



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **99597** (13) **C2**
(51) МПК (2012.01)

C07D 239/70 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

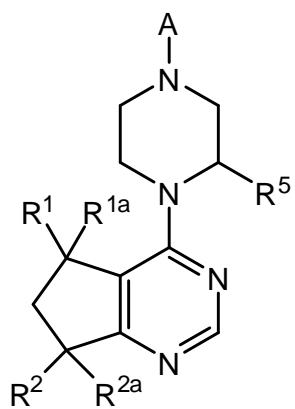
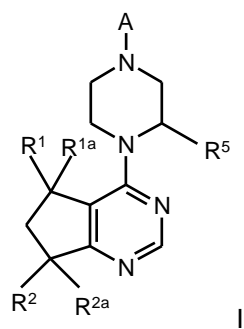
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2009 00828	(72) Винахідник(и): Мітчелл Ян С. (GB/US), Блейк Джеймс Ф. (US), Ксу Руї (CN/US), Каллан Ніколас С. (US), Ксіао Денгмінг (CN/US), Спенсер Кейт Лі (US), Бенсік Джозеф Р. (CA/US), Ліанг Джун (CN/US), Сафіна Браян (US), Лі Джун (CN/US), Шабо Крістін (CA/US), Веллес Елі М. (US), Банка Анна Л. (US), Шлахтер Стефен (US)
(22) Дата подання заявки: 05.07.2007	
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.09.2012	
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 60/818,762	
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 06.07.2006	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 27.04.2009, Бюл.№ 8	(73) Власник(и): ЕРРЕЙ БІОФАРМА ІНК., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, United States of America (US), ДЖЕНЕНТЕК, ІНК., 1 Dna Way, South San Francisco, CA 94080-4990, United States of America (US)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.09.2012, Бюл.№ 17	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/US2007/072876, 05.07.2007	(74) Представник: Льгова Майя Миколаївна, реєстр. №12
	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2005/051304 A (ARRAY BIOPHARMA INC [US]; MITCHELL IAN S [US]; SPENCER KEITH L [US]), 09.06.2005

(54) ПІРИМІДИЛЦИКЛОПЕНТАНИ ЯК ІНГІБІТОРИ АКТ ПРОТЕЇНКІНАЗ**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується сполук Формули I, включаючи їх таутомери, розділені енантіомери, діастереомери, сольвати, метаболіти, солі та фармацевтично прийнятні проліки.

UA 99597 C2



Передумови створення винаходу

Приоритет винаходу

Даний винахід посилається на попередню заявку United States Provisional Application Number 60/818,762, що була зареєстрована 6 липня 2006, яка входить до даного опису у повному об'ємі.

Галузь винаходу

Цей винахід стосується нових інгібіторів серин/треонін протеїнкіназ (наприклад, АКТ та споріднених кіназ), фармацевтичних композицій, що містять ці інгібітори, та методів отримання цих інгібіторів. Ці інгібітори є корисними, наприклад, для лікування гіперпроліферативних захворювань, таких як рак та запалення, у ссавців.

Рівень техніки

Протеїнкінази (ПК) - це ензими, що каталізують фосфорилування гідроксигруп тирозинових, серинових та треонінових залишків протеїнів перенесенням кінцевого (гамма) фосфату з АТФ. Через шляхи передачі сигналу (Through signal transduction pathways), ці ензими модулюють зростання, диференціацію та проліферацію клітин, тобто, фактично всі аспекти життя клітини так чи інакше залежать від активності ПК (Hardie, G. та Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book*. I та II, Academic Press, San Diego, CA). До того ж, ненормальна активність ПК відноситься до розладів господаря, розташовуючись в діапазоні від відносно незагрозливих життю захворювань, таких як псоріаз, до надзвичайно вірулентних захворювань, таких як гліобlastома (рак мозку). Протеїнкінази є важливим класом мішеней для терапевтичного моделювання (Cohen, P. (2002) *Nature Rev. Drug Discovery* 1:309).

Важливим є те, що, неодноразово доповідлося, атипове фосфорилування протеїну та/або експресія є одним з причинних ефектів ненормальної клітинної проліферації, метастазу та клітинного виживання при раку. Аномальна регуляція та/або експресія різних кіназ, включаючи Akt, VEGF, ILK, ROCK, p70S6K, Bcl, PKA, PKC, Raf, Src, PDK1, ErbB2, MEK, IKK, Cdk, EGFR, BAD, CHK1, CHK2 та GSK3 серед числа інших, специфічно включені в рак.

Протеїнкінази включають два класи; протеїн тирозин кінази (ПТК) та серин-треонін кінази (СТК). Протеїнкіназа B/Akt ензими – це група серин/треонін кіназ, що надекспресується в різноманітних пухлинах людини. Однією з найкраще охарактеризованих мішеней PI3K ліпідних продуктів є 57 KD серин/треонін кіназа Akt, нижче розташований PI3K в шляху передачі сигналу (Hemmings, B.A. (1997) *Science* 275:628; Hay N. (2005) *Cancer Cell* 8:179-183). Akt – це людський гомолог протоонкогену v-акт сильно трансформованого ретровірусу АКТ8. Завдяки його високій послідовності гомології до протеїнкіназ А та С, Akt також називають Протеїнкіназою В (ПКВ) та відносять до А і С (RAC). Відомо, що існує три ізоформи Akt, а саме Akt1, Akt2 та Akt3, які демонструють загальну гомологію 80 % (Staal, S.P. (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 84:5034; Nakatani, K. (1999) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 257:906; Li et al (2002) *Current Topics in Med. Chem.* 2:939-971; WO 2005/113762). Akt ізоформи приймають участь в загальній організації домену, що складається з плекстрин-гомологічного домену на N-кінці, каталітичного домену кінази, та короткої регуляторної області на C-кінці. До того ж, як Akt2 так і Akt3 демонструють зрощені варіанти. При відновленні до клітинної мембрани PtdIns(3,4,5)P₃, Akt фосфорилують (активують) PDK1 при T308, T309 та T305 для ізоформ Akt1 (ПКВ α), Akt2 (ПКВ β) та Akt3 (ПКВ γ), відповідно, й при S473, S474 та S472 для ізоформ Akt1, Akt2 та Akt3, відповідно. Таке фосфорилування відбувається у вигляді ще невідомої кінази (попередньо названої PDK2), хоча PDK1 (Balendran, A., (1999) *Curr. Biol.* 9:393), автофосфорилування (Toker, A. (2000) *J. Biol. Chem.* 275:8271) та інтегрин-зв'язана кіназа (ILK) (Delcommenne, M. (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95:11211) задіяні в цьому процесі. Активація Akt потребує її фосфорилування на залишку Ser 473 в C-кінцевому гідрофобному залишку (Brodbeck et al (1999) *J. Biol. Chem.* 274:9133-9136; Coffey et al (1991) *Eur. J. Biochem.* 201:475-481; Alessi et al (1997) *Curr. Biol.* 7:261-269). Хоча монофосфорилування Akt активує кіназу, біс(фосфорилування) є необхідним для максимальної активності кінази.

Передбачається, що Akt забезпечує його дію на рак пригніченням апоптозу та посиленням як ангиогенезу так і проліферації (Toker et al (2006) *Cancer Res.* 66(8):3963-3966). Akt відображається в багатьох формах раку людини, включаючи, але не обмежуючись, рак товстої кишки (Zinda et al (2001) *Clin. Cancer Res.* 7:2475), яєчників (Cheng et al (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:9267), мозку (Haas Kogan et al (1998) *Curr. Biol.* 8:1195), легень (Brognard et al (2001) *Cancer Res.* 61:3986), підшлункової залози (Bellacosa et al (1995) *Int. J. Cancer* 64:280-285; Cheng et al (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93:3636-3641), простати (Graff et al (2000) *J. Biol. Chem.* 275:24500) та карциному шлунку (Staal et al (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:5034-5037).

Для цільової терапії малими молекулами інгібітору було досліджено шлях PI3K/Akt/савцева мішень рапаміцину (mTOR) (Georgakis, G. та Younes, A. (2006) *Expert Rev. Anticancer Ther.* 6(1):131-140; Granville et al (2006) *Clin. Cancer Res.* 12(3):679-689). Інгібування PI3K/Akt передачі

сигналу індукує апоптоз та інгібує зростання клітин пухлини, що підвищило рівні Akt (Kim et al (2005) Current Opinion in Investig. Drugs 6(12):1250-1258; Luo et al (2005) Molecular Cancer Ther. 4(6):977-986).

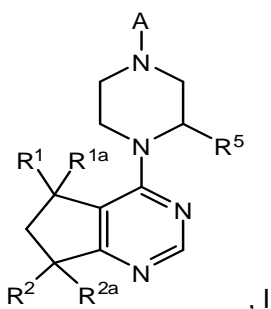
Медицина та фармацевтична спільнота виявляє значний етичний та комерційний інтерес до розвитку інгібіторів кіназ, мішень яких аномально регульовані шляхи, та, в кінцевому результаті, хвороба. Сполука, що інгібує (1) прикріплення Akt до клітинної мембрани, (2) активацію PDK1 або PDK2, (3) субстрат фосфорилування, або (4) одна з нижчерозташованих мішеней Akt могли б бути повноцінними протираковими агентами або як самостійної терапії, або в поєднанні з іншими прийнятними процедурами.

United States Patent Application Publication 2005/0130954 розкриває між іншим, різноманітність сполук, що діють як АКТ інгібітори. Зазначено, що такі сполуки корисні в лікуванні гіперпроліферативних захворювань, таких як рак.

Резюме винаходу

Цей винахід стосується нових сполук які інгібують АКТ протеїнкінази. Сполуки даного винаходу застосовуються як терапевтичні агенти для хвороб та станів, які можуть лікуватися інгібуванням АКТ протеїнкінази.

Даний винахід включає сполуки формули I:



та їх таутомери та енантіомери та солі, де A, R¹, R^{1a}, R², R^{2a} та R⁵ є такими, як визначено нижче.

Додатковий аспект даного винаходу включає сполуки формули Ia:

та їх таутомери, розділені енантіомери, розділені діастереомери, сольвати, метаболіти, солі та фармацевтично прийнятні проліки, де A, R¹, R², R^{2a}, та R⁵ є такими, як визначено нижче.

Винахід також включає фармацевтичні композиції, що містять сполуку Формули I або Ia, або її енантіомер, сольват, метаболіт, або фармацевтично прийнятну сіль.

В додатковому аспекті, даний винахід включає метод лікування хвороб або патологічних станів, опосередкованих АКТ протеїнкіназою, у ссавців, що включає введення згаданому ссавцю однієї або більше сполук Формули I або Ia, або її енантіомеру, сольвату, метаболіту, або фармацевтично прийнятної солі в кількості, ефективній для лікування або попередження згаданого розладу. Стани, опосередковані АКТ протеїнкіназою, які можуть лікуватися згідно методів за цим винаходом включають, але не обмежуються, запальні, гіперпроліферативні, серцево-судинні, нейродегенеративні, гінекологічні та дерматологічні хвороби та розлади.

В додатковому аспекті, даний винахід включає метод інгібування вироблення АКТ протеїнкінази у ссавця, що включає введення згаданому ссавцю однієї або більше сполук Формули I або Ia, або її енантіомеру, сольвату, метаболіту, або фармацевтично прийнятної солі в кількості, ефективній для інгібування вироблення АКТ протеїнкінази.

В додатковому аспекті, даний винахід включає метод інгібування активності АКТ протеїнкінази, що передбачає контактування згаданої кінази зі сполукою Формули I або Ia.

Сполуки винаходу можуть бути успішно використані з іншими відомими терапевтичними агентами. Відповідно, даний винахід також включає фармацевтичні композиції, що містять сполуку Формули I або Ia або її енантіомер, сольват, метаболіт, або фармацевтично прийнятну сіль в комбінації з другим терапевтичним агентом.

Даний винахід також включає сполуки Формули I або Ia або її енантіомери, сольвати, метаболіти, або фармацевтично прийнятні солі та проліки для використання як лікарський засіб в лікуванні станів, опосередкованих АКТ протеїнкіназою.

В додатковому аспекті, даний винахід включає використання сполуки Формули I або Ia або її енантіомеру, сольвату, метаболіту, фармацевтично прийнятної солі або проліків для терапії. В одному з втілень, терапія включає лікування станів, опосередкованих АКТ протеїнкіназою.

Даний винахід додатково включає комплекти для лікування хвороб або станів, опосередкованих АКТ протеїнкіназою, де згадані комплекти містять сполуку Формули I або Ia або її енантіомер, сольват, метаболіт, фармацевтично прийнятну сіль або проліки, контейнер та необов'язково пакувальний вкладиш або інструкцію по лікуванню.

Даний винахід додатково включає одержання, методи виділення та методи очищення сполук даного винаходу.

Додаткові переваги та нові можливості даного винаходу будуть встановлені далі частково в наступному описі та частково стане очевидними фахівцю в даній галузі після вивчення наступного детального опису, або можуть бути виявлені при втіленні винаходу. Переваги винаходу можуть бути реалізовані та досягнуті через засоби, комбінації, композиції та методи особливо вказані в доданій формулі винаходу.

Детальний опис винаходу

Тут будуть зроблені посилання в деталях на певні втілення винаходу, приклади, які ілюструються в структурах та формулах, що їх супроводжують. Тоді як винахід буде описуватися разом з чисельними втіленнями, маєтись на увазі, що вони не обмежують винахід цими втіленнями. А навпаки, зазначається, що винахід охоплює всі альтернативи, модифікації та еквіваленти, які можуть бути включені в межі даного винаходу як зазначено в формулі винаходу. Кваліфіковані фахівці визнають багато способів та матеріалів подібних чи еквівалентних до тих, що описані тут, які могли б бути використаними в практичному застосуванні даного винаходу. Даний винахід не обмежується способами та матеріалами, що описуються. У випадку, коли один або більше з об'єднаних літературних джерел та матеріалів відрізняється від або протирічить цьому застосуванню, включаючи, але не обмежується, зазначеними термінами, групове використання, описаними методиками, чи подібним, то це застосування контролюється.

Визначення

Термін "алкіл" як використовується тут, означає насичений лінійний чи розгалужений ланцюговий моновалентний вуглеводневий радикал, що від одного до дванадцяти атомів карбону, де алкіл-радикал може бути необов'язково незалежно заміщеним з одним або більше замісниками, що описані нижче. Приклади алкільних груп включають, але не обмежуються, метил (Me, $-\text{CH}_3$), етил (Et, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-пропіл (n-Pr, n-пропіл, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-пропіл (i-Pr, i-пропіл, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-бутил (n-Bu, n-бутил, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-метил-1-пропіл (i-Bu, i-бутил, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-бутил (втор-Bu, втор-бутил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-метил-2-пропіл (т-Bu, т-бутил, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,2-диметилпропіл ($\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-пентил (n-пентил, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-метил-2-бутил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-метил-2-бутил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-метил-1-бутил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-метил-1-бутил ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-гексил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-гексил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-гексил ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-метил-2-пентил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-метил-2-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-метил-2-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-метил-3-пентил ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-метил-3-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-диметил-2-бутил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-диметил-2-бутил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-гептил, 1-октил, та так далі.

Термін "алкілен" як використано тут, відноситься до лінійного чи розгалуженого насиченого дивалентного вуглеводневого радикалу, що містить від одного до дванадцяти атомів карбону, де алкілен-радикал може бути необов'язково незалежно заміщеним одним чи більше замісниками, які описані тут. Приклади включають, але не обмежуються, метилен, етилен, пропілен, 2-метилпропілен, пентилен, та інші.

Термін "алкенил" як використано тут, відноситься до лінійного чи розгалуженого насиченого моновалентного вуглеводневого радикалу, що містить від двох до дванадцяти атомів карбону, з щонайменш одним ненасиченим зв'язком, тобто карбон – карбон, sp^2 подвійним зв'язком, де алкенил-радикал може бути необов'язково незалежно заміщеним одним або більше замісниками, які описані тут та включає радикали, що мають "цис" та "транс" орієнтацію, або як альтернатива, "Е" та "Z" орієнтацію. Приклади включають, але не обмежуються, етиленіл або вініл ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), аліл ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-пропенил, 1-бутен-1-іл, 1-бутен-2-іл, та інші.

Термін "алкініл" як використано тут, відноситься до лінійного або розгалуженого насиченого моновалентного вуглеводневого радикалу, що містить від двох до дванадцяти атомів карбону, з щонайменш одним ненасиченим зв'язком, тобто карбон – карбон, sp потрійним зв'язком, де алкініл-радикал може бути необов'язково незалежно заміщеним одним або більше замісниками, які описані тут. Приклади включають, але не обмежуються, етиніл ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) та пропинил (пропаргил, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$).

Терміни "циклоалкіл", "карбоцикл", "карбоцикліл" та "карбоциклічне кільце" як використано тут, застосовуються рівноцінно та відносяться до насичених чи частково ненасичених циклічних

вуглеводневих радикалів, що мають від трьох до дванадцяти атомів карбону. Термін "циклоалкіл" включає моноциклічні та поліциклічні (наприклад, біциклічні та трициклічні) циклоалкільні структури, де поліциклічні структури необов'язково включають насичені чи частково ненасичені циклоалкільні кільця, що конденсовані до насиченого, частково ненасиченого або ароматичного циклоалкільного чи гетероциклічного кільця. Приклади циклоалкільних груп включають, але не обмежуються, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, та інші. Біциклічні карбоцикли включають ті, що мають від 7 до 12 атомів кільця, що впорядковані, наприклад, як біцикло [4,5], [5,5], [5,6] або [6,6] система, чи як мостикові системи, такі як біцикло[2.2.1]гептан, біцикло[2.2.2]октан, та біцикло[3.2.2]нонан. Циклоалкіл, необов'язково може бути незалежно заміщеним з одним чи більше замісниками, що описані тут.

Термін "(C₃-C₆-циклоалкіл)-(CH₂)" включає циклопропіл -CH₂, циклопентил-CH₂, та циклогексил-CH₂.

Термін "гідрокси(C₁-C₈-алкіл)" означає алкільну групу, що складається з 1-8 атомів карбону, яка заміщена гідроксигрупою. Гідроксил може бути замісником в будь-якому положенні алкільної групи. Приклади включають, але не обмежуються CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH(OH)CH₃, CH₂CH₂CH₂OH і т.п.

"Арил", при використанні тут означає моновалентний ароматичний вуглеводневий радикал з 6-20 атомів карбону, утворений шляхом видалення одного атому водню від одного з атомів карбону ароматичної кільцевої системи. Арил також означає біциклічні радикали, що містять ароматичне кільце, яке конденсоване з насиченим, частково ненасиченим, або ароматичним чи гетероциклічним кільцем. Ілюстративно, арильні групи включають, але не обмежуються радикалами, що утворені з бензолу, нафталіну, антрацену, біфенілу, індену, індану, 1,2-дигідронафталіну, 1,2,3,4-тетрагідронафталіну і т.п. Арильні групи можуть бути необов'язково заміщеними одним або кількома описаними тут замісниками.

Терміни "гетероцикл", "гетероцикліл" та "гетероциклічне кільце", як використано тут, є взаємозамінними і означають насичений або частково ненасичений карбоциклічний радикал з 3 або 8 кільцевих атомів, в якому принаймні один кільцевий атом є гетероатомом, незалежно обраним з нітрогену, кисню та сульфуру, а кільцеві атоми, що залишилися є атомами карбону, де один або більше атомів можуть бути необов'язково заміщені незалежно одним або кількома замісниками, описаними нижче. Радикал може бути карбоновий радикал або гетероатомний радикал. Термін "гетероцикл" включає гетероциклоалкіл. "Гетероцикліл" також включає радикали, в яких гетероциклічні радикали є конденсованими з насиченим, частково ненасиченим, або ароматичним чи гетероциклічним кільцем. Приклади гетероциклічних кілець включають, але не обмежуються, піролідиніл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідротієніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, піперидино, морфоліно, тіоморфоліно, тіоксантіл, піперазиніл, гомопіперазиніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, гомопіперидиніл, оксепаніл, тіепаніл, оксазепініл, діазепініл, тіазепініл, 2-пірролініл, 3-пірролініл, індолініл, 2Н-піраніл, 4Н-піраніл, діоксаніл, 1,3-діоксаніл, піразоніл, дитіаніл, дитіоланіл, дигідропіраніл, дигідротієніл, дигідрофураніл, піразолідинілімідазолідиніл, імідазолідиніл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексаніл, 3Н-індоліл, хіназолідиніл та N-піридилсечовини. Спіро- фрагменти також входять до цього визначення. Гетероцикл може бути С-зв'язаним або N-зв'язаним де такий зв'язок є можливим. Наприклад, група, похідна від піролу може бути пірол-1-іл (N-зв'язана) або пірол-3-іл (С-зв'язана). Також, група похідна від імідазолу може бути імідазол-1-іл (N-зв'язана) або імідазол-3-іл (С-зв'язана). Приклади гетероциклічних груп, де 2-й кільцевий атом карбону є заміщений оксо (=О) групою є ізоіндолін-1,3-діоніл та 1,1-діоксотіоморфолініл. Гетероциклічні групи, які є необов'язково заміщеними незалежно одним або кількома замісниками описані тут.

Термін "гетероарил", як використано тут, означає моновалентний ароматичний радикал 5-, 6-, або 7-членного кільця і включає конденсовані кільцеві системи (принаймні одна з яких є ароматичною) з 5-10 атомів, що містить принаймні один гетероатом, незалежно обраний з нітрогену, кисню та сульфуру. Приклади гетероарильних груп включають, але не обмежуються, піридиніл, імідазоліл, імідазопіридиніл, піримідиніл, піразоліл, тіазоліл, піразиніл, тетразоліл, фурил, тієніл, ізоксазоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, піроліл, хінолініл, ізохінолініл, індоліл, бензімідазоліл, бензофураніл, ціннолініл, індазоліл, індолізиніл, фталазиніл, піридазиніл, тіазиніл, ізоіндоліл, птеридиніл, пуриніл, оксадіазоніл, тіазоліл, тіадіазоліл, фуразаніл, бензофуразаніл, бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл та фуропіридиніл. Спіро- фрагменти також входять до цього визначення. Гетероарильні групи, які є необов'язково заміщеними незалежно одним або кількома замісниками описані тут.

Згідно прикладів, але не обмежуючись ними, карбонзв'язані гетероцикли та гетероарили є приєднані в положеннях 2, 3, 4, 5, або 6 піридин, положеннях 3, 4, 5, або 6 піридазин, положеннях 2, 4, 5, або 6 піримідин, положеннях 2, 3, 5, або 6 піразин, положеннях 2, 3, 4, або 5 фуран, тетрагідрофуран, тіофуран, тіофен, пірол або тетрагідропірол, положеннях 2, 4, або 5 оксазол, імідазолу або тіазол, положеннях 3, 4, або 5 ізоксазол, піраздл, або ізотіазол, положеннях 2 або 3 азиридін, положеннях 2, 3, або 4 азетидін, положеннях 2, 3, 4, 5, 6, 7, або 8 хінолін або положеннях 1, 3, 4, 5, 6, 7, або 8 ізохінолін. Додаткові приклади карбонзв'язаних гетероциклів включають 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 5-піридил, 6-піридил, 3-піридазиніл, 4-піридазиніл, 5-піридазиніл, 6-піридазиніл, 2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 5-піримідиніл, 6-піримідиніл, 2-піразиніл, 3-піразиніл, 5-піразиніл, 6-піразиніл, 2-тіазоліл, 4-тіазоліл, або 5-тіазоліл.

Згідно прикладів, але не обмежуючись ними, нітрогензв'язані гетероцикли та гетероарили є зв'язаними в положеннях 1 азиридін, азетидін, пірол, піролідін, 2-піролін, 3-піролін, імідазол, імідазолідін, 2-імідазолін, 3-імідазолін, піразол, піразолін, 2-піразолін, 3-піразолін, піперидин, піперазин, індол, індолін, 1H-індазол, в положенні 2 ізоіндол, або ізоіндолін, в положенні 4 морфолін та в положенні 9 карбазол або β-карболін. Ще більш типово нітрогензв'язані гетероцикли включають 1-азиридін, 1-азетидін, 1-піролін, 1-імідазолін, 1-піразолін та 1-піперидин.

Термін "галоген", як використано тут, означає фтор, хлор, бром та йод.

Термін "а" як використано тут, означає один або більше.

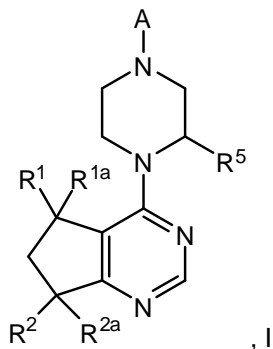
Як використано тут, термін "сполука цього винаходу", "сполуки даного винаходу", "сполуки Формули I або Ia" включають сполуки Формули I або Ia та їх таутомери, розділені енантіомери, розділені діастереомери, рацемічні суміші, сольвати, метаболіти, солі (включаючи фармацевтично прийнятні солі) та їх фармацевтично прийнятні проліки.

Зрозуміло, що у випадках, коли два або більше радикали використано в злитній послідовності для визначення замісника, що приєднаний до структури, перший названий радикал вважається кінцевим та останній названий радикал вважається зв'язаним зі обговорюваною структурою. Так, наприклад, арилалкільний радикал є приєднаним до обговорюваної структури алкільною групою.

Інгібітор АКТ

Сполуки винаходу Формули I або Ia є корисними для інгібування АКТ протеїнкіназ. Сполуки винаходу Формули I або Ia можуть також бути корисні як інгібітори тирозин кінази також як і серин та треонін кінази в додаток до АКТ. Такі сполуки є корисними як терапевтичні агенти для хвороб, які можна лікувати інгібуванням сигнальних шляхів АКТ протеїнкінази та шляхів рецепторів тирозину та серину/треоніну.

Взагалі, винахід включає сполуки формули I:

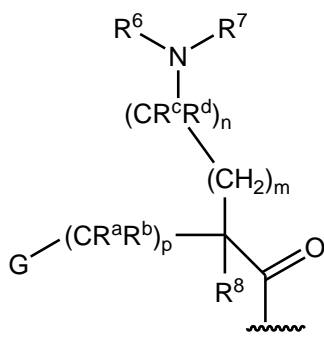


та їх таутомери, розділені енантіомери, розділені діастереомери, сольвати, метаболіти, солі та фармацевтично прийнятні проліки, де:

R^1 або R^{1a} є незалежно обраними з H, Me, Et, $\text{CH}=\text{CH}_2$, CH_2OH , CF_3 , CHF_2 або CH_2F ;

R^2 або R^{2a} є незалежно обраними з H або F;

R^5 є H, Me, Et, або CF_3 ;



A є

G є феніл, необов'язково заміщений від одного до чотирьох груп R⁹ або 5-6-членний моноциклічний або 9-членний біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений галогеном;

R⁶ або R⁷ є незалежно H, (C₃-C₆-циклоалкіл)-(CH₂), (C₃-C₆-циклоалкіл)-(CH₂CH₂), V-(CH₂)₀₋₁ де V є 5-6-членний гетероарил, W-(CH₂)₁₋₂ де W є феніл, необов'язково заміщений F, Cl, Br, I, OMe, CF₃ або Me, C₃-C₆-циклоалкіл, гідрокси-(C₃-C₆-циклоалкіл), фтор-(C₃-C₆-циклоалкіл), CH(CH₃)CH(OH)феніл, 4-6-членний гетероцикл, необов'язково заміщений F, OH, циклопропілметил, C₁-C₃-алкіл або C(=O)(C₁-C₃-алкіл), або C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений однією або більше групами незалежно обраними з OH, оксо, O(C₁-C₆-алкіл), CN, F, NH₂, NH(C₁-C₆-алкіл), N(C₁-C₆-алкіл)₂, тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл, морфолініл, оксетаніл, піперидиніл, або піролідиніл,

або R⁶ та R⁷ разом з нітрогеном до якого вони приєднані утворюють 5-6-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене однією або кількома групами, незалежно обраними з OH, галогену, оксо, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂OH, C(=O)CH₃, та (C₁-C₃)алкілу;

R^a та R^b є H,

або R^a є H, та R^b та R⁶ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-6-членне гетероциклічне кільце, яке має один або два кільцеві атоми нітрогену;

R^c та R^d є H або Me, або

R^c та R^d разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-6-членне циклопропільне кільце;

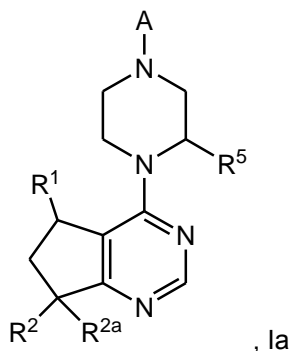
R⁸ є H, Me або OH,

або R⁸ та R⁶ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-6-членне гетероциклічне кільце, яке має один або два кільцеві атоми нітрогену;

кожний R⁹ є незалежно галоген, C₁-C₆-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, O-(C₁-C₆-алкіл), CF₃, OCF₃, S(C₁-C₆-алкіл), CN, OCH₂-феніл, CH₂O-феніл, NH₂, NO₂, NH-(C₁-C₆-алкіл), N-(C₁-C₆-алкіл)₂, піперидин, піролідин, CH₂F, CHF₂, OCH₂F, OCHF₂, OH, SO₂(C₁-C₆-алкіл), C(O)NH₂, C(O)NH(C₁-C₆-алкіл), та C(O)N(C₁-C₆-алкіл)₂; та

m, n та p є незалежно 0 або 1.

В подальших втіленнях, винахід включає сполуки Ia:



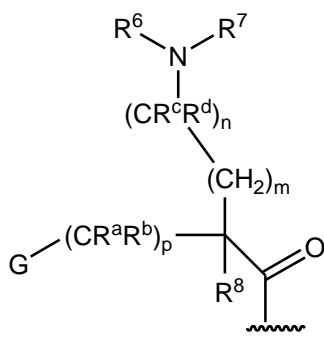
, Ia

та їх таутомери, розділені енантіомери, розділені діастереомери, сольвати, метаболіти, солі та фармацевтично прийнятні проліки, де:

R¹ є H, Me, Et, CF₃, CHF₂ або CH₂F;

R² та R^{2a} є H або F;

R⁵ є H, Me, Et, або CF₃;



A є

G є феніл, необов'язково заміщений від одного до чотирьох R⁹ груп;

R⁶ та R⁷ є незалежно H, (C₃-C₆ циклоалкіл)-(CH₂), (C₃-C₆ циклоалкіл)-(CH₂CH₂), V-(CH₂)₀₋₁ де V є 5-6-членний гетероарил, W-(CH₂)₁₋₂ де W є феніл, необов'язково заміщений F, Cl або Me, C₃-C₆-циклоалкіл, гідрокси-(C₃-C₆-циклоалкіл), фтор-(C₃-C₆-циклоалкіл), CH(CH₃)CH(OH)феніл, або C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно обраними з OH, O(C₁-C₆-алкіл), CN, F, NH₂, NH(C₁-C₆-алкіл), N(C₁-C₆-алкіл)₂, піперидиніл, та піролідиніл,

або R⁶ та R⁷ разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 5-6-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене однією або більше групами, незалежно обраними з OH, галогену, оксо, CF₃, CH₂CF₃, та (C₁-C₃)алкілу;

R^a та R^b є H,

або R^a є H, та R^b та R⁶ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-6-членне гетероциклічне кільце, яке має один або два кільцеві атоми нітрогену;

R^c та R^d є H або Me;

R⁸ є H, Me, або OH,

або R⁸ та R⁶ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-6-членне гетероциклічне кільце, яке має один або два кільцеві атоми нітрогену;

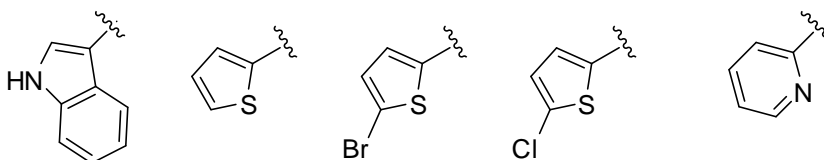
кожний R⁹ є незалежно галоген, C₁-C₆-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, O-(C₁-C₆-алкіл), CF₃, OCF₃, S(C₁-C₆-алкіл), CN, CH₂O-феніл, NH₂, NH-(C₁-C₆-алкіл), N-(C₁-C₆-алкіл)₂, піперидин, піролідин, CH₂F, CHF₂, OCH₂F, OCHF₂, OH, SO₂(C₁-C₆-алкіл), C(O)NH₂, C(O)NH(C₁-C₆-алкіл), та C(O)N(C₁-C₆-алкіл)₂; та

m, n та p є незалежно 0 або 1.

Відносно групи G Формули I або Ia, приклади включають феніл, необов'язково заміщений однією або більше R⁹ груп незалежно обраними з F, Cl, Br, CN, метилу, етилу, ізопропілу, OCH₃, OCH₂CH₃, CF₃, OCF₃, SCH₃, OCH₂Ph та циклопропілу. Типові втілення включають, але не обмежуються, феніл, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 2-фторфеніл, 3-фторфеніл, 4-фторфеніл, 2-бромфеніл, 3-бромфеніл, 4-бромфеніл, 2-метилфеніл, 3-метилфеніл, 4-метилфеніл, 2-етилфеніл, 3-етилфеніл, 4-етилфеніл, 2-ізопропілфеніл, 3-ізопропілфеніл, 4-ізопропілфеніл, 2-трифторметилфеніл, 3-трифторметилфеніл, 4-трифторметилфеніл, 2-ціанфеніл, 3-ціанфеніл, 4-ціанфеніл, 2-метоксифеніл, 3-метоксифеніл, 4-метоксифеніл, 2-етоксифеніл, 3-етоксифеніл, 4-етоксифеніл, 2-тіометилфеніл, 3-тіометилфеніл, 4-тіометилфеніл, 2-трифторметоксифеніл, 3-трифторметоксифеніл, 4-трифторметоксифеніл, 2-циклопропілфеніл, 3-циклопропілфеніл, 4-циклопропілфеніл, 4-хлор-3-фторфеніл, 3,4-дифторфеніл, 4-бром-3-фторфеніл, 3-фтор-4-метилфеніл, 3-фтор-4-метоксифеніл, 3-фтор-4-трифторметилфеніл, 4-ціан-3-фторфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 2,4-дифторфеніл, 2-хлор-4-фторфеніл, 2-фтор-4-хлорфеніл, 3,5-дихлорфеніл, 3,5-дифторфеніл, 3-хлор-5-фторфеніл, 3-хлор-4-фторфеніл, 3-бром-4-фторфеніл, 3,5-дифтор-4-хлорфеніл, 2,3-дифтор-4-хлорфеніл, 2,5-дифтор-4-хлорфеніл, 3,5-дифтор-4-бромфеніл, 2,3-дифтор-4-бромфеніл, 2,5-дифтор-4-бромфеніл та 4-(OCH₂Ph)-феніл.

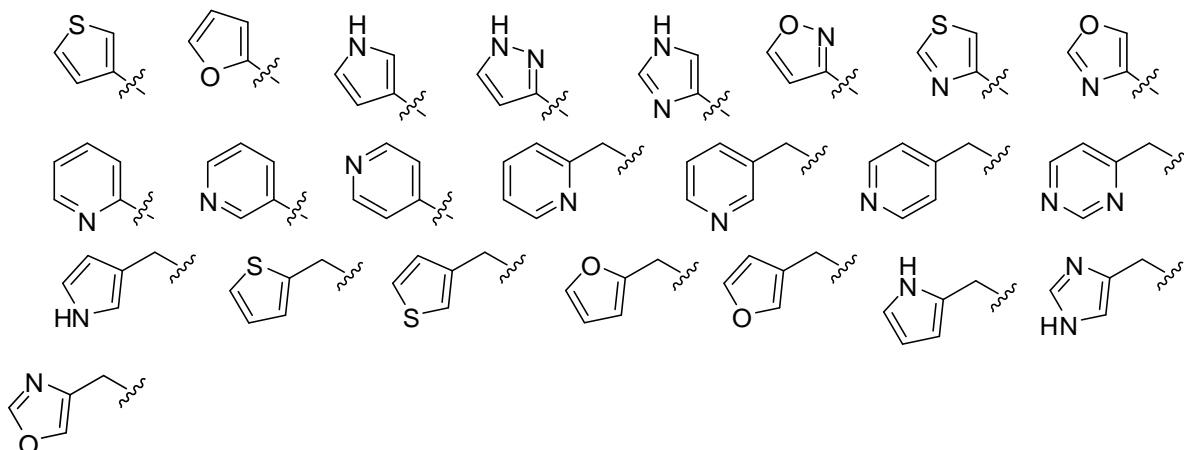
Додаткові приклади G групи Формули I або Ia включають R⁹ що є незалежно обраними з I, NO₂ та третбутилу. Типові втілення включають 4-йодфеніл, 4-нітрофеніл та 4-третбутилфеніл.

Відносно групи G Формули I, фраза "5-6-членний моноциклічний або 9-членний біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений галогеном" включають тіофени, піридини та індоли, необов'язково заміщені галогеном. Конкретні приклади включають, але не обмежуються, структури:

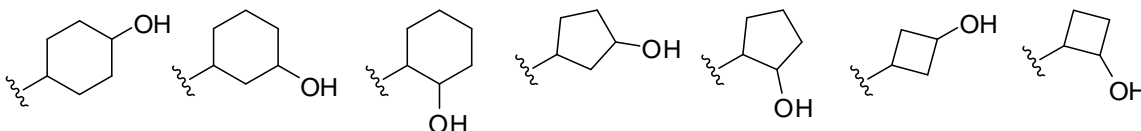


Відносно R^6 та R^7 груп Формули I або Ia, термін "(C₃-C₆-циклоалкіл)-(CH₂)" включає циклопропіл-CH₂, циклобутил-CH₂, циклопентил-CH₂, та циклогексил-CH₂.

Відносно R^6 та R^7 груп Формули I або Ia, термін "V-(CH₂)₀₋₁" включає, але не обмежуються, наступні структури:



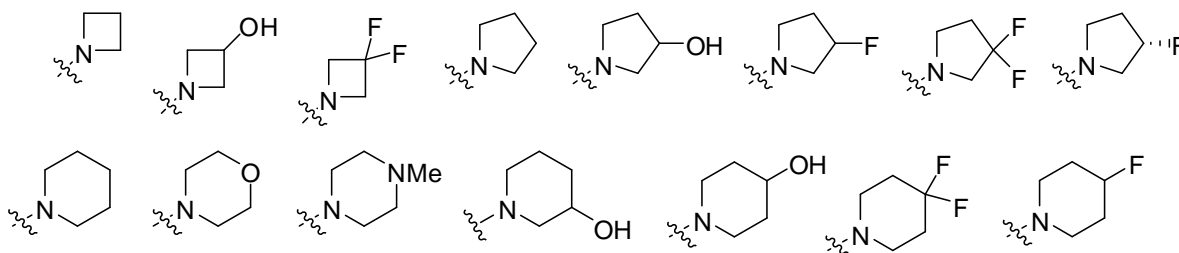
Відносно R^6 та R^7 груп Формули I або Ia, термін "гідрокси-(C₃-C₆-циклоалкіл)" включає, але не обмежується, наступні структури:

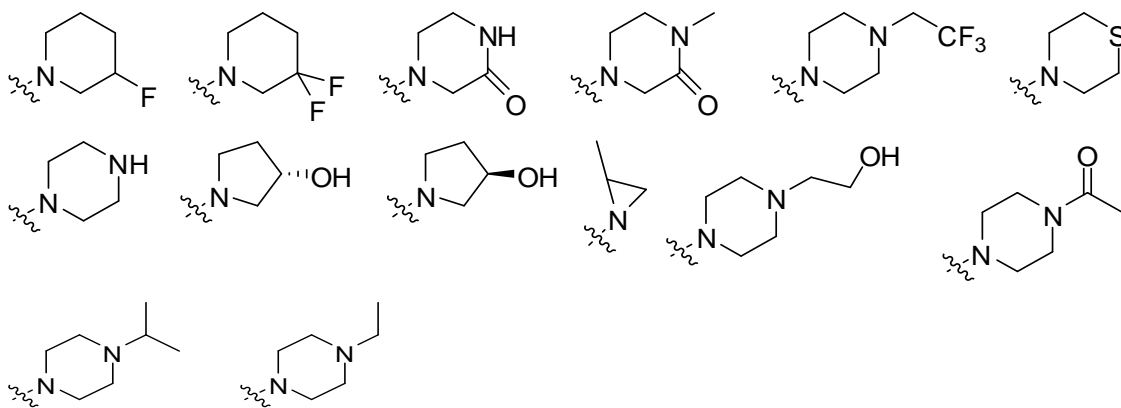


Відносно R^6 та R^7 груп Формули I або Ia, фраза "C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений однією або більше групами незалежно обраними з OH, OMe, та CN" включає, але не обмежується, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH(OH)CH₂, CH₂CH₂CH(OH)CH₃, CH₂C(OH)(CH₃)₂, CH₂OMe, CH₂CH₂OMe, CH₂CH₂CH₂OMe, CH₂CH(OMe)CH₂, CH₂CH₂CH(OMe)CH₃, CH₂C(OMe)(CH₃)₂, CH₂CN, CH₂CH₂CN, CH₂CH₂CH₂CN, CH₂CH(CN)CH₂, CH₂CH₂CH(CN)CH₃, CH₂C(CN)(CH₃)₂, і т.п.

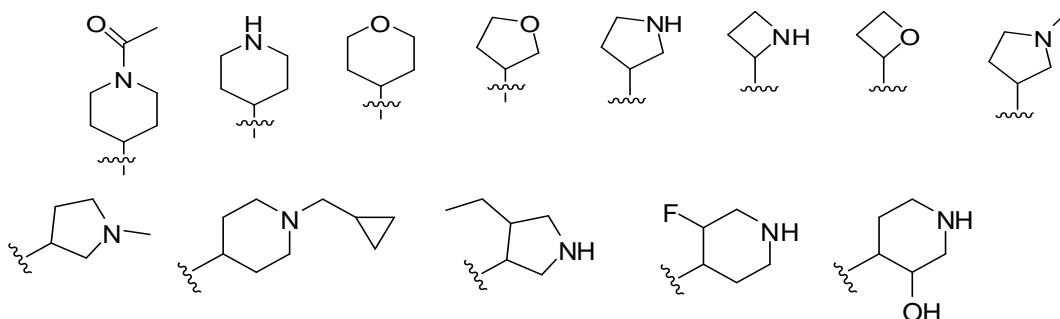
Відносно R^6 та R^7 груп Формули I або Ia, в певних втіленнях термін "гетероарил" означає 5-6-членний гетероарил, що містить від одного до двох гетероатомів, незалежно обраних з N, O та S.

