru a obține intermediarii etapei 1.

Etapa 2: N-Deplasarea. O soluție de $t\text{-BuONa}$ (19.2 mg, 200 μ mol, 2.0 echiv.) în vas ce conține intermediarii din etapa 1, urmat de 800 μ l (200 μ mol, 2.0 echiv.) soluție de terț-butil 4-aminopiperidin-1-carboxilat s (0.25 M în dioxan), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9.2 mg, 10 μ mol, 0.1 echiv.), și Rufos (5.6 mg, 12 μ mol, 0.12 echiv.) în atmosferă de N_2 . Fiolele au fost plfonate și agitate la 110 °C pentru 16 ore. După, reacțiile au fost considerate complete conform CL-SM, solvenții au fost evaporați la presiune redusă, și reziduul a fost spălat cu H_2O (1 mL) și extras cu EtOAc (1 mL x 3). Straturile organice au fost concentrate la presiune redusă pentru a obține intermediarii etapei 2.

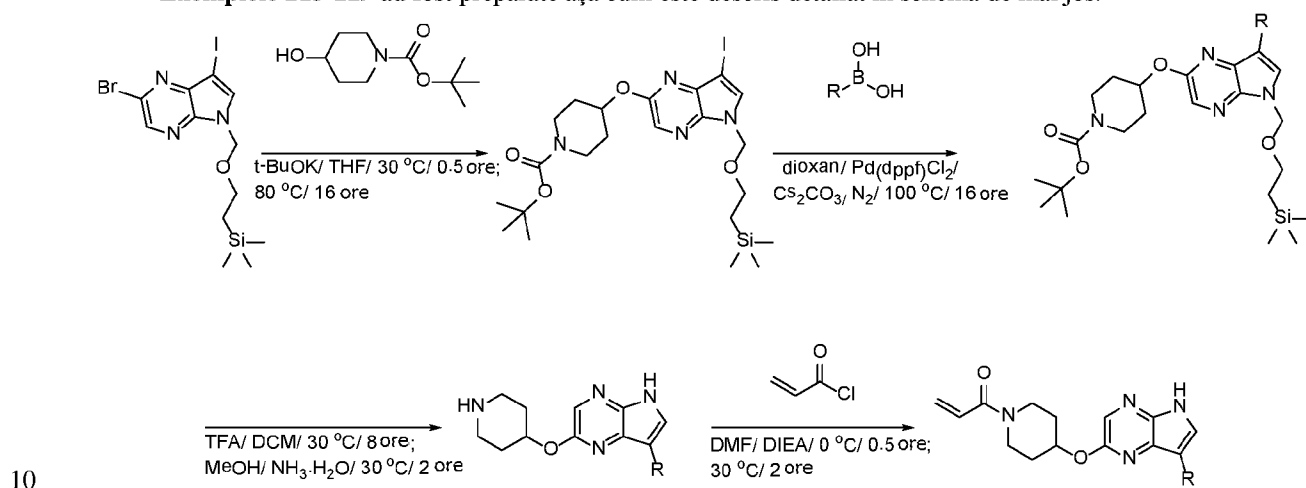
Etapa 3 & 4: Deprotecție (De-Boc & De-SEM). Un mL de TFA/DCM (1:7, v/v) s-a adăugat fiolele ce conțin intermediarii etapei 2. Fiolele au fost plfonate și agitate la 30 °C pentru 16 ore. Solvenții au fost evaporați la presiune redusă. Una și două zecimi de mL de $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (1:3, v/v) soluția s-au adăugat în fiecare vas. Fiolele au fost plfonate și agitate la 30 °C pentru 2 ore. După, reacțiile au fost considerate complete conform CL-SM, solvenții au fost evaporați la presiune redusă, obținându-se intermediarii etapei 3/4.

Etapa 5: Acilarea. Opt sute (800) μ l de DMF au fost trecute în fiolele ce conțin intermediarii etapei 3 și 4, urmat de DIEA (38.7 mg, 300 μ mol, 3.0 echiv.) și clorură de acrilolil (18 mg, 200 μ mol, 2.0 echiv.) la 0 °C. Fiolele au fost ținute la 0 °C pentru 15 min, și apoi agitată la 30 °C pentru 30 min. După, reacțiile au fost considerate complete de CL-SM, solvenții au fost

5 evaporați la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin HPLC prep., obținându-se produsul final.

Ex	MM	MM (obs)	Nume
199	362.44	362	1-(4-{[7-(6-metilpiridin-3-il)-5H-pirololo[2,3-b]pirazin-2-il]amino}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
200	366.4	366	1-(4-{[7-(3-fluoropiridin-4-il)-5H-pirololo[2,3-b]pirazin-2-il]amino}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
201	362.44	362	1-(4-{[7-(2-metilpiridin-4-il)-5H-pirololo[2,3-b]pirazin-2-il]amino}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
202	349.4	349	1-(4-{[7-(pirimidin-5-il)-5H-pirololo[2,3-b]pirazin-2-il]amino}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
203	425.51	426	1-[4-{[7-[4-(metilsulfonil)fenil]-5H-pirololo[2,3-b]pirazin-2-il]amino}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
204	404.47	404	3-{2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-5H-pirololo[2,3-b]pirazin-7-il}-N-metilbenzamida
205	362.44	348	1-(4-{[7-(piridin-3-il)-5H-pirololo[2,3-b]pirazin-2-il]amino}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
206	373.42	373	5-{2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-5H-pirololo[2,3-b]pirazin-7-il}piridin-3-carbonitril
207	366.4	366	1-(4-{[7-(6-fluoropiridin-3-il)-5H-pirololo[2,3-b]pirazin-2-il]amino}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
208	434.5	434	1-[4-{[7-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-5H-pirololo[2,3-b]pirazin-2-il]amino}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
209	347.42	347	1-[4-{[7-(fenil-5H-pirololo[2,3-b]pirazin-2-il)amino]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona
210	379.42	379	1-(4-{[7-(2-metoxipirimidin-5-il)-5H-pirololo[2,3-b]pirazin-2-il]amino}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
211	366.4	366	1-(4-{[7-(2-fluoropiridin-4-il)-5H-pirololo[2,3-b]pirazin-2-il]amino}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
212	366.4	366	1-(4-{[7-(5-fluoropiridin-3-il)-5H-pirololo[2,3-b]pirazin-2-il]amino}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Exemplele 213-229 au fost preparate așa cum este descris detaliat în schema de mai jos.



Etapa 1: O-Deplasarea. t-BuOK (33.6 mg, 300 μ mol, 2.0 echiv.) s-a adăugat în vasele de reacție de 8 mL, urmat de 600 μ l (150 μ mol, 1.0 echiv.) de soluție de 2-bromo-7-iodo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirololo[2,3-b]pirazină (0.25 M în THF), 600 μ l (600 μ mol, 4.0 echiv.) de soluția terț-butil 4-hidroxi piperidinei-1 (1.0 M în THF). Fiolele au fost plfonate și agitate la

30 °C pentru 0.5 oră și apoi agitate la 80 °C pentru 16 ore. După, reacțiile au fost considerate complete conform CL-SM, solvenții au fost evaporati la presiune redusă, și reziduul a fost spălat folosind H₂O (1mL) și extras folosind EtOAc (1 mL x 3). Stratul organic a fost concentrat la presiune redusă pentru a obține intermediarii etapei 1.

- 5 Etapa 2: Cuplarea Suzuki. Intermediarii etapei 1 (0.15 M în dioxan) au fost trecuți în vasele de reacție de 8 mL, urmați de Cs₂CO₃ (97.7 mg, 300 μmol, 3.0 echiv.), 1 mL (150 μmol, 1.0 echiv.) de soluția de acizi boronici/boronați, și Pd(dppf)Cl₂ (11 mg, 15 μmol, 0.1 echiv.) în atmosferă de N₂. Fiolele au fost plfonate și agitate la 100 °C pentru 16 ore. După, reacțiile au fost considerate complete de CL-SM, solvenții au fost evaporati la presiune redusă, și reziduul a fost spălat folosind H₂O (1mL) și extras folosind EtOAc (1 mL x 3). Stratul organic a fost concentrat la presiune redusă pentru a obține intermediarii etapei 2.

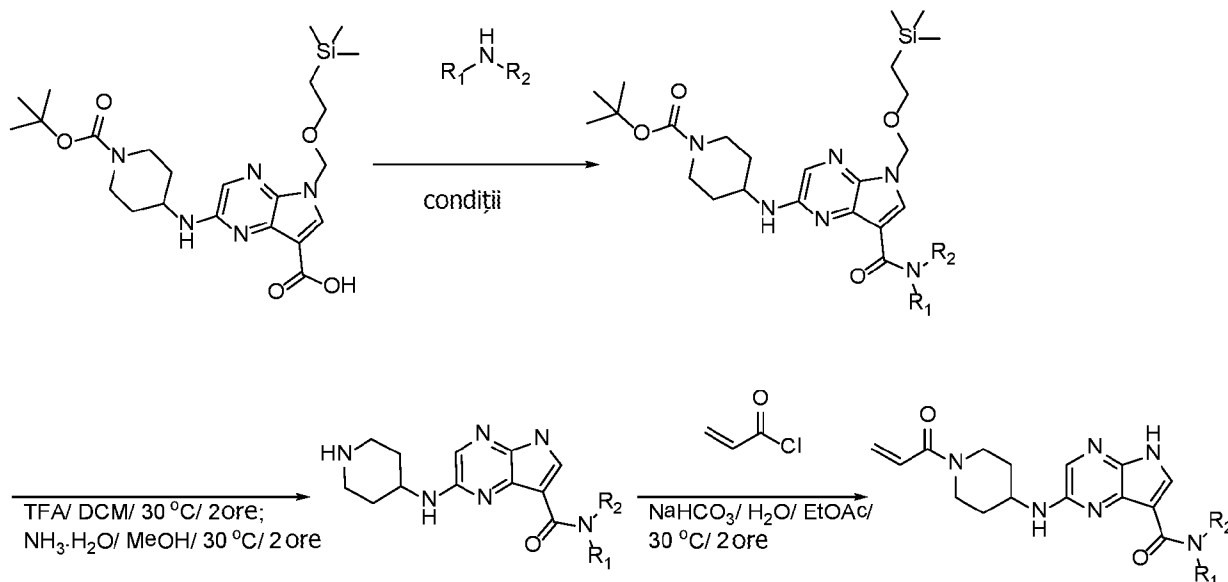
- 10 Etapa 3 & 4: Deprotecție (De-Boc & De-SEM). Un mL și jumătate de soluție TFA/ DCM (1:4, v/v) s-a adăugat fiolele ce conțin intermediarii etapei 2. Fiolele au fost plfonate și agitate la 30 °C pentru 8 ore. Solvenții au fost evaporati la presiune redusă. Doi mL soluție de NH₃·H₂O/ MeOH (1:3, v/v) au fost trecuți în fiecare vas. Fiolele au fost plfonate și agitate la 30 °C pentru 2 ore. După, reacțiile au fost considerate complete conform CL-SM, solvenții au fost evaporati la presiune redusă. Solvenții au fost evaporati pentru a obține intermediarii etapei 3.

- 15 Etapa 5: Acilarea. 750 μl de DMF au fost trecuți în fiolele ce conțin intermediarii etapei 3, urmat de DIEA (58 mg, 450 μmol, 3.0 echiv.) și clorură de aciloil (27 mg, 300 μmol, 2.0 echiv.) la 0 °C. Fiolele au fost ținute la 0 °C pentru 0.5 oră, și apoi agitate la 30 °C pentru 2 ore. După, reacțiile au fost considerate complete conform CL-SM, solvenții au fost evaporati la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin HPLC prep., obținându-se produsul final.

Ex	MM	MM (obs)	Nume
213	367.38	367	1-(4-{[7-(5-fluoropiridin-3-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
214	363.42	363	1-(4-{[7-(6-metilpiridin-3-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
215	350.38	350	1-(4-{[7-(pirimidin-5-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
216	374.4	374	5-{2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)oxi]-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-il}piridin-2-carbonitril
217	367.38	367	1-(4-{[7-(2-fluoropiridin-3-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
218	352.4	352	1-(4-{[7-(1-metil-1H-pyrazol-4-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
219	380.41	380	1-(4-{[7-(2-metoxipirimidin-5-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
220	363.42	363	1-(4-{[7-(2-metilpiridin-4-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
221	380.45	380	1-(4-{[7-(1,3,5-trimetil-1H-pyrazol-4-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
222	367.38	367	1-(4-{[7-(2-fluoropiridin-4-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
223	435.49	435	1-[4-({7-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il]oxi)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
224	367.41	367	1-(4-{[7-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
225	374.4	374	5-{2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)oxi]-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-il}piridin-3-carbonitril
226	367.38	367	1-(4-{[7-(6-fluoropiridin-3-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
227	405.46	405	3-{2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)oxi]-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-il}-N-metilbenzamida
228	367.38	367	1-(4-{[7-(3-fluoropiridin-4-il)-5H-pirol[2,3-

			b]pirazin-2-il]oxi}piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
229	426.5	426	1-[4-({7-[4-(metilsulfonil)fenil]-5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il]oxi}piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona

Exemplele 230–291 au fost preparate așa cum este descris detaliat în schema de mai jos.



Pentru amiele primare generale (Grupa 1), condițiile etapei 1 sunt DMF/DIEA/HBTU/30 °C/ 16 ore.

Pentru amine primare cu o grupă ciano (Grupa 2, condițiile etapei 1 sunt DMF/DIEA/HATU/60 °C/16 ore.

Etapa 1: Formarea amidei.

Grupa 1: Aminele (150 μmol, 1.5 echiv.) au fost plasată în vase de reacție 8 mL, urmat de 300 μl de DMF, 500 μl de acid 2-((1-(terț-butoxicarbonil)piperidin-4-il)amino)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxilic (0.2 M în DMF; 100 μmol, 1.0 echiv.), DIEA (70 μl, 400 μmol, 4.0 echiv.), și HBTU (170 μmol, 1.7 echiv.) în fiecare vas. Fiolele au fost plfonate și agitate la 30 °C pentru 16 ore. După, reacțiile au fost considerate complete conform CL-SM, solvenții au fost evaporati la presiune redusă. Un mL de soluție saturată de NaHCO₃ s-a adăugat în fiecare vas. Amestecul format a fost extras cu EtOAc (2 mL×3). Straturile organice au fost combinate și uscate cu Na₂SO₄ anhidru. Filtrarea și evaporarea la presiune redusă a oferit intermediarii cruzi care au fost folosiți direct în etapa următoare.

Grupa 2: Aminele (150 μmol, 1.5 echiv.) au fost plasate în vase de reacție 8 mL, urmate de 500 μl de acid 2-((1-(terț-butoxicarbonil)piperidin-4-il)amino)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxilic (0.2 M în DMF; 100 μmol, 1.0 echiv.), DIEA (70 μl, 400 μmol, 4.0 echiv.) și 300 μl de soluție HATU (0.67 M în DMF; 200 μmol, 2.0 echiv.). Fiolele au fost plfonate și agitate la 30 °C pentru 16 ore. După, reacțiile au fost considerate complete de CL-SM, solvenții au fost evaporati la presiune redusă. Un mL de soluție saturată de NaHCO₃ s-a adăugat în fiecare vas. Amestecul format a fost extras cu EtOAc (2 mL×3). Straturile organice au fost combinate și uscate pe Na₂SO₄ anhidru. Filtrarea și evaporarea la presiune redusă a oferit intermediarii cruzi care au fost folosiți direct în etapa următoare.

Etapa 2 & 3: De-Boc & De-SEM. Un mL și jumătate de TFA/ DCM (1:4, v/v) a fost trecut în fiolele ce conțin intermediarii etapei 1. Fiolele au fost plfonate și agitate la 30 °C pentru 2 ore. Solvenții au fost evaporati la presiune redusă. Unul și două zecimi mL de NH₃·H₂O/ MeOH (1:2, v/v) au fost apoi trecute în fiecare vas. Fiolele au fost plfonate și agitate la 30 °C pentru 2 ore. După, reacțiile au fost considerate complete conform CL-SM, solvenții au fost evaporati la presiune redusă pentru a obține intermediarii etapei 2/3, care au fost folosite direct pentru etapa următoare.

Etapa 4: Acilarea: Un mL de soluție saturată de NaHCO₃ s-a adăugat în vasul ce conține intermediarii etapei 2/3, urmat de 1 mL de EtOAc și clorură de acrilolil (200 μmol, 2.0 echiv.) în fiecare vas. Fiolele au fost plfonate și agitate la 30 °C pentru 2 ore. După, reacțiile au fost

considerate complete de CL-SM, solvenții au fost evaporati la presiune redusă pentru a obține reziduurile care au fost purificate prin HPLC prep., obținându-se produsul final.

Ex	MM	MM (obs)	Nume
230	356.43	357	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
231	398.47	399	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
232	412.49	413	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(1-hidroxiciclopentil)metil]-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
233	422.41	423	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(1R,2R)-2-(trifluorometil)ciclopropil]-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
234	418.45	419	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(2,2-difluorociclopentil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
235	426.52	428	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(1-hidroxi-3-metilciclopentil)metil]-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
236	432.48	433	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(3,3-difluorociclohexil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
237	400.46	401	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(1R,2R)-2-fluorociclopentil]-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
238	418.45	419	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
239	426.52	428	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(3R)-1-hidroxi-3-metilciclopentil]metil]-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
240	424.43	425	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(4,4,4-trifluorobutil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
241	438.45	439	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(2R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutil]-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
242	381.44	382	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(3-cianopropil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
243	386.43	387	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(3-fluorociclobutil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
244	400.46	401	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(1S,3R)-3-fluorociclopentil]-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
245	404.42	405	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(3,3-difluorociclobutil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
246	410.4	411	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(3,3,3-trifluoropropil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
247	400.46	401	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(1S,3S)-3-fluorociclopentil]-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
248	468.48	469	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(2R,3R)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-4-metilpentan-3-il]-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
249	462.5	463	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(3,3-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil]-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
250	444.51	446	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(2R)-2-fluoro-1-hidroxiciclohexil]metil]-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
251	400.46	401	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopentil]-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
252	468.48	469	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(2S,3S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-4-metilpentan-3-il]-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
251b	426.52	428	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[1-(1-hidroxiciclobutil)propil]-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
252b	462.5	463	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil]-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
253	438.45	439	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
254	444.51	446	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(2S)-2-fluoro-1-hidroxiciclohexil]metil]-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
255	400.46	401	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(1R,3S)-3-fluorociclopentil]-5H-

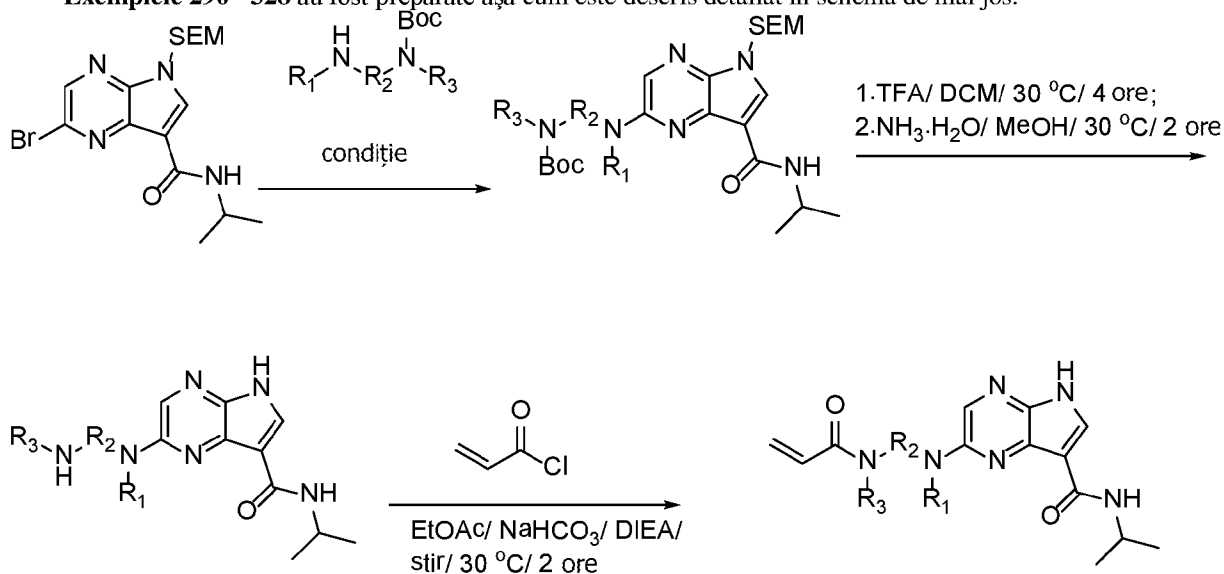
			pirolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
256	432.48	433	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(2,2-difluorociclohexil)-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
257	506.61	508	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(2S)-1-[(2S)-2-cianopirolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
258	492.58	494	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(2S)-1-[(2S)-2-cianopirolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
259	418.45	419	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(3,3-difluorociclopentil)-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
260	451.58	453	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(8-cianooctil)-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
261	367.41	368	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(2-cianoetil)-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
262	435.53	437	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(1S,3S)-3-(cianometil)ciclohexil]-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
263	395.47	396	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(2R)-1-cianobutan-2-il]-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
264	438.49	439	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(2S)-1-[(2-cianoetil)amino]-1-oxopropan-2-il]-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida

Exemplele 265 – 289 au fost preparate în corespundere cu schema și procedura pentru Exemplele 230 – 291. (Grupa 1 Aminele)

Ex	MM	MM obs	Nume
265	356.43	357	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(propan-2-il)-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
266	370.46	371	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-terț-butil-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
267	384.48	385	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(2S)-pentan-2-il]-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
268	386.46	387	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(2R)-1-metoxipropan-2-il]-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
269	370.46	371	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-butil-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
270	396.5	397	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(ciclopentilmetil)-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
271	384.48	385	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(2,2-dimetilpropil)-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
272	370.46	371	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(2-metilpropil)-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
273	396.37	397	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
274	384.48	385	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(2R)-pentan-2-il]-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
275	372.43	373	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(2-metoxietil)-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
276	384.48	385	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(2-metilbutan-2-il)-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
277	386.46	387	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(2S)-1-metoxipropan-2-il]-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
278	396.5	397	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-ciclohexil-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
279	370.46	371	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-metil-N-(propan-2-il)-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
280	368.44	369	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-ciclobutil-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
281	380.45	381	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(biciclo[1.1.1]pent-1-il)-5H-pirolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida

282	392.41	393	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(2,2-difluoropropil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
283	382.47	383	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-ciclopentil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
284	354.41	355	1-(4-{[7-(azetidin-1-ilcarbonil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il]amino}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
285	370.46	371	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(2S)-butan-2-il]-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
286	368.44	369	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-ciclopropil-N-metil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
287	368.44	369	1-(4-{[7-(pirolidin-1-ilcarbonil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il]amino}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
288	382.47	383	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-(1-ciclopropiletil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
289	370.46	371	2-[(1-acriloilpiperidin-4-il)amino]-N-[(2R)-butan-2-il]-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida

Exemplele 290–328 au fost preparate așa cum este descris detaliat în schema de mai jos.



Grupa 1: Pentru aminele generale, condițiile pentru Etapa 1 sunt dioxan/ $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ / Xphos / Cs_2CO_3 / N_2 /120 °C/16 ore. Grupa 2: Pentru aminele secundare cu cerință de un grup steric condițiile pentru Etapa 1 sunt toluen/ $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ / Rufos / t-BuONa / N_2 /65 °C/2 zile.

Etapa 1: N-deplasarea. Grupa 1: Aminele (195 μmol , 1.5 echiv.) au fost plasate în vasele de reacție 8 mL. O sutime de μL de soluție de 2-bromo-N-izopropil-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamidă (0.13 M în dioxan; 130 μmol , 1.0 echiv.) s-a adăugat în fiecare vas, urmată de Cs_2CO_3 (81.9 mg, 260 μmol , 2.0 echiv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11.9 mg, 13 μmol , 0.1 echiv.) și Xfos (6.2 mg, 13 μmol , 0.1 echiv.) sub N_2 . Fiolele au fost plfonate și agitate la 120 °C pentru 16 ore. După, reacțiile au fost considerate complete conform CL-SM, solvenții au fost evaporati la presiune redusă pentru a obține reziduurile. Produsul crud a fost spălat cu H_2O (1 mL) și extras cu EtOAc (1 mL x 3). Straturile organice au fost combinate și uscate pe Na_2SO_4 . Filtratul a fost concentrat, obținându-se intermediarii cruzi din etapa 1, care au fost folosiți direct pentru etapa următoare.

Grupa 2: Aminele (195 μmol , 1.5 echiv.) au fost plasate în vasele de reacție 8 mL. O sutime de μL de soluție a 2-bromo-N-izopropil-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamidei (0.1 M în toluen; 130 μmol , 1.0 echiv.) s-a adăugat în fiecare vas, urmată de t-BuONa (24.9 mg, 260 μmol , 2.0 echiv.) și $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11.9 mg, 13 μmol , 0.1 echiv.) și Rufos (6.0 mg, 13 μmol , 0.1 echiv.) sub N_2 . Fiolele au fost plfonate și agitate la 65 °C pentru 2 zile. După, reacțiile au fost considerate complete de CL-SM, solvenții au fost evaporati la presiune redusă pentru a obține reziduurile. Produsul crud a fost spălat cu H_2O (1 mL) și extras cu EtOAc (1 mL x 3). Straturile organice au fost combinate și uscate pe Na_2SO_4 . Filtratul a fost concentrat, obținându-se intermediarii cruzi din etapa 1, care au fost folosiți direct pentru etapa următoare.

5 Etapa 2&3 : Deprotecție (De-Boc & De-SEM). Un mL de soluție TFA/ DCM (1:7, v/v) a fost trecut în fiolele ce conțin intermediarii etapei 1. Fiolele au fost plfonate și agitate la 30 °C pentru 4 ore. Solvenții au fost evaporați la presiune redusă. Un mL și două zecimi de soluție NH₃·H₂O/ MeOH (1:3, v/v) a fost trecut în fiecare vas. Fiolele au fost plfonate și agitate la 30 °C pentru 2 ore. După, reacțiile au fost considerate complete conform CL-SM, solvenții au fost evaporați la presiune redusă pentru a obține intermediarii etapei 2.

10 Etapa 4: Acilarea. Cinci sute (500) μl de EtOAc au fost trecuți în fiecare vas ce conține intermediarii etapei 2 (130 μmol, 1.0 echiv.), urmați de 500 μl de soluția saturată de NaHCO₃, clorură de acrilolil (195 μmol, 1.5 echiv.), și DIEA (390 μmol, 3.0 echiv.). Fiolele au fost plfonate și agitate la 30 °C pentru 2 ore. După, reacțiile au fost considerate complete conform CL-SM, solvenții au fost evaporați la presiune redusă pentru a obține reziduurile care au fost purificate prin HPLC prep. pentru a obține produșii finali.

Ex	MM	MM (obs)	Nume
290	342.4	343	2-(4-acriloilpiperazin-1-il)-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
291	374.42	375	2-[[[(3R,4R)-1-acriloil-3-fluoropiperidin-4-il]amino]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
292	368.44	369	2-[(1R,4R)-5-acriloil-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
293	370.46	371	2-(4-acriloil-3,3-dimetilpiperazin-1-il)-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
294	384.48	385	2-[(3R)-4-acriloil-3-(propan-2-il)piperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
295	356.43	357	2-[(3S)-4-acriloil-3-metilpiperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
296	368.44	369	2-(2-acriloil-2,6-diazaspiro[3.4]oct-6-il)-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
297	356.43	357	2-[(2S)-4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
298	370.46	371	2-[(2S,5R)-4-acriloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
299	370.46	371	2-[(3S)-4-acriloil-3-etilpiperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
300	354.41	355	2-[(1S,4S)-5-acriloil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
301	368.44	369	2-[(1R,5S)-8-acriloil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
302	386.46	387	2-[[[(3S,4R)-1-acriloil-3-metoxipiperidin-4-il]amino]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
303	398.51	400	2-[(3S)-4-acriloil-3-(2-metilpropil)piperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
304	368.44	369	2-[(1S,4S)-5-acriloil-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
305	386.46	387	2-[[[(3R,4R)-1-acriloil-3-metoxipiperidin-4-il]amino]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
306	370.46	371	2-[(3R,5S)-4-acriloil-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
307	356.43	357	2-[(2R)-4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
308	368.44	369	2-(5-acriloil-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
309	382.47	383	2-[(2R)-4-acriloil-2-ciclopropilpiperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
310	354.41	355	2-(6-acriloil-2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-il)-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
311	370.46	371	2-[(3R)-4-acriloil-3-etilpiperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
312	370.46	371	2-(4-acriloil-2,2-dimetilpiperazin-1-il)-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida

			b]pirazin-7-carboxamida
313	368.44	369	2-(7-acriloil-4,7-diazaspiro[2.5]oct-4-il)-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
314	382.47	383	2-[(2S)-4-acriloil-2-ciclopropilpiperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
315	382.47	383	2-[[3-(endo)-8-acriloil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]amino]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
316	370.46	371	2-[(2S,5S)-4-acriloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
317	386.46	387	2-[[3-(3R,4S)-1-acriloil-3-metoxipiperidin-4-il]amino]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
318	370.46	371	2-[(1-acriloil-4-metilpiperidin-4-il)amino]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
319	382.47	383	2-[[3-(exo)-8-acriloil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]amino]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
320	374.42	375	2-[[3-(3S,4R)-1-acriloil-3-fluoropiperidin-4-il]amino]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
321	370.46	371	2-[(2R)-4-acriloil-2-etilpiperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
322	368.44	369	2-(6-acriloil-1-metil-2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-il)-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
323	384.48	385	2-[(2S)-4-acriloil-2-(propan-2-il)piperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
324	384.44	385	2-(7-acriloil-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]non-9-il)-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
325	370.46	371	2-[(2S)-4-acriloil-2-etilpiperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
326	370.46	371	2-[(2R,5R)-4-acriloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
327	370.46	371	2-[(2R,5S)-4-acriloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida
328	370.46	371	2-[(2R,6S)-4-acriloil-2,6-dimetilpiperazin-1-il]-N-(propan-2-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida

Prepararea 329: 2-Bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazina.

Preparat precum este descris în WO2010/063634.

Prepararea 330: 2-Bromo-N-izopropil-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida.

Preparată precum este descris în *Journal de Medicinal Chemistry*, 56(4), 1677-1692 (2013).

Prepararea 331: 2-Bromo-N-(terț-butil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida.

Preparată precum este descris în *Journal de Medicinal Chemistry*, 56(4), 1677-1692 (2013).

Prepararea 332: Acid 2-Bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxilic.

Preparat precum este descris în *Journal de Medicinal Chemistry*, 56(4), 1677-1692 (2013).

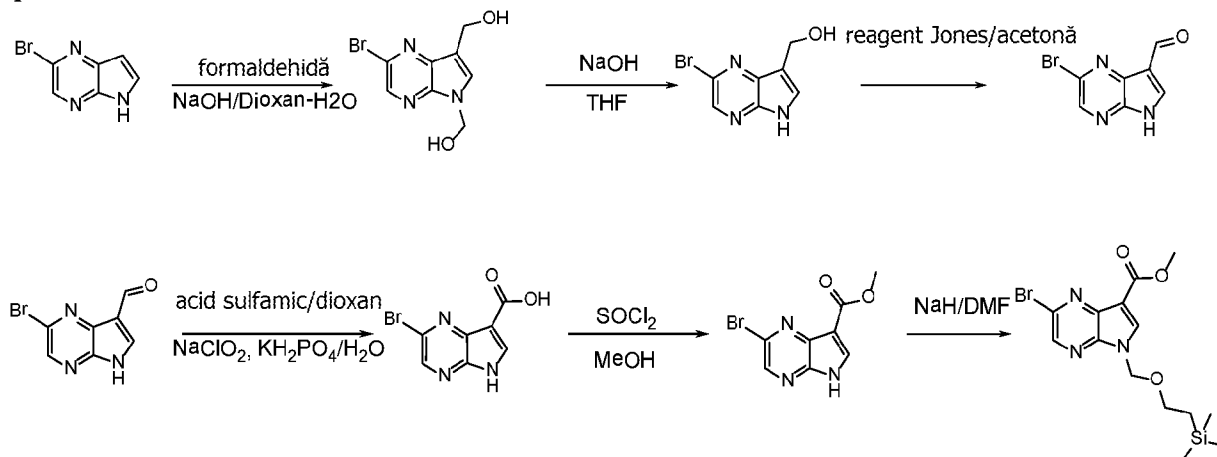
Prepararea 333: 2-Bromo-7-iodo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazina.

Etapa 1. 2-Bromo-7-iodo-5H-pirol[2,3-b]pirazina. La o soluție de 2-bromo-5H-pirol[2,3-b]pirazină (8 g, 40.4 mmol) în DMF (160 mL) s-a adăugat N-iodosuccinimidă (11.8 g, 3.6 mmol) la temperatura camerei, și s-a agitat pentru 1 oră. CSS (Eter de petrol: EtOAc, 2:1) a indicat că reacția s-a terminat. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (500 mL), și extras cu EtOAc (300 mL x 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, și uscate pe Na₂SO₄. După filtrare, solventul a fost înlăturat la presiune redusă, obținându-se 2-bromo-7-iodo-5H-pirol[2,3-b]pirazina (26.1 g, 100 %) ca un solid maro (ce conține ceva DMF).

Etapa 2. 2-Bromo-7-iodo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazina. La o suspensie de NaH (4.83 g, 120.83 mmol) în DMF (100 mL) s-a adăugat o soluție a compusului 2 (26.1 g, 80.56 mmol) în DMF (200 mL) la 0 °C cu picătura, și agitat la această temperatură pentru 20 min. Apoi, sem-Cl (16.14 g, 96.67 mmol) s-a adăugat cu picătura la 0 °C, și încălzit la

temperatura camerei pentru 1 oră. CSS (eter de petrol/EtOAc, 2:1) a indicat că reacția a fost completă. Amestecul de reacție a fost turnat în apă cu gheață (300 mL) lent. Amestecul a fost extras cu EtOAc (200 mL x 4), și straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, și uscate pe Na_2SO_4 . După filtrare, solventul a fost înlăturat la presiune redusă, și purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (eter de petrol/etil acetat, 4:1), obținându-se produsul (13 g, 36 %) ca un solid galben. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.33 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.55 - 3.48 (m, 2H), 0.94 - 0.88 (m, 2H), -0.05 (s, 9H). CLSM (M+H) 455.7.

Prepararea 334: Metil 2-bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxilat.



Etapa 1. (2-Bromo-5H-pirol[2,3-b]pirazin-5,7-diil)dimetanol. La soluția agitată de 2-bromo-5H-pirol[2,3-b]pirazină (116.5 g, 589 mmol) în dioxan (1.75 L) s-a adăugat cu picătura NaOH apos (590 mL, 1175 mmol, 2 M) la temperatura camerei, apoi formaldehidă (481 mL, 5884 mmol, 37% soluție apoasă) s-a adăugat la amestec la temperatura camerei. După care, amestecul format a fost agitat la temperatura camerei pentru 18 ore. CSS (eter de petrol/EtOAc, 2:1) a arătat că materialul inițial s-a consumat complet. Cele trei produse au fost combinate pentru a fi prelucrate împreună. Amestecul de reacție a fost evaporat pentru a elimina marea parte a solventului. Reziduul a fost neutralizat cu 2 M HCl și extras cu EtOAc (1 L x 3), Straturile organice combinate au fost spălate apă (1 mL) și soluție de sare de bucătărie (1 mL), uscate pe Na_2SO_4 și concentrat până la uscat, apoi a fost triturat cu MTBE, obținându-se (2-bromo-5H-pirol[2,3-b]pirazin-5,7-diil)dimetanol (450 g, 95.5%) ca un solid galben.

Etapa 2. (2-Bromo-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-il)metanol. La o suspensie de (2-bromo-5H-pirol[2,3-b]pirazin-5,7-diil)dimetanol (150 g, 586 mmol) în THF (1.5 L) s-a adăugat cu picătura o soluție de NaOH (70.3 g, 1758 mmol) în H_2O (880 mL) la temperatura camerei. După adăuție, amestecul format a fost agitat la temperatura camerei pentru 18 ore. ^1H NMR a arătat că aproximativ 18% din materialul inițial a rămas. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei pentru 48 ore. ^1H NMR a arătat că materialul inițial s-a consumat complet. Cele trei produse au fost combinate pentru prelucrate împreună. Amestecul de reacție a fost evaporat pentru a elimina marea parte a THF. Reziduul apos a fost acidulat până la pH= 3~4 cu 2M HCl și extras cu EtOAc (3 mL x 3), Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (3 L) și soluție de sare de bucătărie (3 L), uscate pe Na_2SO_4 și concentrate, obținându-se (2-bromo-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-il)metanol (381 g, 96%) ca un solid galben, care a fost folosit pentru etapa următoare fără purificare.

Etapa 3. 2-Bromo-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carbaldehida. La o suspensie de (2-bromo-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-il)metanol (127 g, 562 mmol) în acetonă (2.5 L) s-a adăugat cu picătura de reagentul Jones (253 mL, 674 mol, 2.67 M) la mai puțin de 10 °C. După adăuție, amestecul format a fost agitat la temperatura camerei pentru 50 min, timp în care suspensia a devenit transparentă și apoi un solid maro a precipitat. Cele trei produse au fost combinate pentru a fi prelucrate împreună. Amestecul de reacție a fost diluat cu i-PrOH (60 mL) și filtrat, rămășița de pe filtru a fost spălată cu acetonă (1 L x 2), filtratul combinat a fost evaporat, obținându-se 2-bromo-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carbaldehida (320 g, 84.4%) ca un solid galben. (O rezervă de reagent Jones (2.67 M) a fost pregătit prin adăugarea atentă de H_2SO_4 concentrat (184 mL) la CrO_3 (213.6 g) apoi diluarea până la 800 mL cu H_2O .)

Etapa 4. Acid 2-Bromo-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxilic. La soluția agitată de 2-bromo-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carbaldehida (75 g, 333 mmol) și acid sulfamic (163 g, 1667

mmol) în dioxan-H₂O (1.5 L, 4:1, v/v) s-a adăugat cu picătura o soluție de NaClO₂ (36.4 g, 400 mmol) și KH₂PO₄ (227 g, 1667 mmol) în H₂O (0.5 L) într-un interval de 40 min la temperatură mai joasă de 0 °C. După adăugare, amestecul format a fost agitat la temperatura camerei pentru 18 ore. CSS (eter de petrol/EtOAc, 1:1) a arătat că materialul inițial s-a consumat complet. Cele două

produse au fost combinate pentru a fi prelucrate împreună. Amestecul de reacție a fost împărțit între EtOAc (2 L) și apă (1 L), ulterior extras cu EtOAc (1.5 L). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (1 L) și soluție de sare de bucătărie (1 L), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate, obținându-se acid 2-bromo-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxilic (120 g, 75%) ca un solid galben.

Etapa 5. Metil 2-bromo-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxilat. La 0 °C la o sispense de acid

2-bromo-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxilic (145 g, 602 mmol) în MeOH (1.5 L) s-a adăugat cu

picătura SOCl₂ (93 g, 781 mmol) într-un interval de 40 min. După adăugare, amestecul format a fost

încălzit la reflux pentru 4 ore, timp în care soluția suspendată a devenit transparentă și apoi un

solid galben a precipitat. CSS (eter de petrol/EtOAc, 1:1) a arătat că materialul inițial s-a consumat

complet. Amestecul de reacție a fost evaporat până la uscat, care apoi a fost triturat cu MTBE,

obținându-se metil 2-bromo-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxilat (109 g, 71%) ca un solid galben.

Etapa 6. Metil 2-bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-

carboxilat. La 0 °C la o sispense de NaH (11.9 g, 297 mmol, 60% într-un ulei) în DMF (500 mL)

s-a adăugat metil 2-bromo-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxilat (55 g, 228 mmol) în porții. După

adăugare, amestecul de reacție a fost agitat la 0 °C pentru 10 min. Apoi SEMCl (49.3 g, 251 mmol) s-

a adăugat cu picătura la amestecul la temperatură mai joasă de 0 °C. După care, amestecul format a

fost agitat la temperatura camerei pentru 3 ore. CSS (eter de petrol/EtOAc, 1:1) a arătat că

materialul inițial s-a consumat complet. Cele două produse au fost combinate pentru a fi prelucrate

împreună. Amestecul de reacție a fost turnat în apă cu gheață (1.5 L), apoi extras cu EtOAc (1.5 L

x 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (2 L) și soluție de sare de bucătărie (1.5

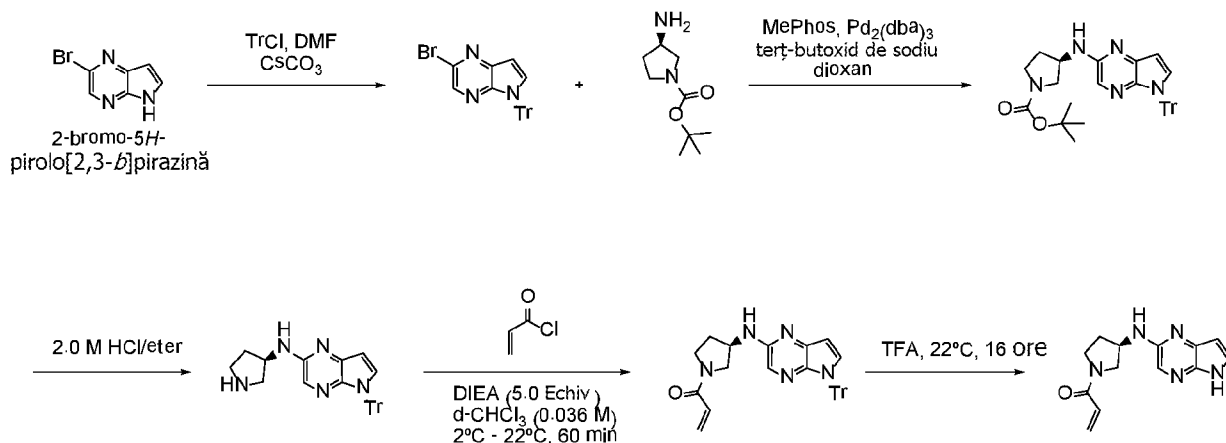
L3), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate până la uscat. Reziduul a fost triturat cu MTBE, obținându-se

metil 2-bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxilat (105 g, 59.7

%) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 - 8.85 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 5.70 (s,

2H), 3.87 (s, 3H), 3.57 (t, J=8.0 Hz, 2H), 0.83 (t, J=7.8 Hz, 2H), -0.05 -0.14 (m, 9H).

Exemplul 335: (R)-1-(3-((5H-Pirol[2,3-b]pirazin-2-il)amino)pirolidin-1-il)prop-2-en-1-ona.



Etapa 1. 2-Bromo-5-tritil-5H-pirol[2,3-b]pirazina. La 40 °C, o soluție de 2-bromo-5H-pirol[2,3-b]pirazină (725 mg, 3.66 mmol) și carbonat de ceziu (3250 mg, 9.95 mmol) în DMF (20.0 mL) a fost tratat cu clorură de tritil (925 mg, 3.32 mmol). După 2 ore, amestecul de reacție a fost răcit la

temperatura ambiantă și turnat în apă (150 mL). Amestecul a fost filtrat și rămasița de pe filtru a

fost triturat cu apă (250 mL) pentru 1 oră. Solidul a fost izolat și recristalizat din etanol fierbinte,

obținându-se 2-bromo-5-tritil-5H-pirol[2,3-b]pirazina (750 mg, 52%) ca un solid cristalin incolor.