Відносно R^6 та R^7 груп Формули I або Ia, фраза " R^6 та R^7 разом з нітрогеном, до якого вони приєднані, утворюють 3-6-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене однією або більше групами незалежно обраними з OH, галогену, оксо, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂OH, C(=O)CH₃, та (C₁-C₃)алкілу" включають, але не обмежуються наступні структури:





- 5 Відносно R^6 та R^7 груп Формули I або Ia, фраза "4-6-членний гетероцикл, необов'язково заміщений F, OH, циклопропілметилом, C_1 - C_3 -алкілом або $C(=O)(C_1-C_3\text{-алкілом})$ " включають, але не обмежуються, наступні структури:



10

В одному з втілень Формули I або Ia, R^2 та R^{2a} є H. В іншому втіленні, R^2 та R^{2a} є F.

В іншому втіленні Формули I або Ia, R^2 є H та R^{2a} є F.

- 15 В одному з втілень Формули I або Ia, R^5 є H. В іншому втіленні, R^5 є метил, де згаданий метил є необов'язково в (S) конфігурації.

В іншому втіленні R^5 є етил.

В одному з втілень Формули I або Ia, R^1 є метил, де згаданий метил є необов'язково в (R) конфігурації. В іншому втіленні, R^1 є H.

В одному з втілень Формули I або Ia, R^{1a} є гідроген.

- 20 В іншому втіленні R^1 та R^{1a} є незалежно обраними з гідрогену, метилу, етилу, $CH=CH_2$ (вінілу), та CH_2OH . В конкретних втіленнях, R^1 є метил та R^{1a} є гідроген, R^1 є етил та R^{1a} є гідроген, R^1 є $CH=CH_2$ та R^{1a} є гідроген, R^1 є CH_2OH та R^{1a} є гідроген, або R^1 та R^{1a} обидва є метил.

- 25 В одному з втілень Формули I або Ia, R^1 є CH_2OH . В додатковому втіленні, R^1 є CH_2OH в (R) конфігурації. В додатковому втіленні, R^1 є CH_2OH в (S) конфігурації. В додатковому втіленні, R^{1a} може бути H.

В одному з втілень Формули I або Ia, R^1 є $CH=CH_2$. В додатковому втіленні, R^1 є $CH=CH_2$ в (R) конфігурації. В додатковому втіленні, R^1 є $CH=CH_2$ в (S) конфігурації. В додатковому втіленні, R^{1a} може бути H.

- 30 В одному з втілень Формули I або Ia, R^1 є етил. В додатковому втіленні, R^1 є етил в (S) конфігурації. В додатковому втіленні, R^{1a} може бути H.

В одному з втілень Формули I або Ia, G є феніл, необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно обраними з F, Cl, Br, Me, етилу, ізопропілу, CN, CF_3 , OCF_3 , SMe, OMe та CH_2OPh . Типові втілення of G включають феніл, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 4-фторфеніл, 4-бромфеніл, 4-метилфеніл, 4-етилфеніл, 4-ізопропілфеніл, 4-трифторметилфеніл, 4-ціанфеніл, 4-метоксифеніл, 4-етоксифеніл, 4-тіометилфеніл, 4-трифторметоксифеніл, 4-циклопропілфеніл, 4-хлор-3-фторфеніл, 3,4-дифторфеніл, 4-бром-3-фторфеніл, 3-фтор-4-метилфеніл, 3-фтор-4-метоксифеніл, 3-фтор-4-трифторметилфеніл, 4-ціан-3-фторфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 2,4-дифторфеніл, 2-хлор-4-фторфеніл, 2-фтор-4-хлорфеніл, 3,5-дихлорфеніл, 3,5-дифторфеніл, 3-хлор-5-фторфеніл, 3-хлор-4-фторфеніл, 3-бром-4-

40

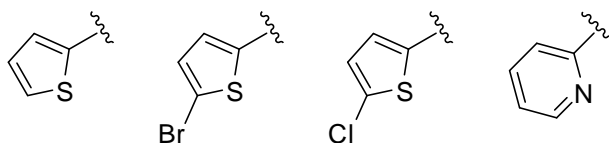
фторфеніл, 3,5-дифтор-4-хлорфеніл, 2,3-дифтор-4-хлорфеніл, 2,5-дифтор-4-хлорфеніл, 3,5-дифтор-4-бромфеніл, 2,3-дифтор-4-бромфеніл, 2,5-дифтор-4-бромфеніл або 4-(CH₂OPh)-феніл.

В певних втіленнях, G є феніл, необов'язково заміщений від однієї до трьох групами, незалежно обраними з F, Cl, Br, OMe, CN, та Me. В конкретних втіленнях, G є обраною з 4-хлорфенілу, 2,4-дихлорфенілу, 3,4-дихлорфенілу, 4-хлор-3-фторфенілу, 3-хлор-4-фторфенілу, 3-фтор-4-бромфенілу, 4-фторфенілу, 3,4-дифторфенілу, 2,4-дифторфенілу, 4-бромфенілу, 4-хлор-2-фторфенілу, 4-метоксифенілу, 4-метилфенілу, 4-ціанфенілу, та 4-трифторметилфенілу.

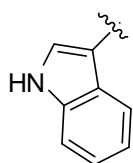
В певних втіленнях, G є феніл, необов'язково заміщений однією або більше групами незалежно обраними з I, NO₂, третбутилу та OCH₂-фенілу. В конкретних втіленнях, G є обраною з 4-йодфенілу, 4-нітрофенілу, 4-третбутилфенілу та 4-(OCH₂-феніл)фенілу.

В іншому втіленні, G є 2-фторфеніл, 3-трифторметилфеніл, 2-фтор-4-трифторметилфеніл, 3-фтор-4-трифторметоксифеніл, 3-фтор-4-трифторметилфеніл або 4-трифторметоксифеніл.

В одному з втілень, G може бути 5-6-членним моноциклічним гетероарилом, необов'язково заміщеним одним або більше галогенами. В певних втіленнях, G може бути тіофеном або піридином, необов'язково заміщеними галогеном. Певні втілення включають:



В іншому втіленні, G може бути 9-членний біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений галогеном. В певних втіленнях, G може бути індолом, необов'язково заміщеним галогеном. Певні втілення включають:



В одному з втілень, R⁶ та R⁷ є незалежно H, (C₃-C₆ циклоалкіл)-(CH₂), (C₃-C₆ циклоалкіл)-(CH₂CH₂), V-(CH₂)₀₋₁, де V є 5-6-членний гетероарил, W-(CH₂)₁₋₂, де W є феніл, необов'язково заміщений F, Cl, Br, I, OMe, CF₃ або Me, C₃-C₆-циклоалкілом, гідрокси-(C₃-C₆-циклоалкілом), фтор-(C₃-C₆-циклоалкілом), CH(CH₃)CH(OH)фенілом, 4-6-членним гетероциклом необов'язково заміщеним F, OH, циклопропілметилом, C₁-C₃-алкілом або C(=O)(C₁-C₃-алкілом), або C₁-C₆-алкілом, необов'язково заміщеним однією або більше групами незалежно обраними з OH, оксо, O(C₁-C₆-алкілу), CN, F, NH₂, NH(C₁-C₆-алкілу), N(C₁-C₆-алкілу)₂, тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл, морфолініл, оксетаніл, піперидиніл, та піролідиніл.

В певних втіленнях, R⁶ або R⁷ може бути H, (C₃-C₆-циклоалкіл)-CH₂, гетероарил-(CH₂), C₃-C₆-циклоалкіл, гідрокси-(C₃-C₆-циклоалкіл), CH(CH₃)CH(OH)феніл, 5-6-членний гетероцикл, необов'язково заміщений C(=O)CH₃, або (C₁₋₆)алкілом, необов'язково заміщеним однією або більше групами незалежно обраними з OH, оксо, OMe, CN та F.

В конкретних втіленнях, R⁶ або R⁷ може бути H.

В іншому втіленні, R⁶ або R⁷ може бути C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно обраними з OH, оксо, CN або F. В конкретних втіленнях, R⁶ або R⁷ може бути метил, етил, ізопропіл, -C(=O)H, CH₂CH₂OH, CH₂-tBu (неопентил) або CH₂CF₃.

В іншому втіленні, R⁶ або R⁷ може бути C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно обраними з O(C₁-C₆-алкіл), OH, оксо, CN або F. В іншому втіленні, R⁶ або R⁷ може бути пропіл, ізобутил, третбутил, 3-пентил, CH(ізопропіл)₂, CH₂CH₂CH₂OH, CH(CH₂CH₂OH)₂, CH₂CH₂OMe, CH(CH₂CH₂OMe)₂, CH₂CH₂CH₂OMe або CH₂CN.

В іншому втіленні, R⁶ або R⁷ може бути C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно обраними з тетрагідропіранілу, тетрагідрофуранілу, морфолінілу, оксетанілу, піперидинілу, та піролідинілу. В конкретних втіленнях, R⁶ або R⁷ може бути CH₂(тетрагідропіраніл), CH₂(тетрагідрофураніл), CH₂(морфолініл), CH₂(оксетаніл), CH₂(піперидиніл) або CH₂(піролідиніл).

В іншому втіленні R⁶ або R⁷ може бути C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно обраними з NH₂, NH(C₁-C₆-алкілу), або N(C₁-C₆-алкіл)₂. В конкретних

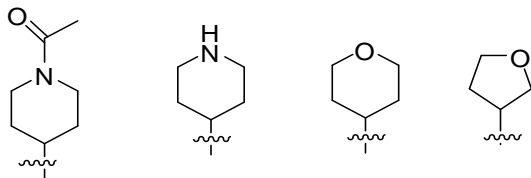
втіленнях, R^6 або R^7 може бути CH_2NH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, або $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$.

В конкретних втіленнях, R^6 або R^7 може бути CH_2 -циклопропіл. В іншому втіленні, R^6 або R^7 може бути CH_2 -циклобутил.

В конкретних втіленнях, R^6 або R^7 може бути CH_2 -(пірид-3-іл). В іншому втіленні, R^6 або R^7 може бути CH_2 -(пірид-2-іл) або CH_2 -(пірид-4-іл).

В конкретних втіленнях, R^6 або R^7 може бути циклогексил. В іншому втіленні, R^6 або R^7 може бути цикlopентил.

В конкретних втіленнях, R^6 або R^7 може бути однією зі структур:

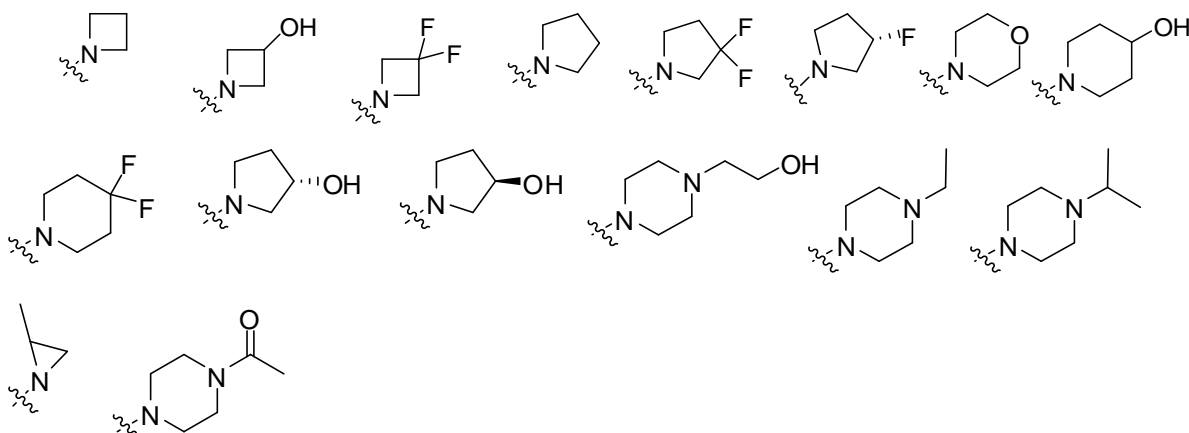


В іншому втіленні, R^6 або R^7 може бути CH_2 -феніл.

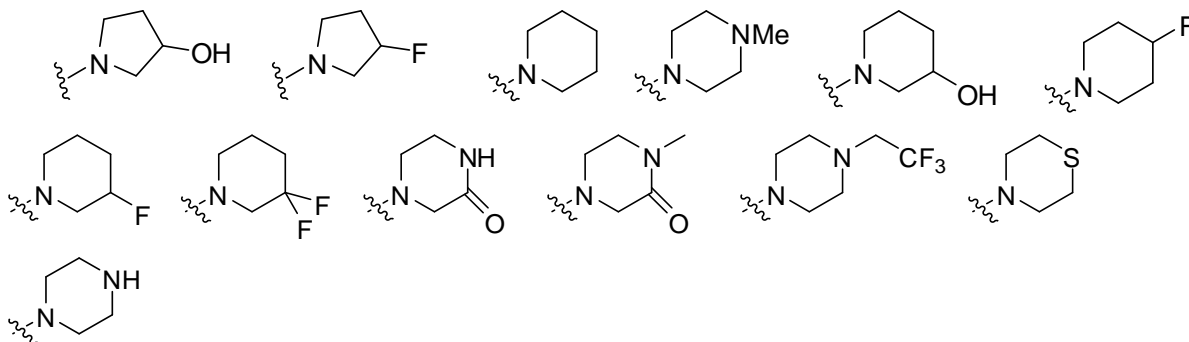
В іншому втіленні, R^6 або R^7 може бути 4-гідроксикиклогекс-1-іл.

В іншому втіленні, R^6 або R^7 може бути $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})$ феніл.

В інших втіленнях, R^6 та R^7 разом з нітрогеном, до якого вони приєднані, утворюють 3-6-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене однією або більше групами, незалежно обраними з OH , галогену, оксо, CF_3 , CH_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, та $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкілу. В конкретних втіленнях, NR^6R^7 є обраним з структур:



В іншому втіленні, NR^6R^7 включають структури:



В певних втіленнях, R^a є H , та R^b та R^6 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-6-членне гетероциклічне кільце, яке має один або два кільцеві атоми нітрогену. В певних втіленнях, R^7 є H . В окремому втіленні, R^a є H , та R^b та R^6 разом з атомами, до яких вони

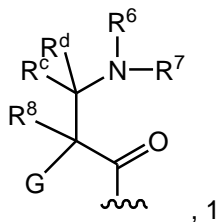
приєднані, утворюють 5-6-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий атом нітрогену.

В певних втіленнях, R^8 та R^6 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-6-членне гетероциклічне кільце, яке має один або два кільцеві атоми нітрогену. В певних втіленнях, R^7 є Н. В окремому втіленні, R^8 та R^6 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-6-членне гетероциклічне кільце, що містить один кільцевий атом нітрогену.

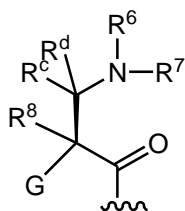
В певних втіленнях, R^c та R^d є незалежно Н або метил.

В певних втіленнях, R^c та R^d разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце.

В одному з втілень Формули I або Ia, $m \in 1$, $n \in 0$, $p \in 0$, за умови, що А є представленою Формулою I:



де G, R^6 , R^7 , R^8 , R^c та R^d є як визначено тут. В певних втіленнях, R^8 є Н або ОН. В певних втіленнях, А має наступну конфігурацію:



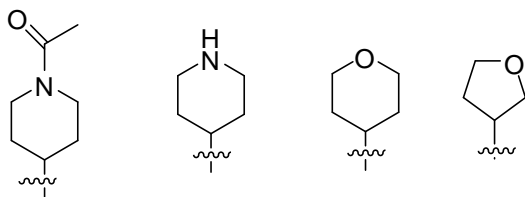
В певних втіленнях групи А Формули I, R^c та R^d є Н. В інших втіленнях, R^c та R^d разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце.

В певному втіленні групи А Формули I, R^8 є Н або ОН.

В певних втіленнях групи А Формули I, R^6 та R^7 є незалежно Н, C_3 - C_6 циклоалкіл, гетероарил- (CH_2) , гідрокси- $(C_3$ - C_6 циклоалкіл), $CH(CH_3)CH(OH)$ феніл, або (C_{1-6}) алкіл, необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно обраними з ОН, ОМе, та CN. В конкретних втіленнях, R^6 та R^7 є незалежно Н, метил, етил, ізопропіл, ізобутил, третбутил, 3-пентил, $CH(ізопропіл)_2$, CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH(CH_2CH_2OH)_2$, CH_2CH_2OMe , $CH(CH_2CH_2OMe)_2$, $CH_2CH_2CH_2OMe$, CH_2CN , CH_2 -циклопропіл, CH_2 -циклобутил, CH_2 -tBu, циклопентил, циклогексил, CH_2 -феніл, CH_2 -(пірид-2-іл), CH_2 -(пірид-3-іл), CH_2 -(пірид-4-іл), 4-гідроксициклогекс-1-іл, або $CH(CH_3)CH(OH)$ феніл.

В певних втіленнях групи А Формули I, R^6 або R^7 може бути C_1 - C_6 -алкіл, необов'язково заміщений однією або більше F або оксо групами. В окремому втіленні, R^6 або R^7 може бути CH_2CF_3 . В іншому втіленні, R^6 або R^7 може бути $-C(=O)H$.

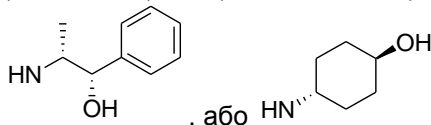
В певних втіленнях групи А Формули I, R^6 або R^7 може бути 5-6-членним гетероциклом необов'язково заміщеним $C(=O)CH_3$. В конкретних втіленнях, R^6 або R^7 може бути обраний зі структур:



В конкретних втіленнях групи А Формули I, NR^6R^7 є NH_2 , $NHMe$, $NHEt$, $NHPr$, $NHiPr$, $NHtBu$, $NH(CH_2$ -tBu), $NH(CH_2$ -циклопропіл), $NH(CH_2$ -циклобутил), NH (циклопентил), $NH(CH_2$ -піридил), NH (циклогексил), NH (3-пентил), $NHCH(ізопропіл)_2$, $NH(CH_2CH_2OH)$, $NH(CH_2CH_2CH_2OH)$,

NH(CH₂CH₂OMe), NH(CH₂CH₂CH₂OMe), NH(CH₂CN), NMe₂, NMeEt, NMePr, NMe(iPr), NMe(CH₂-циклопропіл), NMe(CH₂-циклобутил), NMe(CH₂CH₂OH), NMe(CH₂CH₂CH₂OH), NMe(CH₂CH₂OMe), NMe(CH₂CH₂CH₂OMe), NEt₂, NEtPr, NEt(iPr), NEt(CH₂-циклопропіл), NEt(CH₂-циклобутил), NEt(CH₂CH₂OH), NEt(CH₂CH₂CH₂OH),

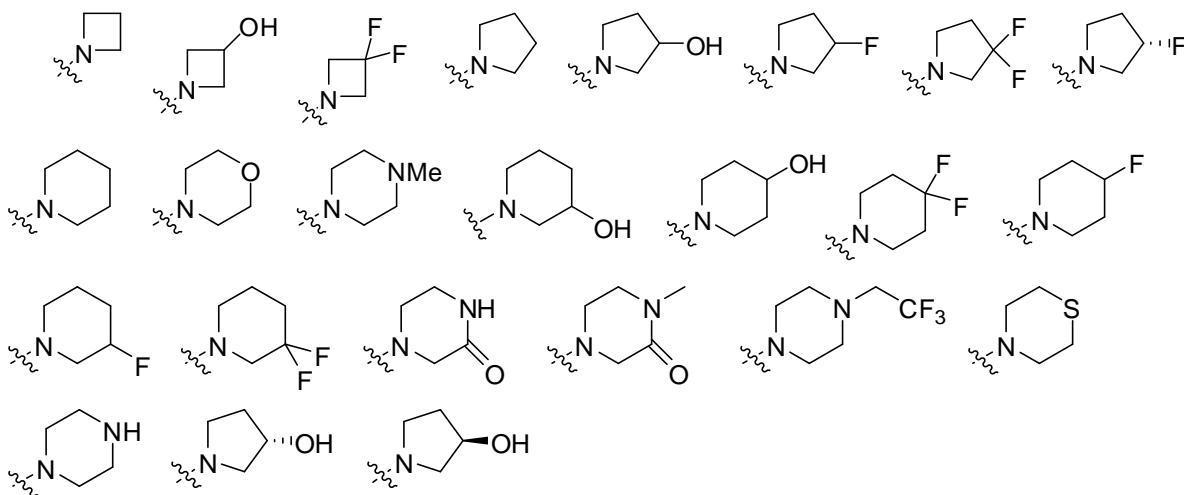
5



10

В інших втіленнях групи А Формули I, R⁶ та R⁷ разом з N, до якого вони приєднані, утворюють 4-6-членне гетероциклічне кільце, що містить кільцевий атом нітрогену та необов'язково містить другий кільцевий гетероатом, обраний з N та O, де згадане гетероциклічне кільце є необов'язково заміщене однією або більше групами, незалежно обраними з OH, галогену, оксо, CH₂CF₃, та (C₁-C₃)алкілу. Наприклад, в певних втіленнях, R⁶ та R⁷ разом з N, до якого вони приєднані, утворюють піролідинове, піперидинове, азетидинове, морфолінове або піперазинове кільце, де згадане піролідинове, піперидинове, азетидинове, морфолінове або піперазинове кільце є необов'язково заміщене однією або більше групами, незалежно обраними з OH, F метилу, CH₂CF₃, та охо. В конкретних втіленнях групи А Формули I, NR⁶R⁷ є обраними зі структур:

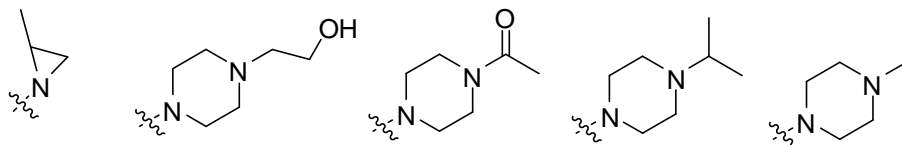
15



20

25

В додаткові втіленнях групи А Формули I, R⁶ та R⁷ разом з нітрогеном, до якого вони приєднані, утворюють 3-6-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене однією або більше групами, незалежно обраними з OH, галогену, оксо, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂OH, C(=O)CH₃, та (C₁-C₃)алкілу. В конкретних втіленнях групи А Формули I, NR⁶R⁷ є обраними зі структур:

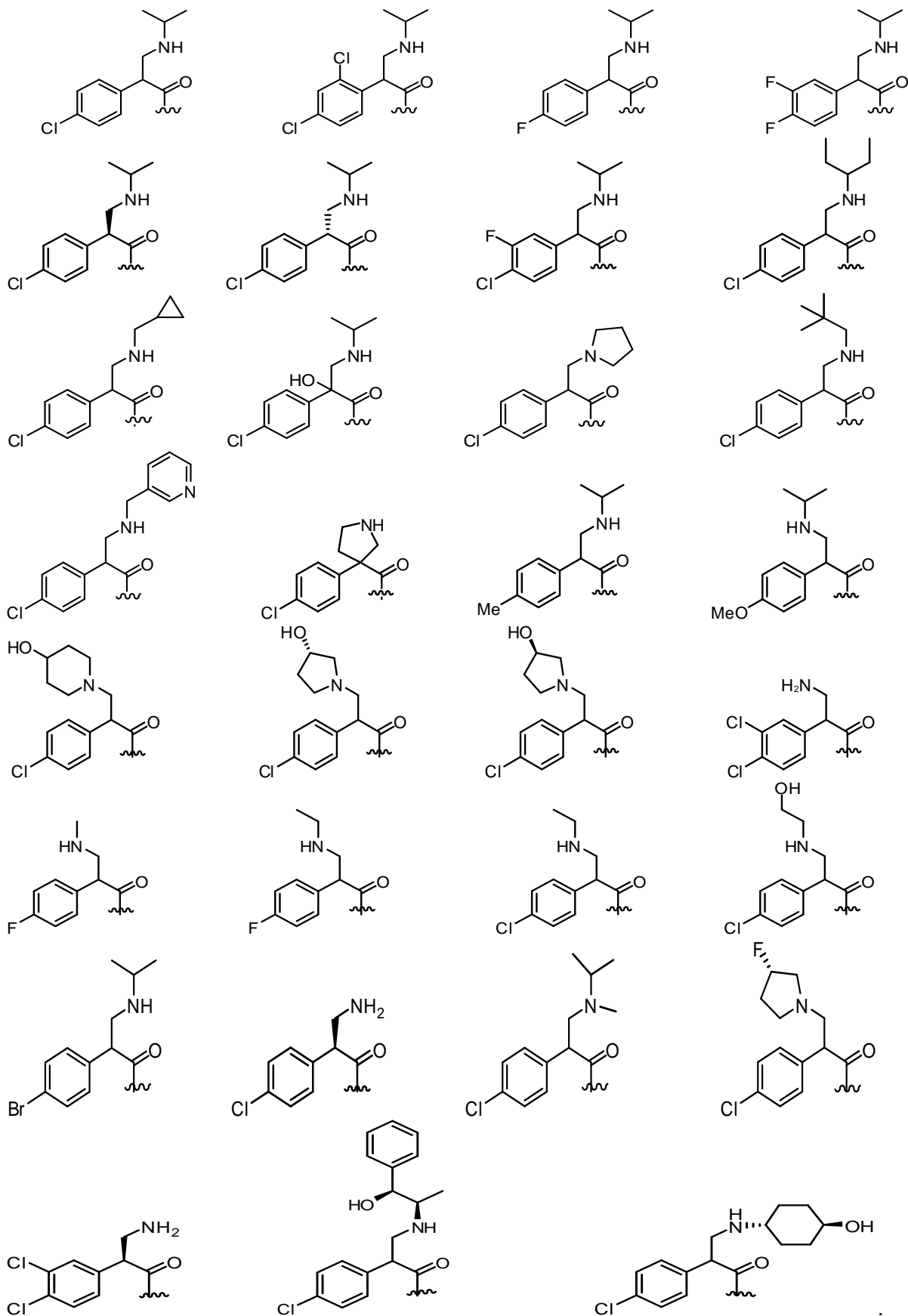


30

В певних втіленнях групи А Формули I, R⁶ та R⁸ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-6-членне гетероциклічне кільце, яке має один або два кільцеві атоми нітрогену. В інших втіленнях, R⁶ та R⁸ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють піролідинове або піперидинове кільце.

35

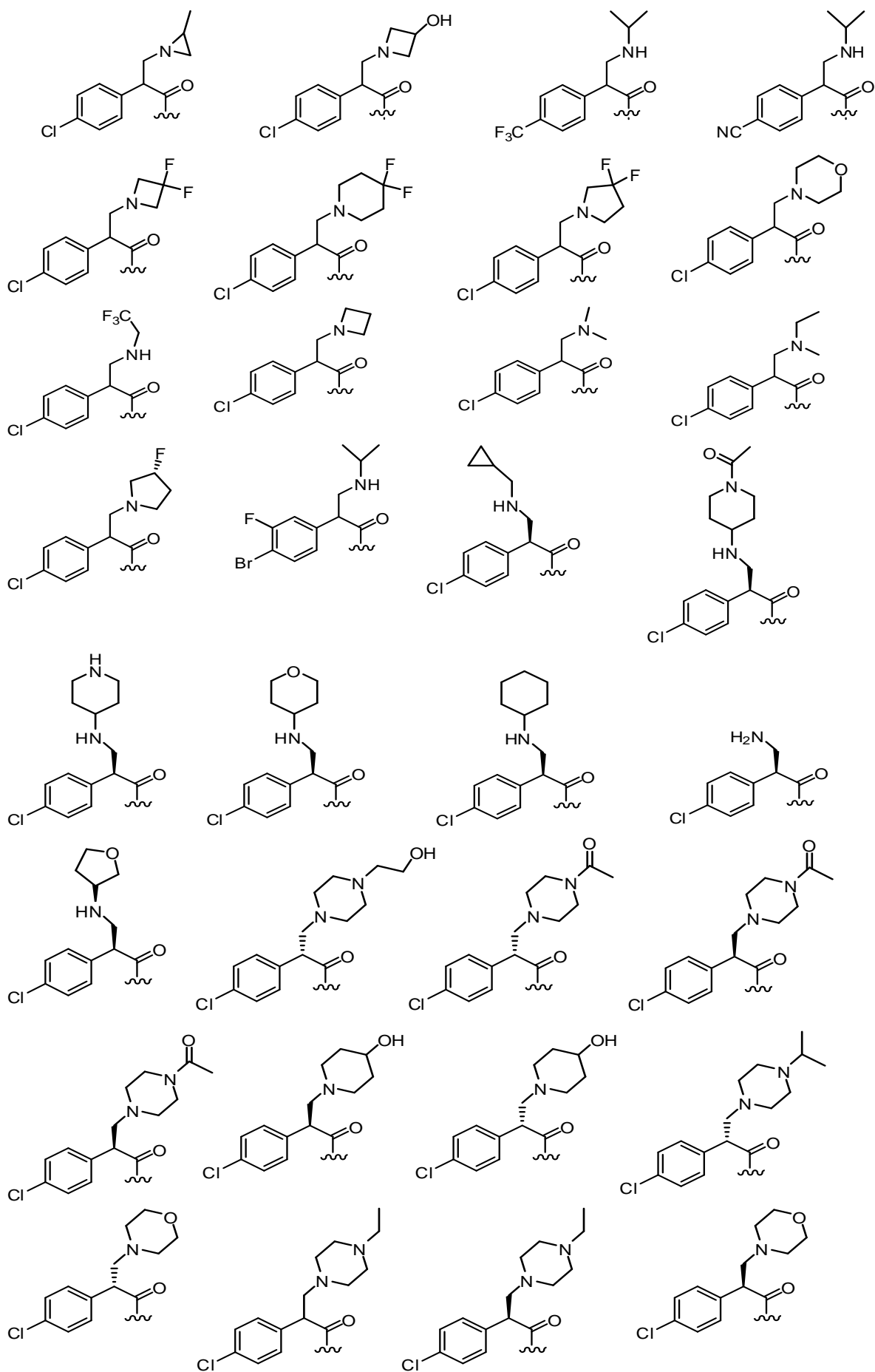
В конкретних втіленнях, група А є обраною з формул:

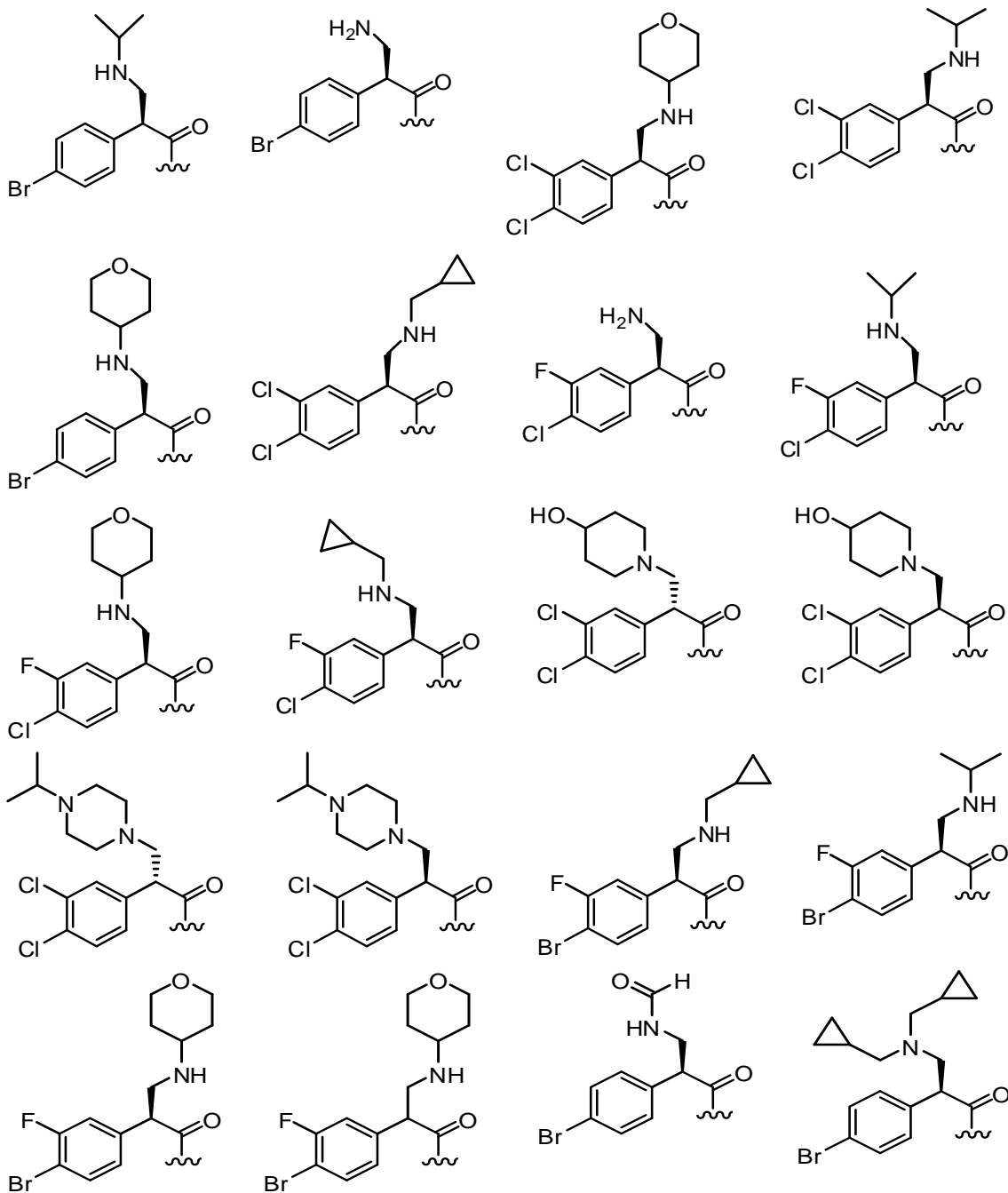


10

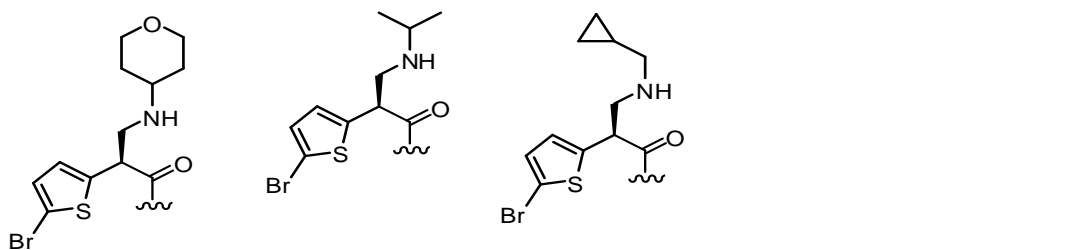
В додаткових втіленнях, група А є обраною зі структур:

5

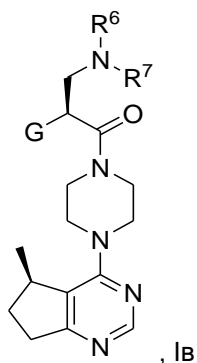




В додаткових втіленнях, група А є обраною зі структур:

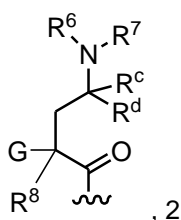


В певних втіленнях, сполуки даного винаходу представлені Формулою Ів:

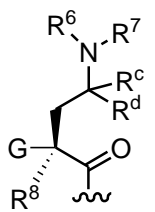


де G, R⁶ та R⁷ є як визначено тут.

5 В іншому втіленні Формули I або Ia, m є 1, n є 1, p є 0, за умови, що A є представленою Формулою 2:



10 де G, R⁶, R⁷, R⁸, R^c та R^d є як визначено тут. В певних втіленнях, A має конфігурації:



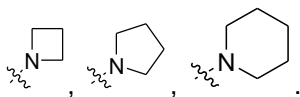
В певних втіленнях групи A Формули 2, R⁸ є H або Me.

В певних втіленнях групи A Формули 2, R^c та R^d є метил. В інших втіленнях, R^c та R^d є H.

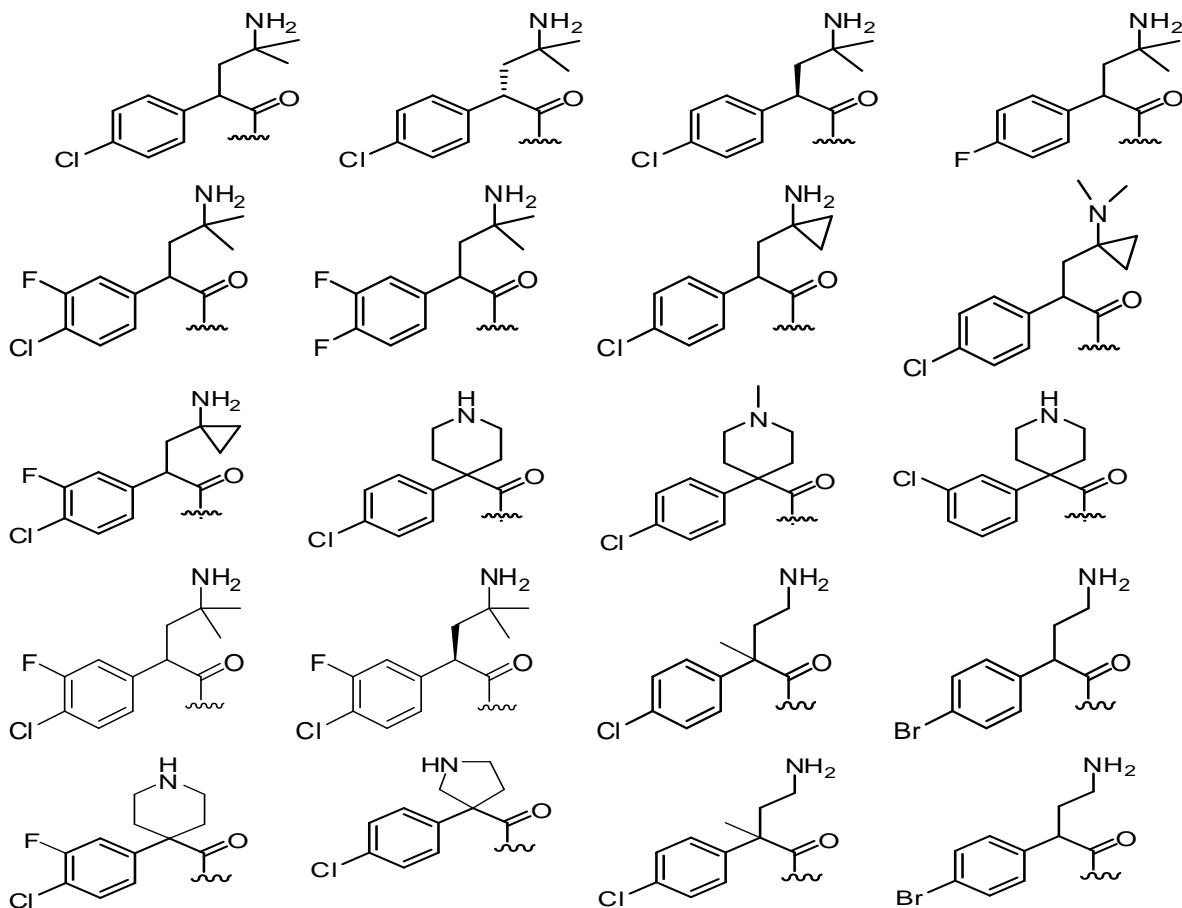
15 В певних втіленнях групи A Формули 2, R⁶ та R⁷ є незалежно H, метил, етил, пропіл, ізопропіл, циклопропілметил, або циклобутилметил, або R⁶ та R⁷ разом з N утворюють піролідінове, піперидінове, або азетидінове кільце, або R⁶ та R⁸ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють піперидінове або піролідінове кільце.

20 В певних втіленнях групи A Формули 2, NR⁶R⁷ є NH₂, NHMe, NHEt, NHPr, NH(iPr), NH(циклопропілметил), NH(циклобутилметил), NMe₂, NMeEt, NMePr, NMe(iPr), NEt₂, NEtPr, або NEt(iPr).

В інших втіленнях, NR⁶R⁷ є обраним зі структур:

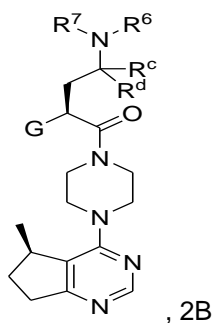


В певних втіленнях групи A Формули 2, R⁶ та R⁷ є H. В конкретних втіленнях, A є обраною з:



5

В певних втіленнях, сполуки даного винаходу представлені Формулою 2В:

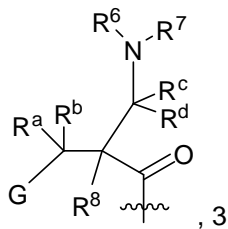


, 2B

10

де G, R^c, R^d, R⁶ та R⁷ є як визначено тут.

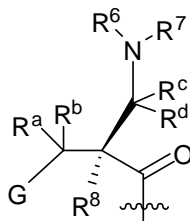
В іншому втіленні Формули I або Ia, m є 1, n є 0 та p є 1, за умови, що A є представленою Формулою 3:



, 3

15

де G, R⁶, R⁷, R⁸, R^a, R^b, R^c та R^d є як визначено тут. В певних втіленнях, A має конфігурації:



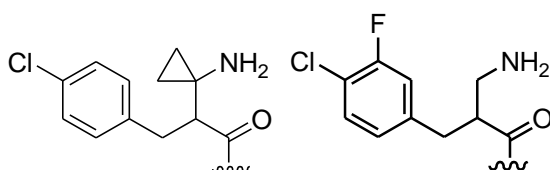
В певних втіленнях групи А Формули 3, R^8 є Н.