LC/MS (M+H) 440.16.

Etapa 2. (R)-tert-Butil 3-((5-tritil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il)amino)pirolidin-1-carboxilat.

Sub azot, o soluție de (R)-tert-butil 3-aminopiperidine-1-carboxilat (850 mg, 4.5 mmol), 2-bromo-5-

tritil-5H-pirol[2,3-b]pirazină (1000 mg, 2.3 mmol), dioxan degazat (9.0 mL), sodiu tert-butoxid

(500 mg, 5.2 mmol), Pd₂(dba)₃ (35 mg, 0.23 mmol), și MePhos (85 mg, 0.23 mmol) a fost încălzită

la 125 °C. După 90 minute, amestecul de reacție a fost filtrat printr-un filtru subțire de Celite™ și

solventul a fost înlăturat în vacuum. Uleiul crud rezultat a fost dizolvat în 100 mL de 1:1

EtOAc:apă și stratul organic a fost extras. Stratul apos a fost extras repetat cu EtOAc (2 x 50 mL).

Straturile organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, concentrate în vacuum, și purificate prin cromatografie pe coloană, obținându-se (R)-*terț*-butil 3-((5-tritil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il)amino)pirolidin-1-carboxilat (520 mg, 42%) ca un solid incolor. LC/MS (M+H)546.39.

- 5 Etapa 3. (R)-N-(Pirolidin-3-il)-5-tritil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-amina. O soluție de (R)-*terț*-butil 3-((5-tritil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il)amino)pirolidin-1-carboxilat (250 mg, 0.46 mmol) a fost tratat cu 2.0 M HCl/eter (10 mL) și ultrasonat pentru 15 minute. Amestecul de reacție a fost apoi agitat pentru 3 ore la temperatura ambiantă și solventul a fost înlăturat în vacuum, obținându-se (R)-N-(pirolidin-3-il)-5-tritil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-amina (221 mg, 100%) ca
10 sarea HCl. LC/MS (M - H) 446.33.

- Etapa 4. (R)-1-(3-((5-Tritil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il)amino)pirolidin-1-il)prop -2-en-1-ona. O soluție de (R)-N-(pirolidin-3-il)-5-tritil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-amină (220 mg, 0.47 mmol) în cloroform anhidru (10.0 mL) a fost tratată cu baza Hunig (0.4 mL, 3.0 mmol), răcită la 2 °C, și tatată, cu picătura, cu o soluție de clorură de acrilolil (0.38 mL, 0.47 mmol) în cloroform anhidru (2.0 mL). După 30 minute, amestecul de reacție a fost încălzit la temperatura ambiantă și
15 lăsat să se agite pentru 1 oră înainte de a fi răcit la 2 °C și diluat cu 10% bicarbonat de sodiu (15 mL). Stratul organic a fost extras și stratul apos a fost extras repetat cu cloroform (2 x 10 mL). Straturile organice au fost combinate, uscate pe sulfat de magneziu, filtrate, concentrate în vacuum și purificate prin cromatografie pe coloană, obținându-se (R)-1-(3-((5-tritil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il)amino)pirolidin-1-il)prop -2-en-1-ona (221 mg, 97%) ca un solid incolor. LC/MS
20 (M+H) 500.35.

- Etapa 5. (R)-1-(3-((5H-Pirol[2,3-b]pirazin-2-il)amino)pirolidin-1-il)prop-2-en-1-ona. O soluție de (R)-1-(3-((5-tritil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il)amino)pirolidin-1-il)prop -2-en-1-onă (221 mg, 0.5 mmol) în TFA (4.9 mL) a fost agitată la temperatura ambiantă pentru 22 ore. Concentrată în vacuum și purificată prin cromatografie pe coloană, obținându-se (R)-1-(3-((5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il)amino)pirolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (107 mg, 84%) ca un solid incolor. LC/MS (M+H)258.3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.41 (s,1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.77-6.71 (m, 1H), 6.59-5.54 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.15-6.09 (m, 1H), 5.65-5.59 (m, 1H), 4.45-4.01 (m, 1H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.70-3.44 (m, 3H), 2.22 – 1.86 (m, 1H), 1.19-1.14 (m, 1H).

- 30 **Exemplul 336: (S)-1-(3-((5H-Pirol[2,3-b]pirazin-2-il)amino)pirolidin-1-il)prop-2-en-1-ona.**

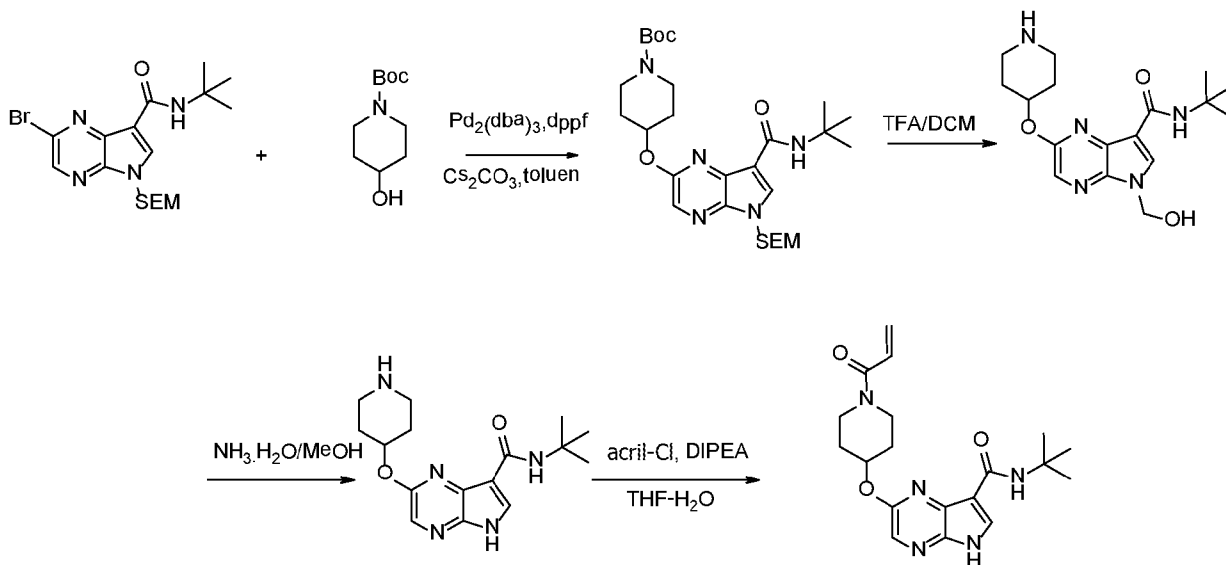
Preparată așa cum este descris în Exemplul 173, cu excepția utilizării (S)-*terț*-butil 3-aminopirolidin-1-carboxilatului în etapa 2.

- LC/MS (M+H) 258.3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.41 (s,1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.77-6.71 (m, 1H), 6.59-5.54 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.15-6.09 (m, 1H), 5.65-5.59 (m, 1H), 4.45-4.01 (m, 1H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.70-3.44 (m, 3H), 2.22 – 1.86 (m, 1H), 1.19-1.14 (m, 1H).

Exemplul 337: 1-(3-((5H-Pirol[2,3-b]pirazin-2-il)amino)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

- Preparată așa cum este descris în Exemplul 173, cu excepția utilizării *terț*-butil 3-aminoazetidin-1-carboxilatului în etapa 2. LC/MS (M+ore) 244.3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.47 (s,1H), 7.62 (s,1H), 7.46 (s,1H), 7.17 (s.l., 1H), 6.36-6.29 (m, 1H), 6.24 (s,1H), 6.11-6.06 (m,1H), 5.65-5.62 (m, 1H), 4.56 -4.54 (m, 2H), 4.68-3.75 (m, 3H).

Exemplul 338: 2-((1-Acrilolipiperidin-4-il)oxi)-N-(*terț*-butil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida.



Etapa 1. *tert*-Butil 4-((7-(*tert*-butylcarbomil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilat. La o soluție de 2-bromo-N-(*tert*-butil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamidă (200 mg, 0.468 mmol) în 10 mL de toluen s-a adăugat *tert*-butil 4-hidroxipiperidin-1-carboxilat (188 mg, 0.935 mmol) și Cs₂CO₃ (305 mg, 0.935 mmol) la temperatura camerei. Amestecul a fost degazat și barbotat cu N₂ cateva ori. Pd₂(dba)₃ (43 mg, 0.0468 mmol) și dppf (34 mg, 0.06 mmol) s-a adăugat rapid și balonul a fost degazat și barbotat cu N₂ de câteva ori ca mai înainte. După aditie, amestecul a fost încălzit la 100 °C peste noapte. CSS (eter de petrol: EtOAc, 4:1) a arătat 2-bromo-N-(*tert*-butil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida s-a consumat complet. Amestecul format a fost răcit la temperatura ambiantă și amestecul a fost diluat cu H₂O (30 mL). Amestecul apos a fost extras cu etil acetat (30 mL x 2). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄ anhidru, concentrate și purificate prin cromatografie (silica gel, eter de petrol: EtOAc de la 10:1 la 1:2), obținându-se *tert*-butil 4-((7-(*tert*-butylcarbomil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilat (160 mg, 62.7%) ca un ulei.

Etapa 2. N-(*tert*-Butil)-5-(hidroximetil)-2-(piperidin-4-iloxi)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida. *tert*-Butil 4-((7-(*tert*-butylcarbomil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilat (160 mg, 0.29 mmol) a fost dizolvat într-o soluție amestecată de TFA/DCM (1 mL/7 mL, 1:7, v/v) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. CL-SM a arătat că marea parte din *tert*-butil 4-((7-(*tert*-butylcarbomil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il)oxi)piperidin-1-carboxilatului s-a consumat. Amestecul format a fost concentrat în vacuum, și extras cu DCM câteva ori, obținându-se produsul crud sare TFA a N-(*tert*-butil)-5-(hidroximetil)-2-(piperidin-4-iloxi)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamidei (200 mg, ~0.29 mmol) ca un ulei care a fost folosit în etapa următoare fără prelucrare suplimentară. LC/MS (M+H) 348.2.

Etapa 3. N-(*tert*-Butil)-2-(piperidin-4-iloxi)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida. Sarea TFA a N-(*tert*-butil)-5-(hidroximetil)-2-(piperidin-4-iloxi)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamidei (200 mg, ~0.29 mmol) a fost dizolvat într-o soluție amestecată de NH₃·H₂O/MeOH (1.8 mL/5.4 mL, 1:3, v/v) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei pentru 2 ore. CSS (DCM/MeOH, 10:1) a arătat că materialul inițial s-a consumat. Amestecul format a fost evaporat în vacuum, și extras cu DCM câteva ori, obținându-se N-(*tert*-butil)-2-(piperidin-4-iloxi)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida crudă (160 mg, ~0.29 mmol) ca un ulei care a fost folosită în etapa următoare fără prelucrare suplimentară. LC/MS (M+H) 318.2.

Etapa 4. 2-((1-Acridolil)piperidin-4-iloxi)-N-(*tert*-butil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida. La o soluție de N-(*tert*-butil)-2-(piperidin-4-iloxi)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamidă (80 mg, ~0.145 mmol) într-o soluție amestecată de THF/H₂O (2 mL/2 mL, 1:1, v/v) la temperatura camerei s-a adăugat DIPEA (56 mg, 0.435 mmol) cu picătura. Amestecul a fost apoi răcit la 0 °C și clorură de acrilolil (26 mg, 0.29 mmol) s-a adăugat cu picătura. După aditie, amestecul a fost agitat la 0 °C pentru 2 ore. CSS (DCM/MeOH, 10:1) a arătat că reacția a fost completă. La amestec s-au adăugat 10 mL de H₂O, și amestecul apos extras cu etil acetat (10 mL x

2). Frațiile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na_2SO_4 anhidru și concentrate în vacuum. Reziduul rezultat a fost purificat prin HPLC prep., obținându-se 2-((1-acriloilpiperidin-4-il)oxi)-N-(terț-butil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida (per total 30 mg, 30% din 3 etape) ca un solid alb. LC/MS (M+H) 372.2. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.114 (s, 1H), 7.981 (s, 1H), 7.790 (s, 1H), 6.870-6.802 (m, 1H), 6.126-6.078 (m, 1H), 5.688-5.656 (m, 1H), 5.236-5.217 (m, 1H), 3.946 (s, 2H), 3.461 (m, 3H), 2.080 (m, 2H), 1.838-1.722 (m, 2H), 1.428 (s, 9H).

Exemplul 339: 2-((1-Acriloilpiperidin-4-il)oxi)-N-izopropil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida.

Preparat așa cum este descris în Exemplul 176:((1-acriloilpiperidin-4-il)oxi)-N-(terț-butil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida, cu excepția utilizării 2-bromo-N-izopropil-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamidei în prima etapă. LC/MS (M+H) 358.2. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.15 - 1.38 (m, 6H) 1.74 (l. s., 2H) 2.13 (l. s., 2H) 3.41 - 3.60 (m, 2H) 3.84 - 4.28 (m, 3H) 5.25 (dt, J=8.09, 4.11 Hz, 1H) 5.59 - 5.80 (m, 1H) 6.13 (dd, J=16.69, 2.38 Hz, 1H) 6.87 (dd, J=16.69, 10.42 Hz, 1H) 7.78 (d, J=7.53 Hz, 1H) 7.95 - 8.07 (m, 1H) 8.13 - 8.32 (m, 1H) 11.76 - 12.61 (m, 1H).

Exemplul 341: 2-(((2S,4S)-1-Acriloil-2-metilpiperidin-4-il)amino)-N-(terț-butil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida.

Exemplul 342: 2-(((2R,4R)-1-Acriloil-2-metilpiperidin-4-il)amino)-N-(terț-butil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida.

Etapă 1. (2S,4S)-terț-Butil 4-((7-(terț-butilcarbomil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilat. La o soluție de 2-bromo-N-(terț-butil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamidă (250 mg, 0.58 mmol) în 15 mL de toluen s-a adăugat (2S,4S)-terț-butil 4-amino-2-metilpiperidin-1-carboxilat (250 mg, 1.17 mmol) și Cs_2CO_3 (381 mg, 1.17 mmol) la temperatura camerei. Amestecul a fost degazat și barbotat cu N_2 câteva ori. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (55 mg, 0.058 mmol) și dppf (40 mg, 0.075 mmol) s-a adăugat și balonul a fost degazat și barbotat N_2 câteva ori așa ca mai devreme. Amestecul a fost încălzit la 100 °C peste noapte. CSS (eter de petrol/EtOAc, 2:1) a arătat că materialul inițial s-a consumat complet. Amestecul format a fost răcit la temperatura ambiantă și amestecul a fost diluat cu H_2O (30 mL). Amestecul apos a fost extras cu etil acetat (30 mL x 2). Faza organică combinată a fost spălată cu soluție de sare de bucătărie, uscată peste Na_2SO_4 anhidru, concentrată și purificată prin cromatografie (silica gel, eter de petrol/EtOAc from 10:1 la 1:2), obținându-se (2S,4S)-terț-butil 4-((7-(terț-butilcarbomil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilat (308 mg, 95%) ca un ulei.

Etapă 2. N-(terț-Butil)-2-(((2S,4S)-2-Metilpiperidin-4-il)amino)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida. (2S,4S)-terț-Butil 4-((7-(terț-butilcarbomil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-2-il)amino)-2-metilpiperidin-1-carboxilat (345 mg, 0.616 mmol) a fost dizolvat într-o soluție amestecată de TFA/DCM (1 mL/7 mL, 1:7, v/v) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. CL-SM a indicat că materialul inițial a fost consumat complet. Amestecul format a fost evaporat în vacuum, și extras cu DCM câteva ori, obținându-se produsul crud sare TFA a N-(terț-butil)-5-(hidroximetil)-2-(((2S,4S)-2-metilpiperidin-4-il)amino)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamidei (500 mg, ~0.616 mmol) ca un ulei care a fost folosit în etapa următoare fără prelucrare suplimentară. LC/MS (M+H) 361.2.

Sarea TFA a N-(terț-butil)-5-(hidroximetil)-2-(((2S,4S)-2-metilpiperidin-4-il)amino)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamidei (500 mg, ~0.616 mmol) a fost dizolvată într-o soluție amestecată de $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (3 mL/9 mL, 1:3, v/v) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei pentru 2 ore. CL-SM a arătat că materialul inițial s-a consumat. Amestecul format a fost evaporat în vacuum, și extras cu DCM câteva ori, obținându-se o N-(terț-butil)-2-(((2S,4S)-2-metilpiperidin-4-il)amino)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamidă crudă (500 mg, ~0.616 mmol) ca un ulei, care a fost folosită în etapa următoare fără prelucrare suplimentară. LC/MS (M+H) 331.2.

Etapă 3. rac- 2-(((2S,4S)-1-Acriloil-2-metilpiperidin-4-il)amino)-N-(terț-butil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida. La o soluție de N-(terț-butil)-2-(((2S,4S)-2-metilpiperidin-4-il)amino)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamidă (500 mg, ~0.616 mmol) într-o soluție amestecată de THF/ H_2O (8 mL, 1:1, v/v) la temperatura camerei s-a adăugat DIPEA (232 mg, 1.8 mmol) cu picătura. Amestecul a fost apoi răcit la 0 °C și clorură de acrililol (108.6 mg, 1.2 mmol) s-a adăugat cu picătura la 0 °C. După aditie, amestecul a fost încălzit la temperatura ambiantă și agitat pentru 2 ore. CSS (DCM/MeOH, 10:1) a arătat că reacția a fost completă. Amestecul a fost diluat cu 10 mL de H_2O , și extras cu etil acetat (10 mL x 2). Extractele organice combinate au fost

spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na_2SO_4 anhidru și concentrate în vacuum. Reziduul rezultat a fost purificat prin HPLC prep. obținându-se rac- 2-(((2S,4S)-1-acrilolil-2-metilpiperidin-4-il)amino)-N-(terț-butil)-5H-pirolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida (per total 32 mg, 14% din 3 etape) ca un solid alb. LC/MS (M+H) 385.2. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.776 (s, 1H), 8.107 (s, 1H), 7.999-7.991 (d, 1H), 7.673 (s, 1H), 6.622-6.554 (m, 1H), 6.352-6.306 (m, 1H), 5.729-5.698 (m, 1H), 4.596-4.582 (d, 2H), 4.240-4.191 (m, 2H), 3.333-3.273 (m, 1H), 2.176-2.090 (m, 2H), 1.970-1.925 (m, 2H), 1.503 (s, 9H) 1.407-1.390 (d, 3H).

Etapa 4. 2-(((2S,4S)-1-Acrilolil-2-metilpiperidin-4-il)amino)-N-(terț-butil)-5H-pirolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida și 2-(((2R,4R)-1-acrilolil-2-metilpiperidin-4-il)amino)-N-(terț-butil)-5H-pirolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida. rac-2-(((2S,4S)-1-Acrilolil-2-metilpiperidin-4-il)amino)-N-(terț-butil)-5H-pirolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida a fost purificată prin SFC chirală (21x250 ChiralPak IA, CO_2/EtOH), obținându-se două picuri, stereochemia absolută atribuită arbitrar.

Picul 1: 2-(((2S,4S)-1-Acrilolil-2-metilpiperidin-4-il)amino)-N-(terț-butil)-5H-pirolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida. LC/MS (M+H) 385.2.

Picul 2: 2-(((2R,4R)-1-Acrilolil-2-metilpiperidin-4-il)amino)-N-(terț-butil)-5H-pirolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida. LC/MS (M+H) 385.2.

Exemplul 343: 2-((1-Acrilolilpiperidin-4-il)amino)-N-(prop-2-in-1-il)-5H-pirolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida. Etapa 1. terț-Butil 4-(((7-(prop-2-in-1-ilcarbomil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirolol[2,3-b]pirazin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilat. La soluția

agitată a compusului acid 2-(((1-(terț-butoxicarbonil)piperidin-4-il)amino)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirolol[2,3-b]pirazin-7-carboxilic (3 g, 6.1 mmol) în 50 mL de DMF s-a adăugat HATU (2.78 g, 7.32 mmol) la 0 °C. După adăugare, amestecul a fost agitat la temperatura camerei pentru 20 min. Apoi compusul prop-2-in-1-amina (0.67 g, 12.2 mmol) și Et_3N (1.23 g, 12.2 mmol) s-a adăugat separat. După adăugare, amestecul a fost agitat la temperatura camerei pentru 3 ore. CL-SM a indicat că acidul s-a consumat complet. La amestec s-a adăugat H_2O (70 mL) și amestecul apos a fost extras cu etil acetat (50 mL x 4). Extractele organice fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru și solventul a fost înlăturat în vacuum. Produsul crud a fost purificat prin cromatografie pe coloană (silica gel, EtOAc/Hep), obținându-se terț-butil 4-(((7-(prop-2-in-1-ilcarbomil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirolol[2,3-b]pirazin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilat (2.7 g, 83%) ca un solid galben. ^1H RMN (400 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ -0.07 - -0.05 (m, 7 H) 0.85 - 0.95 (m, 2 H) 1.48 (s, 9 H) 1.66 (s.l., 6 H) 2.16 (d, $J=9.54$ Hz, 2 H) 2.29 (t, $J=2.51$ Hz, 1 H) 2.94 - 3.06 (m, 2 H) 3.47 - 3.56 (m, 3 H) 4.01 (s.l., 1 H) 4.12 (d, $J=7.28$ Hz, 2 H) 4.32 (d, $J=2.01$ Hz, 2 H) 4.50 - 4.62 (m, 1 H) 5.55 (s, 2 H) 7.66 (s, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.39 (t, $J=4.89$ Hz, 1 H).

Etapa 2. 5-(Hidroximetil)-2-(piperidin-4-ilamino)-N-(prop-2-in-1-il)-5H-pirolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida. O soluție de terț-butil 4-(((7-(prop-2-in-1-ilcarbomil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirolol[2,3-b]pirazin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilat (2.2 g, 4.16 mmol) în DCM anhidru (10 mL) a fost răcită la -5 °C în baie cu metanol și cheață. Apoi TFA (20 mL) s-a adăugat cu picătura. După adăugare, baia de răcire a fost înlăturată și soluția obținută a fost agitată la temperatura camerei pentru 2 ore. CL-SM a indicat că reacția a fost completă. Soluția reactantă a fost concentrată pentru a elimina marea parte din DCM și TFA. Apoi MeOH (10 mL) s-a adăugat și soluția obținută a fost concentrată din nou și uscată în vacuum profund, obținându-se sarea TFA a 5-(hidroximetil)-2-(piperidin-4-ilamino)-N-(prop-2-in-1-il)-5H-pirolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamidei (3.57 g, >100%) ca un solid galben/oil. LC/MS (M+H)= 329.0.

Etapa 3. 2-(piperidin-4-ilamino)-N-(prop-2-in-1-il)-5H-pirolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida. La soluția agitată de sare TFA a 5-(hidroximetil)-2-(piperidin-4-ilamino)-N-(prop-2-in-1-il)-5H-pirolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamidei (3.57 g, crud) în MeOH anhidru (20 mL) s-a adăugat K_2CO_3 (5.7 g, 41.6 mmol) în porții la temperatura camerei. După adăugare, amestecul format a fost agitat la temperatura camerei pentru 2 ore. CL-SM a indicat că reacția a fost completă. Suspensia reacției a fost filtrată, și filtratul a fost concentrate, obținându-se 2-(piperidin-4-ilamino)-N-(prop-2-in-1-il)-5H-pirolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida crudă (4.47 g, >100%). LC/MS (M+H)= 299.2

Etapa 4. 2-(((1-acrilolilpiperidin-4-il)amino)-N-(prop-2-in-1-il)-5H-pirolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida.

La o soluție de 2-(piperidin-4-ilamino)-N-(prop-2-in-1-il)-5H-pirolol[2,3-b]pirazin-7-carboxamidă (4.49 g, crudă, 4.16 mmol) în THF/ H_2O (20 mL/20 mL, V/V=1:1) s-a adăugat DIPEA (2.7 mL, 20.8 mmol) cu picătura. Amestecul format a fost răcit la 0 °C și clorură de acrilolil (376 mg, 4.16 mmol) s-a adăugat cu picătura la 0 °C. După adăugare, amestecul a fost agitat la 0 °C pentru 1 oră. CL-SM a indicat ~20% din materialul inițial a rămas. Clorură de acrilolil suplimentară (376 mg) s-a adăugat la 0-5 °C și apoi s-a agitat la aceea temperatură pentru 0.5 ore. CL-SM a indicat marea parte a materialului inițial s-a consumat. Amestecul de reacție a fost extras

cu etil acetat (20 mL x 3). Fazele organice au fost combinate și spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na_2SO_4 anhidru și concentrate. Reziduul rezultat a fost purificat prin HPLC prep., obținându-se 2-((1-(terț-butoxicarbonil)piperidin-4-il)amino)-N-(prop-2-in-1-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida (9 mg) ca un solid incolor. LC/MS ($M+H$)= 353.0

- 5 ^1H RMN (400 MHz, MeOH- d_4) δ 1.48 - 1.62 (m, 2 H) 2.24 (t, $J=14.18$ Hz, 2 H) 2.87 (t, $J=2.51$ Hz, 1 H) 3.07 - 3.22 (m, 1 H) 3.45 (l. s., 1 H) 4.08 - 4.23 (m, 2 H) 4.30 (d, $J=2.26$ Hz, 2 H) 4.50 (d, $J=13.55$ Hz, 1 H) 5.77 (dd, $J=10.54$, 2.01 Hz, 1 H) 6.23 (dd, $J=16.81$, 2.01 Hz, 1 H) 6.84 (dd, $J=16.81$, 10.79 Hz, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H).

10 **Prepararea 344: Acid 2-((1-(terț-butoxicarbonil)piperidin-4-il)amino)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxilic.**

- 15 Etapa 1. Metil 2-bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxilat. Un amestec de acid 2-bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxilic (50g, 134.8mmol), K_2CO_3 (28g, 202.2mmol) și iodometan (34.5 g, 242.9 mmol) în DMF(1200 mL) a fost încălzit la 35 °C pentru 2 ore. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu apă (500 mL) și amestecul extras cu etil acetat(800 mL x 3). Fazele organice combinate au fost spălate cu apă (2000 mL x 1) și soluție de sare de bucătărie (1000 mL x 1), uscate pe Na_2SO_4 anhidru și concentrate, obținându-se metil 2-bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxilat (49g, 94.4%) ca un solid galben. LC/MS ($M+H$)= 387.9.

- 20 Etapa 2. Metil 2-((1-(terț-butoxicarbonil)piperidin-4-il)amino)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxilat. La o soluție de metil 2-bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxilat (39 g, 101.3 mmol) în 780 mL de toluen s-a adăugat terț-butil 4-aminopipiperidin-1-carboxilat (30.4 g, 151.9 mmol) și Cs_2CO_3 (66 g, 202.6 mmol) la temperatura camerei. Amestecul a fost degazat și barbotat cu N_2 cateva ori, urmat de adiția de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9.3g, 10.13 mmol) și dppf (7.3g, 13.17 mmol). Amestecul a fost
25 ulterior degazat și barbotat cu N_2 câteva ori așa ca mai devreme. Amestecul format a fost încălzit la 80 °C și agitat la această temperatură peste noapte sub N_2 . CSS (Eter de petrol: EtOAc =4:1) a indicat că metil 2-bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxilat s-a consumat complet. Amestecul format a fost răcit la temperatura ambiantă și H_2O (400 mL) s-a adăugat. Amestecul apos a fost extras cu EtOAc (300 mL x 3). Fazele organice combinate au fost
30 spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na_2SO_4 anhidru, concentrate și purificate prin cromatografie pe coloană (silica gel, eter de petrol: EtOAc from 10:0 la 10:3), obținându-se metil 2-((1-(terț-butoxicarbonil)piperidin-4-il)amino)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxilat (50 g, 78%) ca un solid galben. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -
35 0.09 (s, 9 H) 0.81 (t, $J=7.91$ Hz, 2 H) 1.42 (s, 9 H) 1.94 - 2.01 (m, 3 H) 2.96 (l. s., 2 H) 3.52 (t, $J=8.03$ Hz, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 3.84 - 3.96 (m, 3 H) 5.54 (s, 2 H) 6.86 (d, $J=7.28$ Hz, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H)

- Etapa 3. Acid 2-((1-(terț-butoxicarbonil)piperidin-4-il)amino)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxilic. La o soluție de metil 2-((1-(terț-butoxicarbonil)piperidin-4-il)amino)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxilat (50g, 99mmol) în THF (1000mL) s-a adăugat 1M NaOH apos (396mL). Amestecul de
40 reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. CSS (PE/EA=2:1) a arătat că marea parte din metil 2-((1-(terț-butoxicarbonil)piperidin-4-il)amino)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxilat a rămas. Amestecul de reacție a fost încălzit la 45 °C pentru 3 ore. CSS (PE/EA=2:1) a arătat totuși că esterul a rămas. Amestecul de reacție a fost încălzit la 60
45 °C peste noapte. CL-SM a indicat că aproximativ 15% din ester a rămas. O soluție de NaOH (7.9g, 198 mmol) în H_2O (200mL) s-a adăugat la amestecul de reacție. Amestecul de reacție a fost încălzit la reflux. CL-SM a indicat că aproximativ 8% din ester a rămas. După răcire la t.a., marea majoritate din THF a fost înlăturat și pe durata acestui timp s-a format un solid verde. Amestecul a fost filtrat și s-au obținut 45 g de solid verde deschis. Solidul a fost acidulat la pH=4~5 cu HCl
50 (2M în H_2O) și extras cu etil acetat (400mLx3). Extractele organicele combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na_2SO_4 anhidru și concentrate la presiune redusă, obținându-se acid 2-((1-(terț-butoxicarbonil)piperidin-4-il)amino)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxilic (per total 29.1 g, 44% din 3 etape) ca un solid galben. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm -0.04 (s, 8 H) 0.89 - 0.95 (m, 2 H) 1.48 (s, 9 H) 2.11 (d, $J=11.29$ Hz, 2 H) 2.94 - 3.05 (m, 3 H) 3.53 - 3.60 (m, 2 H) 3.97 (l. s., 1 H) 4.08 (l. s., 2 H) 4.71 (l. s., 1 H) 5.58 (s, 2 H) 7.72 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H)

Evaluarea Biologică**Testul Enzimei Caliper JAK la 4 μ M sau 1mM ATP**

Obiectul pentru testare a fost solubilizat în dimetil sulfoxid (DMSO) la o concentrație stock de 30 mM. O serie de semidiluție de 11-puncte a fost creată în DMSO cu o concentrație maximă de 600 μ M. Placa cu compusul testat de asemenea conținea godeurile de control pozitiv ce conțineau un inhibitor cunoscut pentru a defini 100% inhibiție și godeuri de control negativ ce conține DMSO pentru a defini non-inhibiția. Plăcile cu compus au fost diluate de la 1 la 60, rezultând o concentrație maximă finală a compusului testat de 10 μ M și o concentrație DMSO de 2%.

Obiectul pentru testare și testele de controls s-au adăugat la o placă cu 384 de godeuri. Amestecul de reacție conținea 20 mM HEPES, pH 7.4, 10 mM clorură de magneziu, 0.01% albumina din serul bovin (BSA), 0.0005% Tween 20, 4 μ M sau 1 mM ATP și 1 μ M substrat peptidic. Testele JAK3 conțineau 1 μ M peptidă JAKtidă (FITC-KGGEEEEYFELVKK). Testele au fost inițiate prin adăugarea 1 nM enzimă JAK3 și a fost incubată la temperatura camerei timp de 75 minute pentru JAK3. Concentrațiile enzimei și timpii de incubare au fost optimizați pentru fiecare preparare nouă a enzimei și au fost modificați ușor în timp pentru a asigura o fosforilare de 20%-30%. Testele au fost oprite la o concentrație finală de 10 mM EDTA, 0.1% Reagent de acoperire și 100 mM HEPES, pH=7.4. Plăcile de testare au fost plasate într-un instrument de tip Caliper Life Science Lab Chip 3000 (LC3000), și fiecare godeu a fost încărcat cu proba condițiile apropiate de separare pentru a măsura peptide nefosforilată și fosforilată.

Stabilitatea Inhibitorului covalent JAK3 în Sângele Integral de Șobolan și Uman

Sângele de șobolan a fost colectat de la 3 șobolani masculi Sprague-Dawley (200-250 g, Charles River Laboratories) și folosit pentru fiecare studiu. Sângele uman a fost colectat de la subiecți sănătoși, un bărbat și o femeie la the Occupational Health & Wellness Center la Pfizer, Groton, CT și folosit pentru fiecare studiu. Ambele probe de sânge uman și de șobolan au fost colectate proaspete în tuburi K₂-EDTA și păstrate pe gheață. Un alicot de sânge a fost transferat în microtuburi și pre-încălzit pentru 10 min la 37°C folosind un reșou. Compusul testat a fost apoi adăugat (1 μ M concentrație finală) și incubarea a fost continuată pentru 180 min la 37 °C în duplicate. Un alicot de amestec incubat a fost înlăturat la interval de timp stabilite pe durata incubării, amestecat cu un alicot de acetonitril ce conținea un standard intern, vortexat și centrifugat. Supernatantele obținute au fost înlăturate și supuse analizelor CL-SM/MS pentru a determina concentrațiile compusului de interes. Raportul ariei picului compusului de interes în comparație cu cea a standardului intern au fost folosite pentru a determina %-tul compusului de interes rămas pe durata timpului de incubare.

Testul de fosforilare STAT5 indusă de HWB IL-15

După diluția în serie a compușilor testați 1:2 în DMSO până la concentrația dorită (500X din cea finală), compuși au fost în continuare diluați în PBS (prin adăugare de 4 μ L compus/DMSO în 96 μ L PBS, [DMSO]=4%, 20X final). La plăcile din polipropilenă cu 96 de godeuri s-au adăugat 90 μ L HWB (sânge uman tratat cu heparină)/godeu, urmat de 5 μ L/godeu 4% DMSO în D-PBS și concentrații diferite de 20X inhibitor în 4% DMSO în D-PBS (w/o Ca²⁺ sau Mg²⁺), obținându-se 1X în 0.2% DMSO. După amestecare și incubare pentru 45 minute la 37°C, 5 μ L D-PBS (control nestimulat) sau 20X stock-uri de 5 μ L de om IL-15 (concentrație finală este de 50 ng/mL) s-au adăugat, și amestecat trei ori. După incubare timp de 15 minute la 37°C, 1X Lyse/Fix Buffer (BD Phosflux 5x Lyse/Fix Buffer) s-a adăugat în toate godeurile câte 1000 μ L/godeu, apoi incubate pentru 20 minute la 37 °C și centrifugate 5 minute la 1200 rpm. După spălare în 1000 μ L FACS buffer 1X și centrifugare pentru 5 min la 1200 rpm, 400 μ L Perm Buffer III răcit pe baie degheață s-au adăugat la fiecare godeu. După amestecare atentă (1-2X) și incubare pe gheață pentru 30 minute, a fost centrifugat pentru 5 minute la 1200 rpm fără interuperi, și spălat 1X în 1000 mL FACS buffer rece (D-PBS ce conține 0.1 % BSA și 0.1% azid de sodiu) s-au adăugat 250 μ L/godeu de AlexaFluor647-conjugat antifosfo STAT5 anticorp dorit la o diluție de 1:125 în FACS buffer. Urmat de incubare peste noapte la 4 °C, toate probele au fost transferate în plăci de polipropilenă cu fundul în formă de U cu 96 de godeuri, și controlat prin citometrie în flux, calculând limfocitii totali. Valorile IC₅₀ obținute sunt menționate Tabel.

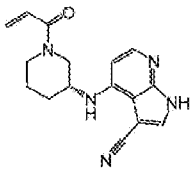
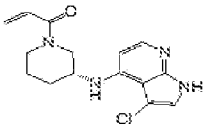
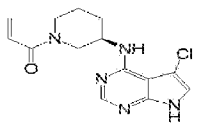
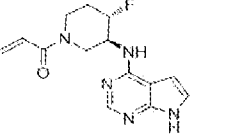
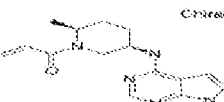
P-STAT5 Indusă de PBMC IL-15

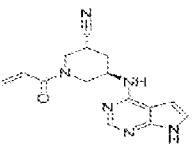
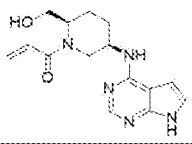
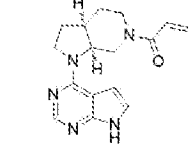
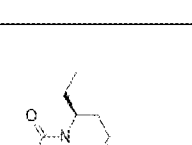
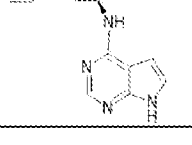
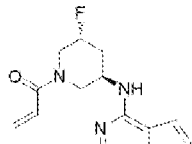
Compușii testați au fost diluați în serii în DMSO, cu o diluție în continuare a compușilor în mediu RPMI 1640 (Invitrogen #72400) suplimentat cu 10 mM HEPES, pH 7.4, 1 mM piruvat de sodiu, și Penicilină/Streptomicină (prin adăugare de 5 μ L compus/DMSO în 120 μ L salină (D-

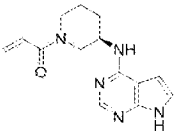
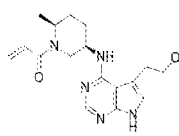
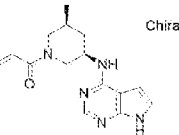
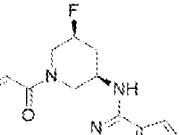
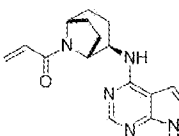
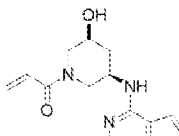
PBS, 1X) Dulbecco's Fosfat-tamponată, [DMSO]=4%, și amestecând soluția prin pipetare repetată, 6X). IL-15 a fost diluat la concentrația de 820 ng/mL în mediu RPMI 1640.

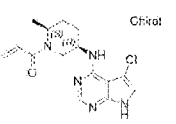
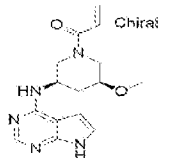
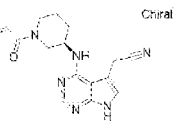
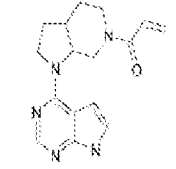
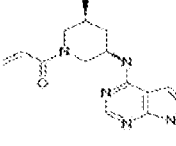
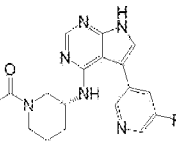
- PBMC-ul uman înghețat (200-250 milioane de celule/fiolă) a fost încălzit la 37 °C. Celulele au fost transferate în 10 mL mediu încălzit într-un tub conic de 50-mL, și centrifugate la 1,200 RPM la temperatura camerei pentru 5 min. Supernatantul a fost aspirat. Celulele au fost suspendate în 3 mL plasma umană caldă și incubate la 37 °C într-un incubator pentru cultura țesuturilor pentru 1.5 la 2 ore. După adăugarea 47 mL D-PBS (37 °C) la suspensia PBMC/FBS, centrifugare la 1,200 RPM la temperatura camerei pentru 5 min, și aspirarea supernatantului, celulele au fost resuspendate în 20 mL mediu RPMI cald. Nouăzeci de μ L de suspensie celulară au fost pipetați per godeu într-o placă cu 96 de godeuri, godeuri adâncil, cu fundul în formă de V, și plăcile au fost incubate la 37 °C pentru 30 min. Cinci μ L de compus au fost transferate în fiecare godeu (final 0.2% DMSO), vortexate atent și incubate la 37°C pentru 15 min; 5 μ L 4%DMSO/PBS s-au adăugat la goeurile de control. După aditia 5 μ L 820 ng/mL de IL-15 uman (41 ng/mL finală) la fiecare godeu (5 μ L PBS la godeurile de control), vortexare atentă și incubare la 37 °C pentru 15 min, urmată de 0.3 mL 1% paraformaldehidă/PBS (37 °C) la fiecare godeu, și incubare plăcii la temperatura camerei pentru 15 min, plăcile au fost centrifugate la 1,200 RPM (Beckman GS-6R sau Sorvall Legend) la temperatura camerei pentru 5 min, și supernatantul a fost aspirat folosind un aspirator cu 8-canale sau 12-canale. După adăugarea a 0.8 mL buffer per godeu, plăcile au fost centrifugate la 1,200 RPM (Beckman GS-6R sau Sorvall Legend) la temperatura camerei pentru 5 min, și din nou supernatantul a fost aspirat, folosind un aspirator cu 8-canale sau 12-canale. Placa a fost vortexată, și 0.35 mL 90% metanol/10% H₂O (-20°C) s-a adăugat per godeu, și placa a fost incubată în gheață pentru 20 min. După o nouă aditie de 0.8 mL buffer per godeul, plăcile au fost centrifugate la 1,200 RPM (Beckman GS-6R sau Sorvall Legend) la temperatura camerei pentru 5 min, și din nou supernatantul a fost aspirat, folosind un aspirator cu 8-canale sau 12-canale, și apoi 0.8 mL de buffer s-a adăugat per godeu. După încă o nouă aditie de 0.8 mL buffer per godeu, plăcile au fost centrifugate la 1,200 RPM (Beckman GS-6R sau Sorvall Legend) la temperatura camerei pentru 5 min, și din nou supernatantul a fost aspirat un aspirator cu 8-canale sau 12-canale. Apoi plăcile au fost vortexate, și 250 μ L/godeu de of Alexa Fluor® 647 conjugat anti-STAT5 anticorp (1 la 125 dilution; 1 μ L anticorp per 250 μ L buffer) s-a adăugat, și plăcile au fost incubate la 4 °C peste noapte la întuneric. Probele de 250 μ L/godeu au fost transferate în placă cu 96 de godeuri cu fundul în formă de U, și analiza FACS a fost afectuată, calculându-se limfocitele totale. Probele au fost analizate folosind un citometru in flux de tip BD Calibur™ sau BD FACSCanto™ echipat cu BD High Prinput Sampler.

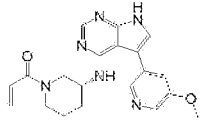
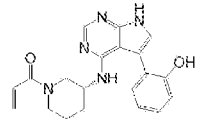
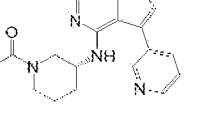
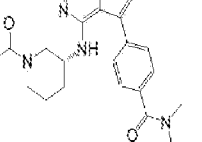
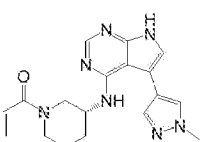
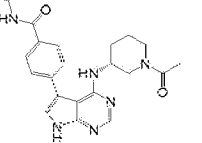
Tabel 1. Testul enzimelor și datele despre stabilitatea sângelui.