5 В певних втіленнях of the group А формули 3, R^c та R^d є Н. В інших втіленнях, R^c та R^d разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце.

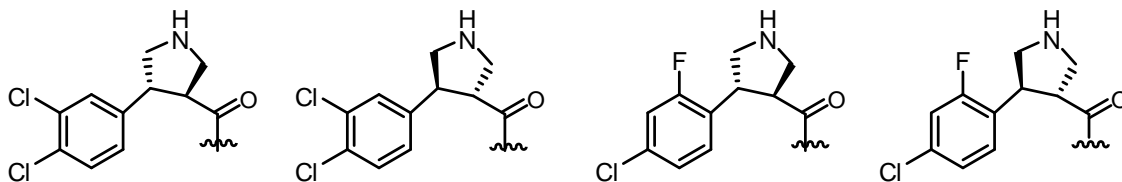
В певних втіленнях of the group А формули 3, R^6 та R^7 є незалежно Н, метил, етил, пропіл, ізопропіл, t-бутил, CH_2 -циклопропіл, або CH_2 -циклобутил.

В певних втіленнях, NR^6R^7 формули 3 є NH_2 , NHMe , NHEt , NHPr , NH(iPr) , NHtBu , $\text{NH}(\text{CH}_2\text{-циклопропіл})$, або $\text{NH}(\text{CH}_2\text{-циклобутил})$.

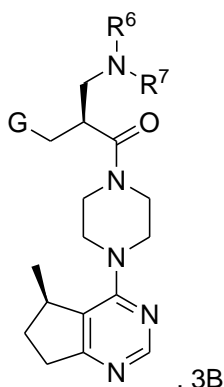
10 В певних втіленнях групи А Формули 3, R^6 та R^7 є Н. В конкретних втіленнях, А є:



15 В інших втіленнях of group А формули 3, R^a та R^8 є Н, та R^b та R^6 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-6-членне гетероциклічне кільце, де один з кільцевих атомів є нітроген. В певних втіленнях, R^b та R^6 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють піролідінове кільце. В певних втіленнях, R^7 є Н. В певних втіленнях, R^7 є Н. В конкретних втіленнях, А є обраною зі структур:



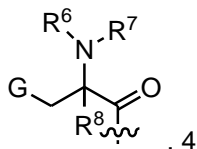
В певних втіленнях, сполуки даного винаходу представлені Формулою 3В:



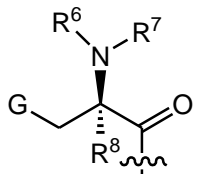
25

де G, R^6 та R^7 є як визначено тут.

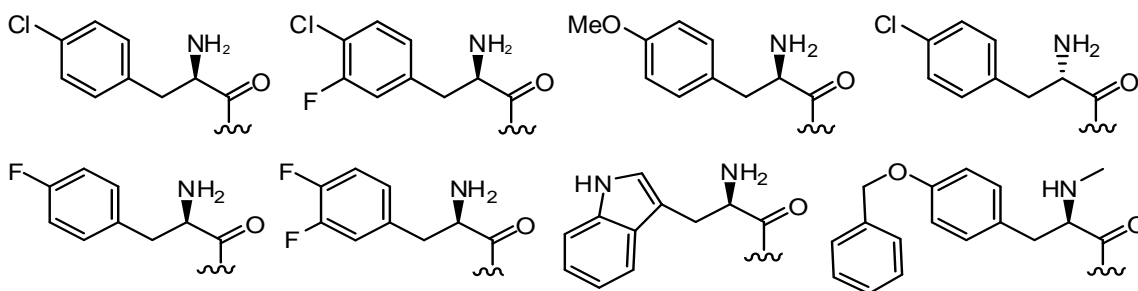
В певних втіленнях Формули I або Ia, m є 0, n є 0 та p є 1, за умови, що А є представленою Формулою 4:



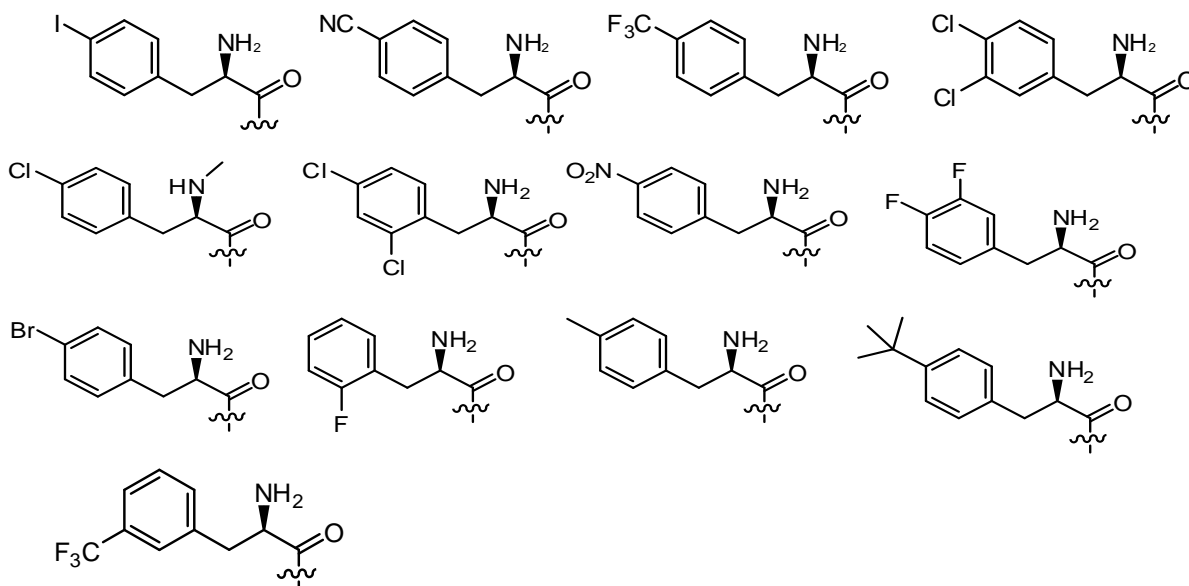
де G, R⁶, R⁷, та R⁸ є як визначено тут. В певних втіленнях, А має конфігурацію:



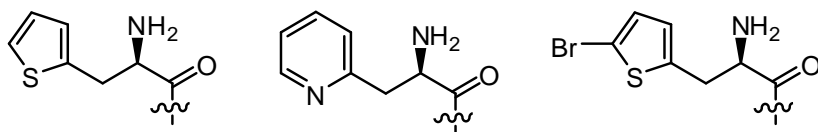
В певних втіленнях групи А Формули 4, R⁸ є Н. В певних втіленнях, R⁶ та R⁷ є незалежно Н або Ме. В конкретних втіленнях, А є обраною з:



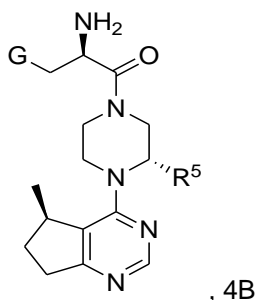
В додаткових втіленнях, А є обраною зі структур:



В додаткових втіленнях, А є обраною зі структур:



В певних втіленнях, сполуки даного винаходу представлені Формулою 4В:



де G та R⁵ є як визначено тут.

Сполуки даного винаходу можуть мати один або більше асиметричних центрів; відповідно, такі сполуки можуть бути одержані як (R)- або (S)-стереоізомери або як їх суміш. Якщо не вказано інше, мається на увазі, що опис або назва конкретної сполуки в описі або формулі винаходу включають обидва індивідуальні енантіомери та діастереомери, та їх суміші, рацемічні або інші. Таким чином, даний винахід також включає всі такі ізомери, включаючи діастереомерні суміші, чисті діастереомери та чисті енантіомери сполук даного винаходу. Термін "енантіомер" означає два стереоізомери сполуки, у якої дзеркальні відображення не можуть бути накладені одне на одне. Термін "діастереомер" означає пару оптичних ізомерів, які не є дзеркальними відображеннями один одного. Діастереомери мають різні фізичні властивості, такі як температури плавлення, температури кипіння, спектральні властивості та реакційну здатність.

Сполуки даного винаходу можуть існувати в різних таутомерних формах, і всі такі форми охоплюються межами даного винаходу. Термін "таутомер" або "таутомерна форма" означають структурні ізомери з різними енергіями, які можуть взаємоперетворюватись через низький енергетичний бар'єр. Наприклад, протонні таутомери (також відомі як прототропні таутомери) включають взаємоперетворення через міграцію протона, такі як кето-єнольна та імін-єнамінна ізомеризації. Валентні таутомери включають взаємоперетворення через перерозподілення деяких зі зв'язуючих електронів.

В структурах, наведених тут, коли стереохімія будь-якого окремого хірального атому є невизначеною, то розглядаються всі стереоізомери та включаються як сполуки винаходу. Коли стереохімія є визначеною суцільним клином або пунктирною лінією, представляючи конкретну конфігурацію, то такий стереоізомер є точно визначеним та специфікованим.

Сполуки Формули I або Ia включають сольвати, фармацевтично прийнятні проліки та солі (включаючи фармацевтично прийнятні солі) таких сполук.

Фраза "фармацевтично прийнятна" вказує, що сполука або композиція є сумісною хімічно та/або токсикологічно з іншими інгредієнтами, що входять до складу, та/або з їх допомогою лікують ссавців.

"Сольват" означає асоціат або комплекс однієї або більше молекул розчинника та сполуки винаходу. Приклади розчинників, які утворюють сольвати включають, але не обмежуються, воду, ізопропанол, етанол, метанол, ДМСО, етилацетат, оцтова кислота, та етаноламін. Термін "гідрат" може також означати комплекс, в якому молекулою розчинника є вода.

"Проліки" є сполукою, яка може бути перетворена в фізіологічних умовах, або при сольволізі у визначену сполуку, або в сіль такої сполуки. Проліки включають сполуки, де амінокислотний залишок, або роліпептидий ланцюг з двох або більше (тобто два, три або чотири) амінокислотних залишків є ковалентно зв'язаними через амідний або естерний зв'язок з вільною аміно-, гідрокси- або карбоксигрупою сполуки даного винаходу. Амінокислотні залишки включають, але не обмежуються 20 амінокислот натурального походження, що зазвичай позначають трьохлітерними символами та також включають фосфосерин, фосфотреонін, фосфотірозин, 4-гідроксипролін, гідроксилізин, демозин, ізодемозин, гамма-карбоксиглютамат, гіпурова кислота, октагідроіндол-2-карбонова кислота, статин, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-карбонова кислота, пеніциламін, орнітин, 3-метилгістидин, норвалін, бета-аланін, гамма-амінобутанова кислота, цитрулін, гомоцистеїн, гомосерин, метилаланін, пара-бензоїлфенілаланін, фенілгліцин, пропаргілгліцин, саркозін, метіонін сульфат та третбутилгліцин.

Додаткові типи проліків також охоплюються. Наприклад, вільна карбоксильна група сполуки Формули I або Ia може бути перетворена на амідну або алкілестерну. Як інший приклад, сполуки даного винаходу, що містять вільні comprising free гідрокси групи можуть бути

перетворені на проліки перетворенням гідроксигрупи на групу А таку як, але не обмежуючись, фосфатний естер, гемісукцинат, диметиламіноацетат, або фосфорилоксиметил-оксикарбонільну групу, як описано в *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115. Карбаматні проліки гідрокси- та аміногруп також включаються, як і карбонатні проліки, сульфонатні естери та сульфатні естери гідрокси груп. Перетворення гідроксигруп на (ацилокси)метил та (ацилокси)етил естери, де ацильна група може бути алкілестерною, необов'язково заміщена групами, що включають, але не обмежуються, етерну, аміно- та карбоксильну функціональні групи, або де ацильна група є амінокислотним естером як описано вище, також охоплюються. Проліки цього типу описано в *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 10. Більш специфічні приклади включають заміщення атому гідрогену спиртової групи на групу А таку, як (C₁-C₆)алканойлоксиметильна, 1-((C₁-C₆)алканойлокси)етильна, 1-метил-1-((C₁-C₆)алканойлокси)етильна, (C₁-C₆)алкоксикарбонілоксиметильна, N-(C₁-C₆)алкоксикарбоніламінометильна, сукциноїльна, (C₁-C₆)алканойльна, α-аміно(C₁-C₄)алканойльна, арилацильна та α-аміноацильна, або α-аміноацил-α-аміноацильна, де кожна α-аміноацильна група є незалежно обраною L-амінокислот природного походження, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)алкіл)₂ або глікозил (радикал, утворений в результаті видалення гідроксигрупи з напівацетальної форми карбогідрату).

Вільні аміни Формули I або Ia можуть також бути перетворені в амід, сульфонамід або фосфонамід. Всі ці частини можуть містити групи, що включають, але не обмежуються, етерну, аміно та карбоксильну функціональні групи. Наприклад, проліки можуть бути утворені заміщенням атому гідрогену в аміногрупі на групу А таку, як R-карбонільну, RO-карбонільну, NRR'-карбонільну, де R та R' є кожний незалежно (C₁-C₁₀)алкіл, (C₃-C₇)циклоалкіл, або бензіл, або R-карбоніл є природно-α-аміноацильна або природно-α-аміноацильна-природно-α-аміноацильна, -C(OH)C(O)OY, де Y є H, (C₁-C₆)алкіл або бензіл, -C(OY₀)Y₁, де Y₀ є (C₁-C₄)алкіл та Y₁ є (C₁-C₆)алкіл, карбокси(C₁-C₆)алкіл, аміно(C₁-C₄)алкіл або моно-N- або ді-N, N-(C₁-C₆)алкіламіноалкіл, або -C(Y₂)Y₃, де Y₂ є H або метил та Y₃ є моно-N- або ді-N, N-(C₁-C₆)алкіламіно, морфліно, морфліно-1-іл або піролідін-1-іл.

На додаток, приклади похідних пролдіків, див., наприклад, а) *Design of Prodrugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) та *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); b) *A Textbook of Drug Design та Development*, edited by Krogsgaard-Larsen та H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs," by H. Bundgaard p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8:1-38 (1992); d) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 (1988); та e) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984), кожний з яких специфічно вставлений сюди як посилання.

Альтернативно або додатково, сполуки винаходу можуть містити достатньо кислотні групи, достатньо основні групи або обидві функціональні групи, та, відповідно, реагувати з будь-якими з набору неорганічних або органічних основ або кислот з утворенням солей. Приклади солей включають такі солі, що одержані реакцією сполуки даного винаходу з мінеральною або органічною кислотою або неорганічною основою, такі солі включають, але не обмежуються, сульфати, піросульфати, бісульфати, сульфіти, бісульфіти, фосфати, моногідрогенфосфати, дігідрогенфосфати, метафосфати, пірофосфати, хлориди, броміди, йодиди, ацетати, пропіонати, деканоати, каприлати, акрилати, форміати, ізобутірати, капроати, гептаноати, пропіолати, оксалати, малонати, сукцинати, суберати, себацинати, фумарати, малеати, бутин-1,4-діоати, гексен-1,6-діоати, бензоати, хлорбензоати, метилбензоати, дінітробензоати, гідроксибензоати, метоксибензоати, фталати, сульфонати, ксилолсульфонати, фенолацетати, фенолпропіонати, фенолбутірати, цитрати, лактати, γ-гідроксибутірати, гліколяти, тартрати, метансульфонати, пропансульфонати, нафтіл-1-сульфонати, нафтіл-2-сульфонати, та манделати. Оскільки одна сполука даного винаходу містити більш, ніж одну кислотну або основну частини, сполуки даного винаходу можуть містити моно, подвійні або потрійні солі в одній сполуці.

Якщо сполука винаходу є основою, бажані солі можуть бути отримані будь-яким придатним способом, доступним фахівцю, наприклад, обробкою вільної основи кислотною сполукою, наприклад, неорганічною кислотою, такою як соляна кислота, бромоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота та т.п., або органічною кислотою, такою як оцтова кислота, малеїнова кислота, бурштинова кислота, мигдалева кислота, фумарова кислота, маленова кислота, піровиноградна кислота, щавелева кислота, гліколева кислота, саліцилова кислота, піранозідилкарбонова кислота, така як глюкуронова кислота або галактуринова кислота, альфа-гідрокси кислота, така як лимонна кислота або винна кислота, амінокислота, така як аспартанова кислота або глютамінова кислота, ароматична кислота, така як бензойна кислота або корична кислота, сульфонова кислота, така як п-толуїлсульфонова кислота або етансульфонова кислота, або т.п.

Якщо сполука винаходу є кислотою, бажана сіль може бути одержана будь-яким придатним способом, наприклад, обробкою вільної кислоти неорганічною або органічною основою. Приклади прийнятної неорганічної солі включають ті, що утворюються з лужних та лужноземельних металів, таких як літій, натрій, калій, барій та кальцій. Приклади прийнятної солі органічних основ включають, наприклад, амоній, дибензіламоній, бензіламоній, 2-гідроксиетиламоній, біс(2-гідроксиетил)амоній, фенілетилбензіламін, дибензілетилендіамін, та подібні солі. Інші солі кислотних залишків можуть включати, наприклад, ті солі, що утворюються з новокаїну, хініну та N-метилглюкозаміну, плюс солі, що утворюються з основних аміно кислот, таких як гліцин, орнітин, гістидин, фенілгліцин, лізин та аргінін.

В певних втіленнях, сіль є "фармацевтично прийнятною сіллю" яка, якщо не зазначено інше, включає солі, що зберігають біологічну ефективність відповідних вільних кислот або основ визначеної сполуки та не є небажаними завдяки біологічним або іншим властивостям.

Сполуки Формули I або Ia також включають інші солі таких сполук, які не є обов'язково фармацевтично прийнятними солями, та які можуть бути корисними як проміжні речовини для отримання та/або очистки сполуки Формули I або Ia та/або для розділення енантіомерів сполуки Формули I або Ia.

Даний винахід також охоплює мічені ізотопами сполуки даного винаходу, які є ідентичними до тих, що наводяться тут, але фактично, в них один або більше атомів заміщені на атом, що має атомну масу або масове число, яке відрізняється від атомної маси або масового числа, що зазвичай зустрічається в природі. Всі ізотопи будь-якого окремого атому або елементу, як визначено, розглядаються в межах сполуки винаходу, та їх використання. Типові ізотопи, що можуть бути введені в сполуку винаходу включають ізотопи гідроген, карбон, нітроген, кисень, фосфор, сірку, фтор, хлор та йод, такі як ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I та ^{125}I . Певні мічені ізотопами сполуки даного винаходу (наприклад, ті, що мічені ^3H та ^{14}C) є корисними в аналізі розподілення сполуки та/або субстрату в тканині. Тритій (тобто, ^3H) та карбон-14 (тобто, ^{14}C) ізотопи є корисними для їх легкого приготування та легко визначаються. Далі, заміщення важкими ізотопами, такими як дейтерій (тобто, ^2H) може приносити певні терапевтичні переваги, що є результатом більшої метаболічної стабільності (наприклад, *in vivo* зростання часу напів-розпаду або зниження необхідної дози) та звідси може бути переважною в деяких випадках. Розташування ізотопів, що випромінюють, таких як ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C та ^{18}F , є корисним для досліджень методом позитронної емісійної томографії (PET), для тестування зв'язку між субстратом та рецептором. Мічені ізотопами сполуки даного винаходу в основному можуть бути отриманими за наступними методиками, аналогічними до тих, що розкриті тут нижче в Схемах та/або в Прикладах, заміщенням реагенту міченого ізотопами на немічений ізотопами реагент.

Метаболісти сполук формули I або Ia

В межі цього винаходу також входять описані тут *in vivo* продукти метаболізму сполук Формули I або Ia. "Метаболіт" – це фармакологічно активний продукт, що утворився внаслідок метаболізму певної сполуки чи її солі в організмі. Такі продукти можуть бути результатом, наприклад, окиснення, гідролізу, амідування, деамідування, естерифікації, деестерифікації, ензимного розщеплення та інш., сполуки, що використовується. Таким чином, винахід включає метаболіти сполук Формули I або Ia, включаючи сполуки отримані за способом, що включає контакт сполуки даного винаходу зі ссавцем за період часу достатній для вироблення такого продукту метаболізму.

Метаболіти визначали, наприклад, приготуванням ізотопних радіоміток (наприклад, ^{14}C або ^3H) сполуки даного винаходу, вводячі її перантерально тваринам, таким як, криси, миші, морські свинки, мавпи, або людині в дозі, що детектувалась (наприклад, більше ніж близько 0.5 мг/кг), даючи достатньо часу, щоб відбувся метаболізм (як правило близько від 30 секунд до 30 годин) та виділяючи продукти її перетворення зі сечі, крові та інших біологічних зразків. Ці продукти легко виділяються, коли вони мічені (інші виділяють з використанням антитіл придатних до зв'язування з епітопами, що знаходяться в метаболіті). Будову метаболіту визначають традиційними методами, наприклад, МС, РХМС або ЯМР аналізом. В основному, аналіз метаболітів здійснюють тим же шляхом, що і вивчення метаболізму традиційних ліків добре відомий фахівцям. Метаболіти, при умові що вони не знайдені іншим способом *in vivo*, корисні для діагностичних аналізів при терапевтичному дозуванні сполук за даним винаходом.

Синтез сполук формули I або Ia

Сполуки за даним винаходом можуть бути синтезовані синтетичними шляхами, що включають способи аналогічні тим, що добре відомі фахівцям з хімії, а саме в аспекті опису, що наведений тут. Вихідні матеріали в основному доступні з комерційних джерел, таких як Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) або легко отримуються, використовуючи методи добре відомі

кваліфікованим фахівцям (наприклад, отримані за методами в основному описаними в Louis F. Fieser та Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), або Beilsteins *Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Spkільцеeg-Verlag, Berlin, включаючи доповнення).

Сполуки Формули I або Ia можуть бути отримані самостійно або як сполука бібліотек, що містять щонайменш 2, наприклад, від 5 до 1000 сполук, або від 10 до 100 сполук. Бібліотеки сполук Формули I або Ia можуть бути отримані комбінаторним "розщеплення та поєднання" підходом або чисельними паралельними синтезами, використовуючи або синтез в розчині або твердофазний синтез, способами відомими кваліфікованим фахівцям. Таким чином, відповідно до наступного аспекту винаходу передбачається бібліотека сполук, що включає щонайменш 2 сполуки Формули I або Ia, або їх солі.

З ілюстративними цілями, Схеми 1-5, та Схеми A-K показують загальні методи отримання сполук даного винаходу, а також ключових інтермедіатів. Для більш детального опису окремих стадій реакцій дивіться Приклади нижче. Кваліфіковані фахівці розуміють, що інші синтетичні шляхи можуть бути використаними для синтезу сполук винаходу. Хоча специфічні вихідні матеріали та реагенти описані в Схемах та обговорюються нижче можуть бути легко заміненими для забезпечення різноманітності похідних та/або реакційних умов. До того ж, більшість сполук, отриманих за способами, описаними нижче, можуть далі модифікуватись в аспекті цього винаходу, використовуючи традиційну хімію, добре відому кваліфікованому фахівцю.

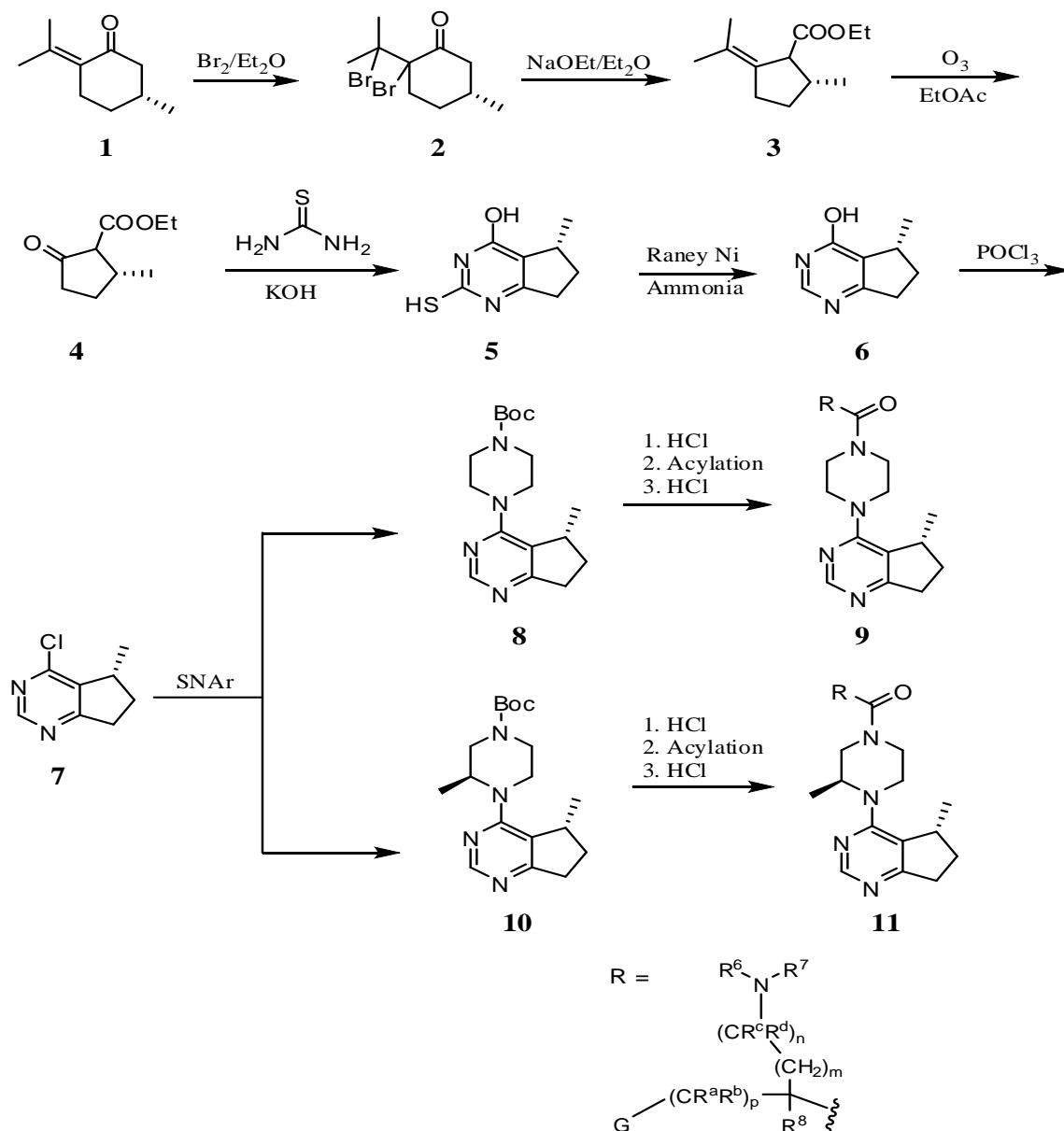
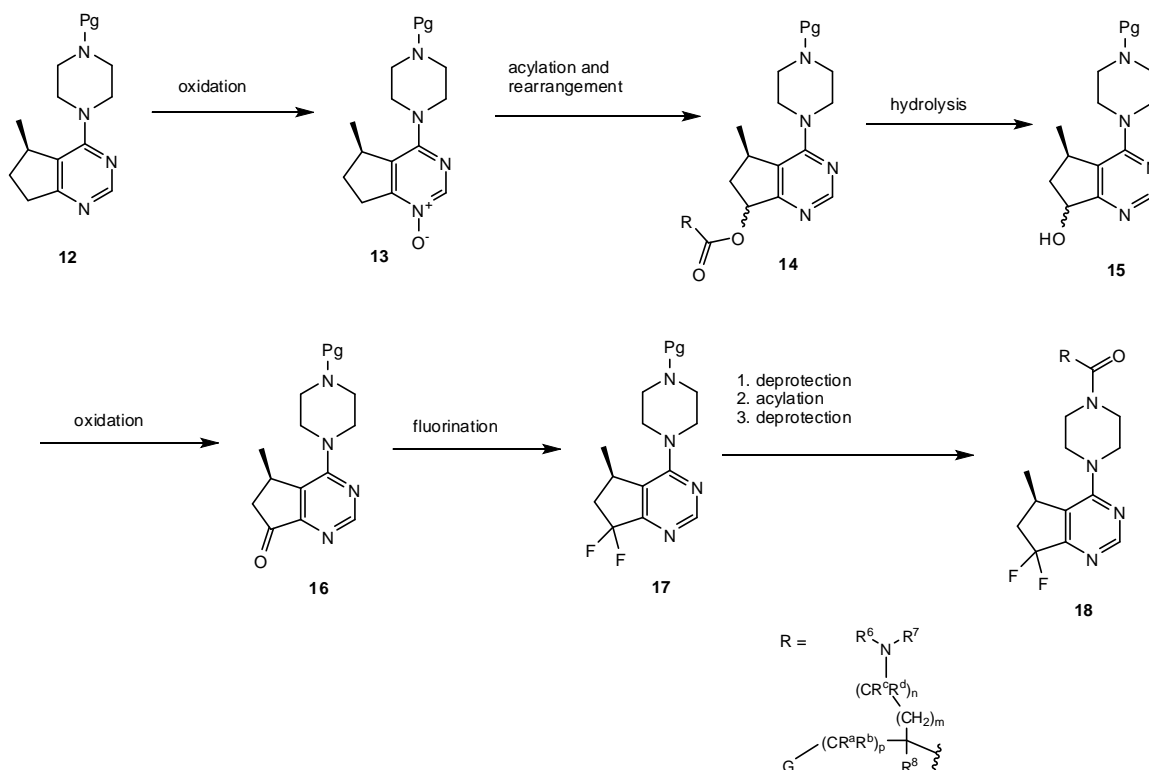


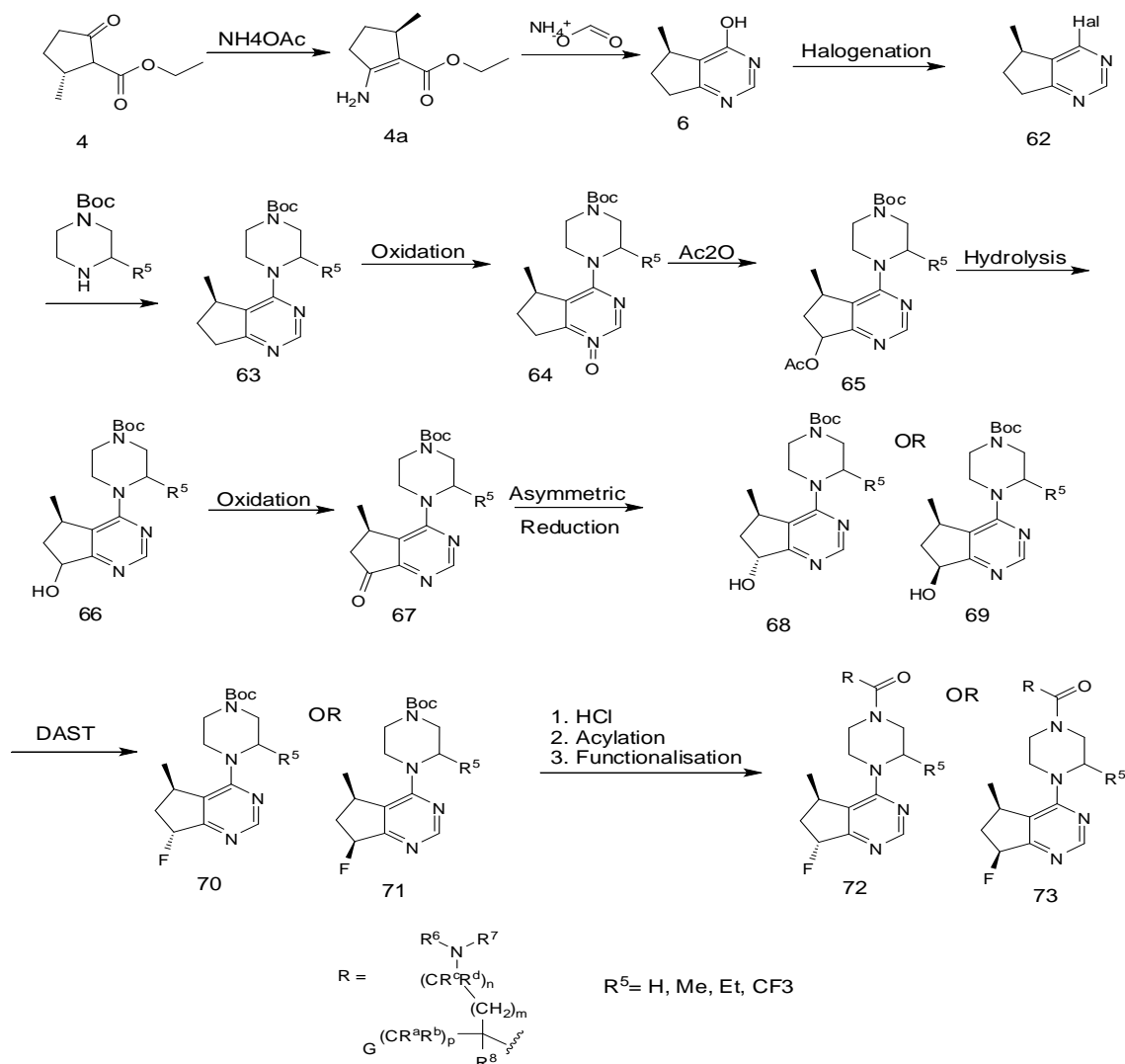
Схема 1

Схема 1 показує спосіб отримання сполук 9 та 11 Формули I або Ia, де R^1 та R^5 – метилами. Згідно Схеми 1, інтермідіат 3 може бути отриманим бромованням (+)-пулегону 1, щоб одержати бромід 2, з наступною обробкою броміду 2 основою, такою як натрію етоксид. Озonoліз пулегонату 3 призводить до кетоестеру 4. Піримідинове кільце утворюється реакцією кетоестеру 4 з тіосечовиною в присутності основи, такої KOH. Меркаптогрупа в 2-положенні сполуки 5 відщеплюється шляхом відновлення з каталізатором, таким як Ni Ренею. Хлорування гідроксипіримідину 6 дає 4-хлорпіримідин 7. S_NAr реакція хлорпіримідину 7 з піперазином призводить до одержання інтермедіатів 8 та 10. Після зняття захисту інтермедіатів 8 та 10, ацільовання похідних піперазину відповідними аміно кислотами, з наступною другою стадією зняття захисту, отримують сполуки 9 та 11, відповідно.



, Схема 2

Схема 2 ілюструє спосіб отримання сполуки 18 Формули I або Ia, де R^1 – метил, R^2 та R^{2a} – F, а R^5 – H. Згідно Схеми 2, окиснення сполуки 12 (отриманої згідно способу Схеми 1), де Pg – відповідна захисна група аміну (дивись Protective Груп in Organic Synthesis by Greene та Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7, прийнятні для амінів захисні групи), використовуючи відповідні агенти окиснення, такі як m-CPBA, оксон, т.д., при відповідній температурі (наприклад, від 0°C до кімнатної температури) у відповідному розчиннику, такому як DCM чи хлороформ одержують N-оксид 13, який потім може бути ацільованим відповідним ангідридом, таким як оцтовий ангідрид, та нагрітим для одержання суміші естерів 14. Естер гідролізують, використовуючи водні розчини основи, такої як NaOH або LiOH, з утворенням суміші вторинних спиртів 15, які потім окислюють за стандартних умов (дивись Larock's Comprehensive Organic Transformations для відповідних прикладів окиснення спиртів до кетонів), щоб одержати кетон 16. Обробка сполуки 16 фторуєчим реагентом, таким як DAST або Deoxo-Fluor, у відповідному розчиннику, такому як DCM чи хлороформ, дає гем-дифторидну сполуку 17. Видалення захисної групи азоту зі сполуки 17 при відповідних умовах (дивись Protective Груп in Organic Synthesis by Greene та Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7), з утворенням відповідних амінів без захисної групи (не показано). Ацільовання піперазину без захисної групи, використовуючи стандартні конденсуючі реагенти (дивись, наприклад, Principles of Peptide Synthesis by Miklos Bodanszky), в присутності чи відсутності третинної амінової основи та в прийнятному розчиннику (наприклад, DMF, DCM, хлороформ, THF, та інш.) з відповідно захищеною амінокислотою, з наступним видаленням захисної групи, призводить до утворення сполуки 18.



, Схема 3

- 5 Схема 3 показує спосіб отриманнясполук 70 та 71. Згідно Схеми 3, амінування сполуки 4, використовуючи амонійний синтон, дає сполуку 4а. Утворення піримідину з використанням, наприклад, амонію формиату в присутності чи відсутності формаміду при температурі від 50 °C до 250 °C та/або при підвищеному тиску, дає біциклічну одиницю 6. Активація сполуки 6, використовуючи, наприклад, POCl₃ або SOCl₂ дає активований піримідин 62. Заміщення цієї групи, що відщеплюється, використовуючи прийнятний захищений/заміщений піперидин, при температурі від 0 °C до 150 °C дає піперидин 63. Окиснення, використовуючи, наприклад, m-CPBA або оксон при температурі від -20 °C до 50 °C дає N-оксид 64. Обробка ацилюючим агентом (наприклад, оцтовим ангідридом) з наступним нагріванням (від 40 °C до 200 °C) викликає перегрупування, що призводить до утворення сполуки 65. Гідроліз із використанням, наприклад LiOH чи NaOH при температурі від 0 °C до 50 °C дає спирт 66. Окиснення, використовуючи, наприклад, Swern умови, MnO₄ або комплекс піридин-SO₃ за відповідної температури дає кетон 67. Асиметричне відновлення, використовуючи, наприклад, хіральний каталіз в присутності водню, CBS каталізатор або боргідридний відновлюючий агент в присутності хірального ліганду дає зростання або (R) або (S) стереоізомеру спирту 68 чи 69. Як альтернатива, міг би бути використаний нехіральний відновлюючий агент (наприклад, H₂, Pd/C), припускаючи метильну групу в циклопентановому кільці, щоб забезпечити оптичну селективність та діастереоселективність. Якщо відновлення дає нижчу діастереоселективність, діастереомери могли б бути розділені, наприклад, хроматографічним методом, кристалізацією або дериватизацією. Обробка сполуки 68 чи 69 фторуючим агентом (наприклад, DAST при температурі від -20 °C до 100 °C) дає утворення фторованих аналогів зі стереохімічною інверсією 70 чи 71 відповідно. На завершення, зняття Вос-групи, використовуючи, наприклад,

кислоту при температурі від 0 °С до 50 °С, ацілювання з використанням відповідно функціоналізованої амінокислоти та заключна функціоналізація аміну цієї амінокислоти (наприклад, видалення будь-якої захисної групи, алкілювання, відновне амінування чи ацілювання для введення нових замісників) дає утворення кінцевих сполук 72 та 73.