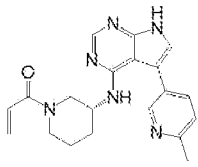
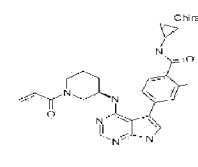
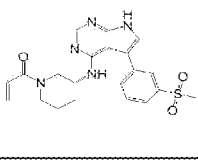
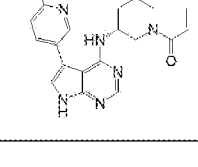
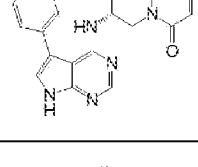
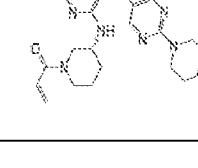
Ex	Structura	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Stabilitatea sângelui uman t _{1/2} (min)
1		0.2	16.8	50.8	494.1	209.9
2		0.2	18.9	30.4	220.2	>360.0
3		<0.1	22	35.2	152.7	191.8
4		0.5	32.1	19.7	115.1	139.7
5		0.3	33.1	51.7	197.2	>331.0

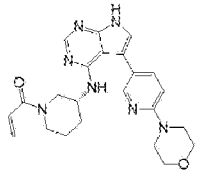
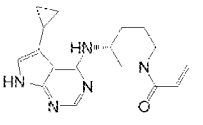
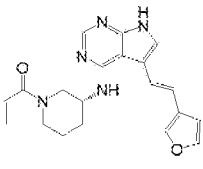
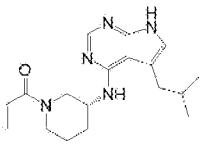
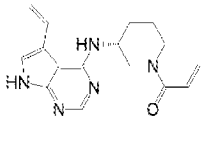
6		0.3	40	45.8	870.5	253
7		0.3	45.3	76.9	455.3	>333.5
8		<0.4	47.7	115.9	399.2	192
9		0.4	53.9	35.5	578	>360.0
10		0.6	54.8	133.1	461.1	163
11		0.4	55.9	97.9	362.6	>295.8

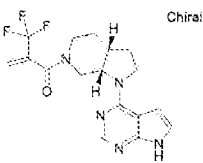
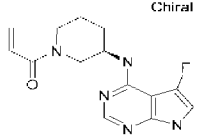
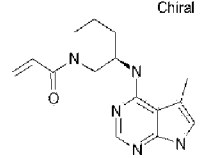
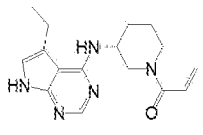
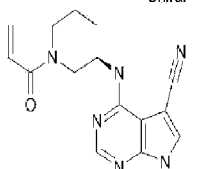
12		0.7	56.8	107.1	392.1	>331.5
13		0.4	60.6	113.5	548.8	305
14		0.5	60.5	114.4	538.3	>250.7
15		0.9	82.7	128.1	399.7	232
16		0.8	89.2	61.5	498.9	>358.5
17		1.7	92.2	71.8	209.9	>310.0

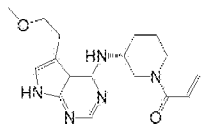
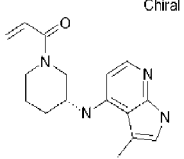
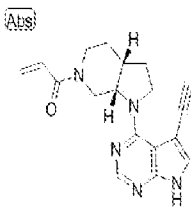
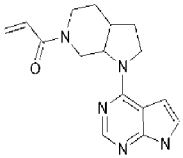
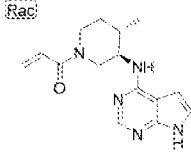
18	 Chiral	0.2	16.1	31.5	555.4	>318.5
19	 Chiral	0.6	67.6	139.3	505.2	210.5
20	 Chiral	1	76.5	361.6		
21		1.4	106	235.7		
22		1.2	81.6	216	712	347
23		1.3	86.6	187.8		>360.0

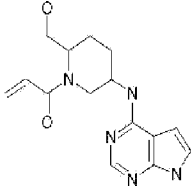
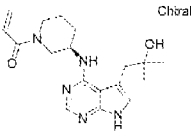
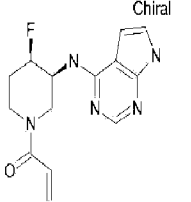
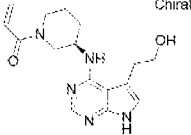
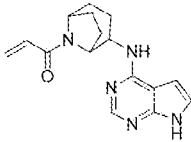
24		1.2	98.1	319.9		>360.0
25		2.9	149.1	84		
26		1.6	153	254.4		>360.0
27		2.8	293.6	1866.4		46
28		48.2	358.5	>10000.0		>360.0
29		6.6	664.9	463.7		

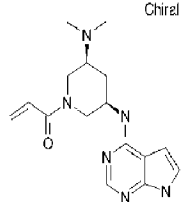
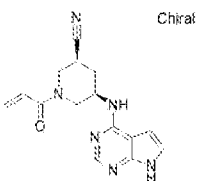
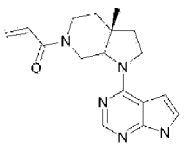
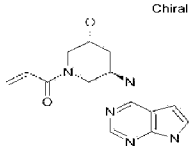
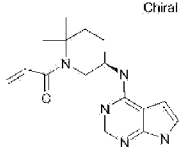
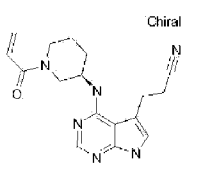
30		14.6	1536.1			>360.0
31		24.1	1859			>360.0
32		26.2	2114.8			
33		49.5	3809.1			>360.0
34		54.4	4822			>360.0
35		83.4				

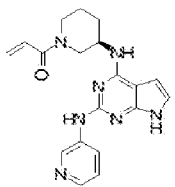
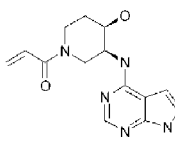
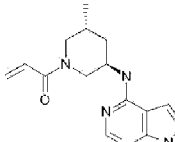
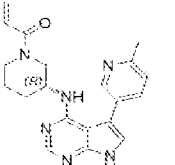
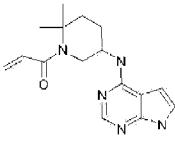
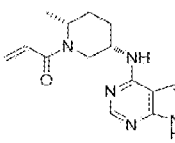
36		64.4				>360.0
37		295.1				
38		3254				
39		>10000.0				
40		>10000.0				

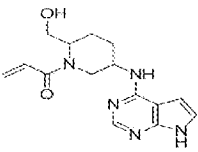
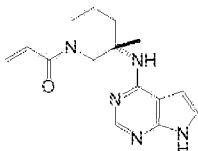
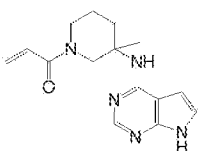
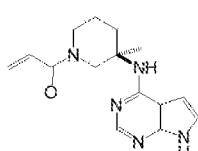
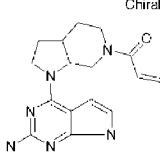
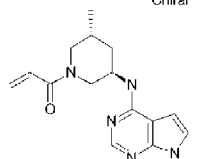
41	 Chiral	1	92.5	446.4		2.8
42	 Chiral	0.9	94.4	292.8	818.6	>360.0
43	 Chiral	1.2	99.5	116.3	463	274.1
44	 Chiral	0.3	167.8	320.2	1181.1	165.9
45	 Chiral	1	168.5	347.7	1010.6	>360.0

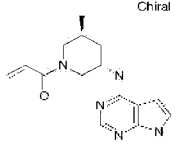
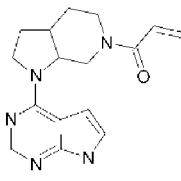
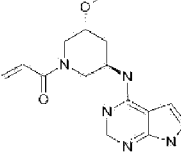
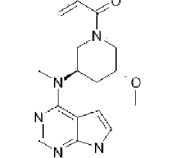
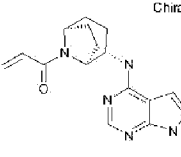
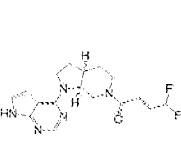
46		2.8	305.4	278.8	359	>344.3
47		4	608.1	1076		315.8
48		0.8	101.1	65.2		149.8
49		1	111	354.9		
50		2	115.7	202.4	925.6	>360.0

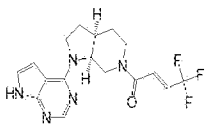
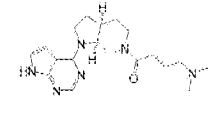
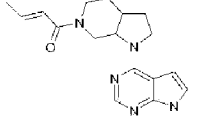
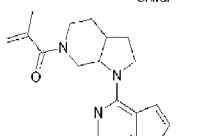
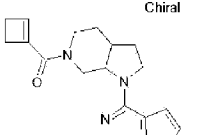
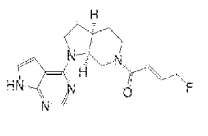
52		10.6	>180.1	>354.3	234.7	>358.0
53		4	191.5			
54		1.7	192.2	222	366.4	210
55		2	203	430.5		
56		2.5	242.3	158.4	2099.5	>360.0

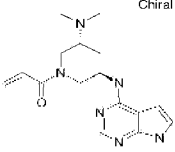
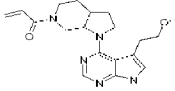
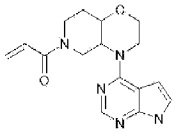
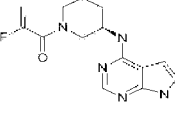
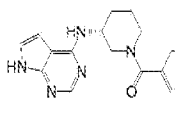
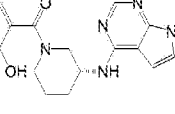
57		1.4	360.6	1227.7	2610.3	81.2
58		2.5	360.7	2785.4	7837.9	35
59		3.2	402.9	>2553.1		184.2
60		4.2	603	2472.7	2784.1	>360.0
61		7.5	608.7	1029.5	1873.4	
62		9	649.8			

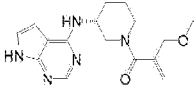
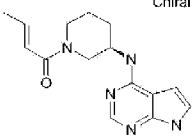
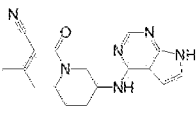
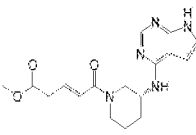
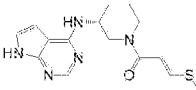
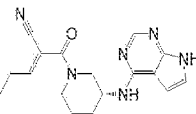
63		9.1	671.7	1376		>360.0
64		5.3	996.1	4638.6		
65		17.9	1495.5	3742.1	>10000.0	267
66		14.6	1536.1			>360.0
67		30	1682.6	6895.2		>360.0
68		144.8	>2477.8			>360.0

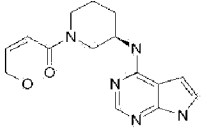
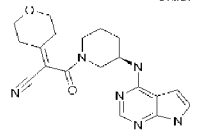
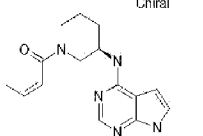
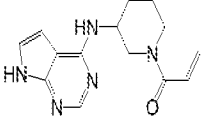
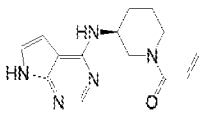
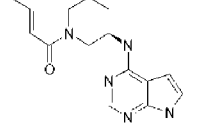
69		33.7	1852.4			
70		19.5	1868.3	5527.1		343.2
71		57.9	3423.4	>10000.0		229.2
72		828.2	>10000.0	>10000.0		
73	Chiral 	48.4	1959.2			195
74	Chiral 	22.8	2021.2			103

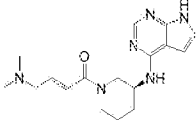
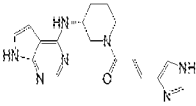
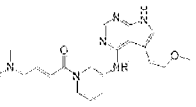
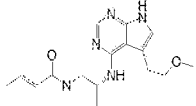
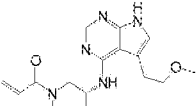
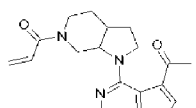
75	 Chiral	715.6	>10000.0			>360.0
76		42.4	2038.2	>6077.4		
77	 Chiral	15.5	2065.3	3972.7		252
78	 Chiral	386.6	>10000.0	>10000.0		
79	 Chiral	26.6	2379.3	2365.5		230
80		22.7	2944.1			

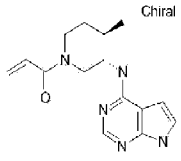
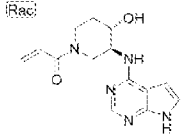
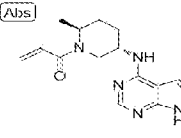
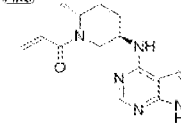
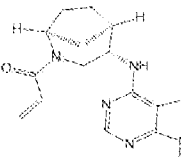
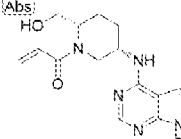
81		35.3	3753.6	>4000.0		16.9
82		57.2	5292.6	>7295.1		>360.0
84	 Chiral	727	>10000.0			
85	 Chiral	2181.8	>10000.0			>360.0
86	 Chiral	149.1	>10000.0			>360.0
87		138.9	>10000.0			

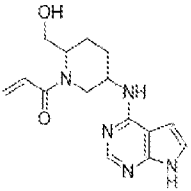
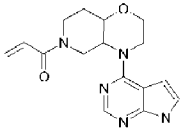
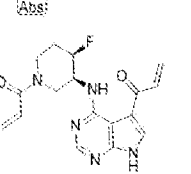
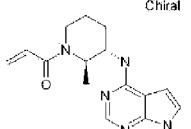
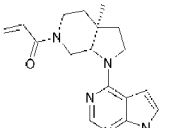
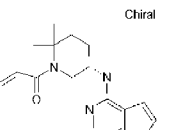
88	 Chiral	18.2	3388.5			74
89		35.2	3943.9	>6156.8		
90		49.3	4435.8	>10000.0		168.2
91	 Chiral	56.5	4650.7			
92		4750.2	>10000.0	>10000.0		
93		703	>10000.0	>10000.0		

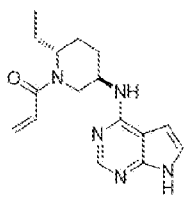
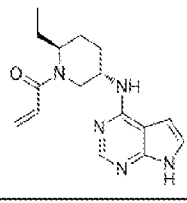
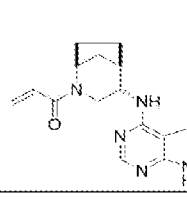
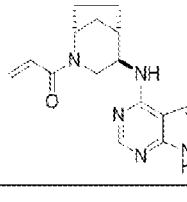
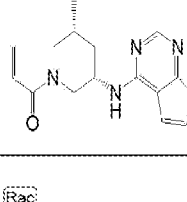
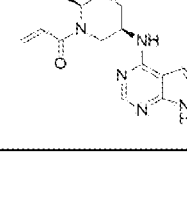
94		801.5	>10000.0	>10000.0		
95		2477	>1000.00			>360.0
96		2741.7	>10000.0			
97		904.4	>10000.0			
98		2632.1	>10000.0			
99		254.7	>10000.0			

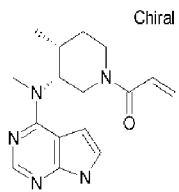
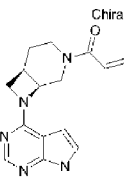
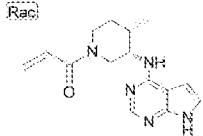
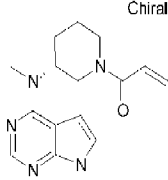
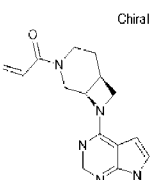
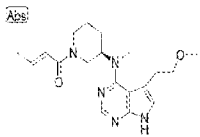
100	Chiral 	653.9	>10000.0			
101	Chiral 	881	>10000.0			
102	Chiral 	352.7	>10000.0			
103		4.7				
104		64.5				
105	Chiral 	2477	>10000.0			>360.0

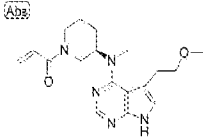
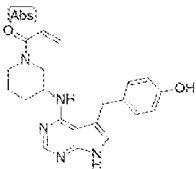
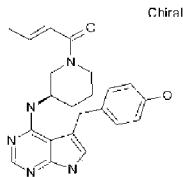
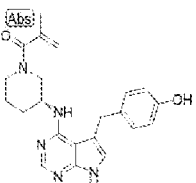
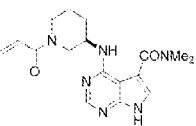
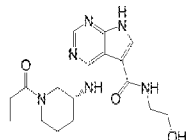
106		49.1				
107		1160.2				
108		527.9	>10000.0			>360.0
109		2818.7				
110		1431.5				
111	 Chiral	39.2	4738.5			

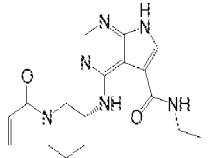
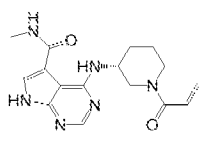
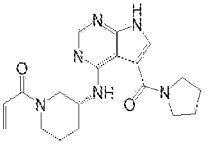
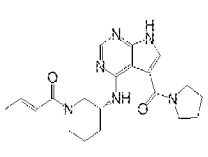
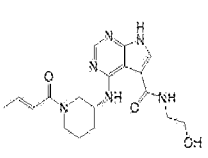
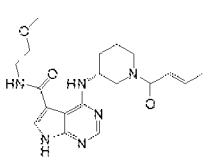
112		188.7	7569.7			142
113		42.4	8478.1	>10000.0		
114		143.7	>9514.4			>360.0
115		462.6	>10000.0			185
116		417.6	>10000.0	>10000.0	>10000.0	281
117		416.5	>10000.0	>10000.0	>10000.0	>360.0

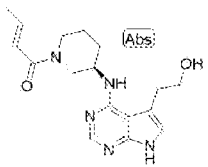
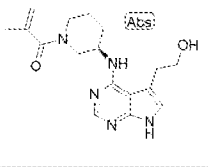
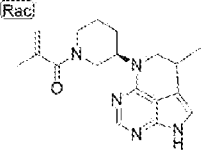
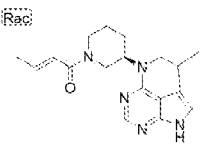
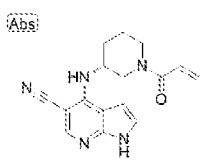
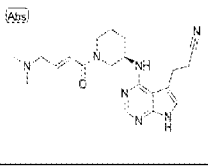
118		323.4	>10000.0	>10000.0		>333.5
119		95.9	>10000.0	>10000.0		
120		692.1	>10000.0	>10000.0		
121		647.9	>10000.0			>360.0
122		75.6	>10000.0			
123		2112.4	>10000.0			

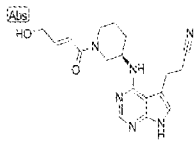
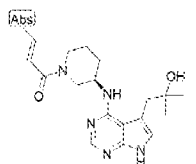
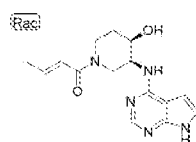
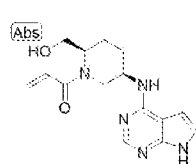
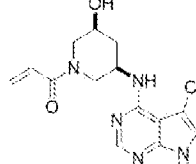
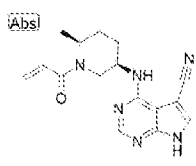
124		264.6	>10000.0			
125		1424	>10000.0			
126		602.5	>10000.0			
127		190.2	>10000.0			
128		443.6	>10000.0			304
129				113.8	797.3	

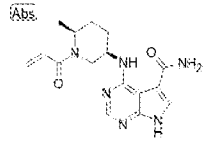
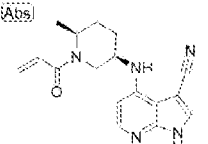
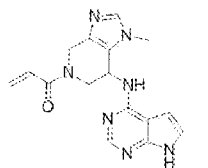
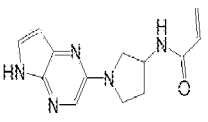
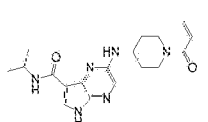
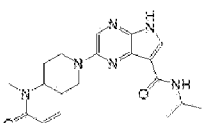
130	 Chiral	75.2				
131	 Chiral	988.1				
132	 Rac	2076.6				
133	 Chiral	18				
134	 Chiral	71.2				
135	 Abs	>10000.0				

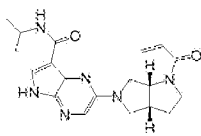
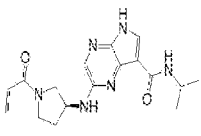
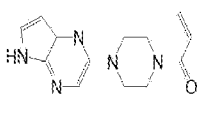
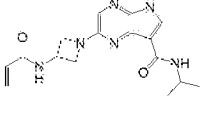
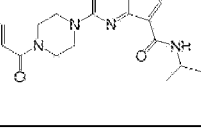
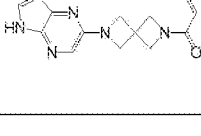
136		238.3				
137		0.3				
138		110.5				
139		83.1				
142		225.3				
143		144.5				

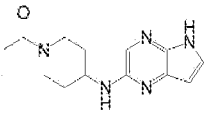
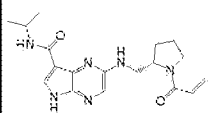
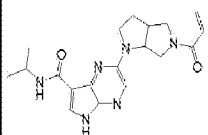
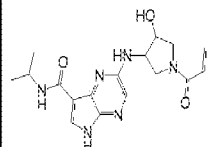
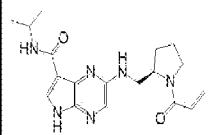
144		139.4				
145		112.1				
146		957.3				
147		>10000.0				
148		6957.2				
149		>10000.0				