5

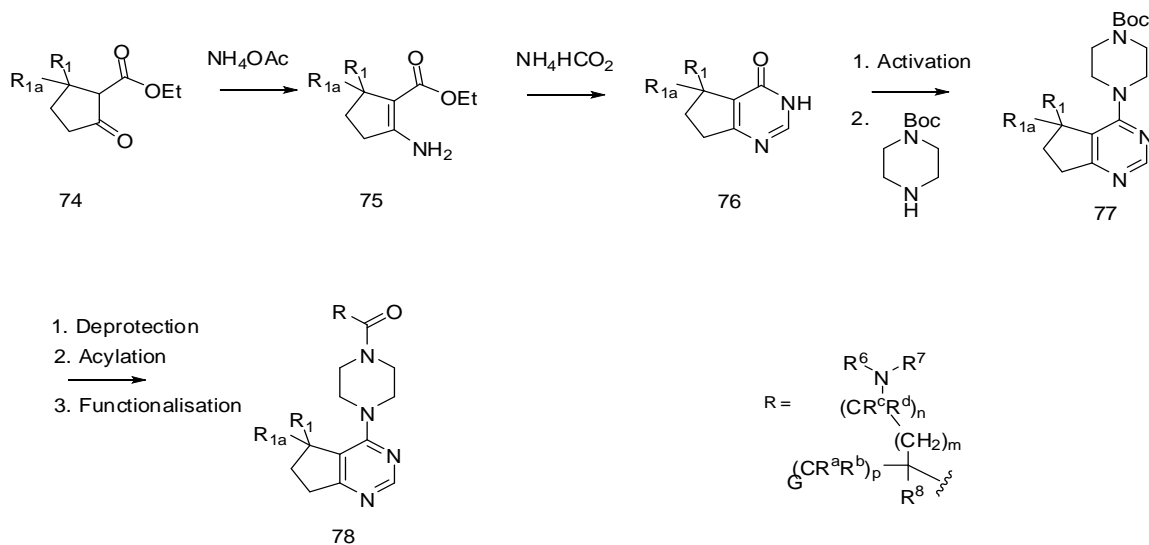
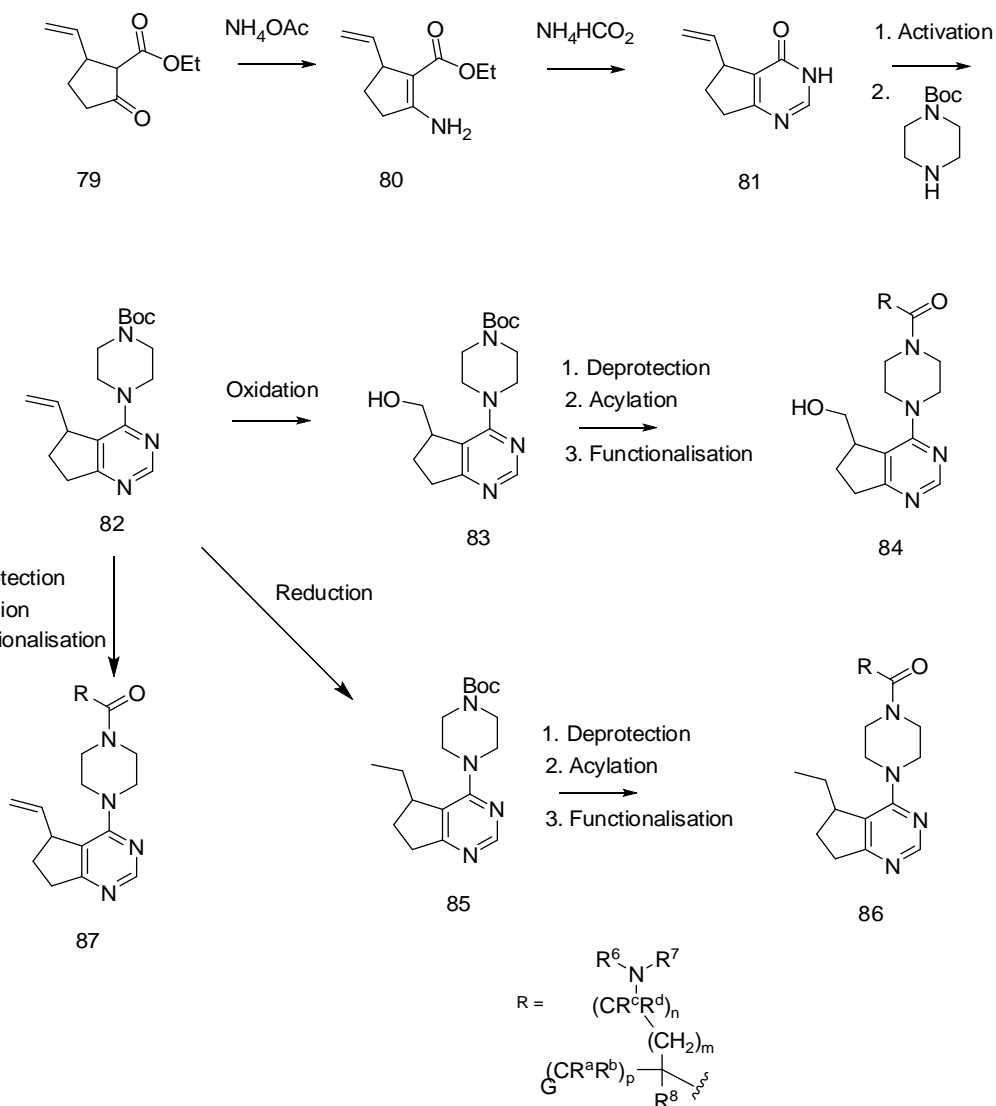


Схема 4

Схема 4 показує спосіб отримання сполуки 78. Згідно схеми 4, амінування сполуки 74, використовуючи амонійний синтон, дає сполуку 75. Утворення піримідину з використанням, наприклад, амонію форміату в присутності формаміду при температурі від 50 °С до 250 °С та/або при підвищеному тиску, дає біциклічну одиницю 76. Активація сполуки 76, використовуючи, наприклад, POCl_3 або SOCl_2 дає активований піримідин та заміщення цієї групи, що відщеплюється, з використанням прийнятного захищеного/заміщеного піперидину, при температурі від 0 °С до 150 °С дає піперидин 77. Зняття Boc-групи, використовуючи, наприклад, кислоту при температурі від 0 °С до 50 °С, ацілювання з використанням відповідно функціоналізованої амінокислоти та заключна функціоналізація аміну цієї амінокислоти (наприклад, видалення будь-якої захисної групи, алкілювання, відновне амінування чи ацілювання для введення нових замісників) дає утворення кінцевих сполук 78. Ці аналоги потім можуть бути об'єктами способів розділення, щоб одержати окремі енантиомери.

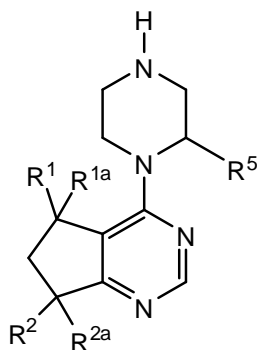


, Схема 5

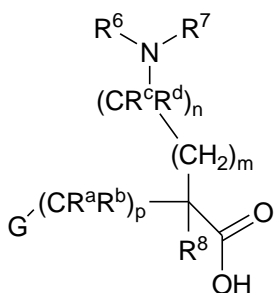
Схема 5 показує спосіб отримання сполук 84, 86 та 87, який включає останню стадію функціоналізації R^1 . Згідно Схеми 5, амінування сполуки 79 з використанням амонійного синтону дає сполуку 80. Утворення піримідину з використанням, наприклад, амонію формиату в присутності формаміду при температурі від 50°C до 250°C та/або при підвищеному тиску, дає біциклічну одиницю 81. Активація сполуки 81, використовуючи, наприклад, POCl_3 або SOCl_2 дає активований піримідин та заміщення цієї групи, що відщеплюється, з використанням прийнятного захищеного/заміщеного піперидину, при температурі від 0°C до 150°C , дає піперидин 82. Олефін може бути залишеним незмінним або функціоналізованим олефіном, використовуючи, наприклад, озон при температурі від -100°C до -50°C , наступне відновлення (наприклад, NaBH_4) може призвести до утворення гідроксиметильної похідної 83. Як альтернатива, відновлення олефіну, використовуючи, наприклад, $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ при температурі від 0°C до 50°C при тиску від 1 атм до 50 атм, дає утворення етильної похідної 85. Наступне зняття Boc-групи, використовуючи, наприклад, кислоту при температурі від 0°C до 50°C , ацільування з використанням відповідно функціоналізованої амінокислоти та заключна функціоналізація аміну цієї амінокислоти (наприклад, видалення будь-якої захисної групи, алкілювання, відновне амінування чи ацільування для введення нових замісників) дає утворення кінцевих сполук 84, 86 та 87. Ці аналоги потім можуть бути об'єктами способів розділення, щоб одержати окремі енантіомери.

] Відповідно, інший аспект даного винаходу охоплює спосіб отримання сполук Формули I або Ia, що включає:

реакцію сполуки формули



де R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} , та R^5 - як визначено тут, з амінокислотою формули

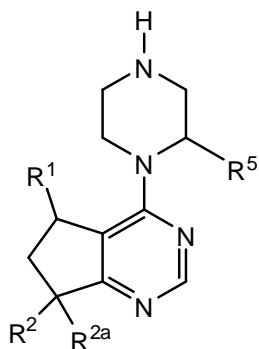


5

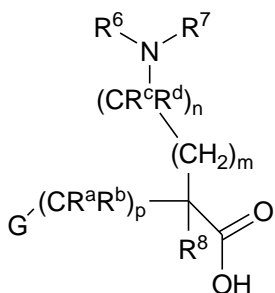
де G , R^6 , R^7 , R^8 , R^a , R^b , R^c , R^d , m , n та p - як визначено тут.

Інший аспект даного винаходу охоплює спосіб отримання сполук Формули Ia, що включає:

10



де R^1 , R^2 , R^{2a} , та R^5 - як визначено тут, з амінокислотою формули



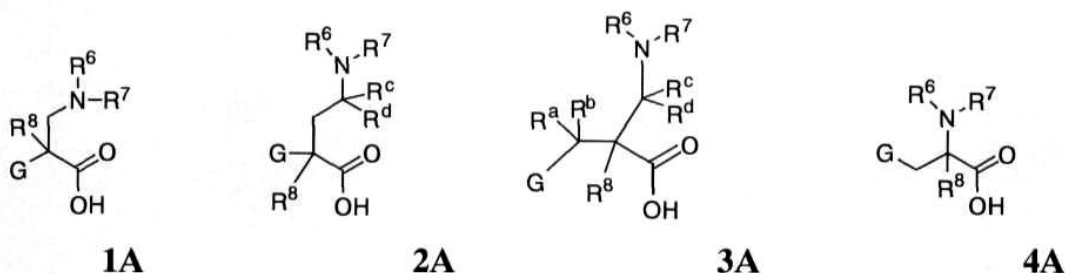
15

де G , R^6 , R^7 , R^8 , R^a , R^b , R^c , R^d , m , n та p - як визначено тут.

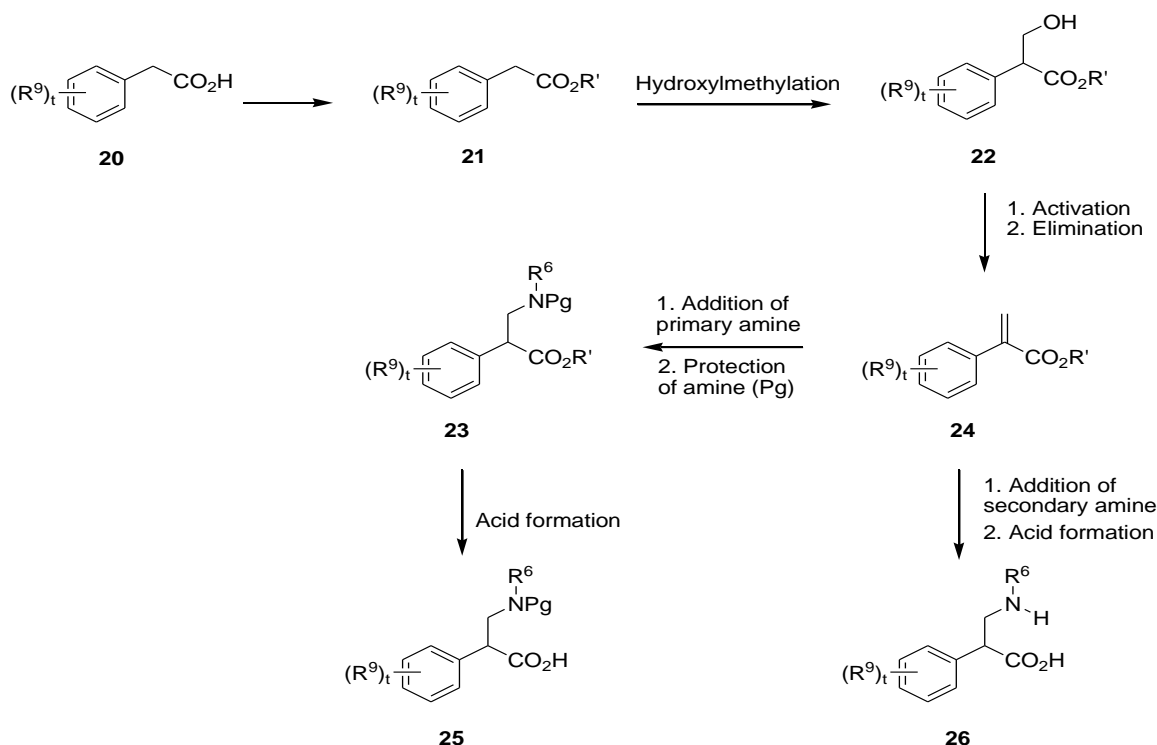
Амінокислоти, використані в синтезі сполук Формули I або Ia як показано на Схемах 1-5 та в Прикладах є або комерційно доступними або можуть бути отримані згідно способів, розкритих тут. Наприклад, в певних втіленнях амінокислоти, використані для отримання сполук Формули I або Ia, включають α -фенілгліцинові амінокислоти Формули 1A, γ - фенілгліцинові амінокислоти Формули 2A, α -феніلالанінові амінокислоти Формули 3A та γ - феніلالанінові амінокислоти

20

Формули 4A.



5 Способи отримання амінокислоти Формул 1A-4A показані на Схемах A-K.

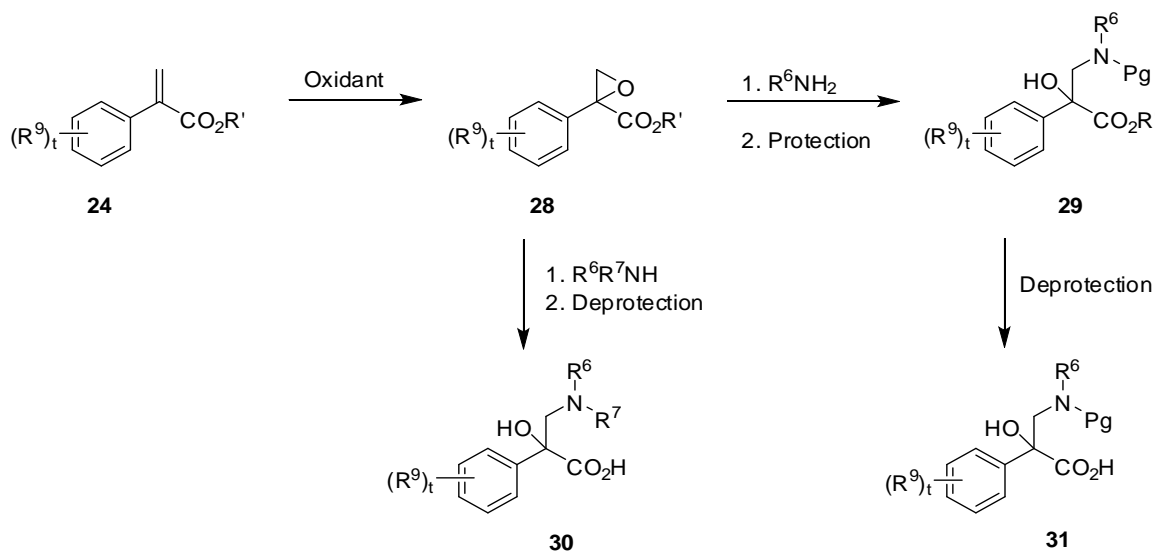


, Схема A

10 Схема A ілюструє спосіб отримання необов'язково заміщених α -фенілгліцинових амінокислот 25 та 26 Формули 1A, де R^8 – H, та R^6 , та R^9 – як визначено тут, t – від 0 до 4, та R^7 – H або захисна група аміну. Згідно Схеми A, кислоту 20 перетворюють на естер 21, де R' – алкіл, використовуючи стандартні умови, такі як обробка відповідним спиртом (наприклад, MeOH) в присутності каталітичної кількості кислоти, такої як концентрованої H_2SO_4 чи конденсуючого агенту, такого як DCC/DMAP; або, як альтернатива, обробкою відповідним електрофілом (наприклад, MeI, EtBr, BnBr) в присутності основи, такої як NEt_3 /DMAP при відповідній температурі (наприклад, від $-20^\circ C$ до $100^\circ C$). Відповідний вибір естеру визначає умови необхідні для перетворення кислоти наприкінці синтезу, з багатьма відповідними прикладами, що наведені в "Protective Groups in Organic Synthesis" by Greene та Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 5. Введення гідроксиметильної групи, щоб отримати сполуку 22, може виконуватись обробкою відповідним альдегідом (наприклад, формальдегідом) в присутності основи, такої як NaOEt при відповідній температурі (наприклад, від $-20^\circ C$ до кімнатної температури). Активація спиртової групи сполуки 22 для утворення групи, що відщеплюється, (наприклад, мезилат, тозилат, галід) може виконуватись обробкою, наприклад, метансульфонил хлоридом в присутності надлишку основи, такої як NEt_3 , DIPEA, або DBU при відповідній температурі (наприклад, від $-20^\circ C$ до кімнатної температури). В більшості випадків олефін 24 може бути виділеним прямо на цьому етапі, в інших випадках нагрівання (від $30^\circ C$ до $100^\circ C$) або додаткова основа (наприклад, DBU у випадку галіду) може бути необхідна для повного видалення, щоб отримати сполуку 24. Активованний олефін 24 може бути обробленим

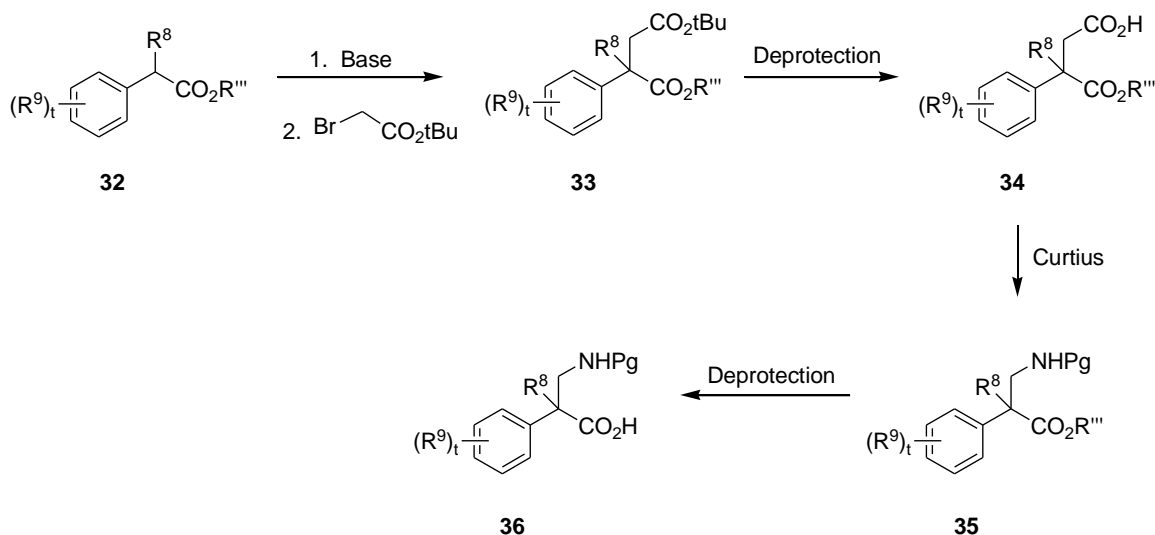
необхідним первинним аміном (наприклад, етиламіном) в прийнятному розчиннику, такому як ТГФ, при відповідній температурі (наприклад, від -20 °С до температури кипіння) для утворення інтермедиату аміноестеру. У випадку, коли сполука 24 містить електронно збагачений ароматичний цикл чи електрон бідний/об'ємний первинний амін, може бути необхідним нагрівання (наприклад, 30-240 °С в закупореній трубці) або мікрохвильові хімічні способи. Захищення аміногрупи (наприклад, Вос-групою) може виконуватись, використовуючи Вос₂О за звичайних умов для отримання сполуки 23, де Pg – захисна група. Альтернативні захисні групи можуть бути використані, та більшість відповідних прикладів наведені в "Protective Groups in Organic Synthesis" by Greene та Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7. Омилення естеру 23, щоб отримати захищену амінокислоту 25, може виконуватись, використовуючи умови, що підходять для естеру (наприклад, водний розчин LiOH для метилових естерів, гідрогенезація для бензилових естерів, кислота для т-бутилових естерів).

Як альтернатива, активований олефін 24 може бути оброблений вторинним аміном (наприклад, диетиламін) в прийнятному розчиннику, такому як ТГФ при відповідній температурі (наприклад, від -20 °С до температури кипіння) для утворення інтермедиату аміноестеру (не показано). У випадку, коли сполука 24 містить електронно збагачений ароматичний цикл чи електрон бідний/об'ємний вторинний амін, може бути необхідним нагрівання (наприклад, 30-240 °С в закупореній трубці) або мікрохвильові хімічні способи. Омилення естеру для отримання захищеної амінокислоти 26 може виконуватись, використовуючи умови, що підходять для естеру (наприклад, водний розчин LiOH для метилових естерів, гідрогенезація для бензилових естерів, кислота для т-бутилових естерів і т.д.).



, Схема В

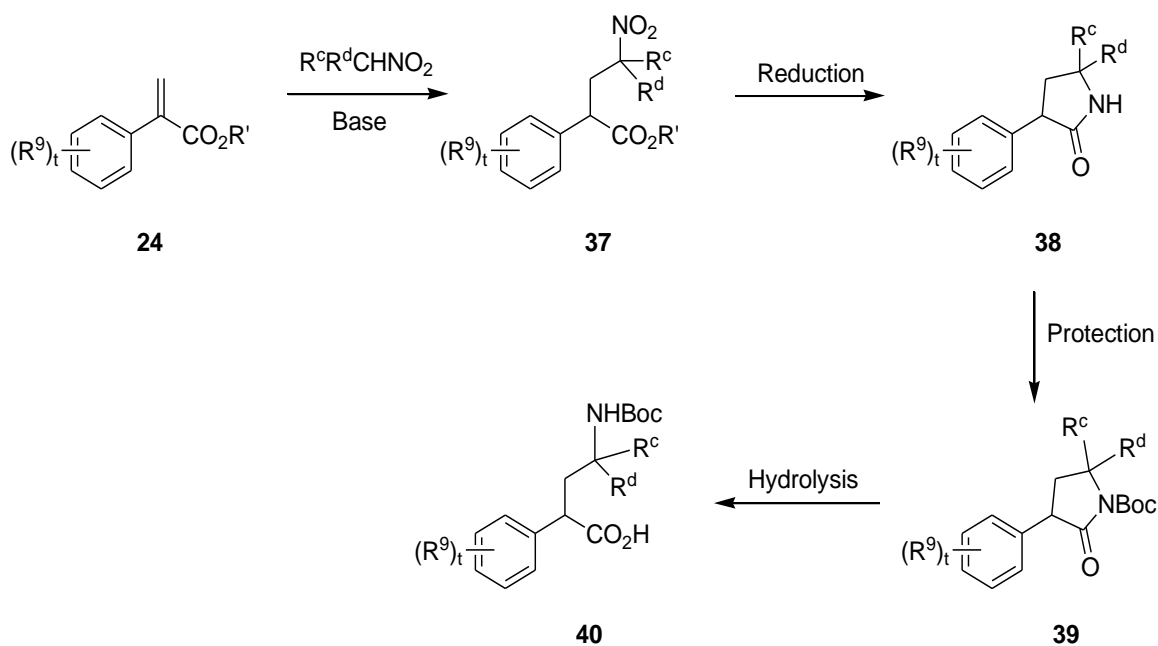
Схема В показує спосіб отримання небов'язково заміщених α -фенілгліцинових амінокислот 30 та 31. Формули ІА, де R⁸ – OH, та R⁶ й R⁹ – як визначено тут, t – 0 до 4, та R⁷ – як визначено тут або захисна група аміну. Окиснення ненасиченого естеру 24 (отриманого згідно Схеми А), де t – 0-4 та R' – алкіл, використовуючі стандартні агенти окиснення, такі як MCPBA при відповідній температурі (від кімнатної температури до температури кипіння) призводить до одержання епоксидного інтермедиату 28. Інтермедіат 28 може бути оброблений відповідним аміном, зазвичай при підвищеній температурі (наприклад, 50-300 °С) та підвищеному тиску (наприклад, в закупореній трубці чи бомбі) для одержання аміноспирту 29 чи 30. Якщо використовують вторинний амін (такий як при отриманні сполуки 30), потім знімають захист з естеру, можуть використовуватись умови зазначені в "Protective Groups in Organic Synthesis" by Greene та Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 5 (наприклад, LiOH для метильного естеру, гідрогенізація для бензилового естеру і т.д.). Коли використовують первинний амін (такий як для отримання сполуки 29), захист аміну (наприклад, Вос-групою, використовуючи Вос ангідрид) з наступним зняттям захисту з естеру (використовуючи умови зазначені вище) проводить до гідроксильованої амінокислоти 31.



, Схема С

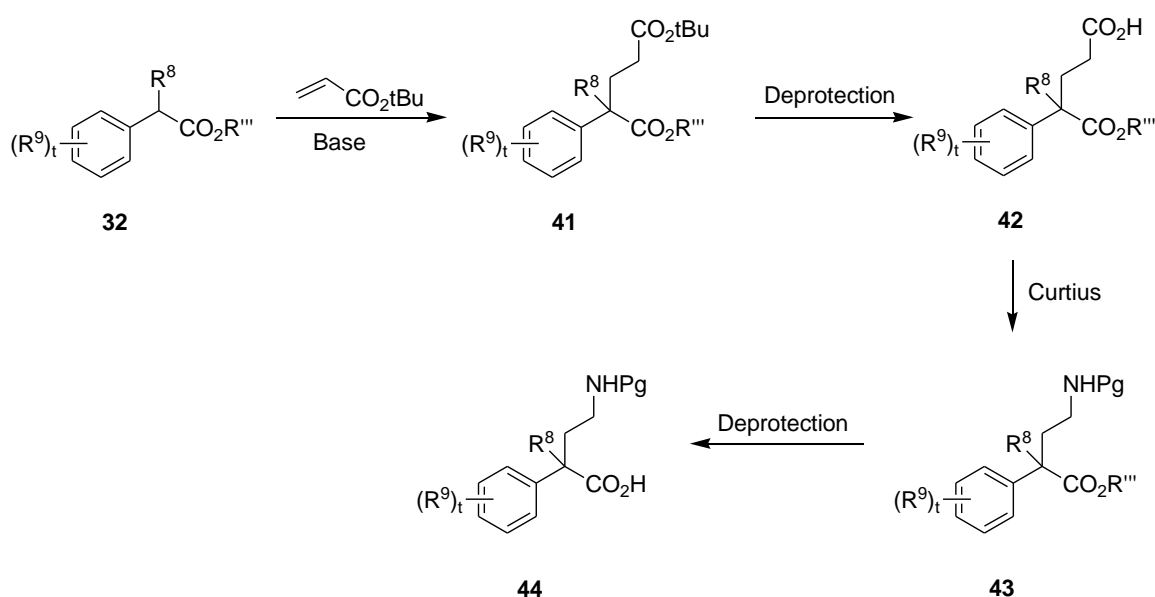
Схема С показує спосіб отримання необов'язково заміщених α -фенілгліцинових амінокислот 36. Формули 1А, де R^8 – метил, R^6 – Н, R^7 – захисна група аміну, t – від 0 до 4, та R^9 – як визначено тут. Естер 32, де R''' – алкіл, може бути оброблений основою (наприклад, NaOtBu) при відповідній температурі (наприклад, від 0 °С до температури кипіння) для утворення аніону, з наступним додаванням електрофілу (наприклад, трет-бутил 2-бромацетат) при відповідній температурі (наприклад, від -78 °С до кімнатної температури) для одержання гомологічного естеру 33. Омилання t -бутилового естеру сполуки 33, використовуючи відповідну кислоту, таку як ТФУ або НСІ при відповідній температурі (наприклад, від 0 °С до температури кипіння) дає сполуку 34. Перегрупування Кертиса сполуки 34 з використанням, наприклад, DPPA в присутності м'якої основи, такої як NEt_3 при відповідній температурі (наприклад, від 0 °С до температури кипіння), з наступною обробкою реакційних інтермедіатів спиртом (наприклад, t -BuOH), необов'язково в присутності кислоти Льюїса (наприклад, SnCl_2) при підвищеній температурі (наприклад, 40-200 °С), призводить до утворення сполуки 35, де Pg – захисна група аміну. Вибір спирту, що використовують для отримання сполуки 35, визначається захисною групою аміну (наприклад, використання t -BuOH обумовлюється Вос-аміном). Зняття захисту естерної групи сполуки 35 за стандартних умов (наприклад, LiOH, коли захисна група – метиловий естер, гідрогенізація для бензильового естеру, т.д.) дає кислотну сполуку 36.

Як альтернатива, на Схемі С, R^8 може бути гідрогеном.



, Схема D

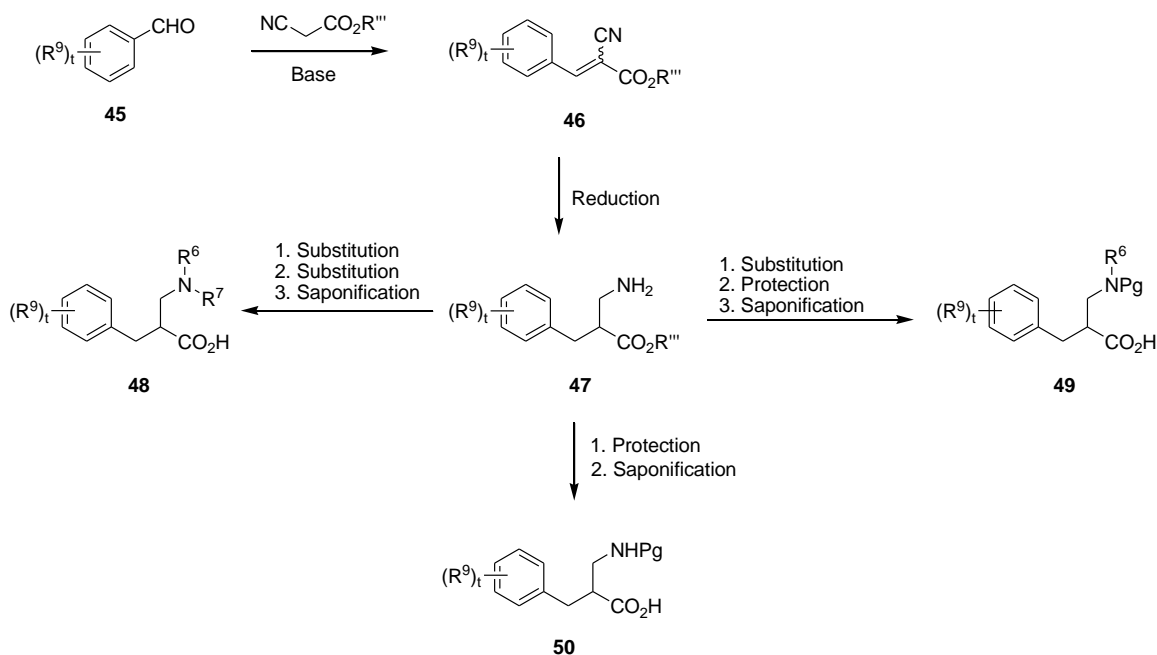
Схема D показує спосіб отримання заміщеної γ -фенілгліцинової амінокислоти 40. Формули 2A, де R^c , R^d , та R^9 – як визначено тут, t – від 0 до 4, R^6 – H, та R^7 – захисна група аміну, така як Boc. Вихідний ненасичений естер 24, отриманий згідно Схеми A, може бути оброблений заміщеною похідною нітрометану (наприклад, нітроетан) в присутності основи, такої як DBU при відповідній температурі (наприклад, від 0 °C до кімнатної температури) для отримання гомологічного адукту 37. Нітрогрупа сполуки 37 може бути відновлена за стандартних умов (наприклад, гідрогенізація, Zn/кислота, т.д.) при відповідній температурі (наприклад, від кімнатної температури до температури кипіння), а інтермедіат, що утворився в результаті, може бути циклізованим з метою отримання лактамного інтермедіату 38. Захист аміну, наприклад, Boc-групою, що призводить до утворення сполуки 39, може відбуватись, використовуючи Boc_2O за стандартних умов. Також можуть використовуватись альтернативні захисні групи, а чисельні відповідні приклади наведені в "Protective Groups in Organic Synthesis" by Greene та Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7. Обробку сполуки 39 водним розчином основи, такої як LiOH чи KOH, при відповідній температурі (наприклад, від 0 до 100 °C) для отримання заміщеної, захищеної амінокислотної сполуки 40 виконують з розкриттям лактамного циклу.



, Схема E

Схема E показує спосіб отримання необов'язково заміщених γ -фенілгліцинових амінокислот 44. Формули 2A, де R^8 – метил, R^6 – H, R^7 – захисна група аміну, t – від 0 до 4, та R^9 – як визначено тут. Естер 32, де R''' – алкіл та t – 0-4, може бути оброблений прийнятною основою, такою як KOtBu при відповідній температурі (наприклад, від 0 °C до температури кипіння), для формування аніону, з наступним додаванням акрилатної одиниці (наприклад, т-бутилакрилат) в температурному діапазоні від -78 °C до кімнатної температури, щоб отримати гомологічний естер 41. Омилення т-бутильного естеру сполуки 41 обробкою прийнятною кислотою, такою як TFA чи HCl при відповідній температурі (наприклад, від 0 °C до температури кипіння), дає сполуку 42. Перегрупування Кертиса сполуки 42, використовуючи, наприклад, DPPA в присутності м'якої основи, такої як NEt_3 при відповідній температурі (наприклад, від 0 °C до температури кипіння), з наступною обробкою реакційного інтермедіату відповідним спиртом (наприклад, т-BuOH), необов'язково в присутності кислоти Льюїса (наприклад, SnCl_2) при підвищеній температурі (наприклад, 40-200 °C), дає сполуку 43. Вибір спирту обумовлює захисну групу аміну (наприклад, використання т-BuOH обумовлює Boc-амін). Зняття захисту естерної групи сполуки 43 за стандартних умов (наприклад, LiOH для метилового естеру, гідрогенізація для бензилового естеру, т.д.) дає кислоту 44.

Як альтернатива, на Схемі E, R^8 може бути гідрогеном.



, Схема F

Схема F показує спосіб отримання необов'язково заміщених α -фенілаланінових амінокислот **48**, **49** та **50** Формули 3A, де R^6 – H, R^7 – захисна група аміну, t – від 0 до 4, та R^9 – як визначено тут. Для отримання ненасиченого естеру **46**, відповідно заміщений альдегід **45** може бути оброблений ціаноацетатом формули $CN-CH_2CO_2R'''$, де R''' – алкіл (наприклад, етил 2-ціаноацетат) в присутності прийнятної основи, такої як піперидин, при відповідній температурі (наприклад, від кімнатної температури до температури кипіння). Відновлення олефінової та нітрильної груп сполуки **46**, для отримання сполуки **47**, може виконуватись багатьма способами. Наприклад, олефін може бути відновлений будь-яким агентом відомим для здійснення 1,4-відновлень, таким як $NaBH_4$. Нітрil може бути відновленим, використовуючи агенти, такі як $LiAlH_4$ чи $NaBH_4$ в присутності кислоти Льюїсу, такої як $BF_3 \cdot OEt_2$ чи ТФУ. Також може використовуватись ряд альтернативних відновлюючих агентів, таких як ті, що наведені в "Reductions in Organic Chemistry" by Hudlicky, ACS monograph, 2nd edition, Chapter 18. Якщо необхідно, первинний амін **47** може бути моноалкілованим або біс-алкілованим на цій стадії за стандартних умов (наприклад, відновлююче амінування з використанням відповідного альдегіду, кислоти Льюїсу та відновлюючого агенту), для отримання інтермедіатів (не показано) на шляху до сполук **48** та **49**. Для одержання первинних та вторинних амінів, захист може бути виконаний з використанням будь-якого набору захисних груп (наприклад, "Protective Groups in Organic Synthesis" by Greene та Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7), наприклад, Вос-групи з використанням Вос ангідриду при температурі від 0 °C до кімнатної температури. Відщеплення естерної групи, щоб утворилася амінокислота **48**, **49** чи **50**, може бути здійснене, використовуючи водні розчини основ, таких як $LiOH$ чи KOH , чи будь-яких альтернативних реагентів, наведених в вище згаданому "Protecting Groups" тексті (наприклад, гідрогенізація для бензилового естеру).

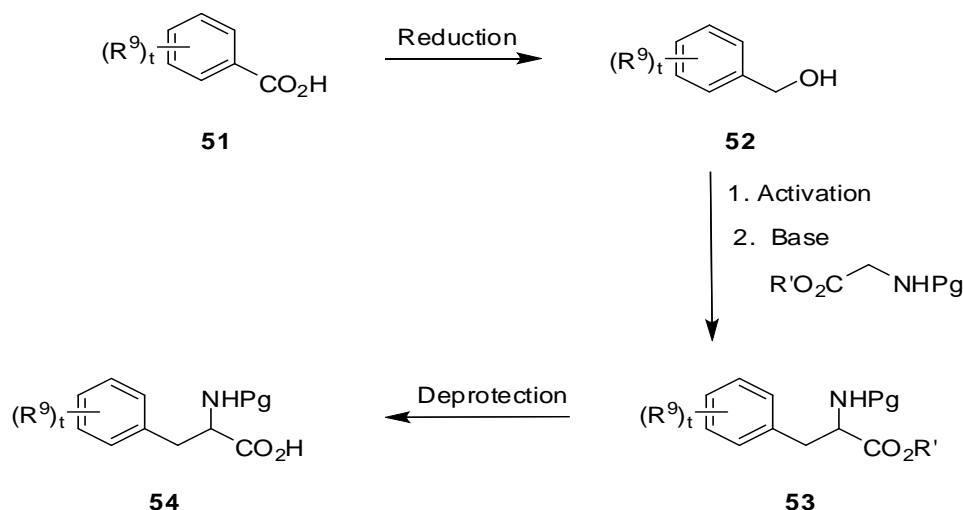


Схема G

Схема G показує спосіб отримання необов'язково заміщених α -фенілаланінових амінокислот 54 Формули 4A, де R^6 – H, R^7 – захисна група аміну, t – від 0 до 4, та R^9 – як визначено тут. Відповідно заміщена кислота 51 може бути відновлена до бензильового спирту 52, використовуючи, наприклад, LiAlH_4 , в температурному діапазоні від кімнатної температури до температури кипіння. Спиртова група сполуки 52 може бути активована як група, що відщеплюється (наприклад, галід, мезилат, т.д.), використовуючи, наприклад, PBr_3 , MsCl/NEt_3 , т.д. Заміщення цієї групи, що відщеплюється, використовуючи похідну захищеного гліцину, таку як етил 2-(дифенілметиленаміно)ацетат в присутності сильної основи, такої як LDA, $n\text{-BuLi}$, дає аміно естерний інтермедіат 53, де R^1 – алкіл та Pg – захисна група. Відповідні захисні групи наведені в "Protective Groups in Organic Synthesis" by Greene та Wuts, Wiley-Interscience). Захисна група аміну може бути замінена на цій стадії, наприклад, для введення Вос-групи. Наступне зняття захисту з естеру 53 (наприклад, використовуючи 3N HCl, LiOH, гідрогенізацію для бензильового естеру, т.д.) при відповідній температурі (наприклад, від 0 °C до температури кипіння) призводить до утворення потрібної N-захищеної амінокислоти 54.

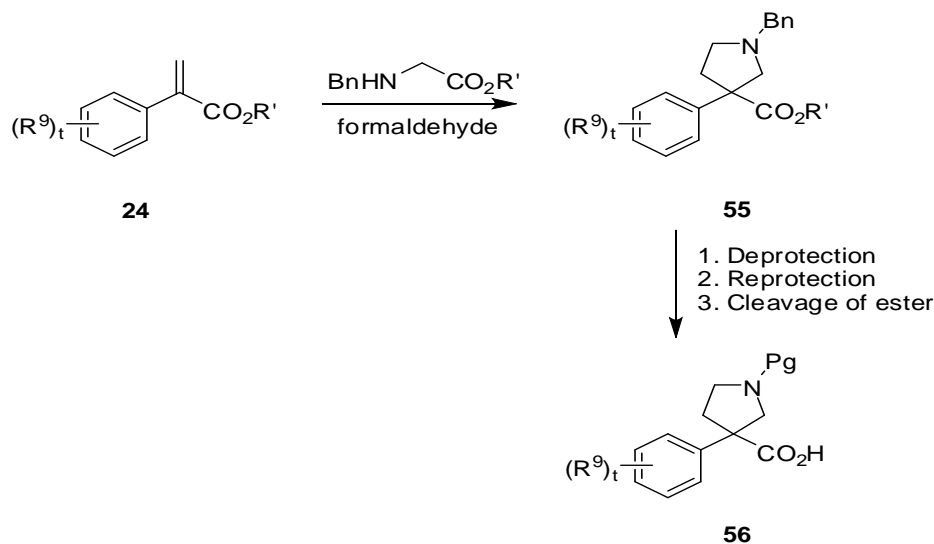
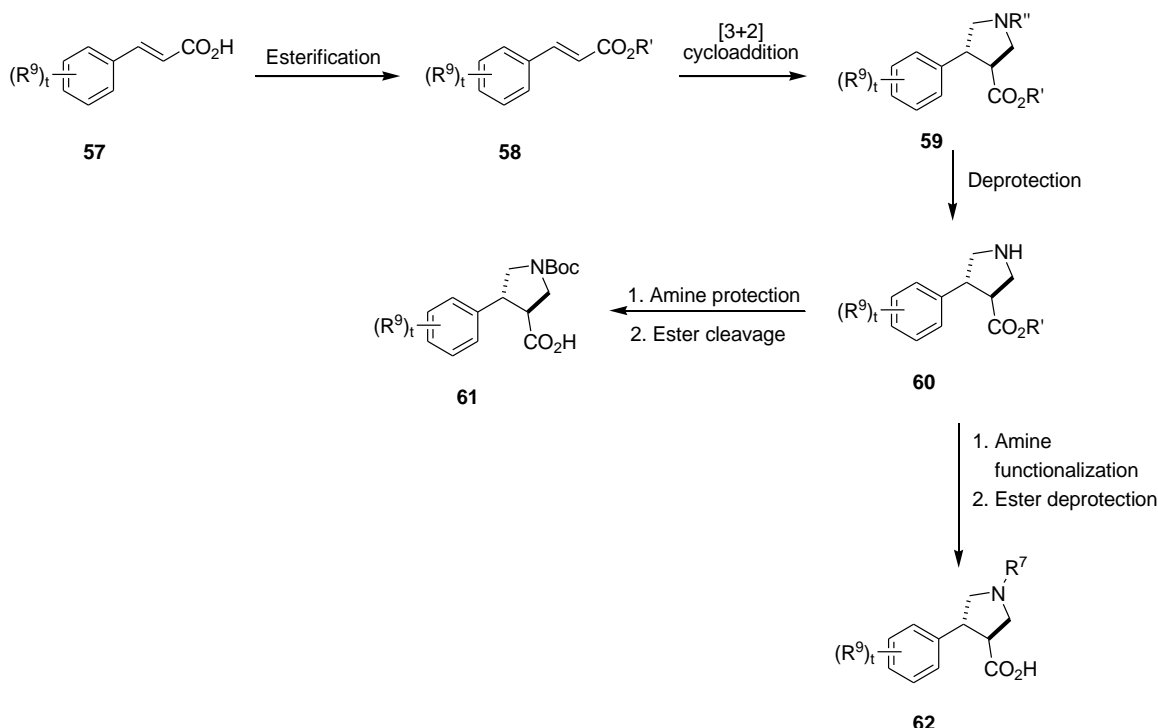


Схема H

Схема H показує спосіб отримання необов'язково заміщених γ -фенілгліцинових амінокислот 56 Формули 2A, де R^6 та R^8 разом з атомами, до яких вони приєднані формують спіроциклічне гетероциклічне кільце, R^7 – захисна група аміну, t – від 0 до 4, та R^9 – як визначено тут. Згідно Схеми H, ненасичений естер 24 може бути оброблений прийнятною похідною захищеного гліцину (наприклад, бензалгліцином) та формальдегідом за сухих умов (без вологи) (наприклад, з додаванням молекулярних сит) при відповідній температурі (наприклад, від кімнатної температури до температури кипіння), для одержання сполуки 55. Відщеплення бензильної

групи, використовуючи стандартні умови, (наприклад, через гідрогенізацію, 1-хлоретилформіат, т.д.) з наступним додаванням захисної групи аміну, такої як Вос-група, та відщеплення естеру за стандартних умов (наприклад, використовуючи LiOH для метилового естеру, кислоту для т-бутилового естеру, т.д., при температурі від 0 °C до температури кипіння) призводить до одержання N-захисної амінокислоти 56.