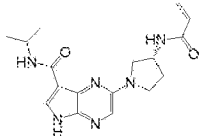
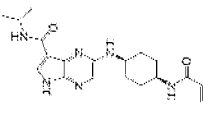
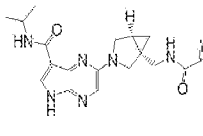
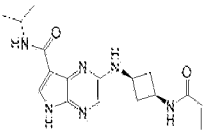
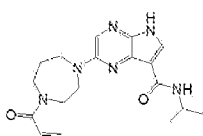
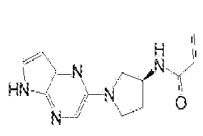
151	 <chem>CC(=O)N1CC[C@H](N1c2nc3c(ncn3c2)CCO)CC(=O)C=C</chem> (Abs)	3490.6				
152	 <chem>CC(=O)N1CC[C@H](N1c2nc3c(ncn3c2)CCO)CC(=O)C=C</chem> (Abs)	4242.8				
153	 <chem>CC1=CN2C(=NC3=C2N=CN3)C(C)=CN1C2(C)CC(=O)N(C)CC2</chem> (Rac)	9444.6				
154	 <chem>CC1=CN2C(=NC3=C2N=CN3)C(C)=CN1C2(C)CC(=O)N(C)CC2</chem> (Rac)	4936.8				
156	 <chem>C=CC(=O)N1CC[C@H](N1c2nc3c(ncn3c2)NC(=O)N)C#N</chem> (Abs)	7.2				
157	 <chem>C=CC(=O)N1CC[C@H](N1c2nc3c(ncn3c2)NC(=O)N)C#N</chem> (Abs)	1470.4				

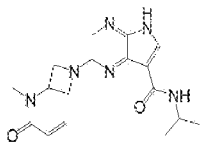
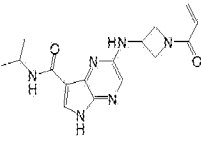
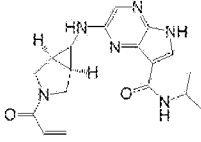
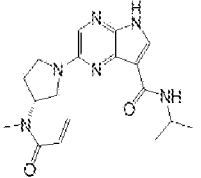
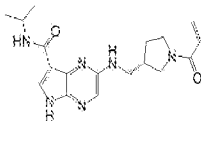
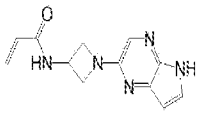
158		>10000.0				
159		>10000.0				
160		>10000.0				
161		0.3	45.3	76.9	455.3	>323.5
162		1.2	169	361.3	1003.2	>360.0
163		0.6	47.1	108.9	521.8	290.1

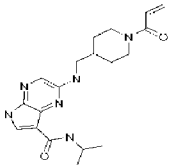
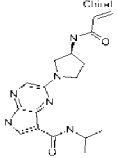
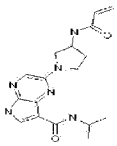
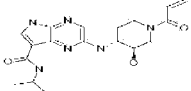
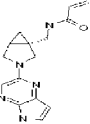
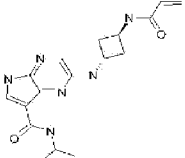
164		4.1	314.4	1653.3		
165		0.5	22.7	40.6	380.3	>349.4
166		369.6	>10000.0			
167		2410.5				
168		0.2	7.5	37.1	135.7	>349.6
169		42.8	4732.3			

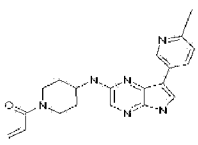
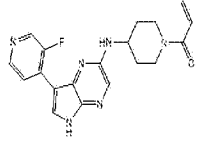
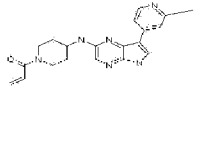
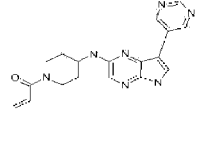
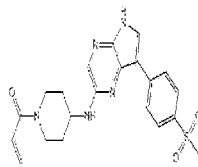
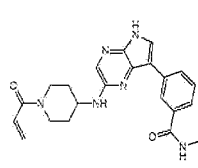
170		3.3	392.5	1369		
171		0.4	32.7	726	2951.1	>360.0
172		25.5	2230.8			
173		8.1	692.1			
174		0.4	34.8	58.4	622.7	249.3
175		1610.8				

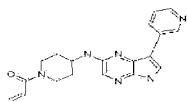
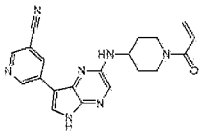
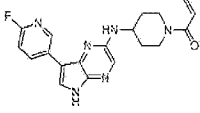
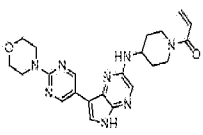
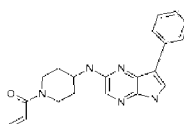
176		7.2	910.3			>360.0
177		0.7	44.4	107.6	804.3	>321.0
178		1.1	102	208.2	2556.7	143
179		2.3	308.6	>10000.0	>10000.0	
180		12.4	1498.5			

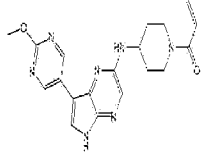
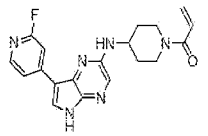
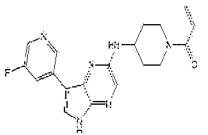
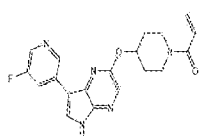
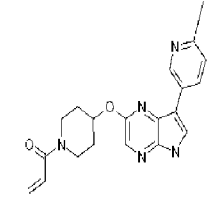
181		10.3	1016.9			
182		11.4	975.3			
183		9.6	793.9			
184		1.5	210.3	3407.1	>10000.0	>360.0
185		20.4	1457			
186		2347.6				

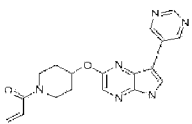
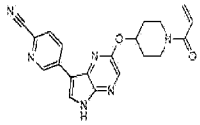
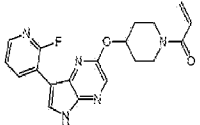
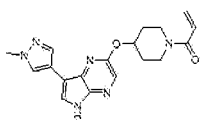
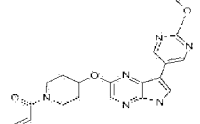
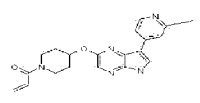
187		0.6	27.2	709.5		>360.0
188		0.3	8.8	154.6	245.5	96
189		1.1	197.9	1735.1	>10000.0	>360.0
190		13.9	1014.7			
191		1.5	137.6	2647.9	9582.3	>360.0
192		271.6				

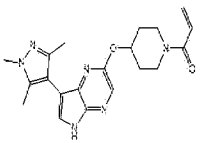
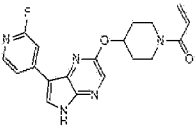
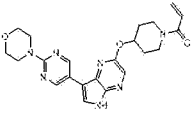
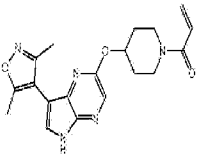
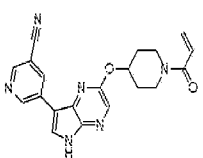
193		29	2294.2			
194		12.7	1659.3			
195		12.1	970			
196		0.3	30.6	1491.8	3290.9	>360.0
197		3486				
198		1	77.6	1170.4		>360.0

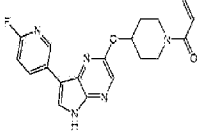
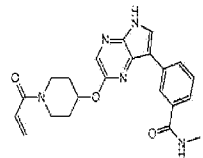
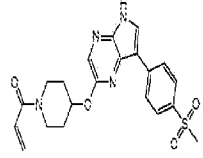
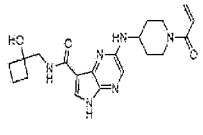
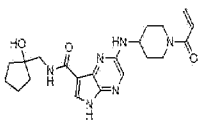
199		1.2	101	734.9	>10000.0	>360.0
200		0.8	88.9	818.6		
201		0.5	28	262	3478.4	>360.0
202		0.9	99.1	669.9	3739.3	
203		2	147.8	1182.6		
204		0.5	49.3	854.9		

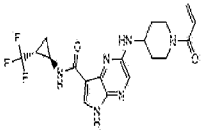
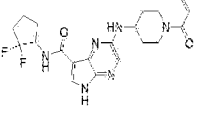
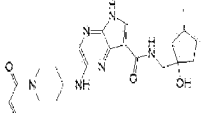
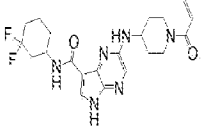
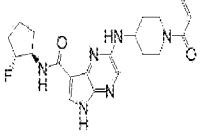
205		0.5	14.8	218.7	1884.9	
206		0.1	19.6	163	>10000.0	
207		0.3	28.9	185.4	2824.3	>360.0
208		5.9	575.8			
209		0.2	14.3	152.4	6685.8	

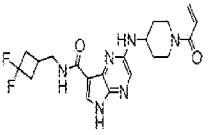
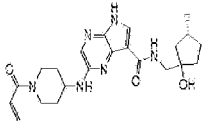
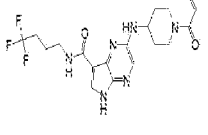
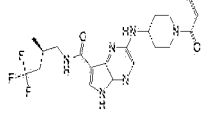
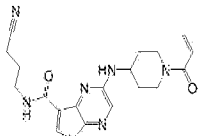
210		0.4	45.4	462.5	2679.5	>360.0
211		0.2	34.2	205.6	4330.1	
212		0.3	16	154.5	2083.3	
213		0.8	69.4	317.9	>10000.0	
214		2.3	308	1110.4		

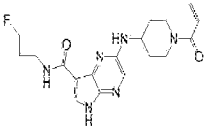
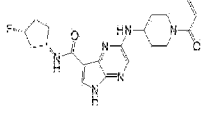
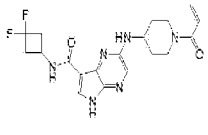
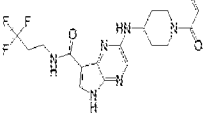
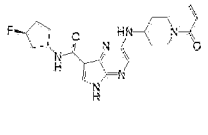
215		2.9	386	1263.3		
216		12.5	1029.4			
217		0.7	42.4	129.3	>10000.0	
218		0.6	81.1	345.3	6189.6	>360.0
219		1.7	153.3	986.7		
220		0.8	70.4	464.5	>10000.0	>360.0

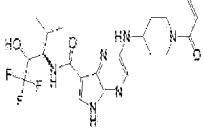
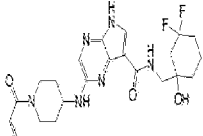
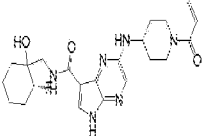
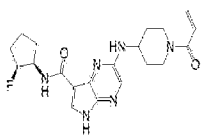
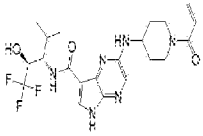
221		15.5	1484.7			
222		1.1	125.4	756.6		
223		30	3358.9			
224		17.6	1544			
225		1.4	120	2906.2		

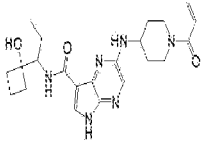
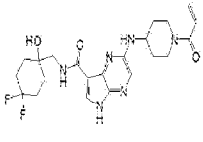
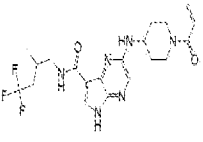
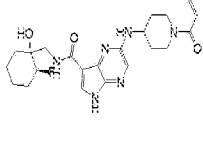
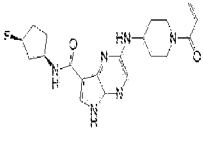
226		1	91	699		
227		0.9	71.8	642.9		
229		7.1	744.6			
231		0.6	52.6	3616.4		
232		0.3	25	1636.3		

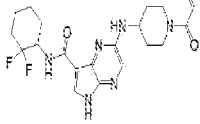
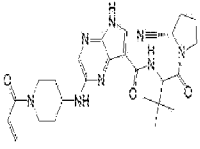
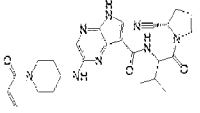
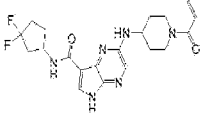
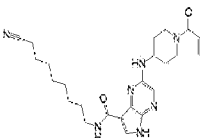
233		0.2	20.6	212.8	532.3	
234		<0.3	4.9	65.2		296
235		0.3	22.5	1703.8		
236		0.1	8.3	141.5	437.6	
2237		0.2	7.8	80.1		243

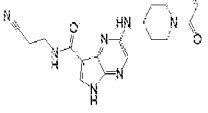
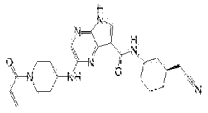
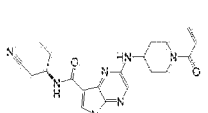
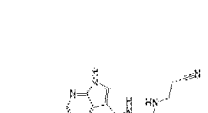
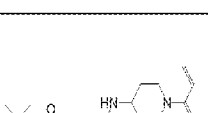
238		0.2	9.3	181.3	615.1	260
239		0.5	38.1	1899.3		
2240		0.1	9.1	83.8	442.5	235
241		0.2	7.3	87.9	656.8	>310.5
242		0.1	10.7	1097.2		

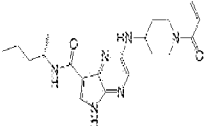
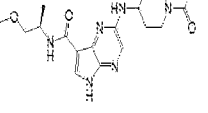
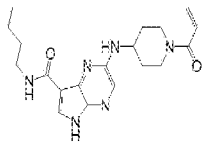
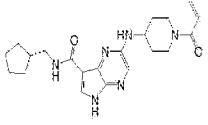
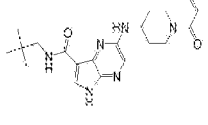
243		<0.1	9	155.4	617	>360.0
244		0.2	7.3	126.7	403.1	284
245		0.2	17.9	228.2	901.2	
246		0.3	6.4	43	186.2	>360.0
247		0.2	8.2	141.4	651	272

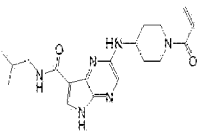
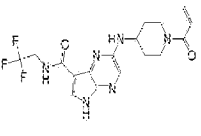
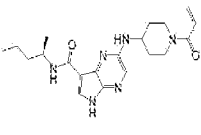
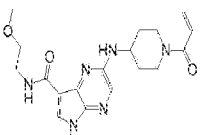
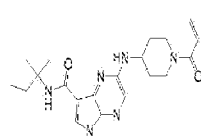
248		0.4	40.2	892.9		
249		0.6	47	2105.7		
250		0.6	76.7	4118.7		
251		0.2	8.1	73.9	809.5	201
252		0.5	37.2	673.1		

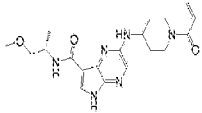
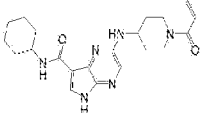
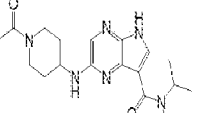
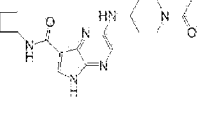
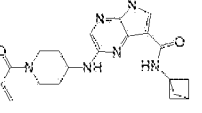
251b		0.4	54.1	1512.1		
252b		0.5	40.6	2467.9		
253		0.2	6.9	77.5	429.3	>360.0
254		0.5	41.5	836.5		
255		0.3	9.7	130.2	817.8	

256		0.2	7.9	48.6	550.4	239
257		108				
258		4.6	547.6			
259		0.2	11.1	117	668.2	>360.0
260		0.2	14.7	574.7	>10000.0	

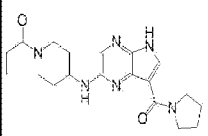
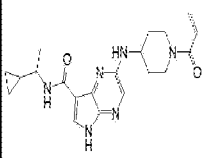
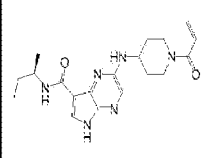
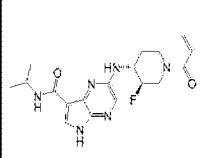
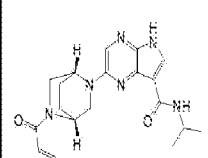
261		0.2	7.4	214.4	215.2	>360.0
262		0.2	30.8	1331	>10000.0	
263		0.2	8.7	74.3	431.4	
264		2.6	225.8	4483		
266		0.3	13.6	71	386.4	336.1

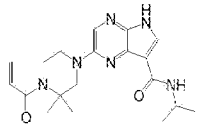
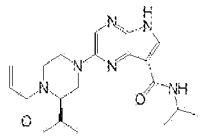
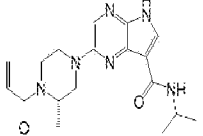
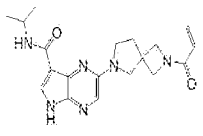
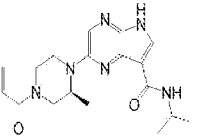
267		0.3	9	36	242.4	224
268		0.3	7.9	43.4	263.1	288
269		0.2	7.3	47.9	364.1	256
270		<0.1	8.6	53.6	1223.1	232
271		0.4	14.9	134.6	790.3	137

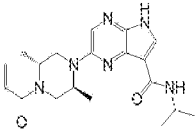
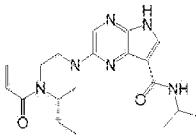
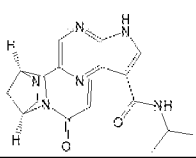
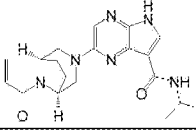
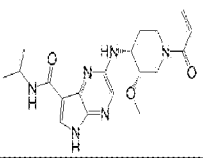
272		0.2	8.8	72.3	258.9	217
273		0.4	11.4	56.7	214.1	218
274		0.2	8.2	57.9	475.7	>360.0
275		0.4	13.1	148.8	389.2	>360.0
276		<0.3	11.1	57.8	486.6	225

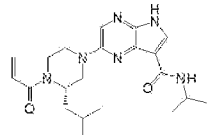
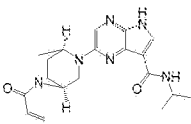
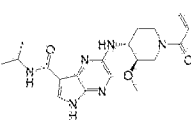
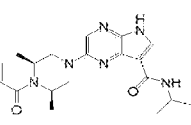
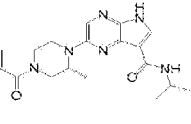
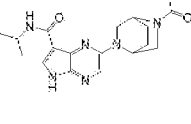
277		0.3	6.6	102.8	83.2	>360.0
278		0.2	6.3	57.4	362.3	236
279		9.7	591.9			
280		0.2	4	39.4	376.3	>360.0
281		0.4	5.2	31.5	489.4	346

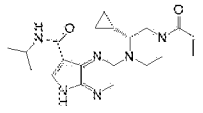
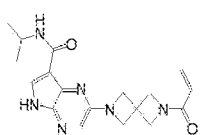
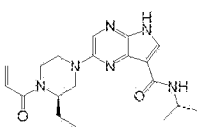
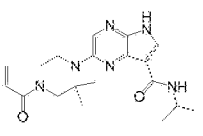
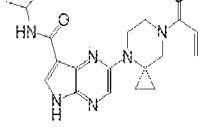
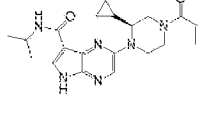
282		0.2	12.9	71.7	432	243
283		0.3	7.6	58.4	700.3	>360.0
284		1.9	176.2	2789		
285		0.3	8.5	31.4	373.2	345
286		15.9	813.6			

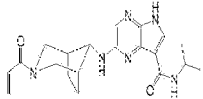
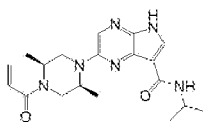
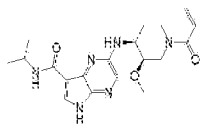
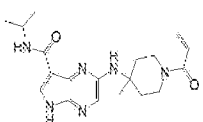
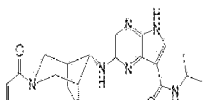
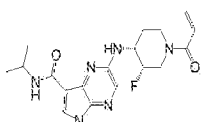
287		4.2	345.8	7366.3		
288		0.2	7.8	44.4	357.8	220
289		0.3	7.1	37.5	106	>360.0
291		0.2	9.2	168.1		196
292		31	3038.4			

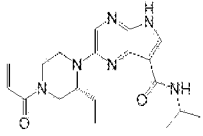
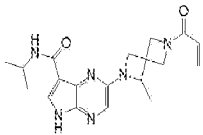
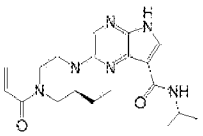
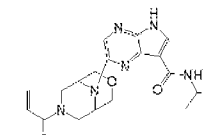
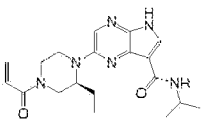
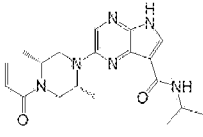
293		0.6	107.1	300.3	4488.4	>360.0
294		1.9	234.6	1003.2		
295		1.1	89.8	334.5	2674	189
296		56.6	4200.8			
297		1.5	181.4	752		

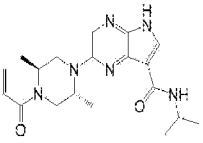
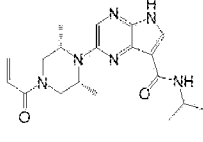
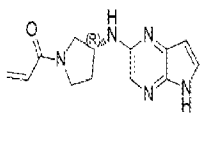
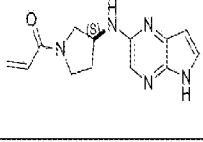
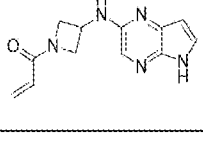
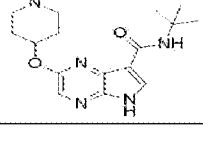
298		4.6	728.5			
299		0.7	55.6	224.8	1377.4	199
300		0.9	84.4	714.2	3401.1	117
301		0.6	89	408.3	4896.4	84
302		1.2	49.4	263.6	1306.3	>360.0