5



, Схема I

Схема I показує спосіб отримання необов'язково заміщених α -фенілаланінових амінокислот 61 та 62. Формули 3A, де R^6 та R^b разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, R^7 та R^9 – як визначено тут та t – від 0 до 4. Кислоту 57 перетворюють на естер 58, використовуючи стандартні умови, такі як обробка відповідним спиртом (наприклад, MeOH) в присутності або кислоти як каталізатору (наприклад, концентрована H_2SO_4 чи TMSCl) або конденсуючого агента (наприклад, DCC/DMAP); або, як альтернатива, обробка відповідним електрофілом (наприклад, MeI, EtBr, BnBr) в присутності прийнятної основи, такої як NEt_3 /DMAP при відповідних температурах (наприклад, від -20 °C до 100 °C). Відповідний вибір естеру визначається умовами необхідними для перетворення кислоти наприкінці синтезу, так як описано в "Protective Groups in Organic Synthesis" by Greene та Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 5. Циклізація сполуки 58 для отримання сполуки 59 може досягатися, використовуючи, наприклад, N-(метоксиметил)(феніл)-N-((триметилсіліл)метил)метанамін в присутності ТФУ. Цей особливий набір реагентів формує бензиламін, який може відщеплюватися для одержання сполуки 60 за стандартних умов, таких як гідрогенізація при температурі від -20 °C до 50 °C або будь-яких інших стандартних умов як наведено в "Protective Groups in Organic Synthesis" by Greene та Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7. Захист вільного аміну сполуки 60 альтернативною захисною групою (наприклад, Вос), використовуючи реагенти, наведені у вищезгаданому тексті, такі як Вос-ангідрид, з наступним відщепленням естеру, використовуючи стандартні умови відповідно до естеру (наприклад, використання водного розчину LiOH для метилових естерів, гідрогенізації для бензилового естеру, кислоти для т-бутилових естерів) дає кислотну сполуку 61. Як альтернатива, вільний амін далі може бути функціоналізованим (наприклад, використовуючи умови алкілювання, відновного амінування, або ацилювання), з наступним відщепленням естеру з утворенням третинної амінокислотної сполуки 62.

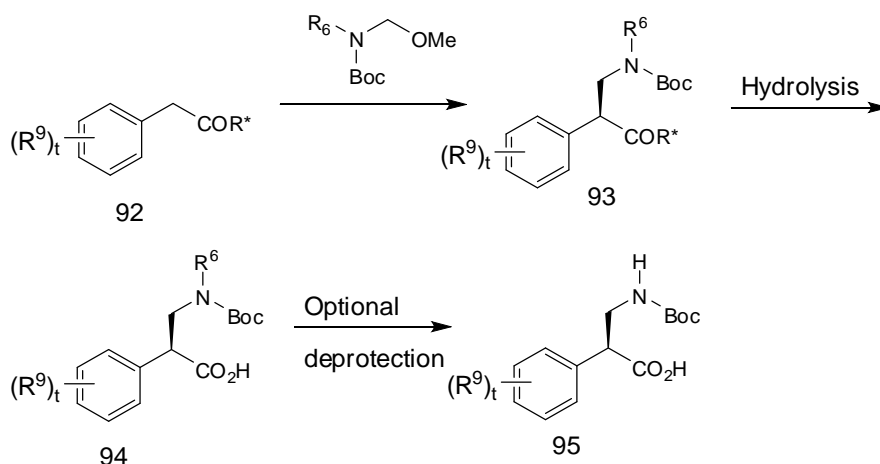
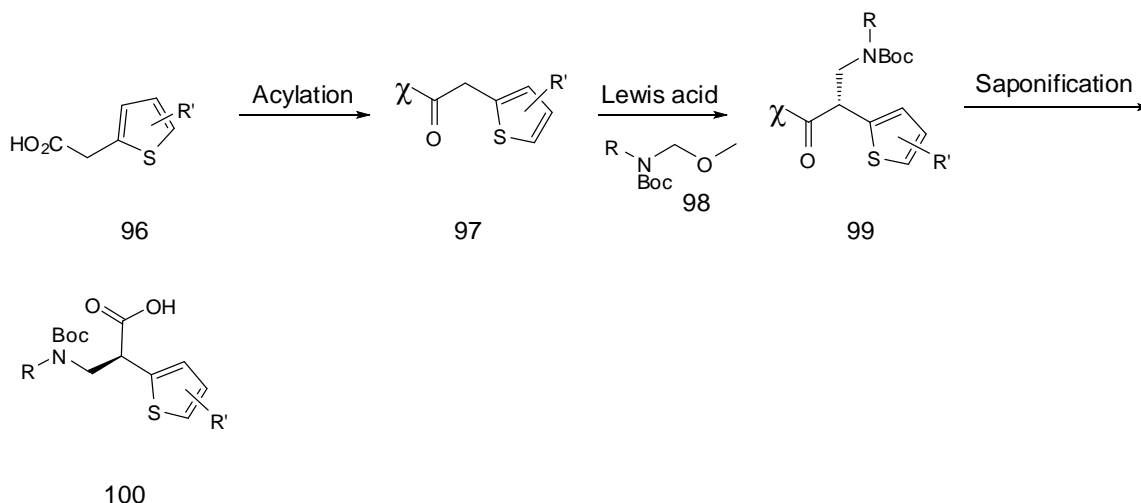


Схема J

Любий енантиомер бета-амінокислот може бути синтезована за способом, таким як той, що показаний на Схемі J. 2-Фенілацетат 92, конденсований з відповідним хіральним допоміжним (R^*) (наприклад, допоміжне Евансу або сультан) з відповідною стереохімією, щоб одержати бажану конфігурацію в β -положенні амінокислоти може бути оброблена іміном або синтоном іону іміну (наприклад, отримана *in situ* в присутності кислоти Льюїсу (наприклад, TiCl_4) та відповідно заміщеного алкоксиметанаміну або N-(алкоксиметил)амід/карбамату при температурі від -100°C до $+50^\circ\text{C}$). Асиметричне приєднання може вимагати присутності кислот Льюїсу (наприклад, TiCl_4), амініх основ (наприклад, Nupid основи) та пониженої температури (наприклад, від -100°C до 0°C) для формування вищих рівней стереохімічної індукції. Якщо де нижчий ніж вимагається, розділення діастереомерів може відбуватися на цій стадії (наприклад) хроматографією або кристалізацією. Потім відщеплення хіральних допоміжних, використовуючи способи відомі для відщеплення вибраного допоміжного (наприклад, $\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}_2$ при температурі від -50°C до $+50^\circ\text{C}$ для допоміжного Евансу) призводить до бажаної N-захисненої β -амінокислоти 94 з бажаною стереохімією в β -положенні. До того ж, якщо R^6 – також захисна група (наприклад, 2,4-диметоксибензил), вона може бути видалена в присутності Boc-групи (наприклад, гідрогенізація чи DDQ, т.д.), щоб отримати Boc-амінокислоту 95, яка при видаленні Boc-групи могла б дати первинний амін, який далі може бути функціоналізованим алкілюванням, ацилюванням чи відновним амінуванням (або до або після конденсації з піримідин-піразиновим одиницею).



, Схема K

Введення хіральної допоміжної (наприклад, оксазолідіон Евансу, т.д.) до сполуки 96 може бути здійснене за стандартними способами ацилювання, щоб отримати кон'югат 97. Наприклад, обробка кислоти активуючим агентом (наприклад, COCl_2) чи формування змішаного ангідриду (наприклад, 2,2-диметилпропанойл хлорид) в присутності аміної основи при температурі від -

20 °C до 100 °C з наступною обробкою відповідним хіральним допоміжним (□□ дає 97. Стереохімія та вибір хірильного допоміжного може визначатися стереохімією наново створеного хірального центру та de. Потім обробка сполуки 97 кислотою Льюїсу (наприклад, TiCl_4) при низькій температурі (наприклад, від -20 °C до -100 °C) та аміною основою (наприклад, основа Hunig) з наступним використанням прекурсор 98 відповідно заміщеного імінного іону при низькій температурі дає початок утворення сполуки 99. Очікується, що всі критерії: температура, кислота Льюїсу та хіральне допоміжне, впливатимуть на de доданого адукту. На завершення омилення за м'яких умов (наприклад, $\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}$ при температурі від -10 °C до 30 °C) дає появу потрібної кислоти 100.

В отриманих сполуках Формули I або Ia, може бути необхідний захист віддалених функціональних груп (наприклад, первинні або вторинні аміни, т.д.) інтермедіатів. Необхідність такого захисту змінюватиметься в залежності від природи віддаленої функціональної групи та умов способів отримання. Прийнятні аміно-захисні групи (NH-Pg) включають ацетил, трифторацетил, т-бутоксикарбонил (BOC), бензилоксикарбонил (CBz) і 9-фторметиленоксикарбонил (Fmoc). Кваліфікований фахівець легко визначить необхідність такого захисту легко. Загальний опис захисних груп наведено в T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Методи розділення

В будь-яких синтетичних способах отримання сполук Формули I або Ia, може бути вигідним відділити продукти реакції один від одного та/або від вихідних матеріалів. Очікувані продукти кожної стадії або серії стадій розділяють та/або очищують до необхідного ступеню гомогенності за методиками звичайними для фахівця. Зазвичай такі розділення включають багатофазову екстракцію, кристалізацію з розчинника або суміші розчинників, дистиляцію, сублімацію або хроматографію. Хроматографія може включати будь-яке число методів, включаючи, наприклад: обернену фазу та нормальну фазу; розподіл за розміром; іонний обмін; методи й устаткування рідинної хроматографії високого, середнього та низького тиску; аналітичні в зменшеному вигляді; умовна рухома підкладка (SMB) та препаративна танко чи товсто шарова хроматографія, а також методики зменшеного масштабу танкошарової та флеш хроматографії.

Інший клас методів розділення включає обробку реакційної суміші реагентом відібраним для зв'язування чи відтворення іншим способом розділення очікуваного продукту, непрореагувавших вихідних матеріалів, побічних продуктів реакції чи подібне. Такі реагенти включають адсорбенти та абсорбенти, такі як активоване вугілля, молекулярні сита, іонно обмінні середовища, чи подібне. Як альтернатива, реагентами можуть бути кислоти, у випадку основних матеріалів, основи, у випадку кислотних матеріалів, зв'язуючи реагенти такі як антитіла, зв'язуючі протеїни, селективні хелати, такі як краун етери, реагенти рідина/рідина іонної екстракції (LIX), чи подібне.

Вибір відповідних методів розділення залежить від природи матеріалів, що включені. Наприклад, точка кипіння та молекулярна маса для дистиляції та сублімації, присутність чи відсутність полярних функціональних груп для хроматографії, стабільність матеріалів в кислотному та основному середовищі для багатофазової екстракції, та подібне. Кваліфікований фахівець застосує методики найбільш прийнятні для досягнення бажаного розділення.

Суміші діастереомерів можуть бути розділені на індивідуальні діастереомери на основі їх фізико-хімічних відмінностей згідно способів добре відомих кваліфікованому фахівцю, таких як хроматографія та/або фракційна кристалізація. Енантіомери можуть бути розділені шляхом перетворення суміші енантіомерів на суміш діастереомерів реакцією з оптично активною сполукою (наприклад, хоральне допоміжне, таке як хоральний спирт чи хлорангідрид кислоти Мошера), розділення діастереомерів та перетворення (наприклад, гідроліз) індивідуальних діастереомерів на відповідні чисті енантіомери. Також, деякі зі сполук даного винаходу можуть бути атропізомерами (наприклад, заміщені біарили) та розглядатися як частина даного винаходу. Енантіомери можуть також бути розділені, використовуючи хіральну HPLC колонку.

Окремий стереоізомер, наприклад, енантіомер, в значній мірі вільний від свого стереоізомеру може бути отриманий розділенням суміші рацематів, використовуючи спосіб, такий як утворення діастереомерів, використовуючи оптично активні розділяючі агенти (Eliel, E. та Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Сполуки, " John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., J. Chromatogr., (1975) 113(3):283-302). Суміші рацематів хоральних сполук даного винаходу можуть бути розділені та виділені будь-яким іншим прийнятним методом, включаючи: (1) утворення іонних діастереомерних солей з хіральними сполуками та розділення шляхом фракційної кристалізації чи іншими способами, (2) утворення діастереомерних сполук з реагентами хіального походження, розділення діастереомерів та перетворення на чисті стереоізомери та (3) розділення по суті чистих чи збагачених стереоізомерів прямо за хіральних

умов. Дивись: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods та Pharmacology, " Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

За способом (1), діастереомерні солі можуть бути утворені реакцією енантіомерно чистих хіральних основ, таких як бруцин, хінін, ефедрин, стрихнін, α -метил- β -фенілетиламін (амфетамін), та подібних до асиметричних сполук, що несуть кислотну функціональність. Діастереомерні солі можуть вводитися для розділення шляхом фракційної кристалізації або іонної хроматографії. Для розділення оптичних ізомерів аміно сполук, додавання хіральних карбонових чи сульфонових кислот, таких як камфоросульфонова кислота, винна кислота, мигдалева кислота чи молочна кислота, може призводити до утворення діастереомерних солей.

Як альтернатива, за способом (2), субстрат, щоб розділити, піддають взаємодії з одним енантіомером хіральної сполуки для утворення діастереомерної пари (E. та Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Spoluки", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Діастереомерні сполуки можуть утворюватися за реакцією асиметричних сполук з енантіомерно чистими реагентами хірального походження, такими як метильні похідні, з наступним розділенням діастереомерів та гідролізом для одержання чистого чи збагаченого енантіомеру. Спосіб визначення оптичної чистоти включає отримання хіральних естерів, таких як метиловий естер, наприклад, (-)метил хлороформіат в присутності основи або естеру Мошера (Mosher естер), α -метокси- α -(трифторметил)феніл ацетату (Jacob III. J. Org. Chem., (1982) 47:4165), суміші рацематів, та аналіз ^1H ЯМР спектру на присутність двох атропізомерних енантіомерів або діастереомерів. Стабільні діастереомери атропізомерних сполук можуть бути розділені та виділені методом нормальної- чи оборотної-фази хроматографії після способів для розділення атропізомерних нафтил-ізохінолінів (WO 96/15111). Згідно методу (3), суміш рацематів двох енантіомерів може бути розділена хроматографією, використовуючи хіральну стаціонарну фазу ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman та Hall, New York; Okamoto, J. of Chromatogr., (1990) 513:375-378). Збагачені чи очищені енантіомери можуть визначатися за способами для визначення інших хіральних молекул з асиметричними атомами карбону, такими як оптичне обертання та круговий діхроїзм.

Способи обробки сполуками формули I або Ia

Сполуки даного винаходу можуть застосовуватись як профілактичні чи терапевтичні агенти для лікування хвороб чи перехідних розладів шляхом модуляції чи регуляції АКТ протеїнкіназ, тирозин кіназ, додаткових серин/треонін кіназ. Стани, опосередковані АКТ протеїнкіназою може бути піддані лікуванню згідно способів даного винаходу, включають, але не обмежується цим, запалення, гіперпроліферативні серцево-судинні, нейродегенеративні, гінекологічні та дерматологічні захворювання та розлади.

В одному втіленні говориться про фармацевтичну композицію для лікування гіперпроліферативних захворювань, включаючи рак наступних категорій: (1) Кардіотонічний: саркома (злоякісна гемангіома, фібросаркома, рабдоміосаркома, ліпосаркома), міксома, рабдоміома, фіброма, ліпома та тератома; (2) Легеневий: бронхогенна карцинома (пласко-клітинна, недиференційована мілко клітинна, недиференційована велико клітинна, аденокарцинома), альвеолярна (бронхоіолярна) карцинома, бронхіальна аденома, саркома, лімфома, хондроматозна гамартома, мезотеліома, немілко клітинний легеневий, мілко клітинний легеневий; (3) Шлунково-кишковий: стравоходу (пласко-клітинна карцинома, аденокарцинома, лейомісаркома, лімфома), шлунку (карцинома, лімфома, лейомісаркома), підшлункової залози (аденокарцинома з епітелію протоків, інсулінома, глюкагонома, гастрінома, карциноїдні пухлини, віпома), тонкого кишковика (аденокарцинома, лімфома, карциноїдні пухлини, саркома Капоші, лейоміома, гемангіома, ліпома, нейрофіброма, фіброма), товстого кишковика (аденокарцинома, тубулярна аденома, ворсинчата аденома, гамартома, лейоміома); (4) Сечостатевого тракту: нирки (аденокарцинома, пухлина Wilm's [нефробластома], лімфома, лейкемія), міхура та уретри (пласко-клітинна карцинома, перехідно-клітинна карцинома, аденокарцинома), простати (аденокарцинома, саркома), яєчка (семінома, тератома, ембріональна карцинома, тератоканцинома, хоріоканцинома, саркома, інтерстіціоцитна карцинома, фіброма, фіброаденома, аденоматоїдні пухлини, ліпома); (5) Печінки: гепатома (гепатоклітинна карцинома), холангіоканцинома, гепатобластома, злоякісна гемангіома, гепатоклітинна аденома, гемангіома; (6) Кісток: остеогенна саркома (остеосаркома), фібросаркома, злоякісна фіброзна гістіоцитиома, хондросаркома, саркома Евінга, злоякісна лімфома (ретікулоклітинна саркома), чисельна мієлома, злоякісна гігантома хордома, остеохондром (кістково-хрящовий), доброякісна хондрома, хондробластома, хондроміксифіброма, остеоїдна остеома та гігантома; (7) Нервової системи: черепу (остеома, гемангіома, гранульома, ксантома, деформуючий остит), менінгеальний (менінгіома, менінгосаркома, гліоматоз), мозку (астроцитиома, медулобластома, гліома, епендиміома,

гермінома [пінеалома], мультиформна гліобластома, олігодендрогліома, шваннома, ретінобластома, вроджені пухлини), спинномозкова нейрофіброма, менінгіома, гліома, саркома); (8) Гінекологічний: матки (ендометриальна карцинома), шийки (пак шийки матки, перед-пухлинна дисплазія шийки матки), яєчників (карцинома яєчників [серозна цистаденокарцинома, слизоутворююча цистаденокарцинома, некласифікована карцинома], гранульозо-клітинні текальні пухлини, Sertoli-Leydig клітинні пухлини, дисгермінома, злоякісна тератома), вульви (пласко-клітинна карцинома, внутрішньоепітальна карцинома, аденокарцинома, фібросаркома, меланома), вагіни (чисто клітинна карцинома, пласко-клітинна карцинома, змішана мезодермальна саркома (ембріональна рабдоміосаркома), фаллопійових труб (карцинома); (9) Гематологічний: крові (мієлоїдна лейкемія [гостра та хронічна], гостра лімфобластомна лейкемія, хронічна лімфоцитна лейкемія, мієлопроліферативні захворювання, чисельна (розсіяна) мієлома, синдром мієлодисплазії), Ходжкінські захворювання, неходжкінська лімфома [злоякісна лімфома]; (10) Шкіри: прогресуюча меланома, злоякісна меланома, базально клітинна карцинома, пласко-клітинна карцинома, саркома Капоші, дисплазія родимих плям, ліпома, ангіома, дерматофіброма, келоїди, псоріаз; (11) Надниркової залози: нейробластома; (12) Молочної залози (Грудної клітини): метастази молочної залози; груднина аденокарцинома; (13) Ободочної кишки; (14) Ротової порожнини; (15) Волосато клітинна лейкемія; (16) Голови та шиї; (17) та інші, включаючи стійкі метастазуючи захворювання; саркому Капоші; синдром Банаян-Зонана; та хворобу Коудена чи хворобу Лермітта-Дюкло, серед інших видів гіперпроліферативних розладів.

Сполуки та способи даного винаходу також можуть застосовуватись для лікування захворювань та станів, таких як ревматоїдний, остеоартрит, хвороба Крона, ангіофіброма, офтальмологічних захворювань (наприклад, retinal васкуляризація сітківки, діабетична ретінопатія, вікова дистрофія жовтої плями, дистрофія жовтої плями, інш.), розсіяний склероз, ожиріння, хвороба Альцгеймера, рестеноз, автоімунні захворювання, алергія, астма, endometriosis, атеросклероз, стеноз венозного трансплантату, стеноз перианастомозного протезуючого трансплантату, гіперплазія простати, хронічні обструктивні пульманологічні захворювання, псоріаз, інгібування неврологічних пошкоджень завдяки регенерації тканин, формуванню рубцю тканини (та може допомогти в лікуванні рани), розсіяного склерозу, запально кишкової хвороби, інфекцій, а саме бактеріальних, вірусних, ретровірусних чи паразитичних інфекцій (за рахунок зростання апоптозу), пульмонологічних захворювань, новоутворень, хвороби Паркінсона, відторгнення при пересадці (як імуносупресанти), септичного шоку, інш.

Відповідно, інший аспект даного винаходу передбачає спосіб лікування захворювань чи медичні умови у ссавців опосередковано через АКТ протеїнкінази, що включає введення оговореним ссавцям однієї чи більше сполук Формули I чи Ia або фармацевтично прийнятної солі чи їх проліків в кількостях ефективних для лікування чи запобігання зазначених розладів.

Фраза "ефективна кількість" означає кількість сполуки, що, при введенні ссавцю в необхідній кількості для такого лікування, є задовільною для (i) лікування чи попередження конкретного захворювання, стану, чи розладу опосередкованого активністю однією чи більше АКТ протеїнкіназ, тирозин кіназ, додаткових серин/треонін кіназ, та/або спарених специфічних кіназ, (ii) послаблення, покращення чи зникнення одного чи більше симптомів окремого захворювання, стану чи розладу, або (iii) попередження чи затримка початку одного чи більше симптомів окремого захворювання, стану чи розладу, описаних тут. У випадку раку, ефективна кількість препарату може зменшувати кількість ракових клітин; зменшувати розміри пухлини; інгібувати (тобто, сповільнювати в деякій мірі та переважно призупиняти) проникнення ракових клітин до периферійних органів; інгібувати (тобто, сповільнювати в деякій мірі та переважно призупиняти) метастази пухлини; інгібувати, в деякій мірі, зростання пухлин; та/або зменшує в деякій мірі прояв одного чи більше симптомів пов'язаних з раком. В деякій мірі препарат може запобігати зростанню та/або вбивати існуючі ракові клітини, він може виступати цитостатиком та/або цитотоксиком. Для протиракової терапії, ефективність може вимірюватись, наприклад, оцінкою часу до прогресування захворювання (TTP) та/або визначенням швидкості відгуку (RR).

Кількість сполуки Формули I чи Ia, що відповідатиме таким кількостям, буде змінюватися в залежності від факторів, таких як специфічність сполуки, стан захворювання та його важкість, ідентичність (наприклад, вага) ссавця, що потребує лікування, але все-таки визначається як заведено кваліфікованим фахівцем.

Під терміном "лікування" мається на увазі щонайменш полегшення стану захворювання у ссавців, таких як людина, що вражає щонайменш частково, активністю однієї чи більше АКТ протеїнкіназ, тирозин кіназ, додаткових серин/треонін кіназ, та/або спарених специфічних кіназ. Терміни "лікувати" та "лікування" відносяться як до терапевтичного лікування, так і до

профілактичних чи попереджувальних заходів, де об'єктом є попередити чи сповільнити (зменшити) небажані фізіологічні зміни чи розлади. Метою даного винаходу, сприятливі чи бажані клінічні результати включають, але не обмежуються цим, полегшення симптомів, зниження ступеню захворювання, стабільний (тобто, без погіршення) стан захворювання, затримка чи сповільнення прогресування захворювання, покращення чи тимчасове полегшення хворобливого стану, та ремісія (або часткова, або повна), ті, що можуть бути виявлені, або ні. "Лікування" також може означати подовження життя порівняно з очікуваним терміном життя, за відсутністю лікування. Пацієнти, що потребують лікування включають тих, у кого вже діагностовані стани чи розлади, а також тих, хто має схильність, але хвороба ще не діагностована; модулювання та/або інгібування хворобливих станів. Терміни "лікуючи", "лікувати", чи "лікування" охоплюють як попереджувальне, тобто, профілактичне, так і паліативне лікування.

Як використано тут, термін "сsaveць" стосується тепло-кровних тварин, що мають чи є у ризику розвитку захворювання, описаного тут та включає, але не обмежується цим, морських свинюк, собак, котів, щурів, мишей, ховрахів та приматів, включаючи людей.

Даний винахід також передбачає сполуки Формули I чи Ia для використання в лікуванні АКТ протеїнази опосередкованих станів.

Додатковим аспектом винаходу є використання сполуки Формули I чи Ia у виробництві медикаментів для терапії, такої як терапія чи запобігання АКТ протеїнази опосередкованих станів.

Комбінована терапія

Сполуки даного винаходу можуть застосовувати в комбінації з одним чи більше додаткових ліків, таких як, що описані нижче. Дози другого препарату можуть відповідно відбиратись, ґрунтуючись на дозі, що застосовується в клініці. Кількісне співвідношення сполуки за даним винаходом та другим препаратом відповідно можуть бути визначені згідно предмету введення, шляху введення, хвороби-мішені, клінічного стану, комбінування, та інших факторів. У випадку, коли предметом введення є людина, наприклад, другий препарат може застосовуватись в кількості від 0.01 до 100 частин за вагою до однієї частини за вагою сполуки за даним винаходом.

Друга сполука фармацевтичної комбінованої крмпозиції чи режими дозування переважно мають додаткову активність до сполуки даного винаходу, так щоб вони негативно не впливали одне на одного. Такі медикаменти відповідно присутні в комбінації в кількостях, що є ефективними для досягнення запланованої мети. Відповідно, інший аспект даного винаходу передбачає композиції, що містять сполуку даного винаходу в комбінації з другим медикаментом, таким як описано тут.

Сполука даного винаходу та додатковий фармацевтично активний медикамент(и) можуть вводитися разом як одна фармацевтична композиція або окремо та, у випадку введення окремо, то це може відбуватися одночасно або послідовно в будь-якому порядку. Така послідовність введення може бути близька по часу або рознесена в часі. Кількості сполуки даного винаходу та другого медикаменту(ів) та відносні встановлені часові проміжки введення відбираються для того, щоб досягти бажаного комбінованого терапевтичного ефекту.

Комбінована терапія може передбачати "синергію" та демонструвати "синергійний", тобто, ефект досягнений, коли активні інгредієнти застосовують разом, є більшим ніж сума ефектів, що є результатом від застосування сполук окремо. Синергійний ефект може досягатися, коли активними інгредієнтами є: (1) спільно сформульований та введений чи доставлений одночасно в комбінованій, одиничній дозованій формуляції; (2) доставлений чередуванням чи паралельно як окремі формуляції; або (3) деякими іншими режимами. Коли вводиться за схемою послідовної терапії, синергійний ефект може досягатися, коли сполуки вводять чи доставляють, наприклад, різними ін'єкціями в окремих шприцах. В основному, під час послідовної терапії, ефективна доза кожного активного інгредієнту вводиться послідовно, тобто, серіями, тоді як в комбінованій терапії, ефективні дози двох чи більше активних інгредієнтів вводять разом.

"Хіміотерапевтичний агент" – це хімічна сполука корисна в терапії раку, незалежно від механізму дії. Хіміотерапевтичні агенти включають сполуки, що застосовуються в "терапії відкритими радіонуклідами" та традиційній хіміотерапії.

Приклади хіміотерапевтичних агентів включають Ерлотиніб (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), Бортезоміб (VELCADE®, Millennium Pharm.), Фулвестрант (FASLODEX®, AstraZeneca), Сутент (SU11248, Pfizer), Летрозол (FEMARA®, Novartis), Іматиніб мезилат (GLEEVEC®, Novartis), РТК787/ZK 222584 (Novartis), Оксалиплатин (Eloxatin®, Sanofi), 5-FU (5-фторурацил), Лейковорин, Рапаміцин (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), Ланатиніб (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), Лонафарніб (SCH 66336), Sorafenib (BAY43-9006, Bayer Labs), Іринотекан

(CAMPOTOSAR®, Pfizer) та Гефітініб (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), алкілюючі агенти, тіотепа та CYTOXAN® циклофосфамід; алкілсульфонати, такі як бусульфан, імпросульфан та піпосульфан; азиридины, такі як бензодоба, карбазилхінон, метуредоба, та уредоба; етиленіміги та метиламеламіни, включаючи алтретамін, триетиленамеламін, триетиленафосфорамід, триетилентіофосфорамід та триметиломеламін; ацетогеніни (зокрема буллатацин та буллатацінон); камптотецин (включаючи синтетичний аналог топотекан); бриостатин; каллистатин; CC-1065 (включаючи його адозелезін, карзелезін та бізелезін синтетичні аналоги); криптофіцини (а саме криптофіцин 1 та криптофіцин 8); доластатин; дуокарміцин (включаючи синтетичні аналоги, KW-2189 та CB1-TM1); елеутеробін; панкреатистатин; саркодиктиїн; спонгістатин; нітроген mustards, такі як хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамід, estramustine, іфосфамід, мехлоретамін, мехлоретамін оксид гідрохлорид, мелфалан, novembichin, пренестерин, prednimustine, трофосфамід, урацил, іприт; нітрозосечовини, такі як кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, німустин, та ранінемустин; антибіотики, такі як енедіїн антибіотики (наприклад, calicheamicin, зокрема calicheamicin гамма II та calicheamicin омега II (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); динеміцин, включаючи динеміцин А; бісфосфонати, такі як клодронат; еспераміцин; а також неокарзіностатиновий хромофор та пов'язані з ними хромопротеїнові енедеїни (антибіотики хромофори), аклаціноміцин, актиноміцин, аутраміцин, азасерин, блеоміцин, кактіноміцин, карабіцин, карміноміцин, карцинофілін, хромоміцин, дактиноміцин, даунорубіцин, деторубіцин, 6-діазо-5-оксо-L-норлеуцин, ADRIAMYCIN® (доксорубіцин), морфоліно-доксорубіцин, ціаноморфоліно-доксорубіцин, 2-піроліно-доксорубіцин та деоксидоксорубіцин), епірубіцин, езорубіцин, ідарубіцин, марцеломіцин, мітоміцини, такі як мітоміцин С, мікофенольна кислота, ногаламіцин, олівоміцин, пепломіцин, порфіроміцин, пуроміцин, квеламіцин, родорубіцин, стрептонігрін, стрептозоцин, туберцидин, убенімекс, циностатин, зорубіцин; анти-метаболіти, такі як метотрексат та 5-фторурацил (5-ФУ); аналоги фолієвої кислоти, такі як денотерин, метотрексат, птероптерин, триметрексат; аналоги пуринів, такі як флударабін, 6-меркаптопурин, тіаміпрін, тиогуанін; аналоги піримідинів, такі як фтцитабін, азацитидин, 6-азаурідин, сартофур, цитарабін, дідеоксиурідин, доксифлуридин, еноцитабін, флоксуридин; андрогени, такі як калустерон, дромосталон пропіонат, ерітіостанол, мерітіостан, тестолактон; анти-адренали, такі як аміноглутетимід, мітотан, трилостан; компенсуюча фолієва кислота, така як фролінова кислота; ацеглатон; алдофосфамід глікозид; амінолевулінова кислота; енілурацил; амсакрин; бестрабуцил; бісантрен; еедатраксат; дефофамін; демоколцин; діазіхон; елфорнітин; еліптину ацетат; епотілон; етоглуцид; галію нітрат; гідроксисечивина; лентінан; лонідаїнін; мейтансіноїди, такі як maytansine та ансамітоцини; мітогуазон; мітоксантрон; moridanmol; nitraerine; пентостатин; phenamet; пірарубіцин; лосоксантрон; подофілінова кислота; 2-етилгідразид; прокарбазин; PSK® полісахаридний комплекс (JHS Natural Products, Eugene, OR); разоксан; різоксин; сізофіран; спірогерманій; тенуазонова кислота; триазіхон; 2,2',2"-трихлоротриетиламін; трихотецени (особливо Т-2 токсин, верракурин А, рорідин А та ангуїдин); уретан; віндезин; дакарбезин; маномустин; мітобронітол; мітолактол; піпоброман; гацитозин; арабінозид ("Ara-C"); циклофосфамід; тіотепа; таксоїди, наприклад, TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE™ (Cremophor-free), альбуміноосновні наночастинкові композиції паклітаксела (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois), та TAXOTERE® (doxetaxel; Rhône-Poulenc Rorer, Antony, France); хлоранмбуцил; GEMZAR® (гемцитабін); 6-тіогуанін; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платини, такі як цисплатин та карбоплатин; вінбластин; етопозид (VP-16); іфосфамід; мітоксантрон; вінкрістин; NAVELBINE® (вінорелбін); новатрон; теніпозид; едатрексат; дауноміцин; аміноптерин; капецитабін (XELODA®); ібандронат; CPT-11; інгібітор топоізомерази RFS 2000; дифформетилорнітин (DMFO); ретіноїди, такі як ретиноєва кислота; та фармацевтично прийнятні солі, кислоти та похідні будь-яких зі згаданих вище сполук.

Також включений у визначення термін "хіміотерапевтичний агент" – це: (i) антигормональні агенти, що діють для регулювання чи інгібування дії гормонів на пухлини, такі як анти-естрогени та селективні модулятори естрогенних рецепторів (SERMs), включаючи, наприклад, тамоксифен (включаючи NOLVADEX®; тамоксифен цитрат), ралоксифен, дролоксифен, 4-гідрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон, та FARESTON® (тореміфін цитрат); (ii) інгібітори ароматази, що інгібують ензимну ароматазу, яка регулює виробництво естрогену в надниркових залозах, такі як, наприклад, 4(5)-імідазоли, аміноглутетимід, MEGASE® (мерестрол ацетат), AROMASIN® (exemestane; Pfizer), форместайн, фадрозол, RIVISOR® (vorozole), FEMARA® (letrozole; Novartis), та ARIMIDEX® (anastrozole; AstraZeneca); (iii) анти-андрогени, такі як флутамід, нілутамід, бікалутамід, леупролід та гозерелін; а також троксацитабін (аналог 1,3-диоксалан нуклеозид цитозину); (iv) інгібітори

протеїнкіназ; (v) інгібітори ліпідкіназ; (vi) античутливі олігонуклеотиди, а саме ті, які інгібують експресію генів в сигнальних шляхах включених до аберантної клітинної проліферації, такі як, наприклад, PKC-альфа, Ralf та H-Ras; (vii) рибозими, такі як інгібітори VEGF експресії (наприклад, ANGIOZYME®) та HER2 інгібітори експресії; (viii) вакцини, такі як вакцини генної терапії, наприклад, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, та VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; інгібітор топоізомерази 1, такий як LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) анти-ангіогенні агенти, такі як бевацізумаб (AVASTIN®, Genentech); та (x) фармацевтично прийнятні солі, кислоти та похідні будь-яких зі згаданих вище.

Також включений у визначення термін "хіміотерапевтичний агент" – це терапевтичні антитіла, такі як алемтузумаб (Campath), бевацізумаб (AVASTIN®, Genentech); цетуксімаб (ERBITUX®, Imclone); панітумумаб (VECTIBIX®, Amgen), рітуксімаб (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), пертузумаб (OMNITARG®, 2C4, Genentech), трастузумаб (HERCEPTIN®, Genentech), "тозітумомаб (Bexxar, Corixa), та медикаментозні кон'югати антитіл, гемтузумаб озогаміцин (MYLOTARG®, Wyeth).

Гуманізовані моноклональні антитіла з терапевтичним потенціалом як хіміотерапевтичні агенти в комбінації з PI3K інгібіторами даного винаходу включають: алемтузумаб, аполізумаб, азелізумаб, атлізумаб, бапіневзумаб, бевацізумаб, біватузумаб мертанзин, цантузумаб мертанзин, цеделізумаб, цетролізумаб пегол, цідфусітузумаб, цідтузумаб, даклізумаб, екулізумаб, ефалізумаб, епратузумаб, ерлізумаб, фелвізумаб, фонтолізумаб, гемтузумаб озогаміцин, інотузумаб озогаміцин, іпілімумаб, лабетузумаб, лінтузумаб, матузумаб, меполізумаб, мотавізумаб, мотовізумаб, наталізумаб, німотузумаб, ноловізумаб, нумавізумаб, окрелізумаб, омалізумаб, палівізумаб, пасколізумаб, пекфусітузумаб, пектузумаб, пертузумаб, пекселізумаб, ралівізумаб, ранібізумаб, реслівізумаб, реслізумаб, ресивізумаб, ровелізумаб, руплізумаб, сібротузумаб, сіплізумаб, сонтузумаб, такатузумаб tetraxetan, тадосізумаб, талізумаб, тефібазумаб, токілізумаб, торалізумаб, трастузумаб, тукотузумаб целмолейкін, тукусітузумаб, умавізумаб, утромазумаб, та вісілізумаб.

В даному абзаці приведені непатентовані міжнародні назви. Українські еквіваленти є у приблизно 25-30 %. Залишив як є, т.к. при транслітерації не завжди правильно можна угадати під яким назвою їх зареєструють на Україні. Якщо потрібно, транслітеруємо і перекладаємо в найкоротший термін

Шляхи введення

Сполуки винаходу можуть бути введені будь-яким шляхом відповідних до умов лікування, що проводиться. Прийнятні шляхи включають оральний, парентеральний (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, внутрішньоартеріальний, внутрішньошкірний, інтратекальний та епідуральний), трансдермальний, ректальний, назальний, топікальний (включаючи трансбуккальний та підязичний), вагінальний, внутрішньобрюшинний, внутрішньолегеневий та інтраназальний. Приймається до уваги, що переважний шлях може змінюватися, наприклад, зі станом пацієнта. Коли сполука вводиться орально, то вона може формулюватися як пігулка, капсула, таблетка, т.д. з фармацевтично прийнятним носієм чи наповнювачем. Коли сполука вводиться парентерально, то вона може формулюватися з фармацевтично прийнятним парентеральною основою та в одиничній дозованій формі придатній для ін'єкції, як детально наводиться нижче.

Фармацевтична композиція

З метою використання сполуки даного винаходу для терапевтичного лікування (включаючи профілактичне лікування) ссавців, включаючи людей, зазвичай формулюють у відповідності зі стандартною фармацевтичною практикою як фармацевтичну композицію. Відповідно до цього аспекту винаходу передбачається фармацевтична композиція, яка включає сполуку даного винаходу. В певних втіленнях, фармацевтична композиція включає сполуку Формули I або Ia в поєднанні з фармацевтично прийнятним наповнювачем чи носієм.

Фармацевтичні композиції винаходу виготовляють, дозують та вводять певним способом, тобто, кількості, концентрації, режими, курс, зв'язуючі речовини та шляхи введення, сумісний з медичною практикою. Фактори для розгляду в даному контексті включають специфічні розлади, що будуть лікуватися, індивідуальні ссавці, яких будуть лікувати, клінічний стан кожного пацієнта, причина розладу, локалізація доставки агента, спосіб введення, планування режимів введення, та інші фактори, відомі практикуючим лікарям. Терапевтично ефективна кількість сполуки, що вводиться, буде регулюватися за такими критеріями, та є мінімальною кількістю необхідною для попередження, покращення та лікування розладу. Сполуку даного винаходу зазвичай виробляють в фармацевтично дозованих формах, щоб передбачити легко контролюємо дозування медикаменту та давати можливість пацієнту притримуватися предписаних режимів.

Композиція для застосування тут є переважно стерильною. Зокрема, композиції, що застосовують для введення *in vivo* повинні бути стерильними. Таку стерилізацію легко проводять, наприклад, фільтрацією через стерильні фільтраційні мембрани. Сполука зазвичай може зберігатися як тверда композиція, ліофілізована композиція чи водний розчин.

Фармацевтичні композиції сполук даного винаходу можуть готуватися різними шляхами та вводиться різними способами. Наприклад, сполука даного винаходу, що має бажаний ступінь чистоти необов'язково може змішуватися з фармацевтично прийнятними розріджувачами, носіями, наповнювачами чи стабілізаторами (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16th edition, Osol, A. Ed.), у формі ліофілізованої композиції, розмеленого порошку чи водного розчину. Приготування композиція може проводитись змішуванням при температурі навколишнього середовища, при відповідному рН, та при бажаному ступені чистоти з фізіологічно прийнятними носіями, тобто носіями, що є нетоксичними до реципієнтів при дозуваннях та концентраціях, що застосовуються. рН композиції в основному залежить від індивідуального використання та концентрації сполуки, але в діапазоні від близько 3 до близько 8. Прийнятним варіантом є композиція в ацетатному буфері. Композиції можуть готуватися з використанням традиційних методик розчинення та змішування. Наприклад, основну масу лікарської субстанції (тобто, сполука даного винаходу чи стабілізована форма сполуки (наприклад, комплекс з похідним циклодекстрину чи іншим відомим комплексоутворюючим агентом)) розчиняють прийнятному розчиннику в присутності одного чи більше наповнювачів.

Вид індивідуального носія, розріджувача або наповнювача, що використовується, буде залежати від способу та мети для якої сполука даного винаходу буде застосовуватись. Розчинники зазвичай відбирають ґрунтуючись на безпечності розчинників очевидній для фахівців (GRAS) для введення ссавцям. В основному, безпечними розчинниками є нетоксичні водні розчинники, такі як вода та інші нетоксичні розчинники, що є розчинними або змішуються з водою. Прийнятні водні розчинники включають воду, етанол, пропіл ен гліколь, поліетилен гліколі, (наприклад, PEG 400, PEG 300), т.д. та суміші з них. Прийнятні розріджувачі, носії, наповнювачі та стабілізатори є нетоксичними до реципієнтів в дозуваннях та концентраціях, що застосовуються, та включають буфери, такі як фосфат, цитрат та інші органічні кислоти; антиоксиданти, включаючи аскорбінову кислоту та метіонін; консерванти (такі як октадецилдиметилбензил амоній хлорид; гексоній хлорид; бензальконій хлорид, бензотоній хлорид; фенол, бутиловий чи бензиловий спирт; алкіл парабени, такі як метил чи пропіл парабен; пірокатехін; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол; та м-крезол); низько молекулярні (менше ніж близько 10 залишків) поліпептиди; протеїни, такі як сироваточний альбумін, желатин, чи імуноглобуліни; гідрофільні полімери, такі як полівинилпіролідон; амінокислоти, такі як гліцин, глутамін, аспарагін, гістидин, аргінін, або лізин; моносахариди, дисахариди та інші вуглеводи, включаючи глюкозу, манозу чи декстрин; хелатуючі агенти, такі як ЕДТА; цукри, такі як цукроза, маннітол, трегалоза чи сорбітол; сіль-утворюючі пртиво-іони, такі як натрій; метало-комплекси (наприклад, Zn-протеїнові комплекси); та/або неіонні сурфактанти, такі як TWEEN™, PLURONICS™ чи поліетилен гліколь (PEG). Композиції можуть також включати один чи більше стабілізуючих агентів, сурфактанти, зволожуючі агенти, лубриканти, емульгатори, суспензуючі агенти, консерванти, антиоксиданти, затемнюючі агенти, пластифікатори для модифікації технологічних властивостей, барвники, підсолоджувачі, ароматизатори, смакові агенти та інші відомі добавки для забезпечення найкращого представлення медикаменту (тобто, сполуки даного винаходу чи фармацевтичної композиції з неї) або сприяння у виробництві фармацевтичного продукту (тобто, медикаменту). Активні фармацевтичні інгредієнти також можуть застосовуватись в мікрокапсульному виробництві, наприклад, способами коацервації або міжфазної полімеризації, наприклад, гідроксиметилцелюлозні чи желатинові мікрокапсули та полі-(метилметакрилатні) мікрокапсули, відповідно, в колоїдних лікарських системах доставки (наприклад, ліпосоми, альбумінові мікросфери, мікроемульсії, наночастки та нанокапсули) чи в макроемульсіях. Такі методики описані в Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980). "Ліпосома" – це маленький міхурець, що складається з різних типів ліпідів, фосфоліпідів та/або сурфактанту, який є корисним для доставки медикаменту (такого як сполука Формули I або Ia та, необов'язково, додаткового терапевтичного агенту) до ссавців. Компоненти ліпосоми загально систематизують в бішарове утворення подібне до ліпідних утворень біологічних мембран.

Може виготовлятися препарат зі сповільненим вивільненням даного винаходу. Прийнятні приклади препаратів зі сповільненим вивільненням включають напівпроникні матриці твердих гідрофобних полімерів, що містять сполуку Формули I або Ia, матриці яких є у формі певних предметів, наприклад, плівки або мікрокапсули. Приклади матриць препаратів зі сповільненим вивільненням включають поліестери, гідрогелі (наприклад, полі(2-гідроксиетил-метакрилат), чи

полі(виниловий спирт)), полілактиди (U.S. Patent No. 3,773,919), сополімери L-глутаминової кислоти та гамма-етил-L-глутамат, непонижуючий етилен-винил ацетат, понижуючі молочна кислота-гліколева кислота сополімери, такі як LUPRON DEPOT™ (ін'єкційні мікросфери, що складаються зі сополімеру молочна кислота-гліколева кислота та леупроліду ацетату) та полі-D-(-)-3-гідроксимасляну кислоти.

Фармацевтичні композиції сполук даного винаходу можуть бути у формі стерильних ін'єкційних препаратів, таких як стерильні ін'єкційні водні чи масляні суспензії. Ці суспензії можуть готуватися способами відомими з рівня техніки, застосовуючи диспергуючі та зволожуючі агенти та суспензуючі агенти, про які згадувалося вище. Стерильний ін'єкційний препарат також може бути стерильним ін'єкційним розчином чи суспензією в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, такому як розчин в 1,3-бутандіолі чи приготовленому як ліофілізований порошок. Серед прийнятних зв'язуючих речовин та розчинників, що можуть застосовуватись є вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин натрію хлориду. До того ж, стерильні нелетючі олії традиційно можуть застосовуватись як розчинники або суспензуючі середовища. З цією метою може застосовуватись будь-яка м'яка, нелетюча олія, включаючи синтетичні моно- чи дігліцериди... До того ж, жирні кислоти, такі як олеїнова кислота може також застосовуватись в приготуванні ін'єкційних форм.

Композиції прийнятні для парентерального введення включають водні та неводні стерильні ін'єкційні розчини, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостати та розчини, які змінюють стан композиції ізотонічної по відношенню до крові призначеного реципієнта; та водні та неводні стерильні суспензії, які можуть включати суспензуючі агенти та загущувачі.

Композиції винаходу також можуть бути у формі придатній для орального використання (наприклад, як таблетки, пастилки, тверді або м'які капсули, водні чи олійні суспензії, емульсії, дисперсні порошки чи гранули, сиропи або еліксири), для місцевого використання (наприклад, як креми, мазі, гелі, або водні чи олійні розчини чи суспензії), для інгаляційного введення (наприклад, як тонко диспергований порошок чи рідкий аерозоль), для введення шляхом інсуфляції (наприклад, як тонко диспергований порошок).

Відповідні фармацевтично прийнятні наповнювачі для таблетованих композицій включають, наприклад, інертні розріджувачі, такі як лактоза, натрію карбонат, кальцію фосфат чи кальцію карбонат, гранулюючі та розпушуючі агенти, такі як кукурудзяний крохмаль чи алгенова кислота; зв'язуючі агенти, такі як крохмаль; лубриканти, такі як магнію стеарат, стеаринова кислота чи тальк; консерванти, такі як етил чи пропіл п-гідроксибензоат, та антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота. Таблетовані композиції можуть не покриватися чи покриватися або, щоб модифікувати їх розпад та наступну абсорбції активного інгредієнту в шлунково-кишковому тракті, або покращити їх стабільність та/або появу, так чи інакше, використовуючі традиційні покриваючі агенти та методики, що добре відомі фахівцям.

Композиції для орального застосування можуть бути у формі твердих желатинових капсул, в яких активний інгредієнт змішують з інертним твердим розріджувачем, наприклад, кальцієм карбонатом, кальцієм фосфатом чи каоліном, або як м'які желатинові капсули, в яких активний інгредієнт змішують з водою чи олією, такою як арахісова олія, рідкий парафін чи оливкова олія.

Водні суспензії в основному містять активний інгредієнт в форті тонко розмеленого порошку разом з одним чи більше суспензуючими агентами, такими як натрію карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропіл метилцелюлоза, натрію альгінат, полівинил-піролідон, трагакантова камедь та аравійська камедь; диспергуючі чи зволожуючі агенти, такі як лецитин чи продукти конденсації алкілен оксиду з жирними кислотами (наприклад, поліоксетилеи стеарат), чи продукти конденсації етилен оксиду з довго ланцюговими аліфатичними спиртами, наприклад гептадекаетиленоксицетанол, чи продукти конденсації етилен оксиду з частковими естерними похідними жирних кислот та гексітолу, такі як поліоксиетилеи сорбітол моноолеат, чи продукти конденсації етилен оксиду з частковими естерними похідними жирних кислот та ангідридів гексітолу, наприклад поліетилеи сорбітан моноолеат. Водні суспензії також можуть містити один чи більше консервантів (таких як етил чи пропіл п-гідроксибензоат, антиоксиданти (такі як аскорбінова кислота), барвники, смакові добавки, та/або підсолоджуючі агенти (такі як цурор, сахарин чи аспартам).

Олійні суспензії можуть готуватися шляхом суспензування активного інгредієнту в рослинній олії (такій як арахісова олія, оливкова олія, кунжутна олія чи кокосова олія) або в мінеральній олії (такими як рідкий парафін). Олійні суспензії також можуть містити загущувачі, такі як воск, твердий парафін чи цетиловий спирт. Підсолоджувачі, такі як ті, що зазначені вище, та смакові агенти можуть додаватися для забезпечення приємного смаку оральним препаратам. Ці композиції можуть захищатися додаванням антиоксиданту, такого як аскорбінова кислота.

Дисперсні порошки та гранули для приготування водної суспензії додаванням води в основному містять активний інгредієнт разом з диспергуючим чи зволожуючим агентом, суспензуючі агенти та один чи більше консервантів. Прийнятні диспергуючі чи зволожуючі агенти та суспензуючі агенти ілюструються тими, що вже згадані вище. Також можуть бути присутніми додаткові наповнювачі, такі як підсолоджувачі, смакові агенти та барвники.

Фармацевтичні композиції винаходу також можуть бути в формі емульсій олії у воді. Олійна фаза може бути рослинною олією, такою як оливкова олія чи арахісова олія, або мінеральною олією, такою як рідкий парафін чи суміш будь-яких з них. Прийнятні емульгуючі агенти можуть бути, наприклад, нативні камеді, такі як аравійська камедь та трагакантова камедь, нативні фосфатиди, такі як соєві боби, лецитин, естери чи часткові естери похідні жирних кислот та ангідриди гекситолу (наприклад, сорбітан моноолеат) та продукти конденсації згаданих часткових естерів з етилен оксидом, таким як поліоксиетиленсорбітан моноолеат. Емульсії також можуть містити підсолоджувачі, смакові агенти та консерванти.

Сиропи та еліксири можуть готуватися з підсолоджуючими агентами, такими як гліцерин, пропіл ен гліколь, сорбітол, аспартам чи сахароза, а також можуть містити заспокійливий засіб, консервант, смакову добавку та/або барвник.

Супозиторні композиції можуть готуватися шляхом змішування активного інгредієнту з прийнятним неподразнюючим наповнювачем, що є твердим за звичайної температури та буде плавитися в прямій кишці, вивільняючи медикамент. Прийнятні наповнювачі включають, наприклад, масло-какао та поліетилен гліколі. Композиції прийнятні для вагінального введення можуть бути представлені як маточними кільцями, тампонами, кремами, гелями, пастами, пінами чи спреями, що додатково до активного інгредієнту містять такі носії, які добре відомі фахівцям для призначення.

Композиції для місцевого застосування, такі як креми, мазі, гелі та водні чи олійні розчини чи суспензії, в основному можуть бути отриманими шляхом рецептування активного інгредієнту з традиційною, прийнятною зв'язуючою речовиною чи розріджувачем, використовуючі традиційні методики, добре відомі фахівцям.

Композиції для трансдермального введення можуть бути у формі таких трансдермільних шкіряних пластрів, що добре відомі для звичайної шкіри фахівцям.

Композиції прийнятні для внутрішньолегового чи назального введення мають розміри часток, наприклад, в діапазоні від 0.1 до 500 мікрон (включаючи розміри часток в діапазоні від 0.1 до 500 мікрон в прирості мікрон, таких як 0.5, 1, 30 мікрон, 35 мікрон, т.д.), які вводяться швидкою інгаляцією через назальний прхід або інгаляцією через рот для того, щоб досягти ольвеоларних мішечків. Прийнятні композиції включають водні чи олійні розчини активного інгредієнту. Композиції прийнятні для введення у вигляді аерозолів чи сухих порошоків можуть готуватися за традиційними способами та можуть бути доставленими з іншими терапевтичними агентами, такими як сполуки, що раніше застосовувались в лікуванні чи профілактиці розладів, описаних нижче.

Фармацевтична композиція для застосування може бути упакована різними способами в залежності від способу, що використовується для введення медикаменту. Наприклад, продукти для доставки можуть включати контейнер, що має фармацевтичну композицію, яка зберігається в ньому у відповідній формі. Прийнятні контейнери добре відомі фахівцям та включають матеріали, такі як пляшки (пластикові або скляні), маленькі пакети, ампули, пластикові мішечки, металічні циліндри, та подібне. Також контейнер може включати захищений від невмілого користування комплект для попередження несанкціонованого доступу до вмісту упаковки. До того ж, контейнер має маркування, що знаходиться на ньому, що описує вміст контейнеру. Також маркування може включати відповідні застереження. Також композиції можуть пакуватися в одно-дозові чи багато-дозові контейнери, наприклад, закупорені ампули та пляшечки, та можуть зберігатися в висушеному при замороженні (ліофілізованому) стані, що вимагає додатку стерильного рідкого носія, наприклад, води, для ін'єкцій приготування перед безпосереднім використанням. Приготовлені для негайного прийому ін'єкційні розчини та суспензії готують зі стерильних порошоків, гранул та таблеток, попередньо описаних видів. Переважними одиничні дозовані композиції є ті, що містять денну дозу або одиницю денної суб-дозу, як наведено вище тут, або її відповідної фракції, активного інгредієнту.

Далі винахід передбачає ветеринарні композиції, що містять, щонайменш один активний інгредієнт, як зазначено вище разом з носієм, що використовується у ветеринарії. Носії, що використовуються у ветеринарії – це матеріали корисні для мети введення композиції та можуть бути твердими, рідкими чи газоподібними матеріалами, які є іншими інертними або прийнятними у ветеринарії та є сумісними з активним інгредієнтом. Ці ветеринарні композиції можуть вводитись парентерально, орально чи будь-яким іншим описаним способом.

Кількість сполуки даного винаходу, що комбінується з одним чи більше наповнювачем для приготування однієї дозованої форми обов'язково буде змінюватися в залежності від об'єкту лікування, важкості розладу чи стану, швидкості введення, розподілення сполуки та проникності, що предписана лікарем. В одному втіленні, прийнятна кількість сполуки даного винаходу вводиться ссавцям по необхідності його. В одному втіленні введення проводять в кількості від близько 0.001 мг/кг маси тіла до близько 60 мг/кг маси тіла на день. В іншому втіленні, введення проводять в кількості від близько 0.5 мг/кг маси тіла до близько 40 мг/кг маси тіла на день. В деяких прикладах, рівні дозувань нижчі чи менші обмеження вищезазначених діапазонів можуть бути більшими ніж достатньо, тоді як в інших випадках ще більші дози можуть застосовуватися незпричиняючи будь-яких шкідливих побічних ефектів, передбачаючи, що такі збільшені дози, по-перше, ділять на декілька маленьких доз для введення протягом дня. Для подальшої інформації про шляхи введення та режими дозування, дивись information on Chapter 25.3, Volume 5, Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990, яка саме наведена тут як посилання.

Предмет виробництва

В іншому втіленні винаходу, передбачається предмет виробництва або "комплект", що містить матеріали корисні для лікування розладів, описаних вище. В одному втіленні, комплект містить контейнер, що містить сполуку даного винаходу. Відповідні контейнери включають, наприклад, пляшки, пузирьки, шприці, пакувальні блістери, т.д. Контейнер може формуватися з різних матеріалів, таких як скло чи пластик. Контейнер може містити сполуку даного винаходу чи композицію з нею, яка є ефективною для лікування станів та може мати стерильний порт доступу (наприклад, контейнер може бути пакетом внутрішньовенного розчину чи пляшечка, що має пробку, що може бути проколота підшкірною ін'єкційною голкою).

Комплект, крім того, може містити етикетку чи листок-вкладиш або прикріплену до контейнеру. Термін "листок-вкладиш" використовують, щоб навести інструкції користувачеві, вкладені в комерційні упаковки терапевтичних продуктів, що містять інформацію про показання, застосування, дозування, введення, протипоказання та/або попередження стосовно використання таких терапевтичних продуктів. В одному втіленні, етикетка чи листок-вкладиш показують, що композиція, що містить сполуку даного винаходу, може використовуватись для лікування розладів, пов'язаних, наприклад, з АКТ кіназою. Етикетка чи листок-вкладиш також може показувати, що композиція може використовуватись для лікування інших розладів.

В певних втіленнях, комплекти є прийнятними для доставки твердих оральних форм сполуки даного винаходу, такі як таблетки чи капсули. Такі комплекти переважно включають ряд дозованих одиниць. Такі комплекти можуть включати карти, що мають орієнтовні дозування в порядку їх призначеного використання. Прикладом таких комплектів є "блістерна упаковка". Блістерні упаковки добре відомі в пакувальній індустрії та широко використовують для пакування фармацевтичних одиничних дозованих форм. Якщо потрібно, може забезпечуватись пам'ятка, наприклад, у формі екземплярів, листів чи інших маркуючих чи календарних вкладишів, що назначають дні в розкладі лікування, в яких зазначено дози, що можуть вводиться.

Згідно іншого втілення, комплект може містити (а) перший контейнер зі сполукою даного винаходу, що міститься в ньому; та (b) другий контейнер з другою фармацевтичною композицією, що міститься в ньому, де друга фармацевтична композиція містить другу сполуку корисну для лікування розладів опосередкованих АКТ кіназою. Альтернативно, чи додатково, далі комплект може містити третій контейнер, що містить фармацевтично прийнятний буфер, такий як бактеріостатична вода для ін'єкцій (BWF), фосфатний буфер, розчин Рінгера (Кільцеєр) та розчин декстрази. Далі він може включати інші матеріали бажані з комерційної та споживчої точки зору, включаючи інші буфери, розріджувачі, фільтри, голки, та шприці.

Далі комплект може містити інструкції для введення сполуки даного винаходу та, якщо присутня, друга фармацевтична композиція. Наприклад, якщо комплект містить першу композицію, що містить сполуку даного винаходу та другу фармацевтичну композицію, далі комплект може містити інструкції для одночасного, послідовного чи окремого введення першої та другої фармацевтичних композицій пацієнту в необхідності з цим.

В певних інших втіленнях, в яких комплект містить композицію даного винаходу та другий терапевтичний агент, комплект може містити контейнер для розміщення окремих композицій, таких як окремі пляшки чи окремих пакет з фольги, однак, окремі композиції також можуть містити один індивідуальний контейнер. В певних втіленнях, комплект містить інструкції для введення окремих компонентів. Форма комплекта є дуже сприятливою, коли окремі компоненти переважно вводять в різних дозованих формах (наприклад, оральна та парентеральна),

вводять при різних інтервалах між дозами, або коли титрування індивідуальних компонентів комбінації є бажаним за призначенням терапевта.

Відповідно, наступний аспект даного винаходу забезпечує комплект для лікування розладів та захворювань опосередкованих Akt кіназою, да вказаний комплект містить а) першу фармацевтичну композицію, що містить сполуку даного винаходу чи її фармацевтично прийнятну сіль; та б) інструкції для використання.

В певних втіленнях, далі комплект містить (с) другу фармацевтичну композицію, де друга фармацевтична композиція містить другу сполуку прийнятну для лікування розладів чи захворювань опосередкованих Akt кіназою. В певному втіленні, що містить другу фармацевтичну композицію, далі комплект містить інструкції для одночасного, послідовного чи окремого введення зазначених першої та другої фармацевтичних композицій пацієнту в необхідності з цим. В певному втіленні, зазначені перша та друга фармацевтичні композиції містяться в окремих контейнерах. В інших втіленнях, зазначені перша та друга фармацевтичні композиції містяться в одному й тому ж контейнері.

Хоча сполуки Формули I або Ia початково вважалися як терапевтичні агенти для застосування у ссавців, вони також можуть бути корисними коли необхідним є контроль АКТ протеїнкіназ, тирозин кіназ, додаткових серин/треонін кіназ, та/або подвійних специфічних кіназ. Таким чином, вони використовуються як фармакологічні стандарти для застосування в розробці нових біологічних тестів та в пошуку нових фармакологічних агентів.

Активність сполук даного винаходу може бути оцінена на АКТ протеїнкіназах, тирозин кіназах, додаткових серин/треонін кіназах, та/або подвійних специфічних кіназах *in vitro*, *in vivo*, та на лініях клітин. *In vitro* оцінювання включає оцінку, що визначає інгібування активності кінази. Альтернативно *in vitro* оцінюють кількісну здатність інгібітору з'єднуватися з киназами та може бути визначено або радіоміченням інгубітору перед з'єднанням, або виділенням комплексу інгібітор/кіназа та визначенням кількості радіомічених зв'язків, або перебігом порівняльного експерименту, де нові інгібітори інкубуються з відомими радіолігандами. Ці та інші застосування *in vitro* та на культурах клітин оцінювання добре відомі кваліфікованим фахівцям в цій галузі.

Хоча винахід описав та продемонстрував з достатньо докладно, розуміється, що данне розкриття робиться тільки шляхом прикладів, та що число змін в комбінації та послідовності частин можуть бути відтворені кваліфікованими фахівцями без відхилення від ідеї та предмету винаходу, як зазначено нижче у формулі винаходу.

Біологічні приклади

Кількісний аналіз АКТ-1 Кінази

Активність сполук, описаних вданому винаході може бути визначена за наступним кількісним аналізом кінази, який вимірює фосфориляцію флюорисцентно-міченого пептиду повно-довжинною людською рекомбінантою активної АКТ-1 флюоресцентною поляризацією, використовуючи комерційно доступний IMAP комплект.

Матеріали для аналізу отримують від IMAP AKT Assay Bulk Kit, product #R8059, від Molecular Devices, Sunnyvale, CA. Комплект матеріали включають IMAP Reaction Buffer (5x). Розбавлений 1x IMAP Reaction Buffer, що містить 10 mM Tris-HCl, pH 7.2, 10 mM MgCl₂, 0.1 % BSA, 0.05 % NaN₃. DTT зазвичай додають до кінцевої концентрації 1 mM безпосередньо перед використанням. Також включеним є IMAP Binding Buffer (5x), та IMAP Binding Reagent. Binding Solution готують як 1:400 розбавлення IMAP Binding Reagent в 1x IMAP Binding Buffer.

Флюоресцентно-мічений АКТ Субстрат (Crosstide) має послідовність (FI)-GRPRTSSFAEG. Стоковий розчин 20 μM готують в 1x IMAP Reaction Buffer.

Плати, що використовують, включають Costar 3657 (382-well виготовлений з поліпропіл ену та мають білу, v-основу), що використовують для розбавлення сполуки та для приготування суміші сполука -ATP. Аналізованими платами є Packard ProxyPlate™-384 F.

АКТ-1, що використовують, готують з повно-довжинної, людської рекомбінанти, що активується PDK1 та MAP кіназою 2.

Для виконання аналізу, готують стокові розчини сполук концентрацією 10 mM в ДМСО. Стокові розчини та контрольна сполука серійно розбавляють 1:2 дев'ять раз в ДМСО (10 мкл сполуки + 10 мкл ДМСО), щоб отримати 50 x розбавлені серії в бажаному діапазоні дозування. Далі, 2.1-мкл аліквоти сполук в ДМСО переносять до Costar 3657 плати, що містить 50 мкл 10.4 мкМ ATP в 1x IMAP Reaction Buffer, що містить 1 mM DTT. Після приготування суміші, 2.5-мкл аліквот переносять до ProxyPlate™-384 F плати.

Аналіз починають додаванням 2.5-мкл аліквот розчину, що містить 200 нМ флюорисцентно-міченого пептидного субстрату та 4 нМ АКТ-1. Плату центрифугують протягом 1 хвилини при 1000 г та інкубують протягом 60 хвилин при температурі навколишнього середовища. Реакцію

потім піддають додаванню 15 мкл Binding Solution, знову центрифугують та інкубують протягом додаткових 30 хвилин при температурі навколишнього середовища перед зчитуванням на Victor 1420 Multilabel HTS Counter, що конфігурований для вимірювання флюорисцентної поляризації.

Сполуки за Прикладами 1-168 тестують згідно зазначеного вище методу аналізу та знайдено, що вони мають IC_{50} меншу ніж 10 мкМ.

Препаративні приклади

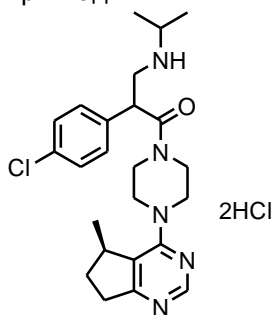
З метою ілюстрації винаходу наводяться наступні приклади. Однак, розуміється, що ці приклади не обмежують винахід та тільки мають на увазі для підтвердження способу практикування винаходу. Кваліфіковані фахівці оцінять, що описані хімічні реакції можуть бути легко адаптовані для виробництва ряду інших сполук винаходу, та альтернативні способи для виробництва сполук даного винаходу, вважається, що знаходяться в рамках даного винаходу. Наприклад, синтез сполук даного винаходу ненаведених в прикладах може бути успішно виконаний модифікацією, що є очевидною фахівцю в даній галузі, наприклад, захищаючи відповідні групи, використовуючи інші прийнятні реагенти відомі фахівцям, інші ніж ті що описані, та/або виконанням рутинних модифікацій умов реакції. Альтернативно, інші реакції зазначені тут чи відомі для фахівців будуть оцінені як прийнятні для виробництва інших сполук за даним винаходом.

В прикладах, описаних нижче, якщо не обумовлено інше всі температури наводять в градусах Цельсія. Реагенти купують у комерційних поставників, таких як Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI чи Maybridge, та використовують без попередньої очистки якщо інакше не оговорено. Тетрагідрофуран (ТГФ), дихлорметан (ДХМ), толуол, та диоксан купують у Aldrich в надійно закритих бутілках та використовують, як отримано.

Реакції наведені нижче в основному проводять під позитивним тиском азоту чи аргону чи використовуючи суху емність (якщо не обумовлено інше) в безводних розчинниках, та реакційні колби як правило мають гумові пробки для введення речовин та реагентів через шприць. Склапу посуду сушать в термошафі та/або нагріванням.

1H ЯМР спектри записували на ЯМР-спектрометрі Varian з робочою частотою 400 МГц. 1H -ЯМР спектри отримували в розчинах $CDCl_3$, CD_3OD , D_2O чи d_6 -ДМСО (значення в м.д.), використовуючи тетраметилсілан (0.00 ppm) або сигнал розчинника ($CDCl_3$: 7.25 м.д.; CD_3OD : 3.31 м.д.; D_2O : 4.79 м.д.; d_6 -ДМСО: 2.50 м.д.) як стандарт. У випадку мультиплетності сигналу, використовують наступну аббревіатуру: с (синглет), д (дублет), т (триплет), м (мультиплет), ш (широка), дд (дублет дублетів), дт (дублет триплетів). Константа спин-спінової взаємодії, при необхідності, наводиться в Герцах (Гц).

Приклад 1



2-(4-хлорфеніл)-3-(ізопропіламіно)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он дигідрохлорид

Стадія 1: До 1 л кругло донної колби додають (R)-(+)-Pulegone (76.12 г, 0.5 ммоль), безводний $NaHCO_3$ (12.5 г) та безводний етер (500 мл). Реакційну суміш охолоджують на бані з льодом під азотом. Бром (25.62 мл, 0.5 ммоль) додають по-краплям понад 30 хвилин. Суміш фільтрують та обережно додають до $NaOEt$ (21 %, 412 мл, 1.11 ммоль) на бані з льодом. Суміш струшують при кімнатній температурі протягом ночі, а потім додають 1 л 5 % HCl та 300 мл етеру. Водну фазу екстрагують етером (2 × 300 мл). Об'єднані органічні фази промивають водою, сушать та концентрують. Залишок додають в теплий розчин семікарбазиду гідрохлориду (37.5 г) та $NaOAc$ (37.5 г) у воді (300 мл), а потім додають киплячий етанол (300 мл), щоб отримати прозорий розчин. Суміш кип'ятять зі зворотнім холодильником протягом 2.5 годин, а потім струшують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш обробляють 1л води та 300 мл етеру. Водну фазу екстрагують етером (2 × 300 мл). Об'єднану органічну фазу промивають водою, сушать та концентрують. Залишок чистять шляхом перегонки під вакуумом (при температурі 73-76 °C та тиску 0.8 мм рт. ст.) та отримують (2R)-етил-2-метил-5-(пропан-2-иліден)циклопентанкарбоксилату (63 г, 64 %). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 4.13 (м, 2H), 3.38 (д,

J=16 Гц, 0.5H), 2.93 (м, 0.5H), 2.50-2.17 (м, 2H), 1.98 (м, 1H), 1.76 (м, 1H), 1.23 (м, 6H), 1.05 (м, 6H).

Стадія 2: (2R)-Етил-2-метил-5-(пропан-2-иліден)циклопентан карбоксилат (24 г, 0.122 моль) в етилацетаті (100 мл) охолоджують до -68°C сумішшю суха крига /ізопропанол. Озонований кисень (5-7 кубічних футів на годину O_2) барботують через розчин протягом 3.5 годин. Через реакційну суміш пропускають ток азоту при кімнатній температурі до зникнення забарвлення. Етилацетат видаляють під вакуумом та залишок розчиняють в 150 мл оцтової кислоти, яка охолоджена крижаною водою. Потім додають 45 г цинкового пилу. Розчин струшують протягом 30 хвилин після чого фільтрують. Фільтрат нейтралізують 2N розчином NaOH (1.3 л) та NaHCO_3 . Водну фазу екстрагують етером (3 × 200 мл). Органічні фази об'єднують, промивають водою, сушать та концентрують для отримання (2R)-етил-2-метил-5-оксоциклопентанкарбоксилату (20 г, 96 %). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 4.21 (м, 2H), 2.77 (д, J=11.2 Гц, 1H), 2.60 (м, 1H), 2.50-2.10 (м, 3H), 1.42 (м, 1H), 1.33 (м, 3H), 1.23 (м, 3H).

Стадія 3: До розчину суміші (2R)-етил-2-метил-5-оксоциклопентанкарбоксилату (20 г, 117.5 ммоль) та тіосечовини (9.2 г, 120.9 ммоль) в етанолі (100 мл) додають KOH (8.3 г, 147.9 ммоль) розчинений у воді (60 мл). Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 10 годин. Після охолодження, розчинник видаляють, а залишок нейтралізують концентрованою HCl (12 мл) при 0°C та потім екстрагують ДХМ (3 × 150 мл). Розчинник видаляють та залишок очищують способом сілікагелевої хроматографії, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (2:1) для отримання (R)-2-меркапто-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ол (12 г, 56 %). MS (APCI+) [M+H] $^{+}$ 183.

Стадія 4: До суспензії (R)-2-меркапто-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ол (12 г, 65.8 ммоль) в дистильованій воді (100 мл) додають нікель Ренея (15 г) та NH_4OH (20 мл). Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 годин, та фільтрат концентрували, щоб одержати (R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ол (9.89 г, 99 %). MS (APCI+) [M+H] $^{+}$ 151.

Стадія 5: Суміш (R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ол (5.8 г, 38.62 ммоль) в POCl_3 (20 мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5 хвилин. Надлишок POCl_3 видаляють під вакуумом та залишок розчиняють в ДХМ (50 мл). Потім суміш додають до насиченого розчину NaHCO_3 (200 мл). Водну фазу екстрагують ДХМ (3 × 100 мл), та об'єднані органічні фази сушать та концентрують. Залишок чистять способом сілікагелевої хроматографії, елюючи етилацетатом для одержання (R)-4-хлоро-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин (3.18 г, 49 %). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8.81 (с, 1H), 3.47 (м, 1H), 3.20 (м, 1H), 3.05 (м, 1H), 2.41 (м, 1H), 1.86 (м, 3H), 1.47 (м, 3H).

Стадія 6: До розчину (R)-4-хлоро-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідину (0.5 г, 3.0 ммоль) в NMP (10 мл) додають 1-Вос-піперазин (1.2 г, 2.17 ммоль). Суміш струшують при температурі 110°C протягом ночі. Після охолодження, суміш розбавляють етилацетатом (200 мл) та промивають водою (6 × 100 мл). Органічну фазу сушать та концентрують. Залишок чистять способом сілікагелевої хроматографії, елюючи етилацетатом для одержання (R)-трет-бутил 4-(5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилату (0.806 г, 86 %). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8.48 (с, 1H), 3.68 (м, 2H), 3.60-3.40 (м, 7H), 2.84 (м, 2H), 2.30 (м, 1H), 1.67 (м, 1H), 1.49 (м, 9H), 1.18 (д, J=6.8 Гц, 3H). MS (APCI+) [M+H] $^{+}$ 319.

Стадія 7: (R)-трет-бутил 4-(5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилат обробляють HCl (4M в диоксані, 6 мл) в ДХМ (20 мл) протягом 6 годин, щоб отримати (R)-5-метил-4-(піперазин-1-ил)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин дигідрохлорид (0.55 г, 99 %). MS (APCI+) [M+H] $^{+}$ 219.

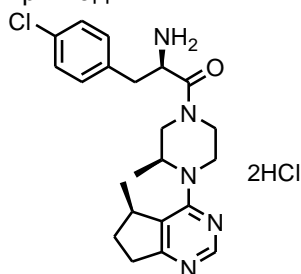
Стадія 8: Метил 2-(4-хлорфеніл)акрилат (1.00 г, 5.09 ммоль) додають у вигляді розчину в ТГФ (2.5 мл) до розчину i-PrNH $_2$ (650 мкл, 7.63 ммоль) в ТГФ (10 мл), що струшується. Реакцію можна залишити струшуватися при кімнатній температурі на ніч до повного проходження згідно РХМС аналізу. Розчинник видаляють при пониженому тиску, що призводить до одержання метил 2-(4-хлорфеніл)-3-(ізопропіламіно)пропаноату (РХМС (APCI $^{+}$) [M-Вос+H] $^{+}$ 256.1, Rt: 1.97 хв), який перерозчиняють в ДХМ (15 мл) при кімнатній температурі. Вос $_2\text{O}$ (1.29 мл, 5.59 ммоль) додають до аміну, що струшується, далі за допомогою – каталітичну кількість DMAP (1 мг). Реакцію можна залишити струшуватися на ніч до повного проходження згідно РХМС та ТШХ аналізу суміші. Розчин концентрують під вакуумом та одержують метил 3-(трет-бутоксикарбонил(ізопропіл) аміно)-2-(4-хлорфеніл)пропіонат як маслянистий залишок (РХМС (APCI $^{+}$) [M-Вос+H] $^{+}$ 256.1, Rt: 4.13 хв), який перерозчиняють в ТГФ (12.0 мл) та воді (4.0 мл). Темний розчин обробляють LiOH-H $_2\text{O}$ (1.07 г, 25.4 ммоль) та залишають струшуватися протягом 4 годин до повного проходження реакції згідно РХМС аналізу. Розчин розбавляють водою та промивають dietyловим етером (відкидають). Водну частину обробляють 1M розчином HCl до

pH від близько 2 до близько 3 та екстрагують декілька раз етилацетатом. Органічні фази об'єднують, промивають росолом, відділяють, сушать над MgSO_4 , фільтрують, та концентрують під вакуумом та одержують 3-(трет-бутоксикарбонил(ізопропіл) аміно)-2-(4-хлорфеніл)пропанову кислоту як безбарвну олію (1.04 г, 60 %). РХМС (APCI⁺) [M-Вос+H]⁺ 242.0.

Стадія 9: До розчину (R)-5-метил-4-(піперазин-1-ил)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин дигідрохлориду (30 мг, 0.1 ммоль) в ДХМ (10 мл) та триетиламіну (1 мл) додають 3-(трет-бутоксикарбонил(ізопропіл) аміно)-2-(4-хлорфеніл)пропанову кислоту (35 мг, 0.1 ммоль) та HBTU (39 мг, 0.1 ммоль). Суміш струшують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник видаляють. А залишок чистять способом сілікагелевої хроматографії, елюючи етилацетатом, та одержують трет-бутил 2-(4-хлорфеніл)-3-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-оксопропіл (ізопропіл) карбамат (25 мг, 44 %). ¹H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8.44 (с, 1H), 7.30-7.20 (м, 4H), 3.90-3.18 (м, 9H), 3.18-2.70 (м, 4H), 2.28 (м, 1H), 1.83 (м, 1H), 1.65 (м, 1H), 1.47 (с, 9H), 1.12 (м, 3H), 0.98 (м, 3H), 0.68 (м, 3H). МС (APCI⁺) [M+H]⁺ 442.

Стадія 10: Трет-бутил 2-(4-хлорфеніл)-3-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-оксопропіл (ізопропіл) карбамат обробляють HCl (4М в диоксані, 2 мл) в ДХМ (10 мл) протягом 6 годин для отримання 2-(4-хлорфеніл)-3-(ізопропіламіно)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он дигідрохлориду (24 мг, 99 %). МС (APCI⁺) [M+H]⁺ 442.

Приклад 2



(R)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он дигідрохлорид

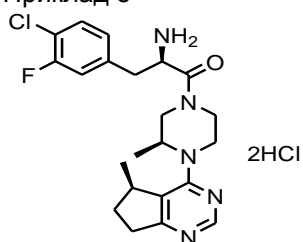
Стадія 1: До розчину (R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідину (0.5 г, 3.0 ммоль) в NMP (5 мл) додали (S)-трет-бутил 3-метилпіперазин-1-карбоксилат (0.59 г, 3 ммоль) та діізопропіл етиламін (0.52 мл). Суміш нагрівали до 100 °C протягом 6 годин. Суміш охолоджують та розбавляють етилацетатом (200 мл) потім промивають водою (6 × 100 мл). Органічну фазу сушать та концентрують. Залишок чистять способом сілікагелевої хроматографії, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (1:1) та одержують (S)-трет-бутил-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилат (0.186 г, 19 %). ¹H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8.46 (с, 1H), 4.66 (м, 1H), 4.30-3.80 (м, 3H), 3.47 (м, 1H), 3.20 (м, 1H), 3.20-2.80 (м, 4H), 2.22 (м, 1H), 1.70 (м, 1H), 1.49 (с, 9H), 1.29 (м, 3H), 1.17 (м, 3H). МС (APCI⁺) [M+H]⁺ 333.

Стадія 2: (S)-Трет-бутил 3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилат обробляють HCl (4М в диоксані, 4 мл) в ДХМ (20 мл) протягом 6 годин, щоб отримати (R)-5-метил-4-((S)-2-метилпіперазин-1-ил)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин дигідрохлорид (0.18 г, 99 %). МС (APCI⁺) [M+H]⁺ 233.

Стадія 3: До розчину (R)-5-метил-4-((S)-2-метилпіперазин-1-ил)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідину дигідрохлориду (32 мг, 0.14 ммоль) в ДХМ (5 мл) додають триетиламін (1 мл), (R)-2-(трет-бутоксикарбониламіно)-3-(4-хлорфеніл)пропіонову кислоту (41 мг, 0.14 ммоль) та HBTU (52 мг, 0.14 ммоль). Суміш струшують при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник видаляють, та залишок чистять способом сілікагелевої хроматографії, елюючи етилацетатом для одержання трет-бутил (R)-3-(4-хлорфеніл)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-1-оксопропан-2-илкарбамату (60 мг, 88 %). ¹H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8.44 (с, 1H), 7.23-7.01 (м, 4H), 5.40-5.15 (м, 1H), 4.85-4.60 (м, 1H), 4.46-4.30 (м, 1H), 4.20-4.00 (м, 1H), 3.82-3.60 (м, 1H), 3.40 (м, 1H), 3.00-2.70 (м, 2H), 2.28 (м, 1H), 1.70 (м, 1H), 1.40 (с, 9H), 1.30-0.98 (м, 6H). МС (APCI⁺) [M+H]⁺ 514.

Стадія 4: Трет-бутил (R)-3-(4-хлорфеніл)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-1-оксопропан-2-илкарбамат обробляють HCl (4М в диоксані, 2 мл) в ДХМ (5 мл) протягом 6 годин та одержують (R)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он дигідрохлорид (58 мг, 99 %). МС (APCI⁺) [M+H]⁺ 414.

Приклад 3



(R)-2-аміно-3-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он дигідрохлорид

Стадія 1: 1,1,3,3-Тетраметилгунідин (2.11 мл, 16.8 ммоль) додають до охолодженого до 0°C розчину метил 2-(трет-бутоксикарбонил)-2-(диметоксифосфорил)-ацетату (5.00 г, 16.8 ммоль) в ДХМ (70 мл). Реакційну суміш струшують при температурі 0°C протягом 30 хвилин, потім розчин 4-хлор-3-фторбензальдегіду (2.67 г, 16.8 ммоль) в ДХМ (10 мл) додають за допомогою шприця. Реакційну суміш струшують протягом 10 хвилин, після чого нагрівають до кімнатної температури, продовжуючи струшувати протягом 1 години. Потім додають H₂O, та суміш екстрагують ДХМ. Об'єднані екстракти сушать (Na₂SO₄), фільтрують, та концентрують. Тверду речовину, що утворюється, перекристалізують з ізопропанолу та одержують (Z)-метил 2-(трет-бутоксикарбонил)-3-(4-хлор-3-фторфеніл)акрилат (3.76 г, 67.8 % вихід) у вигляді білого порошку (2 порції). PXMC (APCI⁺) m/z 328 [M-H]⁺.

Стадія 2: (Z)-Метил 2-(трет-бутоксикарбонил)-3-(4-хлор-3-фторфеніл)акрилат (200 мг) та Rh-(R, R)-[Et-DuPhos(COD)]OTf (са. 4 мг) в 1:1 MeOH:EtOAc (3 мл; перед застосуванням дегазований протягом 1 години, використовуючи азот) розчиняють в кожній 8 Aggonaut Endeavor[™] реакційній судині. Реакційні суміші поміщають в Endeavor[™] при 40 psi H₂ та струшують протягом 12 годин при кімнатній температурі. Потім всі реакційні суміші об'єднують та концентрують, щоб отримати (R)-метил 2-(трет-бутоксикарбониламіно)-3-(4-хлор-3-фторфеніл)пропаноат (1.52 г, 94.4 % вихід) у вигляді світло-жовтої твердої речовини, яку далі використовують без попереднього очищення в наступній стадії.

Стадія 3: LiOH·H₂O (0.6246 г, 14.88 ммоль) додають до розчину (R)-метил 2-(трет-бутоксикарбониламіно)-3-(4-хлор-3-фторфеніл)пропаноату (1.646 г, 4.961 ммоль) в суміші 1:1 ТГФ:H₂O (26 мл). Реакційну суміш струшують при кімнатній температурі протягом 2 годин, після чого її розбавляють H₂O та промивають EtOAc. Потім водний шар підкислюють твердим KHSO₄ та екстрагують ДХМ. Об'єднані екстракти сушать (Na₂SO₄), фільтрують, концентрують, а потім розчиняють в суміші ДХМ/гексан та випарюють, щоб отримати (R)-2-(трет-бутоксикарбониламіно)-3-(4-хлор-3-фторфеніл)пропіонову кислоту (1.31 г, 83.10 % вихід) у вигляді білого порошку. PXMC (APCI⁺) m/z 316 [M-H]⁺.