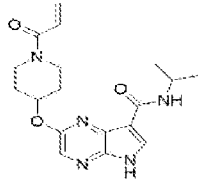
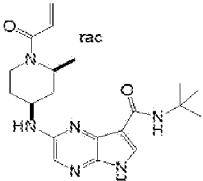
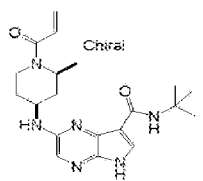
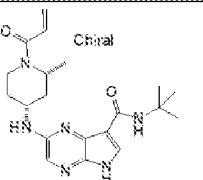
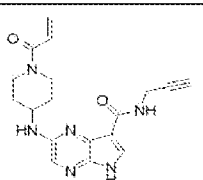
303		0.4	47.2	294	2730.9	341
304		7.1	624.4			
305		0.8	65	744.4	2644.2	357
306		3.9	325.5	1086.8		
307		1.1	128.1	456.8		122
308		5.2	430.8	2236.6		

309		6.6	813.9			
310		117	>10000.0			
311		1.2	200	695.9		
312		4.5	592.1			
313		1.4	182.8	706.4		
314		5	661.6			

315		60.5	5192.6			
316		18.7	1530.7			
317		0.5	44.6	242.6	420	>360.0
318		0.3	21.3	260.5	2081.7	352
319		0.5	26.7	325.3		278
320		0.4	10.7	61.1	343.3	190

321		0.9	144.3	414.7		
322		29.4	3440.9			
323		11.9	885.8			
324		37.5	3097.1			
325		5	479.8	1555.1		
326		4.9	506.1			

327		6	569.4			
328		1.6	221.9	891.4		
335		621.5	>10000.0	>10000.0		
336		30.6	3398.9	>10000.0		
337		1.1	95.6	237	631	81
338		0.4	114.6	479.9	>10000.0	328

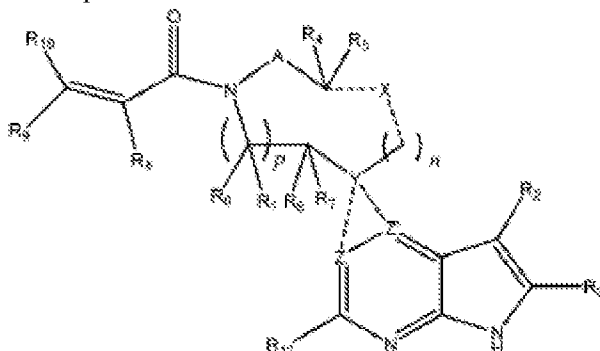
339		0.2	17.5	80.6	502.1	227
340		21.1	1394.1			>360.0
341		15.6	1093.3			>360.0
342		81.1	5970.9			>360.0
343		0.1	3.4	36.8	105.3	>351.0

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. WO 99/65909 A1 1999.12.23
2. WO 02/00661 A1 2002.01.03

(57) Revendicări:

1. Compus având structura:



sau o sare farmaceutic acceptabilă sau solvat al acestuia, sau un enantiomer sau diastereomer al acestuia, și unde

R_2 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, amino, carboxi, aminocarbonil, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonilamino, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, $-SOR_{12}$, $-SO_2R_{12}$, $-NR_{13}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{13}R_{14}$, și $-NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; unde alchilul menționat, aril și heteroaril este independent substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, ciano, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , aminocarbonil, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, și C_3-C_6 cicloalchil;

R_3 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, și ciano;

A este $-(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r-$, unde R_a , R_b , R_c și R_d sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, alchilaril, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și C_3-C_6 cicloalchil;

R_0 , R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 și R_{10} sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, heteroaril, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit

opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil; unde, alternativ, R_0 sau R_1 , și/sau R_6 sau R_7 , respectiv împreună cu fiecare din R_4 , R_5 , R_a , R_b , R_c sau R_d , pot forma independent o legătură sau o catenă alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineară; și/sau, alternativ, R_4 sau R_5 , respectiv împreună cu fiecare din R_a , R_b , R_c sau R_d , pot forma independent o legătură sau o catenă alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineară; și/sau, alternativ, R_8 și R_9 pot împreună forma un inel cu 3-6 membri ce conține opțional unul sau doi atomi de O sau N;

R_{11} este hidrogen sau deuteriu;

R_{12} , R_{13} , R_{14} și R_{15} sunt independent selectați din hidrogen, alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aril, alchilaril, și (aril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată;

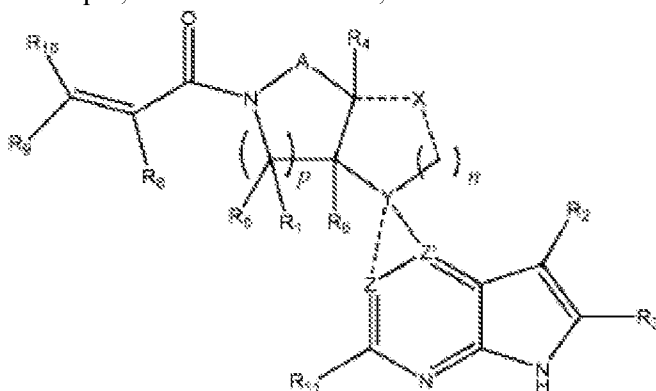
Y este O sau N, unde când Y este O, n este 0;

una și doar una din legăturile punctate la Z și Z' constituie o legătură simplă, altele fiind absente, și fiecare Z este C când legătura punctată la Z este o legătură simplă, și Z' este N sau CR_{16} ; sau, Z este CR_{16} sau N când legătura punctată la Z' este o legătură simplă, și Z' este C; unde R_{16} este $\text{C}_1\text{-C}_4$ alchil, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, (heterociclic)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, sau (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, CF_3 , și $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil;

X și legăturile punctate la acesta pot fi prezente sau absente, prin care, (a) dacă X este prezent, Y este N, și X este O sau $-(\text{CR}_e\text{R}_f)_s-$, unde R_e și R_f sunt independent hidrogen, deuteriu, halo, hidroxi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alcoxi, amino, CF_3 , alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, (heteroaril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, sau (heterociclic)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, și legăturile punctate menționate sunt prezente și sunt legăturile simple, prin care atunci când n este 0, și X este O, O menționat este legat la H, și legătura punctată menționată între X și $-(\text{CH}_2)_n-$ este absentă, și când X este $-(\text{CR}_e\text{R}_f)_s-$, și X este legat direct la Y; și (b) dacă X este absent, legăturile punctate menționate sunt absente și n este 0, prin care atunci când Y este N, fiecare (i) atomul de N menționat este substituit prin H, (ii) Z este C, Z' este C sau N, legătura punctată la Z este o legătură simplă, legătura punctată la Z' fiind absentă, sau (iii) Z este C sau N, Z' este C, legătura punctată la Z' este o legătură simplă, legătura punctată la Z fiind absentă, unde Y menționat fiind un atom de N poate împreună cu R_2 și atomii ce interacționează între ei să formeze un inel cu 6 membri substituit opțional prin alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată sau $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil; și,

n , p , q , r și s sunt independent 0, 1 sau 2.

2. Compus, conform revendicării 1, având structura:



sau o sare farmaceutic acceptabilă sau solvat al acestuia, sau un enantiomer sau diastereomer al acestuia, și unde

R_2 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, (heterociclic)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată,

(alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, perfluoroalchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, alcoxi C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalcoxi C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, amino, carboxi, aminocarbonil, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonilamino, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄, și -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅; unde alchilul menționat, aril și heteroaril este independent substituit opțional cu unul sau mai mulți substuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, ciano, alchilamino, dialchilamino, CF₃, aminocarbonil, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, și C₃-C₆ cicloalchil;

R₃ este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, halogen, și ciano;

A este $-(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r-$, unde R_a, R_b, R_c și R_d sunt independent selectați din hidrogen, alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, C₆-C₁₀ aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, alchilaril, (aril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF₃, și C₃-C₆ cicloalchil;

R₀, R₁, R₄, R₆, R₈, R₉ și R₁₀ sunt independent selectați din hidrogen, alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, C₆-C₁₀ aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, heteroaril, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF₃, și C₃-C₆ cicloalchil; unde, alternativ, R₀ sau R₁, și/sau R₆, respectiv împreună cu fiecare din R₄, R_a, R_b, R_c sau R_d, pot forma independent o legătură sau o catenă alchil C₁-C₆ lineară; și/sau, alternativ, R₄, respectiv împreună cu fiecare din R_a, R_b, R_c sau R_d, pot forma independent o legătură sau o catenă alchil C₁-C₆ lineară; și/sau, alternativ, R₈ și R₉ pot împreună forma un inel cu 3-6 membri ce conține opțional unul sau doi atomi de O sau N;

R₁₁ este hidrogen sau deuteriu;

R₁₂, R₁₃, R₁₄ și R₁₅ sunt independent selectați din hidrogen, alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, C₆-C₁₀ aril, alchilaril, și (aril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată;

Y este O sau N, unde cand Y este O, *n* este 0;

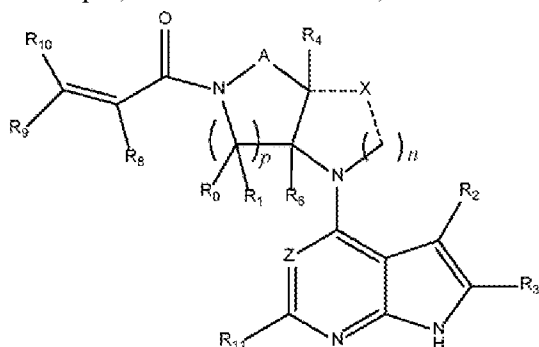
una și doar una din legăturile punctate la Z și Z' constituie o legătură simplă, altele fiind absente, și fiecare Z este C când legătura punctată la Z este o legătură simplă, și Z' este N sau CR₁₆; sau, Z este CR₁₆ sau N când legătura punctată la Z' este o legătură simplă, și Z' este C; unde R₁₆ este C₁-C₄ alchil, C₆-C₁₀ aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (heterociclic)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, sau (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, CF₃, și C₃-C₆ cicloalchil;

X și legăturile punctate la acesta pot fi prezente sau absente, prin care, (a) dacă X este present, Y este N, și X este O sau $-(CR_eR_f)_s-$, unde R_e și R_f sunt independent hidrogen, deuteriu, halo, hidroxi, C₁-C₄ alcoxi, amino, CF₃, alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₀ aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, (heteroaril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, sau (heterociclic)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, și legăturile punctate menționate sunt prezente și sunt legăturile simple, prin care atunci cand *n* este 0, și X este O, O menționat este

legat la H, și legătura punctată menționată între X și $-(CH_2)_n-$ este absentă, și când X este $-(C(R_i)R_j)_s-$, și X este legat direct la Y; și (b) dacă X este absent, legăturile punctate menționate sunt absente și n este 0, prin care atunci când Y este N, fiecare (i) atomul de N menționat este substituit prin H, (ii) Z este C, Z' este C sau N, legătura punctată la Z este o legătură simplă, legătura punctată la Z' fiind absentă, sau (iii) Z este C sau N, Z' este C, legătura punctată la Z' este o legătură simplă, legătura punctată la Z fiind absentă, unde Y menționat fiind un atom de N poate împreună cu R_2 și atomii ce interacționează între ei să formeze un inel cu 6 membri substituit opțional prin alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată sau C_3-C_6 cicloalchil; și,

n, p, q, r și s sunt independent 0, 1 sau 2.

3. Compus, conform revendicării 1, având structura:



sau o sare farmaceutic acceptabilă sau solvat al acestuia, sau un enantiomer sau diastereomer al acestuia, și unde

R_2 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, amino, carboxi, aminocarbonil, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonilamino, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, $-SOR_{12}$, $-SO_2R_{12}$, $-NR_{13}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{13}R_{14}$, și $-NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; unde alchilul menționat, aril și heteroaril este independent substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, ciano, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , aminocarbonil, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, și C_3-C_6 cicloalchil;

R_3 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, și ciano;

A este $-(C(R_a)R_b)_q-(C(R_c)R_d)_r-$, unde R_a, R_b, R_c și R_d sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, alchililaril, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și C_3-C_6 cicloalchil;

$R_0, R_1, R_4, R_6, R_8, R_9$ și R_{10} sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, heteroaril, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino,

alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil; unde, alternativ, R_0 sau R_1 , și/sau R_6 , respectiv împreună cu fiecare din R_4 , R_a , R_b , R_c sau R_d , pot forma independent o legătură sau o catenă alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineară; și/sau, alternativ, R_4 , respectiv împreună cu fiecare din R_a , R_b , R_c sau R_d , pot forma independent o legătură sau o catenă alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineară; și/sau, alternativ, R_8 și R_9 pot împreună forma un inel cu 3-6 membri ce conține opțional unul sau doi atomi de O sau N;

R_{11} este hidrogen sau deuteriu;

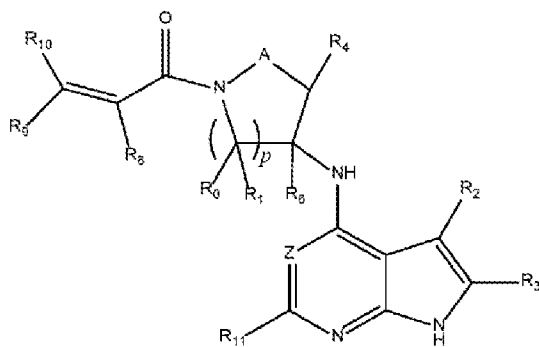
R_{12} , R_{13} , R_{14} și R_{15} sunt independent selectați din hidrogen, alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, perfluoroalchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aril, alchilaril, și (aril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată;

Z este CR_{16} sau N, unde R_{16} este $\text{C}_1\text{-C}_4$ alchil, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, (heterociclic)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată)aril, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată)heteroaril, sau (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, CF_3 , și $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil;

X și legăturile punctate la acesta pot fi prezente sau absente, prin care, (a) dacă X este prezent, X este O sau $-(\text{CR}_e\text{R}_f)_s-$, unde R_e și R_f sunt independent hidrogen, deuteriu, halo, hidroxi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alcoxi, amino, CF_3 , alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată)heteroaril, (heteroaril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, sau (heterociclic)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, și legăturile punctate menționate sunt prezente și sunt legăturile simple, prin care atunci când n este 0, și X este O, O menționat este legat la H, și legătura punctată menționată între X și $-(\text{CH}_2)_n-$ este absent; și (b) dacă X este absent, legăturile punctate menționate sunt absente și n este 0, prin care fiecare (i) atomul de N adiacent este substituit prin H, sau (ii) atomul de N menționat poate împreună cu R_2 și atomii ce interacționează între ei să formeze un inel cu 6 membri substituit opțional prin alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată sau $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil; și,

n , p , q , r și s sunt independent 0, 1 sau 2.

4. Compus, conform revendicării 1, având structura:



sau o sare farmaceutic acceptabilă sau solvat al acestuia, sau un enantiomer sau diastereomer al acestuia, și unde

R_2 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, (heterociclic)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată)aril, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată)heteroaril, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată)heterociclic, perfluoroalchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, perfluoroalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, amino, carboxi, aminocarbonil, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată)aminocarbonilamino, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată)aminocarbonil, $-\text{SOR}_{12}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{12}$, $-\text{NR}_{13}\text{SO}_2\text{R}_{12}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, și $-\text{NR}_{13}\text{SO}_2\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$; unde alchilul menționat, aril și heteroaril este independent substituit opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, ciano, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , aminocarbonil, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată)aminocarbonil, și $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil;

R_3 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, și ciano;

A este $-(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r-$, unde R_a , R_b , R_c și R_d sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, alchilaril, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și C_3-C_6 cicloalchil;

R_0 , R_1 , R_4 , R_6 , R_8 , R_9 și R_{10} sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, heteroaril, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și C_3-C_6 cicloalchil; unde, alternativ, R_0 sau R_1 , și/sau R_6 , respectiv împreună cu fiecare din R_4 , R_a , R_b , R_c sau R_d , pot forma independent o legătură sau o catenă alchil C_1-C_6 lineară; și/sau, alternativ, R_4 , respectiv împreună cu fiecare din R_a , R_b , R_c sau R_d , pot forma independent o legătură sau o catenă alchil C_1-C_6 lineară; și/sau, alternativ, R_8 și R_9 pot împreună forma un inel cu 3-6 membri ce conține opțional unul sau doi atomi de O sau N;

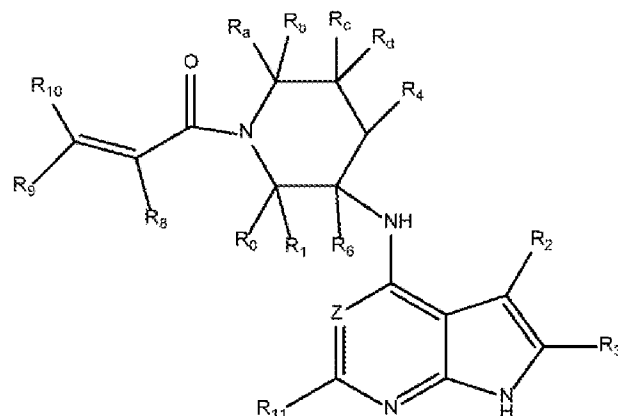
Z este CR_{16} sau N, unde R_{16} este C_1-C_4 alchil, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, sau (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, CF_3 , și C_3-C_6 cicloalchil;

R_{11} este hidrogen sau deuteriu;

R_{12} , R_{13} , R_{14} și R_{15} sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6-C_{10} aril, alchilaril, și (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată; și,

p , q , și r sunt independent 0, 1 sau 2.

5. Compus, conform revendicării 1, având structura:



sau o sare farmaceutic acceptabilă sau solvat al acestuia, sau un enantiomer sau diastereomer al acestuia, și unde

R_2 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-

C₆ cu catena lineară sau ramificată, (heterociclic)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, perfluoroalchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, alcoxi C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalcoxi C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, amino, carboxi, aminocarbonil, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonilamino, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄, și -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅; unde alchilul menționat, aril și heteroaril este independent substituit opțional cu unul sau mai mulți substuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, ciano, alchilamino, dialchilamino, CF₃, aminocarbonil, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, și C₃-C₆ cicloalchil;

R₃ este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, halogen, și ciano;

R_a, R_b, R_c și R_d sunt independent selectați din hidrogen, alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, aril, alchilaril, (aril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, heteroaril, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF₃, și C₃-C₆ cicloalchil;

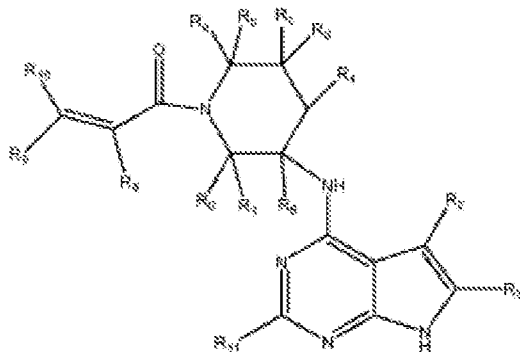
R₀, R₁, R₄, R₆, R₈, R₉ și R₁₀ sunt independent selectați din hidrogen, alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, C₆-C₁₀ aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, heteroaril, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF₃, și C₃-C₆ cicloalchil; unde, alternativ, R₀ sau R₁, și/sau R₆, respectiv împreună cu fiecare din R₄, R_a, R_b, R_c sau R_d, pot forma independent o legătură sau o catenă alchil C₁-C₆ lineară; și/sau, alternativ, R₄, respectiv împreună cu fiecare din R_a, R_b, R_c sau R_d, pot forma independent o legătură sau o catenă alchil C₁-C₆ lineară; și/sau, alternativ, R₈ și R₉ pot împreună forma un inel cu 3-6 membri ce conține opțional unul sau doi atomi de O sau N;

Z este CR₁₆ sau N, unde R₁₆ este C₁-C₄ alchil, C₆-C₁₀ aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (heterociclic)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, sau (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, CF₃, și C₃-C₆ cicloalchil;

R₁₁ este hidrogen sau deuteriu; și,

R₁₂, R₁₃, R₁₄ și R₁₅ sunt independent selectați din hidrogen, alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, C₆-C₁₀ aril, alchilaril, și (aril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată.

6. Compus, conform revendicării 1, având structura:



sau o sare farmaceutic acceptabilă sau solvat al acestuia, sau un enantiomer sau diastereomer al acestuia, și unde

R_2 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, amino, carboxi, aminocarbonil, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonilamino, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, $-SOR_{12}$, $-SO_2R_{12}$, $-NR_{13}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{13}R_{14}$, și $-NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; unde alchilul menționat, aril și heteroaril este independent substituit opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, ciano, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , aminocarbonil, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, și C_3-C_6 cicloalchil;

R_3 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, și ciano;

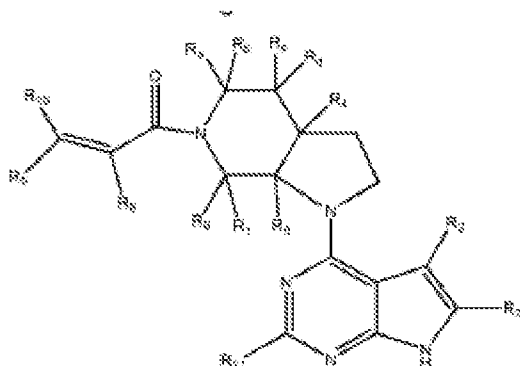
R_a , R_b , R_c și R_d sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, aril, alchilaril, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, heteroaril, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și C_3-C_6 cicloalchil;

R_0 , R_1 , R_4 , R_6 , R_8 , R_9 și R_{10} sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, heteroaril, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și C_3-C_6 cicloalchil; unde, alternativ, R_0 sau R_1 , și/sau R_6 , respectiv împreună cu fiecare din R_4 , R_a , R_b , R_c sau R_d , pot forma independent o legătură sau o catenă alchil C_1-C_6 lineară; și/sau, alternativ, R_4 , respectiv împreună cu fiecare din R_a , R_b , R_c sau R_d , pot forma independent o legătură sau o catenă alchil C_1-C_6 lineară; și/sau, alternativ, R_8 și R_9 pot împreună forma un inel cu 3-6 membri ce conține opțional unul sau doi atomi de O sau N;

R_{11} este hidrogen sau deuteriu; și,

R_{12} , R_{13} , R_{14} și R_{15} sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6-C_{10} aril, alchilaril, și (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată.