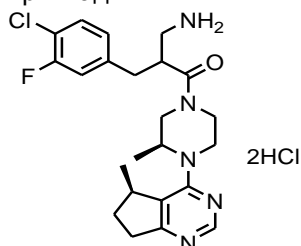
Стадія 4: До розчину (R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідину (0.5 г, 3.0 ммоль) в NMP (5 мл) додають (S)-трет-бутил 3-метилпіперазин-1-карбоксилат (0.59 г, 3 ммоль) та діізопропіл етиламін (0.52 мл). Суміш нагрівають до 100 °C протягом 6 годин. Суміш охолоджують та розбавляють етилацетатом (200 мл) та промивають водою (6 × 100 мл). Органічну фазу сушать та концентрують. Залишок чистять способом сілікагелевої хроматографії, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (1:1) та одержують (S)-трет-бутил 3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилат (0.186 г, 19 %). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) □□8.46 (с, 1H), 4.66 (м, 1H), 4.30-3.80 (м, 3H), 3.47 (м, 1H), 3.20 (м, 1H), 3.20-2.80 (м, 4H), 2.22 (м, 1H), 1.70 (м, 1H), 1.49 (с, 9H), 1.29 (м, 3H), 1.17 (м, 3H). MS (APCI⁺) [M+H]⁺ 333.

Стадія 5: (S)-трет-бутил 3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилат обробляють HCl (4M в диоксані, 4 мл) в ДХМ (20 мл) протягом 6 годин та одержують (R)-5-метил-4-((S)-2-метилпіперазин-1-ил)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин дигідрохлорид (0.18 г, 99 %). MS (APCI⁺) [M+H]⁺ 233.

Стадія 6: До розчину (R)-5-метил-4-((S)-2-метилпіперазин-1-ил)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідину дигідрохлориду (32 мг, 0.14 ммоль) в ДХМ (5 мл) додають триетиламін (1 мл), (R)-2-(трет-бутоксикарбониламіно)-3-(4-хлор-3-фторфеніл)пропіонову кислоту (44 мг, 0.14 ммоль) та HBTU (52 мг, 0.14 ммоль). Суміш струшують при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник видаляють, а залишок чистять способом сілікагелевої хроматографії, елюючи етилацетатом, щоб одержати трет-бутил (R)-3-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-1-оксопропан-2-илкарбамат (55 мг, 82 %). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) □□8.46 (с, 1H), 7.31-6.85 (м, 3H), 5.45-5.18 (м, 1H), 4.90-4.60 (м, 2H), 4.50-4.30 (м, 1H), 4.20-4.00 (м, 1H), 3.90-3.60 (м, 2H), 3.40 (м, 1H), 3.20-2.70 (м, 2H), 2.24 (м, 1H), 1.70 (м, 1H), 1.42 (с, 9H), 1.30-0.98 (м, 6H). MS (APCI⁺) [M+H]⁺ 532.

Стадія 7: Трет-бутил (R)-3-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-1-оксопропан-2-илкарбамат обробляють HCl (4М в диоксані, 2 мл) в ДХМ (5 мл) протягом 6 годин, щоб одержати (R)-2-аміно-3-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он дигідрохлорид (54 мг, 99 %). МС (APCI+) [M+H]⁺ 432.

Приклад 4



2-(амінометил)-3-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он дигідрохлорид

Стадія 1: 4-Хлор-3-фторбензальдегід (1.0 г, 6.3 ммоль) додають до розчину етил 2-цианоацетату (0.71г, 6.3 ммоль) та піперидину (0.081 мл, 0.82 ммоль) в толуолі (10 мл) при кімнатній температурі. Суміш нагрівають при температурі 100 °C протягом 7 годин. При охолодженні до кімнатної температури, суміш концентрують під вакуумом та ополоскують гексаном, щоб одержати етил 3-(4-хлор-3-фторфеніл)-2-цианоакрилат (1.4 г, 88 %). РХМС (APCI+) [M+H]⁺ 253.1.

Стадія 2: Розчин NaBH₄ (15 мг, 0.39 ммоль) в EtOH (4 мл) по краплях додають до суміші етил 3-(4-хлор-3-фторфеніл)-2-цианоакрилату (200 мг, 0.79 ммоль) в EtOH (2 мл) при кімнатній температурі. Через 5 хвилин, суміш обробляють 0.1N HCl, концентрують під вакуумом, розбавляють H₂O, екстрагують ДХМ, сушать над MrSO₄, концентрують та чистять способом флеш-хроматографії (SiO₂ з ДХМ), щоб одержати етил 3-(4-хлор-3-фторфеніл)-2-цианопропаноат (0.20 г, 58 %). РХМС (APCI+) [M+H]⁺ 254.3.

Стадія 3: ТФО (1.6 мл, 21 ммоль) в ТГФ (50 мл) повільно по краплях додають до розчину NaBH₄ (0.78г, 21 ммоль) в ТГФ (6 мл). Потім до розчину етил по краплях додають 3-(4-хлор-3-фторфеніл)-2-цианопропаноат (4.4 г, 17 ммоль) в ТГФ (2 мл) та струшують протягом ночі. Суміш обробляють 0.1N HCl, концентрують під вакуумом, розбавляють H₂O, екстрагують ДХМ (відкидають). Водний шар підлучують NaHCO₃ (s) та екстрагують ДХМ. Екстракти ДХМ сушать (Na₂SO₄), фільтрують, та концентрують під вакуумом. Сирий продукт етил 3-аміно-2-(4-хлор-3-фторбензил)пропаноат не очищують, а безпосередньо використовують на наступній стадії.

Стадія 4: Розчин Вос₂O (1.3 г, 6.1 ммоль) та етил 3-аміно-2-(4-хлор-3-фторбензил)пропаноату (1.6 г, 6.1 ммоль) в ДХМ (10 мл) струшують протягом ночі. Суміш концентрують під вакуумом та хроматографують (SiO₂) використовуючи ДХМ як елюент, щоб одержати етил 3-(трет-бутоксикарбониламіно)-2-(4-хлор-3-фторбензил)пропаноат. LiOH·H₂O (0.26 г, 6.1 ммоль) в H₂O (7 мл) додають до розчину етил 3-(трет-бутоксикарбониламіно)-2-(4-хлор-3-фторбензил)пропаноату (0.55г, 1.5 ммоль) в ТГФ/MeOH (7/7 мл) та струшують протягом ночі. Суміш концентрують під вакуумом, підкислюють 1.0N HCl до pH=1, та екстрагують ДХМ. Екстракти ДХМ сушать (Na₂SO₄), фільтрують, та концентрують під вакуумом. Сирий продукт хроматографують (SiO₂) використовуючи 10 % MeOH/ДХМ як елюент, щоб одержати 3-(трет-бутоксикарбониламіно)-2-(4-хлор-3-фторбензил)пропіонову кислоту (0.5 г). РХМС (APCI+) [M-Вос+H]⁺ 232.0; Rf: 2.09 хв.

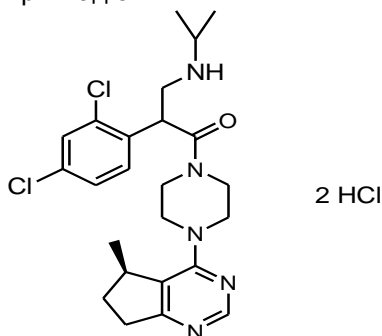
Стадія 5: До розчину (R)-5-метил-4-((S)-2-метилпіперазин-1-ил)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідину дигідрохлориду (синтезованого згідно Прикладу 3, Стадій 1 та 2; 32 мг, 0.14 ммоль) в ДХМ (5 мл) додають триетиламін (1 мл), 3-((трет-бутоксикарбониламіно)-2-(4-хлор-3-фторбензил)пропіонову кислоту (46 мг, 0.14 ммоль) та HBTU (52 мг, 0.14 ммоль). Суміш струшують при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник видаляють, а залишок чистять способом сілікагелевої хроматографії, елюючи етилацетатом та отримують трет-бутил 2-(4-хлор-3-фторбензил)-3-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-оксопропіл карбамат (50 мг, 72 %). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8.44 (м, 1H), 7.28 (м, 1H), 7.05-6.80 (м, 2H), 5.10-4.90 (м, 1H), 4.70-4.30 (м, 1H), 4.10-3.70 (м, 1H), 3.40-3.20 (м, 2H), 3.00-2.80 (м, 2H), 2.20 (м, 1H), 1.70 (м, 1H), 1.43 (с, 9H), 1.25-0.70 (м, 6H). МС (APCI+) [M+H]⁺ 546.

Стадія 6: Трет-бутил 2-(4-хлор-3-фторбензил)-3-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-оксопропіл карбамат обробляють HCl (4М в диоксані, 2 мл) в ДХМ (5 мл) протягом 6 годин, щоб отримати 2-(амінометил)-3-(4-хлор-3-

фторфеніл)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он дигідрохлорид (50 мг, 99 %). МС (APCI+) [M+H]⁺ 446.

Наступні сполуки також синтезували згідно описаних вище способів.

Приклад 5



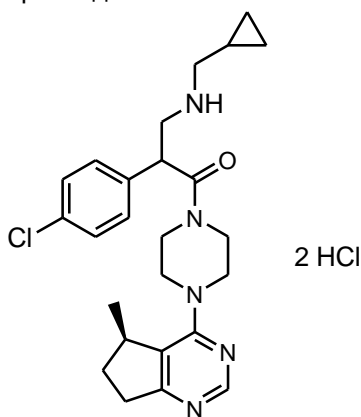
5

(R, S)-2-(2,4-дихлорфеніл)-3-(ізопропіламіно)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он дигідрохлорид

] ¹H ЯМР (CD₃OD): 8.56 (1H, app. д, J 3.1 Гц), 7.68-7.66 (1H, м), 7.43-7.41 (1H, м), 7.32-7.30 (1H, м), 4.30-3.44 (12H, м), 3.23-3.09 (3H, м), 3.00-2.93 (1H, м), 2.49-2.39 (1H, м), 1.91-1.86 (1H, м), 1.39 (6H, д, J 6.6 Гц), 1.21-1.13 (3H, м). РХМС: 476.1.

10

Приклад 6

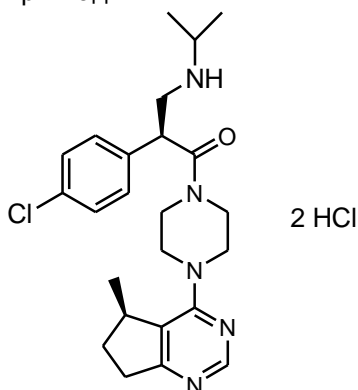


(R, S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(циклопропіл метиламіно)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он дихлорид

РХМС: 426.1

15

Приклад 7



(S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(ізопропіламіно)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он дигідрохлорид

20

Стадія 1: Метил 2-(4-хлорфеніл)ацетат (36.7 г, 199 ммоль) та параформальдегід (6.27 г, 209 ммоль) розчиняють/суспензують в ДМСО (400 мл) та обробляють NaOMe (537 мг, 9.94 ммоль). Суміш можна струшувати при кімнатній температурі протягом 2 годин до повного проходження реакції за ТШХ аналізом сирого продукту. Реакційну суміш виливають в кригою охолоджену воду (700 мл; біла емульсія) та нейтралізують додаванням 1М розчином HCl. Водну частину екстрагують етилацетатом (3 х), й органічні фракції об'єднують. Органічну частину двічі промивають водою, один раз розсолон, розділяють, сушать над MgSO₄, фільтрують, та

25

концентрують під вакуумом та отримують сирий продукт у вигляді жовтої олії. Залишок завантажують до великого фритованого фільтру з силікагелем та елюють сумішшю 9:1 гексан: етилацетат до тих пір доки відбувалось відділення вихідного матеріалу/олефіну. Потім пек елюють сумішшю 1:1 гексан: етилацетат до тих пір доки чистий бажаний повністю не елюється. Концентровані чисті фракції метил 2-(4-хлорфеніл)-3-гідроксипропаноату отримують як безбарвну олію (39.4 г, 92 %).

Стадія 2: Метил 2-(4-хлорфеніл)-3-гідроксипропаноат (39.4 г, 184 ммоль) розчиняють в ДХМ (500 мл) та обробляють TEA (64.0 мл, 459 ммоль). Розчин охолоджують до 0 °C та повільно обробляють MsCl (15.6 мл, 202 ммоль), а потім струшують протягом 30 хвилин до повного проходження реакції за ТШХ аналізом. Розчин розділяють 1N розчином HCl, та водну частину екстрагують один раз ДХМ. Об'єднані органічні фракції промивають ще раз 1N розчином HCl, розділяють, промивають розбавленим розчином NaHCO₃, та відокремлюють. Органічну частину сушать під MrSO₄, фільтрують, та концентрують під вакуумом, одержують оранжеву олію. Залишок завантажують на великий фритований фільтр з силікагелевим пеком та елюють сумішшю 9:1 гексан: етилацетат, отримуючи чистий бажаний продукт за ТШХ аналізом. Концентровані чисті фракції отриманого метил 2-(4-хлорфеніл)акрилату мають вигляд безбарвної олії (30.8 г, 85 %). Цей метил 2-(4-хлорфеніл)акрилат (500 мг, 2.54 ммоль) додають як розчин в ТГФ (1.35 мл) до розчину i-PrNH₂ (217 мкл, 2.54 ммоль) в ТГФ (5.0 мл), що струшується при температурі 0 °C. Реакційну сумішшю можна струшувати при кімнатній температурі протягом ночі до повного проходження реакції за РХМС аналізом. Вос₂O (584 мкл, 2.54 ммоль) додають до аміну, що струшується, за допомогою піпетки. Реакцію можна струшувати протягом ночі до повного проходження за РХМС та ТШХ аналізом суміші. Розчин концентрують під вакуумом, щоб отримати метил 3-(трет-бутоксикарбонил(ізопропіл)аміно)-2-(4-хлорфеніл)пропаноат у вигляді безбарвної олії (854 мг, 94 %). РХ/МС (APCI+) m/z 256.1 [M-Вос]⁺.

Стадія 3: Метил 3-(трет-бутоксикарбонил(ізопропіл)аміно)-2-(4-хлорфеніл)пропаноат (133 г, 374 ммоль) розчиняють в ТГФ (1.0 л) та обробляють KOTMS (56.0 г, 392 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш може струшуватись протягом ночі до повного проходження реакції за РХМС аналізом сирого продукту. Суміш концентрують під вакуумом та отримують вологу піну, яка може сохнути під вакуумом протягом ночі та отримують калію 3-(трет-бутоксикарбонил(ізопропіл)аміно)-2-(4-хлорфеніл)пропаноат у вигляді білої твердої речовини (148.7 г, 105 %). РХ/МС (APCI+) m/z 242.1 [M-Вос-K]⁺.

Стадія 4: Калію 3-(трет-бутоксикарбонил(ізопропіл)аміно)-2-(4-хлорфеніл)пропаноат (77.2 г, 203 ммоль) розчиняють в ТГФ (515 мл) та обробляють півалоїл хлоридом (26.3 мл, 213 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш може струшуватись протягом 3 годин для утворення змішаного ангідриду. (S)-4-Бензилоксазолідін-2-он (46.1 г, 260 ммоль) розчиняють в ТГФ (600 мл) охолоджують до -78 °C в окремій колбі. Розчин оброблюють n-BuLi (102 мл 2.50 M розчин в гексані, 254 ммоль) та можуть струшувати протягом однієї години. Отриманий ангідридний розчин додають шприцом до Li-оксазолідінону, що струшується, та суміш можуть нагрівати до кімнатної температури протягом ночі. Суміш охолоджують додаванням насиченого розчину амонію хлориду, після чого розділяється на більшу водну частину та етилацетатну. Водну частину екстрагують декілька разів та органічні фракції об'єднують. Органічну частину промивають водою, потім розсолем, відокремлюють, сушать над MrSO₄, фільтрують, та концентрують під вакуумом. Залишок чистять / розділяють (діастереомери) способом хроматографії (силікагель елюють сумішшю 4:1 гексан: етилацетат) та отримують повністю розділені діастереомери у вигляді в'язких олій: трет-бутил (R)-3-((S)-4-бензил-2-оксооксазолідін-3-ил)-2-(4-хлорфеніл)-3-оксопропіл (ізопрорил) карбамат (12.16 г, 24 % основний на 1/2 кислотного рацемату) та трет-бутил (S)-3-((S)-4-бензил-2-оксооксазолідін-3-ил)-2-(4-хлорфеніл)-3-оксопропіл (ізопрорил) карбамат (39.14 г, 77 % основний на 1/2 кислотного рацемату). РХ/МС (APCI+) m/z 401.2 [M-Вос]⁺.

Стадія 5: LiOH·H₂O (168 мг, 4.00 ммоль) додають до розчину ТГФ (30 мл) та води (15 мл), що струшується, при кімнатній температурі до розчинення. Суміш обробляють гідроген пероксидом (658 мкл 35 % по вазі розчин у воді, 8.00 ммоль) та можуть струшувати при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційну суміш охолоджують до 0 °C на крижаній бані, та додають по краплях трет-бутил (S)-3-((S)-4-бензил-2-оксооксазолідін-3-ил)-2-(4-хлорфеніл)-3-оксопропіл (ізопропіл) карбамат (1.00 г, 2.00 ммоль) через додаткову лійку у вигляді розчину в ТГФ (15 мл) понад 10 хвилин. Суміш можуть струшувати протягом ночі до кімнатної температури до повного проходження реакції за РХМС аналізом сирого продукту. Потім реакційну суміш охолоджують до 0 °C, обробляють 1M розчином Na₂SO₃ (9.00 мл) через додаткову лійку понад 10 хвилинний період. Після повного додавання, суміш можуть нагрівати

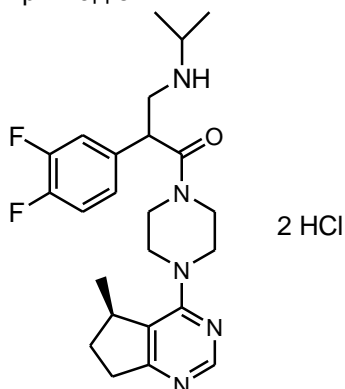
до кімнатної температури протягом 10 хвилин. Суміш концентрують, видаляючи ТГФ, потім розбавляють водою. Водну частину промивають двічі етилацетатом (відкидають). Водну частину розділяють етилацетатом, потім оброблюють по краплям під час струшування 1М розчином HCl до досягнення pH від близько 2 до 3. Водну частину екстрагують двічі етилацетатом, та органічні фракції об'єднують. Органічну частину промивають розсолон, розділяють, висушують над MgSO_4 , фільтрують, та концентрують під вакуумом. Безбарвний маслянистий продукт сушать під високим вакуумом протягом години та отримують (S)-3-(трет-бутоксикарбонил(ізопропіл) аміно)-2-(4-хлорфеніл)пропіонову кислоту у вигляді в'язкої олії/піни (685 мг, 100 %). PX/MC (APCI+) m/z 242.1 $[\text{M}-\text{Boc}]^+$.

Стадія 6: HBTU (0.469 г, 1.24 ммоль) додають до розчину (R)-5-метил-4-(піперазин-1-ил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідину дигідрохлориду (0.360 г, 1.24 ммоль), (S)-3-(трет-бутоксикарбонил(ізопропіл) аміно)-2-(4-хлорфеніл)пропіонової кислоти (0.423 г, 1.24 ммоль), та ДІЕА (0.646 мл, 3.71 ммоль) в ДХМ (8 мл). Реакційну суміш струшують при кімнатній температурі протягом 2 годин, після чого додають 2М розчин Na_2CO_3 . Реакційну суміш екстрагують ДХМ, та об'єднані екстракти сушать (Na_2SO_4), фільтрують, та концентрують. Сирий продукт випаровують на Biotare 40S (са. 175 мл 4:1 ДХМ:ЕА змитий для елюювання ДІЕА, потім до градієнту 1:4 ДХМ:ЕА) для отримання трет-бутил (S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-оксопропіл (ізопропіл) карбамату (0.679 г, 101 % вихід) у вигляді світло-жовтого сиропу. PX/MC (APCI+) m/z 542.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 7: 4М розчин HCl/диоксан (7.83 мл, 31.3 ммоль) додають до злегка мутного розчину трет-бутил (S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-оксопропіл (ізопропіл) карбамату (0.679 г, 1.25 ммоль) в диоксані (8 мл). Реакційну суміш струшують протягом ночі під азотом (16 годин). Реакційну суміш концентрують до суху та сушать під високим вакуумом. Залишок, що утворився в результаті розчиняють в мінімальній кількості MeOH, та розчин додають по краплям до етерного розчину, який струшується, що викликає утворення білого осаду. Осад, що утворився в результаті, відділяють фільтрацією через середню фриттову лійку під тиском азоту, промивають етером, сушать під тиском азоту, сушать під вакуумом та далі при 55 °C в термостаті високого тиску протягом 2 годин для одержання (S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(ізопропіламіно)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-ону дигідрохлориду (0.610 г, 94.6 % вихід) у вигляді білого порошку.

^1H ЯМР (CD_3OD): 8.55 (1H, c), 7.47-7.38 (4H, m), 4.58-4.55 (1H, m), 4.24-4.11 (1H, m), 3.99-3.54 (11H, m), 3.48-3.37 (2H, m), 3.19-3.09 (2H, m), 2.99-2.92 (1H, m), 2.47-2.38 (1H, m), 1.91-1.86 (1H, m), 1.37 (6H, d, J 3.7 Гц), 1.16 (3H, d, J 6.3 Гц). PXMC: 442.2.

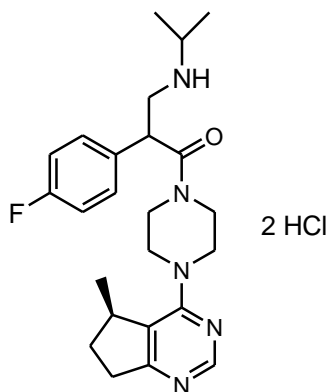
Приклад 8



(R, S)-2-(3,4-дифторфеніл)-3-(ізопропіламіно)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он дигідрохлорид

^1H ЯМР (CD_3OD): 8.56 (1H, app. d, J 2.5 Гц), 7.43-7.31 (2H, m), 7.30-7.20 (1H, m), 4.65-4.60 (1H, m), 4.22-4.08 (1H, m), 4.00-3.57 (11H, m), 3.46-3.40 (2H, m), 3.20-3.09 (2H, m), 3.00-2.93 (1H, m), 2.49-2.36 (1H, m), 1.93-1.82 (1H, m), 1.37 (6H, d, J 6.5 Гц), 1.21-1.16 (3H, m). PXMC: 444.2

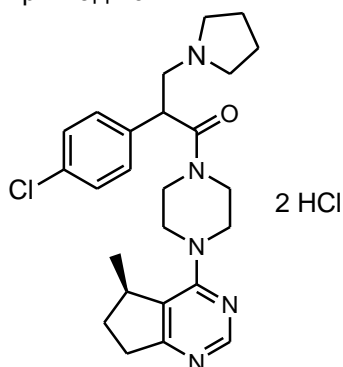
Приклад 9



(R, S)-2-(4-фторфеніл)-3-(ізопропіламіно)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он дигідрохлорид

¹H ЯМР (CD₃OD): 8.55 (1H, app. д, J 2.8 Гц), 7.43-7.40 (2H, м), 7.21-7.16 (2H, м), 4.52-4.88 (1H, м), 4.29-3.53 (12H, м), 3.48-3.38 (2H, м), 3.19-3.08 (2H, м), 3.00-2.90 (1H, м), 2.46-2.36 (1H, м), 1.93-1.83 (1H, м), 1.36 (6H, д, J 6.7 Гц), 1.20-1.14 (3H, м). РХМС: 426.2

Приклад 10



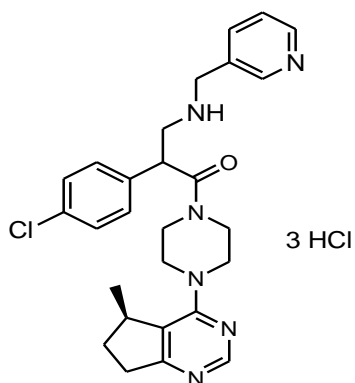
(R, S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(піролідин-1-ил)пропан-1-он дигідрохлорид

Стадія 1: Метил 2-(4-хлорфеніл)акрилат (500 мг, 2.54 ммоль) розчиняють в ТГФ (6.0 мл) та обробляють піролідиніом (233 мкл, 2.80 ммоль) при 0 °С. Через 1 годину, контролюють повне проходження реакції методом РХМС по сирому продукту (РХМС (APCI+) [M+H]⁺ 268.1; Rf: 2.13 хв). Розчин обробляють водою (2.0 мл) та LiOH·H₂O (320 мг, 7.63 ммоль), відповідно, та реакційну суміш можуть струшувати протягом ночі до повного проходження реакції за РХМС аналізом. Суміш розділяють на частини водну та етилацетатну. Водну частину промивають знову етилацетатом та відкидають органічні фракції. Водну частину обробляють надлишком 3N розчину HCl (3.82 мл) та промивають етилацетатом. Відокремлену водну частину концентрують під вакуумом та одержують сіль 2-(4-хлорфеніл)-3-(піролідин-1-ил)пропіонової кислоти-HCl-3LiCl у вигляді білої твердої речовини (1.15 г). МС (APCI+) [M+H]⁺ 254.1; Rf: 1.30 хв.

ДІПЕА (44.4 мг, 0.343 ммоль) додають до суспензії (R)-5-метил-4-(піперазин-1-ил)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідину дигідрохлориду (20 мг, 0.69 ммоль), 2-(4-хлорфеніл)-3-(піролідин-1-ил)пропіонової кислоти (59.8 мг, 0.082 ммоль), та O-(1H-бензотриазол-1-ил)-N, N, N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (31.3 мг, 0.082 ммоль) в CH₂Cl₂ (5.0 мл) при кімнатній температурі. Суміш, що утворилася в результаті, струшують протягом 5 днів, розбавляють EtOAc, промивають насиченим водним розчином NaHCO₃ та насиченим водним розчином NH₄Cl. Органічний шар сушать (MgSO₄) та концентрують. Залишок чистять на силікагелевому картриджі (5.0 г), та елюють сумішшю MeOH та CH₂Cl₂ (від 3:97 до 5:95), отримують 2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(піролідин-1-ил)пропан-1-он дигідрохлорид (6 мг, 17 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

¹H ЯМР (CD₃OD): 8.54 (1H, с), 7.47-7.40 (4H, м), 4.66-4.63 (1H, м), 4.18-3.35 (13 H, м), 3.24-3.07 (2H, м), 3.00-2.91 (1H, м), 2.47-2.37 (1H, м), 2.19-1.97 (4H, м), 1.90-1.84 (1H, м), 1.39-1.36 (1H, м), 1.20-1.15 (3H, м). РХМС: 454.1.

Приклад 11

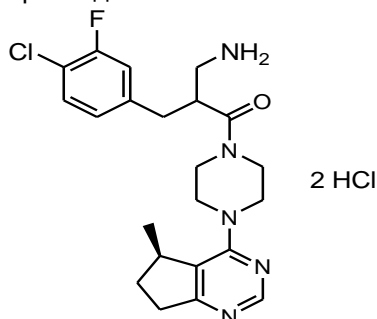


3 HCl

(R, S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(піридин-3-илметиламіно)пропан-1-он тригідрохлорид

¹H ЯМР (CD₃OD): 9.19 (1H, с), 8.96 (1H, д, J 5.4 Гц), 8.91 (1H, д, J 8.6 Гц), 8.55 (1H, д, J 3.0 Гц), 8.20-8.17 (1H, м), 7.46-7.39 (4H, м), 4.82-4.75 (1H, м), 4.61 (2H, с), 4.20-4.12 (1H, м), 4.0-3.57 (11H, м), 3.39-3.34 (2H, м), 3.17-3.08 (1H, м), 2.99-2.90 (1H, м), 2.46-2.36 (1H, м), 1.91-1.85 (1H, м), 1.38 (1H, т, J 5.9 Гц), 1.17 (3H, апп дд, J 15.7 та 5.6 Гц). РХМС: 491.2.

Приклад 12

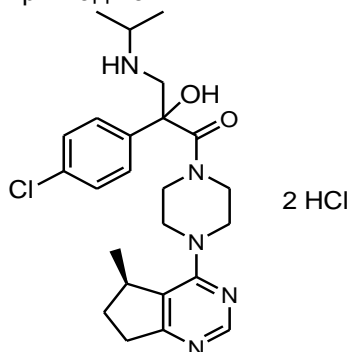


2 HCl

(R, S)-3-аміно-2-(4-хлор-3-фторбензил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он дигідрохлорид

РХМС: 432.2.

Приклад 13



2 HCl

(R, S) 2-(4-хлорфеніл)-2-гідрокси-3-(ізопропіламіно)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он дигідрохлорид

Стадія 1: МСРВА (35 г, 77 %, 156 ммоль) додають до розчину метил 2-(4-хлорфеніл)-акрилату (20 г, 102 ммоль) в CHCl₃ (200 мл). Суміш кип'яють зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють хлороформом (200 мл) та промивають 10 % розчином Na₂S₂O₃, 10 % розчином NaHCO₃ та водою. Органічну фракцію сушать та концентрують. Залишок піддають колоночній хроматографії, елюють сумішшю гексан/етил ацетат (9:1) та одержують метил 2-(4-хлорфеніл)оксіран-2-карбоксилат. Метил 2-(4-хлорфеніл)оксіран-2-карбоксилат (2 г, 9.4 ммоль) та етагол (10 мл) та ізопропіл амін (1 мл, 11.7 ммоль) додають до 50 мл бомби високого тиску. Суміш нагрівають до 90 °C протягом 12 годин в бомбі. Після охолодження, розчинник видаляють, а залишок розчиняють в ДХМ (20 мл) та ТЕА (2 мл). (Вос)₂O (4г, 23.0 ммоль) додають до суміші. Суміш струшують при кімнатній температурі протягом 48 годин. Розчинник видаляють, а залишок розчиняють в ТГФ (20 мл). LiOH (3M, 14 мл) додають до суміші. Суміш струшують при кімнатній температурі протягом 16 годин та кип'яють протягом 2 годин. Після

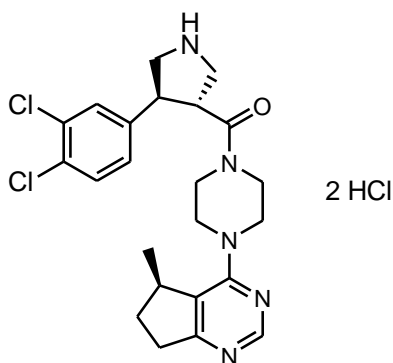
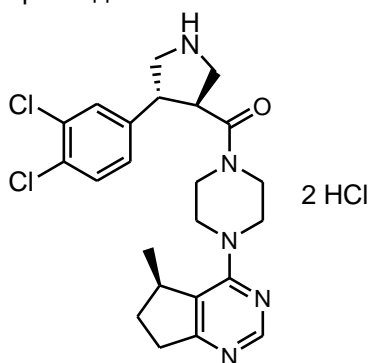
охолодження, суміш обробляють 2N розчином HCl (21 мл). Розчинник видаляють, а залишок піддають колоночній хроматографії, елюють сумішшю гексан/етилацетат (1:1) та отримують 3-(трет-бутоксикарбонил(ізопропіл) аміно)-2-(4-хлорфеніл)-2-гідроксипропанову кислоту. PXMC (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 258.1; Rf: 3.66 хв.

Стадія 2: DIPEA (35.5 мг, 0.275 ммоль) додають до суспензії (R)-5-метил-4-(піперазин-1-ил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідину дигідрохлориду (20 мг, 0.69 ммоль), 3-(трет-бутоксикарбонил(ізопропіл) аміно)-2-(4-хлорфеніл)-2-гідроксипропіонової кислоти (29.5 мг, 0.082 ммоль), та О-(1Н-бензотриазол-1-ил)-N, N, N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (31.3 мг, 0.082 ммоль) в CH₂Cl₂ (5.0 мл) при кімнатній температурі. Суміш, що утворилася в результаті, струшують протягом ночі, розбавляють EtOAc, промивають насиченим водним розчином NaHCO₃ та насиченим водним розчином NH₄Cl. Органічний шар сушать (MgSO₄) та концентрують. Залишок чистять на силікагелевому картриджі (5.0 г) та елюють сумішшю EtOAc та гексан (60:40), одержують трет-бутил 2-(4-хлорфеніл)-2-гідрокси-3-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-оксопропіл (ізопропіл) карбамат у вигляді прозорої олії (27 мг, 70 %). PXMC (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 558.1; Rf: 4.41 хв.

Стадія 3: Розчин трет-бутил 2-(4-хлорфеніл)-2-гідрокси-3-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-оксопропіл (ізопропіл) карбамату (26 мг, 0.0466 ммоль) в ДХМ (2.5 мл) додають до 4.0M розчину HCl в диоксані (0.8 мл). Суміш струшують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляють під вакуумом та одержують трет-бутил 2-(4-хлорфеніл)-2-гідрокси-3-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-оксопропіл (ізопропіл) карбамат у вигляді солі ди-HCl (28 мг).

¹H ЯМР (CD₃OD): 8.53 (1H, app d, J 2.7 Гц), 7.56-7.49 (4H, м), 4.24-4.18 (1H, м), 4.01-3.38 (13 H, м), 3.16-3.07 (1H, м), 2.98-2.92 (1H, м), 2.46-2.36 (1H, м), 1.90-1.84 (1H, м), 1.34 (6H, app d, J 4.7 Гц), 1.16 (3H, dd, J 6.6 та 19.5 Гц). PXMC: 458.1.

Приклад 14



((3S, 4R)-4-(3,4-дихлорфеніл)піролідін-3-ил)(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)метанон дигідрохлорид та ((3R, 4S)-4-(3,4-дихлорфеніл)піролідін-3-ил)(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)метанон дигідрохлорид

Стадія 1: ТФО кислота (0.2 мл, 2.63 ммоль) додають до розчину (Е)-метил 3-(3,4-дихлорфеніл)акрилату (2.6 г, 11.7 ммоль) в ДХМ (40 мл). Суміш охолоджують до 0 °С. Потім бензилметокситриметилсилан метиламін (6.0 мл, 23.5 ммоль) додають по краплям під час підтримання температури в межах -5 °С - +5 °С. Після завершення додавання, суміш струшують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляють, а залишок розчиняють в етері та обробляють 1N розчином HCl. Суміш струшують, щоб перемішати, та утворюється три шари розчину. Нижні два шари збирають та підлужують 2N розчином NaOH до рН близько 14. Потім їх екстрагують CHCl₃ (3 × 100 мл). Органічну частину сушать фільтрують та концентрують. Залишок піддають колоночній хроматографії, елюють сумішшю гексан/етилацетат (4:1) та одержують (3S, 4R)-метил 1-бензил-4-(3,4-дихлорфеніл)піролідін-3-карбоксилат (4.2 г, 99 %). (PXMC (APCI+) [M+H]⁺ 364.2; Rt: 2.63 хв).

Стадія 2: 1-Хлоретил хлорформіат (1.5 мл, 13.9 ммоль) додають до розчину (3S, 4R)-метил 1-бензил-4-(3,4-дихлорфеніл)піролідін-3-карбоксилат (4.20 г, 11.5 ммоль) в ДХЕ (50 мл) при 0 °С. Суміш кип'ятять протягом 1 годин. Після охолодження, розчинник видаляють під вакуум при 65 °С протягом 1 години. MeOH (50 мл) додають до залишку та кип'ятять протягом 1 години. MeOH видаляють. Тверду речовину перерозчиняють в CHCl₃ та обробляють насиченим розчином Na₂CO₃. Водну частину відділяють та екстрагують CHCl₃ (2 × 30 мл). Органічні фракції об'єднують та сушать. Розчинник видаляють та одержують (3S, 4R)-метил 4-(3,4-дихлорфеніл)піролідін-3-карбоксилат (3.1 г, 98 %). (PXMC (APCI+) [M+H]⁺ 274.1; Rt: 2.25 хв.).

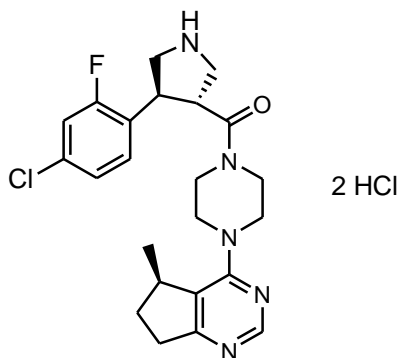
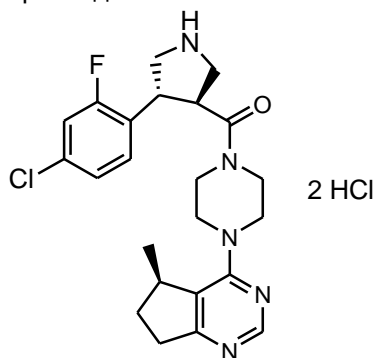
Стадія 3: Вос ангідрид (3.0 г, 13.7 ммоль) додають до розчину (3S, 4R)-метил 4-(3,4-дихлорфеніл)піролідін-3-карбоксилату (3.10 г, 11.3 ммоль) в ТГФ (100 мл) та додають ТЕА (4 мл). Суміш струшують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляють, а залишок піддають колоночній хроматографії, елюють сумішшю гексан/етилацетат (8:1) та отримують (3S, 4R)-1-трет-бутил 3-метил 4-(3,4-дихлорфеніл)піролідін-1,3-дикарбоксилат (РХМС (APCI+) [M-Вос+H]⁺ 274.1; Rt: 4.17 хв.). (3S, 4R)-1-Трет-бутил 3-метил 4-(3,4-дихлорфеніл)піролідін-1,3-дикарбоксилат перерозчиняють в MeOH (50 мл), та додають LiOH (3М, 10 мл). Суміш струшують при кімнатній температурі протягом 6 годин. До суміші додають 2N розчин HCl (15 мл). Розчинник видаляють, а залишок піддають колоночній хроматографії, елюють сумішшю ДХМ/MeOH (40:1-10:1) та одержують (3S, 4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(3,4-дихлорфеніл)піролідін-3-карбоксилу кислоту (1.95 г). РХМС (APCI+) [M-Вос+H]⁺ 260.1; Rt: 3.67 хв.

Стадія 4: ДІПЕА (35.5 мг, 0.275 ммоль) додають до суспензії (R)-5-метил-4-(піперазин-1-ил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідину дигідрохлориду (20 мг, 0.069 ммоль), 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(3,4-дихлорфеніл)піролідін-3-карбоксилу кислоту (29.7 мг, 0.082 ммоль), та О-(1Н-бензотриазол-1-ил)-N, N, N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфату (31.3 мг, 0.082 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) при кімнатній температурі. Суміш, що утворилася, струшують протягом 2 годин, розбавляють EtOAc, промивають насиченим водним розчином NaHCO₃ та насиченим водним розчином NH₄Cl. Органічний шар сушать (MgSO₄) та концентрують. Залишок чистять на силікагелевому картриджі (5.0 г), елюють сумішшю EtOAc та гексану (60:40) та одержують трет-бутил 3-(3,4-дихлорфеніл)-4-(1-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-4-карбонил)піролідін-1-карбоксилат як суміш діастереомерів (34 мг, 88 %). РХМС (APCI+) [M-Вос+H]⁺ 560.0; Rt: 3.59 хв.

Стадія 5: Розчин суміші діастереомерів трет-бутил 3-(3,4-дихлорфеніл)-4-(1-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-4-карбонил)піролідін-1-карбоксилату (34 мг, 0.061 ммоль) в ДХМ (3.1 мл) додають до 4.0М розчину HCl в диоксані (1.1 мл, 4.25 ммоль). Суміш струшують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляють під вакуумом та отримують ((3S, 4R)-4-(3,4-дихлорфеніл)піролідін-3-ил)(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)метанон дигідрохлорид та ((3R, 4S)-4-(3,4-дихлорфеніл)піролідін-3-ил)(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)метанон дигідрохлорид як суміш діастереомерів (32 мг, 99 %).

¹H ЯМР (CD₃OD): 8.58 (1H, c), 7.70-7.63 (1H, m), 7.59-7.55 (1H, m), 7.45-7.40 (1H, m), 4.25-3.40 (18H, m), 3.19-3.10 (1H, m), 3.00-2.93 (1H, m), 2.46-2.41 (1H, m), 1.93-1.87 (1H, m), 1.21-1.15 (3H, m). РХМС: 460.2.

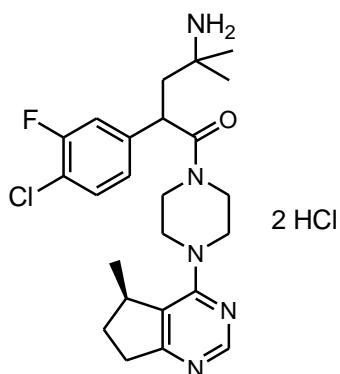
Приклад 15



((3S, 4R)-4-(4-хлор-2-фторфеніл)піролідін-3-ил)(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)метанон дигідрохлорид та ((3R, 4S)-4-(4-хлор-2-фторфеніл)піролідін-3-ил)(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)метанон дигідрохлорид

¹H ЯМР (CD₃OD): 8.56 (1H, c), 7.53-7.45 (1H, m), 7.34-7.20 (2H, m), 4.50-4.45 (1H, m), 4.20-3.57 (13H, m), 3.18-3.09 (1H, m), 3.00-2.92 (1H, m), 2.81-2.75 (1H, m), 2.50-2.36 (1H, m), 1.91-1.81 (2H, m), 1.36 (3H, c), 1.34 (3H, c), 1.24-1.15 (3H, m). РХМС: 460.1.