7. Compus, conform revendicării 1, având structura:



sau o sare farmaceutic acceptabilă sau solvat al acestuia, sau un enantiomer sau diastereomer al acestuia, și unde

R_2 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heterociclic)alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, (alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, perfluoroalchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, alcoxi C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalcoxi C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, amino, carboxi, aminocarbonil, (alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonilamino, (alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, $-SOR_{12}$, $-SO_2R_{12}$, $-NR_{13}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{13}R_{14}$, și $-NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; unde alchilul menționat, aril și heteroaril este independent substituit opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, ciano, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , aminocarbonil, (alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, și C_3 - C_6 cicloalchil;

R_3 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, și ciano;

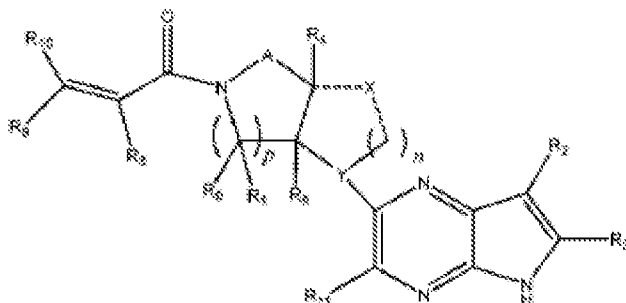
R_a , R_b , R_c și R_d sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, aril, alchilaril, (aril)alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, heteroaril, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și C_3 - C_6 cicloalchil;

R_0 , R_1 , R_4 , R_6 , R_8 , R_9 și R_{10} sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6 - C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, heteroaril, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și C_3 - C_6 cicloalchil; unde, alternativ, R_0 sau R_1 , și/sau R_6 , respectiv împreună cu fiecare din R_4 , R_a , R_b , R_c sau R_d , pot forma independent o legătură sau o catenă alchil C_1 - C_6 lineară; și/sau, alternativ, R_4 , respectiv împreună cu fiecare din R_a , R_b , R_c sau R_d , pot forma independent o legătură sau o catenă alchil C_1 - C_6 lineară; și/sau, alternativ, R_8 și R_9 pot împreună forma un inel cu 3-6 membri ce conține opțional unul sau doi atomi de O sau N;

R_{11} este hidrogen sau deuteriu; și,

R_{12} , R_{13} , R_{14} și R_{15} sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6 - C_{10} aril, alchilaril, și (aril)alchil C_1 - C_6 cu catena lineară sau ramificată.

8. Compus, conform revendicării 1, având structura:



sau o sare farmaceutic acceptabilă sau solvat al acestuia, sau un enantiomer sau diastereomer al acestuia, și unde

R_2 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, amino, carboxi, aminocarbonil, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonilamino, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, $-SOR_{12}$, $-SO_2R_{12}$, $-NR_{13}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{13}R_{14}$, și $-NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; unde alchilul menționat, aril și heteroaril este independent substituit opțional cu unul sau mai mulți substuienți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, ciano, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , aminocarbonil, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, și C_3-C_6 cicloalchil;

R_3 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, și ciano;

A este $-(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r-$, unde R_a , R_b , R_c și R_d sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, alchilaril, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substuienți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și C_3-C_6 cicloalchil;

R_a , R_b , R_c și R_d sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, aril, alchilaril, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, heteroaril, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substuienți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și C_3-C_6 cicloalchil, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substuienți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și C_3-C_6 cicloalchil;

R_0 , R_1 , R_4 , R_6 , R_8 , R_9 și R_{10} sunt independent selectați din hidrogen, alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, C_6-C_{10} aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, heteroaril, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C_1-C_6 cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substuienți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino,

alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil; unde, alternativ, R_0 sau R_1 , și/sau R_6 , respectiv împreună cu fiecare din R_4 , R_a , R_b , R_c sau R_d , pot forma independent o legătură sau o catenă alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineară; și/sau, alternativ, R_4 , respectiv împreună cu fiecare din R_a , R_b , R_c sau R_d , pot forma independent o legătură sau o catenă alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineară; și/sau, alternativ, R_8 și R_9 pot împreună forma un inel cu 3-6 membri ce conține opțional unul sau doi atomi de O sau N; și,

R_{11} este hidrogen sau deuteriu;

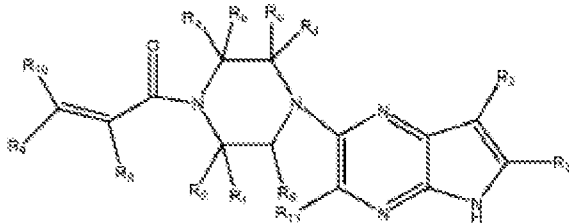
Y este O sau N, unde cand Y este O, n este 0;

R_{12} , R_{13} , R_{14} și R_{15} sunt independent selectați din hidrogen, alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, perfluoroalchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aril, alchilaril, și (aril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată;

X și legăturile punctate la acesta pot fi prezente sau absente, prin care, (a) dacă X este present, Y este N, și X este O sau $-(\text{CR}_e\text{R}_f)_s-$, unde R_e și R_f sunt independent hidrogen, deuteriu, halo, hidroxi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alcoxi, amino, CF_3 , alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată)heteroaril, (heteroaril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, sau (heterociclic)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, și legăturile punctate menționate sunt prezente și sunt legăturile simple, prin care atunci când n este 0, și X este O, O menționat este legat la H, și legătura punctată menționată între X și $-(\text{CH}_2)_n-$ este absentă, și când X este $-(\text{CR}_e\text{R}_f)_s-$, și X este legat direct la Y; și (b) dacă X este absent, legăturile punctate menționate sunt absente și n este 0, prin care atunci cand Y este N, fiecare (i) atomul de N menționat este substituit prin H, sau (ii) atomul de N menționat poate împreună cu R_2 și atomii ce interacționează între ei să formeze un inel cu 6 membri substituit opțional prin alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată sau $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil; și,

n , p , q , r și s sunt independent 0, 1 sau 2.

9. Compus, conform revendicării 1, având structura:



sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora, și unde

R_2 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, (heterociclic)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată)aril, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată)heteroaril, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată)heterociclic, perfluoroalchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, perfluoroalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, amino, carboxi, aminocarbonil, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată)aminocarbonilamino, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată)aminocarbonil, $-\text{SOR}_{12}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{12}$, $-\text{NR}_{13}\text{SO}_2\text{R}_{12}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, și $-\text{NR}_{13}\text{SO}_2\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$; unde alchilul menționat, aril și heteroaril este independent substituit opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, ciano, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , aminocarbonil, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată)aminocarbonil, și $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil;

R_3 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, perfluoroalchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, halogen, și ciano;

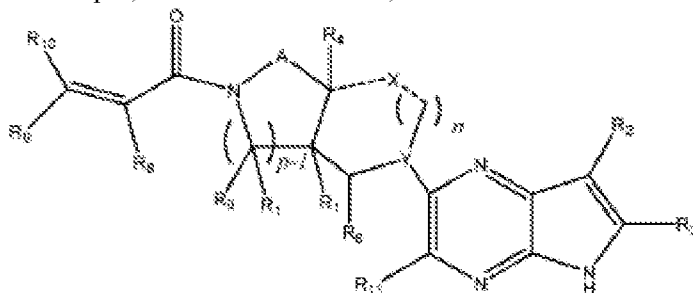
R_0 , R_1 , R_6 , R_8 , R_9 și R_{10} sunt independent selectați din hidrogen, alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, perfluoroalchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, heteroaril, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată)aril, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catenă lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino,

alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil; unde, alternativ, R_0 sau R_1 , și/sau R_6 , respectiv împreună cu fiecare din R_a , R_b , R_c sau R_d , pot forma independent o legătură sau o catenă alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineară; și/sau, alternativ, R_4 , respectiv împreună cu fiecare din R_a , R_b , R_c sau R_d , pot forma independent o legătură sau o catenă alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineară; și/sau, alternativ, R_8 și R_9 pot împreună forma un inel cu 3-6 membri ce conține opțional unul sau doi atomi de O sau N;

R_{11} este hidrogen sau deuteriu; și,

R_{12} , R_{13} , R_{14} și R_{15} sunt independent selectați din hidrogen, alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aril, alchilaril, și (aril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată.

10. Compus, conform revendicării 1, având structura:



sau o sare farmaceutic acceptabilă sau solvat al acestuia, sau un enantiomer sau diastereomer al acestuia, și unde

R_2 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, (heterociclic)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, perfluoroalchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, amino, carboxi, aminocarbonil, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonilamino, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, $-\text{SOR}_{12}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{12}$, $-\text{NR}_{13}\text{SO}_2\text{R}_{12}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, și $-\text{NR}_{13}\text{SO}_2\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$; unde alchilul menționat, aril și heteroaril este independent substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, ciano, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , aminocarbonil, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil, și $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil;

R_3 este selectat dintr-un grup ce constă din hidrogen, deuteriu, alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, halogen, și ciano;

A este $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_q-(\text{CR}_c\text{R}_d)_r-$, unde R_a , R_b , R_c și R_d sunt independent selectați din hidrogen, alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, alchilaril, (aril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil;

R_a , R_b , R_c și R_d sunt independent selectați din hidrogen, alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, aril, alchilaril, (aril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, heteroaril, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$ cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF_3 , și $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil, unde alchilul menționat este

în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF₃, și C₃-C₆ cicloalchil;

R₀, R₁, R₄, R₆, R₈, R₉ și R₁₀ sunt independent selectați din hidrogen, alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, C₆-C₁₀ aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, heteroaril, halogen, ciano, hidroxil, alcoxi C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, amino, carboxi, aminocarbonil, (heterociclic)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)aril, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, și (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substiuenți selectați dintr-un grup ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, alchilamino, dialchilamino, CF₃, și C₃-C₆ cicloalchil; unde, alternativ, R₀ sau R₁, și/sau R₆, respectiv împreună cu fiecare din R₄, R_a, R_b, R_c sau R_d, pot forma independent o legătură sau o catenă alchil C₁-C₆ lineară; și/sau, alternativ, R₄, respectiv împreună cu fiecare din R_a, R_b, R_c sau R_d, pot forma independent o legătură sau o catenă alchil C₁-C₆ lineară; și/sau, alternativ, R₈ și R₉ pot împreună forma un inel cu 3-6 membri ce conține opțional unul sau doi atomi de O sau N; și,

R₁₁ este hidrogen sau deuteriu;

Y este O sau N, unde cand Y este O, *n* este 0;

R₁₂, R₁₃, R₁₄ și R₁₅ sunt independent selectați din hidrogen, alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, perfluoroalchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, C₆-C₁₀ aril, alchilaril, și (aril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată;

X și legăturile punctate la acesta pot fi prezente sau absente, prin care, (a) dacă X este prezent, Y este N, și X este O sau $-(CR_eR_f)_s-$, unde R_e și R_f sunt independent hidrogen, deuteriu, halo, hidroxi, C₁-C₄ alcoxi, amino, CF₃, alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₀ aril, heteroaril monociclic sau biciclic, ce conține inele cu 5 și/sau 6 membri, (aril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, (alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, (heteroaril)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, sau (heterociclic)alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată, și legăturile punctate menționate sunt prezente și sunt legăturile simple, prin care atunci când *n* este 0, și X este O, O menționat este legat la H, și legătura punctată menționată între X și $-(CH_2)_n-$ este absentă, și când X este $-(CR_eR_f)_s-$, și X este legat direct la Y; și (b) dacă X este absent, legăturile punctate menționate sunt absent și *n* este 0, prin care atunci când Y este N, fiecare (i) atomul de N menționat este substituit prin H, sau (ii) atomul de N menționat poate împreună cu R₂ și atomii ce interacționează între ei să formeze un inel cu 6 membri substituit opțional prin alchil C₁-C₆ cu catena lineară sau ramificată sau C₃-C₆ cicloalchil; și,

n, *p*, *q*, *r* și *s* sunt independent 0, 1 sau 2.

11. Compus, conform revendicării 1, selectat dintr-un grup ce constă din:

2-(1-acriloilpiperidin-4-ilamino)-N-izopropil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;

N-izopropil-2-(3-(N-metilacrilamido)azetidin-1-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;

2-((3R,4R)-1-acriloil-3-hidroxipiperidin-4-ilamino)-N-izopropil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;

(S)-2-(1-acriloilpirolidin-3-ilamino)-N-izopropil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;

(S)-2-((1-acriloilpirolidin-2-il)metilamino)-N-izopropil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;

2-((1R,3R)-3-acrilamidociclobutilamino)-N-izopropil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida; și,

(S)-2-((1-acriloilpirolidin-3-il)metilamino)-N-izopropil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;

(R)-4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-1H-pirol[2,3-b]piridin-3-carbonitril;

(R)-4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-1H-pirol[2,3-b]piridin-3-carbonitril;

(R)-1-(3-(5-cloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

1-((2S,5R)-5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

1-((3R,5S)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-

ona;

(R)-1-(3-(5-(2-metoxietil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-

ona;

1-(5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

1-((3R,5S)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-

ona;

1-((3R,4S)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((3S,4R)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((2S,5R)-5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-etilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 (R)-1-(3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((3aS,7aS)-1-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)tetrahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H,7H,7aH)-il)prop-2-en-1-ona;
 (R)-1-(3-(3-cloro-1H-pirol[2,3-b]piridin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((1R,2R,5R)-2-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((2R,5R)-5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((3R,5R)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 (R)-1-(3-(5-metil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((3R,5S)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((2S,5R)-5-(5-(2-metoxietil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((3R,5S)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-5-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((3R,4S)-3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 (R)-1-(3-(5-etil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((2S,5R)-5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 (R)-1-(3-(5-fluoro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 (R)-4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-carbonitril; și,
 (3R,5R)-5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-1-acriloilpiperidin-3-carbonitril; sau, o sare farmaceutic acceptabilă a acestora.

12. Compus, conform revendicării 1, unde compusul este selectat dintr-un grup ce constă din:

2-(1-acriloilpiperidin-4-ilamino)-N-izopropil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
 N-izopropil-2-(3-(N-metilacrilamido)azetidin-1-il)-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
 2-((3R,4R)-1-acriloil-3-hidroxipiperidin-4-ilamino)-N-izopropil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
 (S)-2-(1-acriloilpirolidin-3-ilamino)-N-izopropil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
 (S)-2-((1-acriloilpirolidin-2-il)metilamino)-N-izopropil-5H-pirol[2,3-b]pirazin-7-carboxamida;
 1-((3aS,7aS)-1-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)tetrahidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-6(2H,7H,7aH)-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((1R,2R,5R)-2-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((3R,4S)-3-((7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 1-((2S,5R)-5-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
 și,

(R)-4-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-1H-pirol[2,3-b]piridin-3-carbonitril; sau, o sare farmaceutic acceptabilă a acestora.

13. Compoziție farmaceutică sau veterinară ce conține un compus, conform revendicării 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, și un purtător farmaceutic acceptabil.

14. Metodă de tratament sau prevenire a unei tulburări sau stări selectate dintre artrita reumatoidă, miozita, vasculita, pemfigus, bullous pemfigoid, boala inflamatorie a intestinului inclusiv boala Crohn și colita ulcerativă, boala celiacă, proctita, gastroenterita eosinofilă, sau mastocitoza, boala Alzheimer, lupus, nefrita, lupus eritematos sistemic, psoriazis, dermatite eczemice, prurita sau alte stări de prurit, vitiligo, alopecie, tulburări tiroidiene autoimune, scleroza multiplă, tulburare depresivă majoră, alergii, astm, Boala Sjogren, Sindrom Reiter, polimiozita-dermatomiozita, scleroza sistemică, poliarterită nodoasă, sindromul de ochi uscat, tiroidita Hashimoto, anemia hemolitică autoimună, gastrita atrofică autoimună a anemiei pernicioase, encefalomielita autoimună, orhita autoimună, boala Goodpasture, trombocitopenie autoimună, oftalmia simpatică, miastenia gravis, Boala Graves, ciroza biliară primară, hepatita agresivă cronică, glomerulopatia membranoasă, rejecția organului transplantat, boala greafă contra gazdă, rejecția celulelor sau organului transplantat precum măduva osoasă, cartilaj, cornea, inimă,

disc intervertebral, celule insulă, rinichi, limb, ficat, plămân, mușchi, mioblast, nerv, pancreas, piele, intestin subțire, sau trahee, sau xenotransplant, incluzând sindromul Cogan, spondilită anchilozantă, granulomatoza Wegener, alopecie autoimună, apariția diabetului juvenil sau de tip I, și complicații de la diabet, sau tiroidita, tulburare obstructivă pulmonară cronică, boală respiratorie acută, cașexie, cancer, incluzând cancer al tractului gastrointestinal/alimentar, cancer de colon, cancer hepatic, cancer de piele, incluzând tumoarea de celule catarg și carcinom al celulelor scuamoase, cancer de sân și mamă, cancer ovarian, cancer de prostată, leucemie, leucemia cu celule T adulte activate de celule B similare, limfom cu celule B largi difuze, cancer de rinichi, cancer pulmonar, cancer muscular, cancer osos, cancer biliar, cancer la creier, melanom, inclusiv oral și melanom metastatic, șoc septic a sarcomului Kaposi, disfuncție cardiopulmonară, leucemie mieloidă acută, leucemie limfoblastică acută cu celule T, mielom multiplu, tulburări mieloproliferative, retinopatie diabetică proliferativă, sau tulburări angiogenice asociate, inclusiv tumori solide, cancer pancreatic, tumori pe creier, gliomas inclusiv astrocitom, oligodendrogliom, și glioblastom, traumă acută a SNC, incluzând leziunea traumatică a creierului, encefalită, accident cerebral vascular, și leziunea măduvei spinării, epilepsie, crize, neuroinflamație cronică asociată cu neurodegenerarea incluzând Boala Alzheimer, Boala Parkinson, Scleroza Laterală Amiotropică, Boala Huntington, ischemia cerebrală, demența lobului fronto-temporal, și cu tulburările neuropsihiatrice, incluzând schizofrenia, tulburarea bipolară, tratamentul depresiei rezistente, Tulburarea de Stres Post-Traumatic, anxietate, și encefalopatii mediate de auto-anticorpi, boli de ochi, tulburări sau stări, incluzând boli autoimune ale ochilor, keratoconjunctivite, conjunctivite vermale, uveite, incluzând uveite asociate cu Boala Behcet și uveite induse de lentile, cheratite, cheratite herpetice, cheratite conice, distrofie epitelială corneală, cheratoleucom, premfigus ocular, Ulcer Mooren, sclerite, Oftalmopatie Grave, Sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, cheratoconjunctivite sicca (ochi uscat), flictena, iridociclita, sarcoidoza, oftalmopatie endocrină, oftalmită simpatetică, conjunctivită alergică, și neovascularizare oculară, ce conțin etapa de administrare la un subiect a unei cantități eficiente a unei compoziții ce conține un compus conform revendicării 1.

15. Metodă de tratament sau prevenire a bolii inflamatorii a intestinului prin administrarea la un mamifer care are nevoie a unei cantități terapeutice eficiente de un compus, conform revendicării 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2016 0058 (32) Data de prioritate recunoscută: 2013.12.05
 (22) Data depozit: 2014.11.20 Raport de documentare internațională: - da
 (85) 2016.05.20
 (86) PCT/IB2014/066202
 (71) Solicitant: **PFIZER INC., US**
 (54) **Titlul: Pirol[2,3-d]pirimidinil, pirol[2,3-b]pirazinil și pirol[2,3-d]piridinil acrilamide**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl:** *A61P 35/00* (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) *C07D 471/08* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) *C07D 487/10* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) *C07D 498/04* (2006.01)

III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)

MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta
A61P 35/00; A61K 31/4375; C07D 471/04; C07D 487/04; C07D 471/04; C07D 471/08; C07D 487/10; C07D 498/04

”pirol pirimidinil”, ”pirol pirazinil”, ”pirol piridinil”, acrilamid, ”Janus Kinaza”

"Worldwide" (Espacenet), PatSearch:

A61P 35/00; A61K 31/4375; C07D 471/04; C07D 487/04; C07D 471/04; C07D 471/08; C07D 487/10; C07D 498/04

”pyrrolo pirimidinyl”, ”pyrrolo pyrazinyl”, ”pyrrolo pyridinyl”, acrilamid, ”Janus Kinase”

EA, CIS (Eapatis), PatSearch:

A61P 35/00; A61K 31/4375; C07D 471/04; C07D 487/04; C07D 471/04; C07D 471/08; C07D 487/10; C07D 498/04

«пирроло пиримидинил», «пирроло пиразинил», «пирроло пиридинил», акриламид, «Янус киназа»

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

www.google.com
 Google Scholar

V. Documente considerate a fi relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	WO 99/65909 A1 1999.12.23	1-15
A, C	WO 02/00661 A1 2002.01.03	1-15
* categoriile speciale ale documentelor citate:		
A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria pe care se bazează invenția	
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată	
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet	
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție	
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete	
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri	
Data finalizării documentării 19.03.2019		
Examinator	GUȘAN Ala	