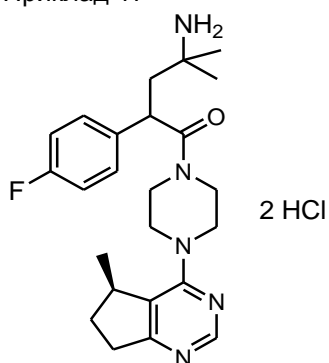
Приклад 16



(R, S)-4-аміно-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-4-метил-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пентан-1-он дигідрохлорид

¹H ЯМР (CD₃OD): 8.56 (1H, с), 7.53-7.45 (1H, м), 7.34-7.20 (2H, м), 4.50-4.45 (1H, м), 4.20-3.57 (13H, м), 3.18-3.09 (1H, м), 3.00-2.92 (1H, м), 2.81-2.75 (1H, м), 2.50-2.36 (1H, м), 1.91-1.81 (2H, м), 1.36 (3H, с), 1.34 (3H, с), 1.24-1.15 (3H, м). РХМС: 460.1.

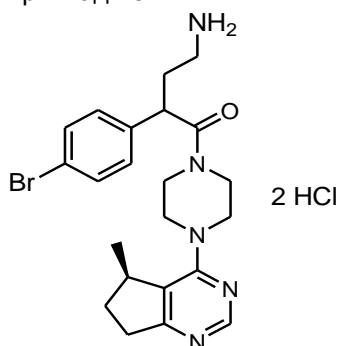
Приклад 17



(R, S)-4-аміно-2-(4-фторфеніл)-4-метил-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пентан-1-он дигідрохлорид

¹H ЯМР (CD₃OD): 8.55 (1H, с), 7.457-3.8 (2H, м), 7.17-7.05 (2H, м), 4.40-4.33 (1H, м), 4.27-3.25 (13H, м), 3.20-3.06 (1H, м), 3.00-2.92 (1H, м), 2.81-2.72 (1H, м), 2.47-2.37 (1H, м), 1.95-1.78 (2H, м), 1.42-1.29 (6H, м), 1.24-1.10 (3H, м). РХМС: 426.1.

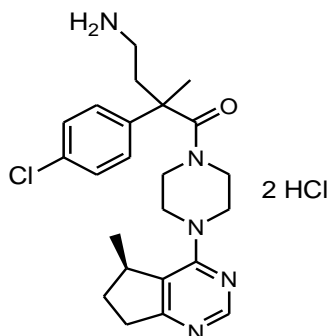
Приклад 18



(R, S)-4-аміно-2-(4-бромфеніл)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)бутан-1-он дигідрохлорид

¹H ЯМР (CD₃OD): 8.55 (1H, арр д, J 3.5 Гц), 7.55 (2H, дд, J 8.3 та 3.6 Гц), 4.27-3.43 (14H, м), 3.17-3.08 (1H, м), 3.00-2.81 (3H, м), 2.44-2.30 (2H, м), 2.03-1.97 (1H, м), 1.91-1.86 (1H, м), 1.20-1.14 (3H, м). РХМС: 460.1.

Приклад 19



(R, S)-4-аміно-2-(4-хлорфеніл)-2-метил-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)бутан-1-он дигідрохлорид

Стадія 1: Метил 2-(4-хлорфеніл)пропаноат (1.50 г, 7.55 ммоль) розчиняють в ТГФ (14 мл) та охолоджують до 0 °С. Розчин обробляють KOtBu (85 мг, 0.755 ммоль) та струшують протягом 15 хвилин. Розчин охолоджують до -78 °С, а потім обробляють акрилатом (1.22 мл, 8.31 ммоль). Суміш струшують протягом ночі піднімаючи температуру до кімнатної до повного проходження реакції за ТШХ аналізом. Потім суміш обробляють насиченим розчином NH₄Cl. ТГФ видаляють під вакуумом та одержують жовту олію. Залишок розділяється між етилацетатом та водою. Водну частину екстрагують етилацетатом, органічні фракції об'єднують. Органічну частину промивають водою, потім розсолем, відділяють, сушать над MrSO₄, фільтрують, та концентрують під вакуумом, одержують сирий продукт у вигляді жовтої олії. Сирий продукт чистять хроматографічно (силікагель, що елюють сумішшю 90:10 гексан:етилацетат, R_f=0.35) та одержують 5-трет-бутил 1-метил 2-(4-хлорфеніл)-2-метилпентандіоат у вигляді безбарвної олії (1.69 г, 69 %). Цей 5-трет-бутил 1- метил 2-(4-хлорфеніл)-2-метилпентандіоат (1.69 г, 5.17 ммоль) розчиняють в ТФО кислоті (15.9 мл; 207 ммоль) при кімнатній температурі та струшують протягом 2 годин до повного проходження реакції за РХМС (neg) аналізом. Розчин концентрують під вакуумом та одержують 4-(4-хлорфеніл)-5-метокси-4-метил-5-оксопентанову кислоту у вигляді безбарвної олії (1.42 г, 100 %).

Стадія 2: 4-(4-Хлорфеніл)-5-метокси-4-метил-5-оксопентанову кислоту (1.42 г, 5.25 ммоль) розчиняють в толуолі (17.5 мл) при 0 °С та обробляють NEt₃ (1.46 мл, 10.5 ммоль) та DPPA (1.19 мл, 5.51 ммоль), відповідно. Реакційну суміш видаляють з крижаної бані та повільно нагрівають до кімнатної температури протягом 3 годин (відсутність вихідних речовин за ТШХ). Розчин обережно концентрують (<30 °С) під вакуумом, та залишок розділяється між етилацетатом та 1 % за вагою розчином лимонної кислоти. Водну частину один раз екстрагують, та об'єднують органічні фракції. Органічну частину промивають розсолем, відділяють, сушать над MrSO₄, фільтрують, та концентрують під вакуумом. Залишок перерозчиняють в трет-БуОН (17.5 мл), обробляють SnCl₂ (262 мкл 1.0M розчином в ДХМ, 262 мкмоль), нагрівають до 80 °С протягом 5 годин (ток азоту знижують). Коли за ТШХ аналізом реакція завершилася, реакційну суміш концентрують під вакуумом та одержують олію. Олію розділяють між етилацетатом та розбавленим розчином NaHCO₃. Водну частину екстрагують декілька раз, та органічні фракції об'єднують. Органічну частину промивають 0.5M розчином HCl, потім розсолем, відділяють, сушать над MrSO₄, фільтрують, та концентрують під вакуумом та одержують коричневу олію. Залишок чистять хроматографічно (силікагель, що елюють сумішшю 4:1 гексан:етилацетат, R_f=0.25) та одержують чистий метил 4-(трет-бутоксикарбониламіно)-2-(4-хлорфеніл)-2-метилбутаноат у вигляді безбарвної олії (790 мг, 44 %).

Стадія 3: Метил 4-(трет-бутоксикарбониламіно)-2-(4-хлорфеніл)-2-метилбутаноат (720 мг, 2.11 ммоль) розчиняють в ТГФ (4.2 мл) та воді (1.8 мл). Суміш обробляють LiOH·H₂O (265 мг, 6.32 ммоль) та струшують протягом ночі до завершення реакції за ТШХ аналізом. Суміш розбавляють водою та промивають двічі диетиловим етером (відкидають). Водну частину обробляють 3M розчином HCl до pH від близько 2 до близько 3 (білий осад) та екстрагують декілька раз етилацетатом. Об'єднані органічні фракції промивають водою, потім розсолем, відділяють, сушать над MrSO₄, фільтрують, концентрують під вакуумом та одержують 4-(трет-бутоксикарбониламіно)-2-(4-хлорфеніл)-2-метилбутанову кислоту у вигляді безбарвної олії (684 мг, 99 %). РХМС (APCI+) [M+H]⁺ 326.0; R_t: 2.26 хв.

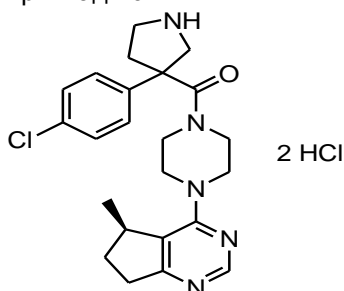
Стадія 4: ДІПЕА (35.5 мг, 0.275 ммоль) додають до суспензії (R)-5-метил-4-(піперазин-1-ил)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідину дигідрохлориду (20 мг, 0.69 ммоль), 4-(трет-бутоксикарбониламіно)-2-(4-хлорфеніл)-2-метилбутанової кислоти (27.0 мг, 0.082 ммоль), та О-(1H-бензотриазол-1-ил)-N, N, N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфату (31.3 мг, 0.082 ммоль)

в CH_2Cl_2 (5.0 мл) при кімнатній температурі. Суміш, що утворилася в результаті, струшують протягом ночі, розбавляють EtOAc, промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 та насиченим водним розчином NH_4Cl . Органічний шар сушать (MgSO_4) та концентрують. Залишок чистять на силікагелевому картриджі (5.0 г), елюють сумішшю EtOAc та гексану (60:40) та отримують трет-бутил 3-(4-хлорфеніл)-3-метил-4-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-4-оксобутилкарбомат у вигляді прозорої олії (27 мг, 74 %). РХМС (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 528.1; Rt: 3.38 хв.

Стадія 5: Розчин трет-бутил 3-(4-хлорфеніл)-3-метил-4-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-4-оксобутилкарбомат (26 мг, 0.049 ммоль) в ДХМ (2.5 мл) додають до 4.0М розчину HCl в диоксані (0.8 мл). Суміш струшують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляють під вакуумом та одержують (R, S)-4-аміно-2-(4-хлорфеніл)-2-метил-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)бутан-1-он дигідрохлорид (18.4 мг, 70 %). РХМС: (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 428.1; Rt: 2.22 хв.

РХМС: 428.1

Приклад 20



(R, S)-(3-(4-хлорфеніл)піролідин-3-ил)(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)метанон дигідрохлорид

Стадія 1: TFA (0.34 мл, 4.41 ммоль) додають до розчину N-(метоксиметил)(феніл)-N-((триметилсиліл)метил)метанамін (3.9 г, 19.8 ммоль) в ДХМ (40 мл). Суміш охолоджують до 0 °C. Бензилметокситриметилсиланіл метиламін (10.5 мл, 41 ммоль) додають по краплям при 0 °C. Суміш струшують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник вилаляють, а залишок розчиняють в етері та обробляють 1N розчином HCl . Суміш струшують, а водний шар відділяють та підлучують 2N розчином NaOH до pH 14. Потім екстрагують CHCl_3 (3 × 100 мл). Органічну фракцію сушать та концентрують. Залишок піддають колоночній хроматографії, елюють сумішшю гексан/EtOAc (10:1) та одержують метил 1-бензил-3-(4-хлорфеніл)піролідин-3-карбоксилат (РХМС (APCI+) $[\text{M}-\text{Voc}+\text{H}]^+$ 330.2; Rt: 2.46 хв).

Стадія 2: 1-Хлоретилформіат (1.0 мл, 9.27 ммоль) додають до розчину метил 1-бензил-3-(4-хлорфеніл)піролідин-3-карбоксилату (3.05 г, 9.25 ммоль) в толуолі (40 мл) при 0 °C. Суміш кип'ятять протягом 10 годин. Після охолодження, розчинник видаляють під вакуумом. Залишок обробляють MeOH (20 мл) та кип'ятять протягом 1 години. Розчинник видаляють, а залишок розчиняють в етилацетаті (200 мл) та промивають 1N NaOH (50 мл), а потім водою. Органічну фракцію сушать та концентрують. Залишок піддають колоночній хроматографії, елюють сумішшю EtOAc-ДХМ/MeOH (10:1). Метил 3-(4-хлорфеніл)піролідин-3-карбоксилат (РХМС (APCI+) $[\text{M}-\text{Voc}+\text{H}]^+$ 240.1; Rt: 2.06 хв), що утворився в результаті, розчиняють в ДХМ (20 мл) та TEA (1 мл), після чого обробляють Вос ангідридом (1 г, 4.58 ммоль). Після струшування протягом 2 годин, розчинник видаляють, а 1-трет-бутил 3-метил 3-(4-хлорфеніл)піролідин-1,3-дикарбоксилат (РХМС (APCI+) $[\text{M}-\text{Voc}+\text{H}]^+$ 240.1; Rt: 3.78 хв) розчиняють в ТГФ (50 мл). LiOH (3М, 6 мл) додають до сумішші. Суміш струшують при кімнатній температурі протягом ночі, а потім обробляють 2N розчином HCl (9 мл). Розчинник видаляють, а залишок піддають колоночній хроматографії, елюють сумішшю гексан/EtOAc(4:1)-ДХМ/MeOH (20:1) та отримують 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(4-хлорфеніл)піролідин-3-карбоксилу кислоту. РХМС (APCI+) $[\text{M}-\text{Voc}+\text{H}]^+$ 224.1; Rt: 2.90 хв.

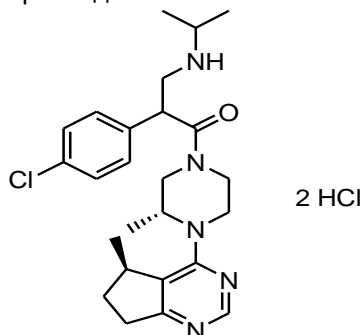
Стадія 3: ДІПЕА (35.5 мг, 0.275 ммоль) додають до суспензії (R)-5-метил-4-(піперазин-1-ил)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідину дигідрохлориду (20 мг, 0.69 ммоль), 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(4-хлорфеніл)піролідин-3-карбоксилу кислоту (26.9 мг, 0.082 ммоль), та О-(1H-бензотриазол-1-ил)-N, N, N',N'-тетраметилурунію гексафторфосфату (31.3 мг, 0.082 ммоль) в CH_2Cl_2 (5.0 мл) при кімнатній температурі. Суміш, що утворилася в результаті, струшують протягом ночі, розбавляють EtOAc, промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 та насиченим водним розчином NH_4Cl . Органічний шар сушать (MgSO_4) та концентрують. Залишок очищають на силікагелевому картриджі (5.0 г), елюють сумішшю MeOH та CH_2Cl_2 (1.5:98.5) та одержують трет-бутил 3-(4-хлорфеніл)-3-(1-((R)-5-метил-6,7-

дигідро-5Н-циклопента[д]піримідин-4-ил)піперазин-4-карбонил)піролідин-1-карбоксилат у вигляді прозорої олії (25 мг, 69 %). РХМС (APCI+) [M-Вос+H]⁺ 526.1; Rt: 3.49.

Стадія 4: Розчин трет-бутил 3-(4-хлорфеніл)-3-(1-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[д]піримідин-4-ил)піперазин-4-карбонил)піролідин-1-карбоксилату (25 мг, 0.048 ммоль) в ДХМ (2.5 мл) додають до 4.0М розчину НСІ в диоксані (0.8 мл). Суміш струшують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляють під вакуумом та отримують (3-(4-хлорфеніл)піролідин-3-ил)(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[д]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)метанон дигідрохлорид (24 мг, 100 %). РХМС (APCI+) [M+H]⁺ 426.2; Rt: 2.09.

¹Н ЯМР (CD₃OD): 8.54 (1H, с), 7.51-4.49 (2H, м), 7.41 (2H, д, J 7.2 Гц), 4.26 (1H, д, J 11.0 Гц), 4.10-3.37 (12 H), 3.16-3.08 (2H, м), 2.98-2.85 (2H, м), 2.71-2.64 (1H, м), 2.45-2.36 (1H, м), 1.87 (1H, т, J 10.4 Гц), 1.16 (3H, app дд, J 12.5 та 7.0 Гц). РХМС: 426.2

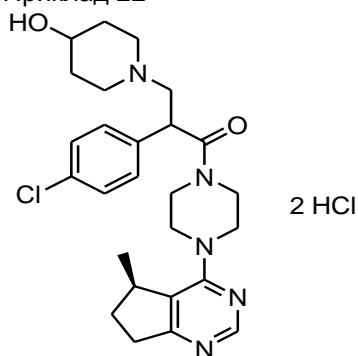
Приклад 21



(R, S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(ізопропіламіно)-1-((R)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[д]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он дигідрохлорид

РХМС: 456.2

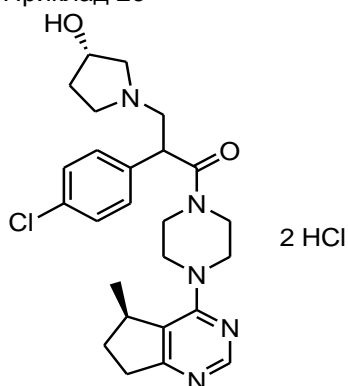
Приклад 22



(R, S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(4-гідроксипіперидин-1-ил)-1-((R)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[д]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он дигідрохлорид

РХМС: 484.2

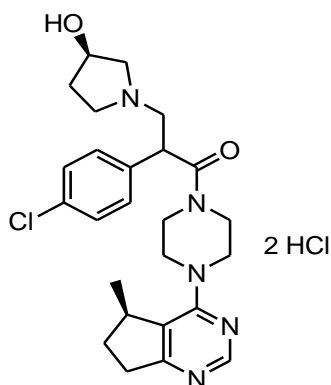
Приклад 23



(R, S)-2-(4-хлорфеніл)-3-((S)-3-гідроксипіролідин-1-ил)-1-((R)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[д]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он дигідрохлорид

РХМС: 470.2

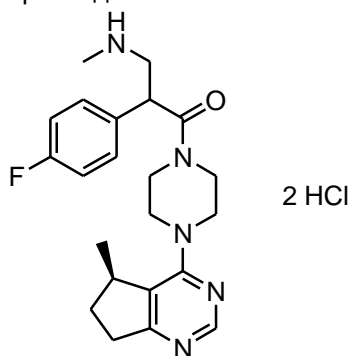
Приклад 24



(R, S)-2-(4-хлорфеніл)-3-((R)-3-гідроксипіролідин-1-ил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил) пропан-1-он дигідрохлорид

РХМС: 470.2

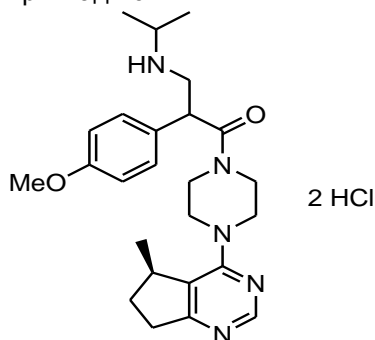
Приклад 25



(R, S)-2-(4-фторфеніл)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(метиламіно)пропан-1-он дигідрохлорид

РХМС: 398.2

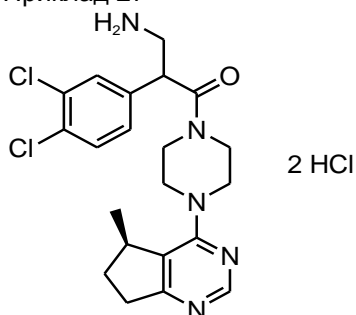
Приклад 26



(R, S)-3-(ізопропіламіно)-2-(4-метоксифеніл)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он дигідрохлорид

¹H ЯМР (D₂O): 8.30 (1H, app d, J 9.3 Гц), 7.20-7.16 (2H, м), 6.94-6.91 (2H, м), 4.28-4.23 (1H, м), 4.16-4.08 (1H, м), 3.99-3.83 (2H, м), 3.78-3.70 (4H, м), 3.60-3.30 (7H, м), 3.25-2.89 (3H, м), 2.84-2.74 (1H, м), 2.28-2.16 (1H, м), 1.72 (1H, т, J 10.8 Гц), 1.21-1.18 (6H, м), 0.99-0.91 (3H, два д, J 7.1 та 6.7 Гц). РХМС: 438.2

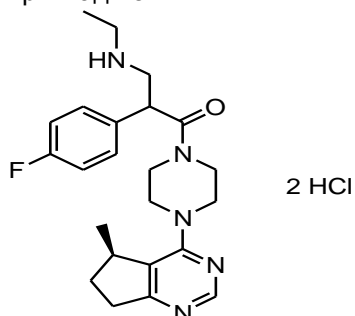
Приклад 27



(R, S)-3-аміно-2-(3,4-дихлорфеніл)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он дигідрохлорид

РХМС: 434.2

Приклад 28



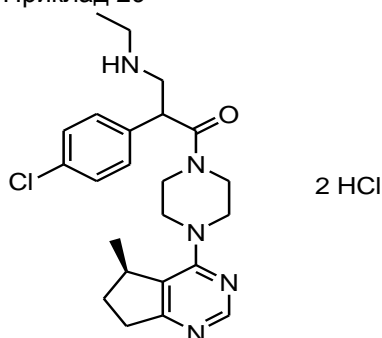
5

(R, S)-3-(етиламіно)-2-(4-фторфеніл)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он дигідрохлорид

¹H ЯМР (D₂O): 8.31 (1H, app d, J 7.9 Гц), 7.28-7.24 (2H, м), 7.11-7.06 (2H, м), 4.37-4.33 (1H, м), 4.15-4.08 (1H, м), 3.99-3.37 (9H, м), 3.31-3.22 (1H, м), 3.10-2.92 (4H, м), 2.85-2.75 (1H, м), 2.28-2.17 (1H, м), 1.76-1.70 (1H, м), 1.15 (3H, т, J 7.2 Гц), 0.99-0.93 (3H, два д, J 6.9 та 6.5 Гц). РХМС: 412.2.

10

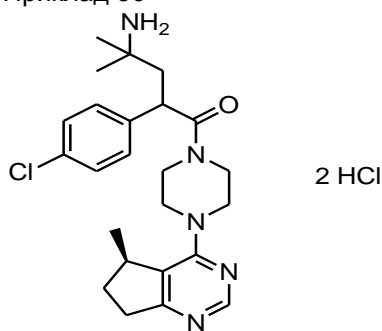
Приклад 29



(R, S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(етиламіно)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он дигідрохлорид

РХМС: 428.2.

Приклад 30



(R, S)-4-аміно-2-(4-хлорфеніл)-4-метил-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пентан-1-он дигідрохлорид

Стадія 1: 1,8-Диазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен (33.68 мл, 225.2 ммоль) додають до розчину метил 2-(4-хлорфеніл)акрилату (36.9 г, 187.7 ммоль) та 2-нітропропану (20.23 мл, 225.2 ммоль) в CH₃CN (500 мл) при 0 °C під азотом. Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та струшують протягом ночі. Розчин концентрують під вакуумом та піддають колоночній хроматографії (20 % EtOAc/гексан) одержують метил 2-(4-хлорфеніл)-4-метил-4-нітропентаноат (52.9 г, 98.66 % вихід) у вигляді безбарвної олії. Концентровану HCl (10 мл) додають по краплях понад 2 хвилини до суспензії метил 2-(4-хлорфеніл)-4-метил-4-нітропентаноату (10 г, 35.0 ммоль) та цинку (6.41 мл, 700 ммоль) в EtOH (250 мл) при 40 °C. Суміш струшують при 40 °C протягом ночі. РХМС демонструє утворення бажаного продукту та зменшення (не циклізованого) продукту. Температуру підвищують до 50 °C протягом 8 годин. Коли за РХМС суміш не змінюється, тоді реакційну суміш розбавляють EtOAc (200 мл) та фільтрують. Фільтрат

20

25

30

концентрують під вакуумом, додають до EtOAc/EtOH (500 мл, 9:1), промивають розчином бікарбонату, сушать над Na_2SO_4 та концентрують під вакуумом. Сирий продукт містить 2-3 сполуки, однак, 3-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилпіролідін-2-он, (6.7 г, 85.6 % вихід) є переважною частиною, яку використовують далі на наступній стадії. PXMC (APCI⁺) [M-Boc+H]⁺ 224.1; Rt: 2.90 хв.

Стадія 2: Літій біс(триметилсиліл)амід (36 мл, 36 ммоль) додають до розчину 3-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилпіролідін-2-он (6.7 г, 30 ммоль) в ТГФ (200 мл), що струшується, при -78 °C під азотом. Розчин струшують при -78 °C протягом 30 хвилин, після чого розчин ди-трет-бутил дикарбонату (7.6 мл, 33 ммоль) в ТГФ (30 мл) додають однією порцією. Розчин нагрівають до кімнатної температури та струшують протягом ночі. Реакційну суміш вливають до 0.5M розчину HCl та двічі екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції промивають водою, відділяють, сушать над MgSO_4 , фільтрують, концентрують під вакуумом та отримують майже чистий продукт (надлишок Boc_2O) у вигляді безбарвної олії. Колоночна хроматографія (20 % EtOAc/гексан) дає чистий трет-бутил 4-(4-хлорфеніл)-2,2-диметил-5-оксопіролідін-1-карбоксилат. PXMC (APCI⁺) [M-Boc+H]⁺ 224.1; Rt: 3.68 хв.

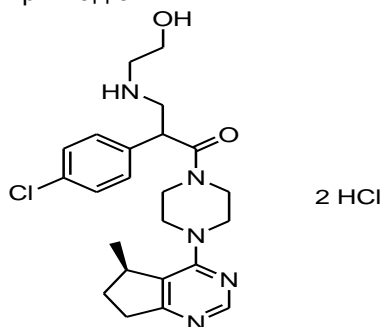
Стадія 3: Літій гідроксид гідрат (6.44 мл, 232 ммоль) додають до розчину трет-бутил 4-(4-хлорфеніл)-2,2-диметил-5-оксопіролідін-1-карбоксилату (7.5 г, 23.2 ммоль) в ТГФ/MeOH/H₂O (30 мл/30 мл/30 мл) при кімнатній температурі. Суміш струшують при кімнатній температурі протягом ночі та концентрують під вакуумом. Залишок переносять до води (200 мл), промивають EtOAc (100 мл), підкислюють концентрованою HCl та екстрагують в EtOAc (2 × 200 мл). Продукт сушать над Na_2SO_4 та концентрують під вакуумом. Залишки HCl видаляють випаровуванням з толуолу та одержують 4-(трет-бутоксикарбониламіно)-2-(4-хлорфеніл)-4-метилпентанову кислоту (5.0 г, 63.2 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. PXMC (APCI⁺) [M-Boc+H]⁺ 242.0; Rt: 2.8 хв.

Стадія 4: HBTU (0.033 г, 0.086 ммоль) додають до розчину of (R)-5-метил-4-(піперазин-1-ил)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідину дигідрохлориду (0.025 г, 0.086 ммоль), 4-(трет-бутоксикарбониламіно)-2-(4-хлорфеніл)-4-метилпентанової кислоти (0.029 г, 0.086 ммоль), та DIEA (0.045 мл, 0.26 ммоль) в ДХМ (1.2 мл). Реакційну суміш струшують протягом ночі (16 годин), після чого її розбавляють 2M розчином Na_2CO_3 та екстрагують ДХМ. Екстракти сушать (Na_2SO_4), фільтрують, та концентрують. Сирий продукт швидко випаровують на Biotage 12S (са. 100 мл 3:1 ДХМ:ЕА випарений елюють DIEA, потім 1:3 ДХМ:ЕА елюють продукт) отримують (R)-трет-бутил 4-(4-хлорфеніл)-2-метил-5-(4-(5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-5-оксопентан-2-илкарбамат (0.044 г, 95 % вихід) у вигляді залишку. PXMC (APCI⁺) [M+H]⁺ 542.2; Rt: 2.94 хв.

Стадія 5: 4M HCl/диоксан (0.609 мл, 2.43 ммоль) додають до розчину of (R)-трет-бутил 4-(4-хлорфеніл)-2-метил-5-(4-(5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-5-оксопентан-2-илкарбамат (0.044 г, 0.0812 ммоль) в диоксані (1 мл). Реакційну суміш струшують при кімнатній температурі протягом 2 днів, після чого концентрують до сухого залишку. Залишок, що утворився в результаті, розчиняють в мінімальній кількості MeOH, та продукт зтирають з додаванням етеру. Тверду речовину виділяють фільтрацією через кількісний мембранний бумажний фільтр під тиском азоту, промивають етером, та сушать під вакуумом, одержують (R)-4-аміно-2-(4-хлорфеніл)-4-метил-1-(4-(5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пентан-1-он дигідрохлорид (0.035 г, 83.7 % вихід) у вигляді білого порошку. PX/MC (APCI⁺) m/z 442 [M+H]⁺. 1:1 суміш діастереомерів.

¹H ЯМР (D_2O): 8.31 (1H, app d, J 9.1 Гц), 7.31-7.18 (4H, м), 4.12-3.36 (10H, м), 3.23-3.16 (1H, м), 3.02-2.92 (1H, м), 2.85-2.78 (1H, м), 2.52 (1H, dd, J 14.9 та 8.6 Гц), 2.27-2.20 (1H, м), 1.88-1.83 (1H, м), 1.73 (1H, т, J 10.5 Гц), 1.23 (3H, с), 1.16 (3H, с), 1.05 (1H, т, J 7.1 Гц), 0.99-0.93 (3H, два д, J 7.1 та 7.1 Гц). PXMC: 442.2.

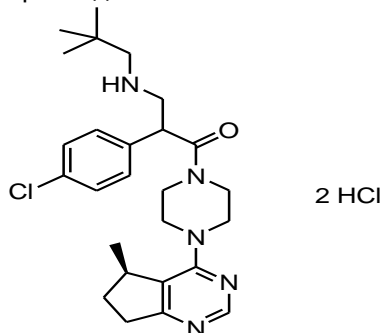
Приклад 31



(R, S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(2-гідроксиетиламіно)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он дигідрохлорид

PXMC: 444.2

Приклад 32

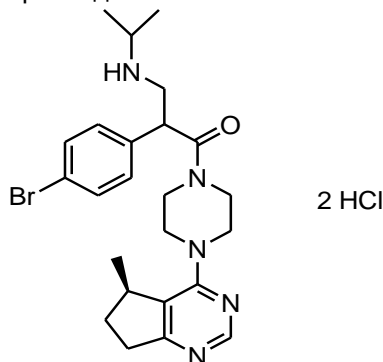


5

(R, S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(неопентиламіно)пропан-1-он дигідрохлорид

[00359] PXMC: 470.2

Приклад 33



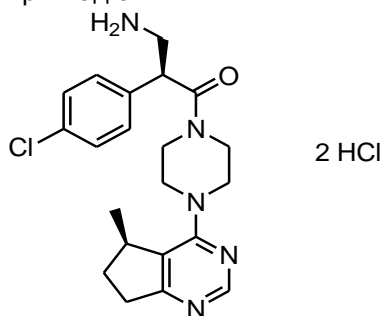
10

(R, S)-2-(4-бромфеніл)-3-(ізопропіламіно)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он дигідрохлорид

¹H ЯМР (D₂O): 8.31 (1H, app d, J 10.4 Гц), 7.52-7.49 (2H, м), 7.16-7.14 (2H, м), 4.31-4.27 (1H, м), 4.10-4.06 (1H, м), 4.00-3.07 (12H, м), 3.02-2.93 (1H, м), 2.85-2.78 (1H, м), 2.25-2.19 (1H, м), 1.73 (1H, т, J 10.1 Гц), 1.21-1.15 (6H, м), 0.99-0.93 (3H, два д, J 6.5 та 6.9 Гц). PXMC: 486.2.

15

Приклад 34



(S)-3-аміно-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он дигідрохлорид

20

Стадія 1: Трет-бутил 2,4-диметоксибензилкарбамат (3.96 г, 14.8 ммоль) розчиняють в ТГФ (74 мл) та охолоджують до -78 °С. Бутил літій (7.44 мл, 16.3 ммоль) додають по краплям до розчину понад п'яти хвилинний період та отримують світло-жовтий розчин. Розчин струшують протягом 15 хвилин до того як по краплям додають хлор(метокси)метан (1.35 мл, 17.8 ммоль) (акуратно). Реакційну суміш струшують при -78° протягом 10 хвилин та повільно нагрівають до температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш концентрують під вакуумом та одержують жовтий гель, який розподіляють між напівнасиченим розчином NH₄Cl та етером. Водну частину екстрагують один раз, органічні фракції об'єднують. Органічну частину промивають водою, потім розсолон, відділяють, сушать над Na₂SO₄, фільтрують, та концентрують під вакуумом. Дані ¹H ЯМР підтверджують отримання бажаного майже чистого

25

(>90 %) трет-бутил 2,4-диметоксибензил(метоксиметил)карбамату (4.81 г, 104 % вихід) у вигляді світло-жовтої олії, яку використовують без очищення.

Стадія 2: (R)-4-Бензил-3-(2-(4-хлорфеніл)ацетил)оксазолідин-2-он (3.00 г, 9.10 ммоль) розчиняють в ДХМ (91 мл) та охолоджують до -78 °C. 1М розчин TiCl_4 в толуолі (11.4 мл, 11.4 ммоль) додають до розчину з наступним DIEA (1.66 мл, 9.55 ммоль) та отримують реакційну суміш темно пурпурного кольору. Далі струшують протягом 15 хвилин, а потім по краплям додають трет-бутил 2,4-диметоксибензил(метоксиметил)карбамат (3.40 г, 10.9 ммоль) як розчин в ДХМ (10 мл). Реакційну суміш струшують протягом 15 хвилин при -78 °C, а потім нагрівають до -18 °C в розсольно-крижаній бані протягом однієї години. Цю реакційну суміш повільно нагрівають до 0 °C понад 2.5 годин, а потім обробляють додаванням насиченого водного розчину NH_4Cl (100 мл). Шари відділяють, та органічну частину екстрагують один раз ДХМ. Об'єднані органічні частини сушать над MgSO_4 , фільтрують, та концентрують під вакуумом, одержують жовту олію. Залишок чистять хроматографічно (силікагель, що елюють сумішшю 4:1 гексан:етилацетат) та отримують чисту речовину як безбарвну олію, трет-бутил (S)-3-((R)-4-бензил-2-оксооксазолідин-3-ил)-2-(4-хлорфеніл)-3-оксопропіл (2,4-диметоксибензил)карбамат (4.07 г, 73.5 % вихід). Трет-бутил (S)-3-((R)-4-бензил-2-оксооксазолідин-3-ил)-2-(4-хлорфеніл)-3-оксопропіл (2,4-диметоксибензил)карбамат (680 мг, 1.12 ммоль) розчиняють в ДХМ (10.6 мл) та воді (560 мкл; 19:1 ДХМ:вода) при температурі навколишнього середовища. Розчин обробляють DDQ (380 мг, 1.67 ммоль), а реакційну суміш струшують протягом одного дня та отримують повне проходження реакції за ТШХ та РХМС аналізом. Реакційну суміш розбавляють ДХМ та промивають двічі напів-насиченим розчином NaHCO_3 . Органічну частину сушать над MgSO_4 , фільтрують, та концентрують під вакуумом, одержують жовто-оранжову олію. Залишок чистять хроматографічно (силікагель, що елюють сумішшю 9:1 гексан:етилацетат) та отримують суміш альдегіду со-продукту та трет-бутил (S)-3-((R)-4-бензил-2-оксооксазолідин-3-ил)-2-(4-хлорфеніл)-3-оксопропіл карбамат (не відділено) у вигляді світло-жовтої олії (729 мг загальною масою). $\text{PX/MC (APCI+)} m/z$ 359.1 $[\text{M-BOC+H}]^+$.

Стадія 3: 35 % H_2O_2 (0.240 мл, 2.91 ммоль) додають до розчину $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.0978 г, 2.33 ммоль) в 2:1 ТГФ: H_2O (33 мл). Реакційну суміш струшують при кімнатній температурі протягом 35 хвилин, а потім охолоджують до 0 °C. Розчин, що складається з суміші трет-бутил (S)-3-((R)-4-бензил-2-оксооксазолідин-3-ил)-2-(4-хлорфеніл)-3-оксопропіл карбамату (0.535 г, 1.17 ммоль) та 2,4-диметоксибензальдегіду (0.194 г, 1.17 ммоль) в ТГФ (7 мл) додають по краплям за допомогою лійки. Реакційну суміш поміщують в крижану баню для повільного нагрівання реакційної суміші та струшують її протягом ночі. Реакційну суміш потім охолоджують до 0 °C, та 1М розчин Na_2SO_3 (7 мл) додають до суміші. Суміш струшують протягом 5 хвилин, а потім нагрівають до кімнатної температури під час струшування протягом 20 хвилин. Потім реакційну суміш переносять до розділюючої лійки та промивають етером (3 х). Водний шар підкислюють $\text{KHSO}_4(\text{s})$, та суміш екстрагують ДХМ (2 х). Об'єднані екстракти сушать (Na_2SO_4), фільтрують, та концентрують, одержують (S)-3-(трет-бутоксикарбониламіно)-2-(4-хлорфеніл)пропанову кислоту (0.329 г, 94.2 % вихід) у вигляді білого залишку. $\text{PX/MC (APCI+)} m/z$ 200 $[\text{M-BOC+H}]^+$.

Стадія 4: 4М HCl /диоксан (5.49 мл, 22.0 ммоль) додають до розчину of (S)-3-(трет-бутоксикарбониламіно)-2-(4-хлорфеніл)пропанової кислоти (0.329 г, 1.10 ммоль) в 2:1 диоксан:ДХМ (10 мл). Реакційну суміш струшують при кімнатній температурі протягом ночі (16 годин), після чого концентрують до 1/3 об'єму. Мутну суміш, що утворилася в результаті, розбавляють етером, та суміш знову концентрують до 1/3 об'єму. Суміш розбавляють знову етером (20 мл), та тверду речовину виділяють фільтруванням через середньо фритовану лійку під тиском азоту. Тверду речовину промивають етером (5 × 10 мл), сушать під тиском азоту, та сушать під вакуумом, одержують (S)-3-аміно-2-(4-хлорфеніл)пропанову кислоту гідрохлорид (0.199 г, 76.8 % вихід) у вигляді білого порошку. $\text{BEPX} >99$ площі % чистоти. $\text{PX/MC (APCI+)} m/z$ 200.

Стадія 5: Woc_2O (0.368 г, 1.69 ммоль) додають до розчину (S)-3-аміно-2-(4-хлорфеніл)пропанової кислоти гідрохлориду (0.199 г, 0.843 ммоль) та тетраметиламонію гідроксиду пентагідрату (0.382 г, 2.11 ммоль) в 10:1 $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ (7.7 мл). Реакційну суміш струшують протягом ночі при кімнатній температурі (12 годин), після чого MeCN видаляють на роторному випарнику. Суміш розбавляють водою та промивають етером (2 х). Водний шар підкислюють $\text{KHSO}_4(\text{s})$. Суміш екстрагують ДХМ, та об'єднані екстракти сушать (Na_2SO_4), фільтрують, та концентрують, отримують (S)-3-(трет-бутоксикарбониламіно)-2-(4-хлорфеніл)пропанову кислоту (0.229 г, 90.6 % вихід) у вигляді піни. $\text{BEPX} >99$ площі % чистоти. $\text{PX/MC (APCI+)} m/z$ 200 $[\text{M-BOC+H}]^+$.

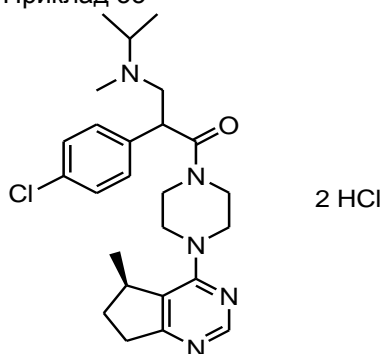
Стадія 6: HBTU (0.033 г, 0.086 ммоль) додають до розчину of (R)-5-метил-4-(піперазин-1-ил)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідину дигідрохлориду (0.025 г, 0.086 ммоль), (S)-3-(трет-

бутоксикарбониламіно)-2-(4-хлорфеніл)пропанової кислоти (0.026 г, 0.086 ммоль), та DIEA (0.045 мл, 0.26 ммоль) в ДХМ (1.2 мл). Реакційну суміш струшують при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. 2М розчин Na_2CO_3 додають, та суміш екстрагують ДХМ. Об'єднані екстракти струшують (Na_2SO_4), фільтрують, та концентрують. Сирий продукт швидко випаровують на Biotare 12S (са. 100 мл; 4:1 ДХМ:ЕА змивають, щоб елюювати DIEA, потім 1:9 ДХМ:ЕА елюють продукт) та одержують трет-бутил (S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-оксопропіл карбамат (0.043 г, 100 % вихід) як жовтий залишок. LC/MS (APCI+) m/z 500.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Rf: 2.68.

Стадія 7: 4М HCl/диоксан (0.860 мл, 3.44 ммоль) додають до розчину трет-бутил (S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-оксопропіл карбамату (0.043 г, 0.0860 ммоль) в диоксані (1.2 мл). Реакційну суміш струшують при кімнатній температурі протягом ночі (16 годин), після чого концентрують та сушать під високим тиском. Залишок, що утворився в результаті, розчиняють в мінімальній кількості MeOH, та продукт затирають при додаванні етеру. Тверду речовину, що утворилася в результаті, виділяють фільтрацією через Varian кількісну мембранний паперовий фільтр під тиском азоту, промивають етером, сушать під тиском азоту, та далі сушать під вікумом, одержують (S)-3-аміно-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропен-1-он дигідрохлорид (0.032 г, 78.7 % вихід) у вигляді білого порошку. LC/MS (APCI+) m/z 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

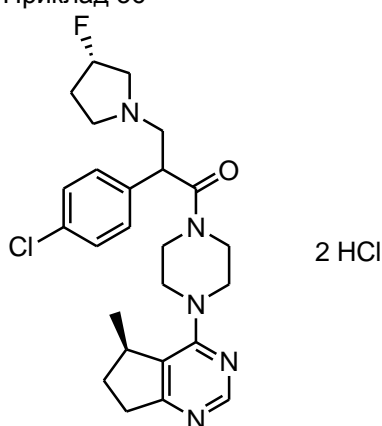
^1H ЯМР (D_2O): 8.30 (1H, с), 7.37 (2H, д, J 8.3 Гц), 7.23 (2H, д, J 8.5 Гц), 4.30 (1H, т, J 6.2 Гц), 4.12-4.05 (1H, м), 3.90-3.60 (3H, м), 3.55-3.23 (9H, м), 3.02-2.93 (1H, м), 2.86-2.79 (1H, м), 2.28-2.18 (1H, м), 1.73 (1H, т, J 10.7 Гц), 0.94 (3H, д, J 6.5 Гц). PXMC: 400.2.

Приклад 35



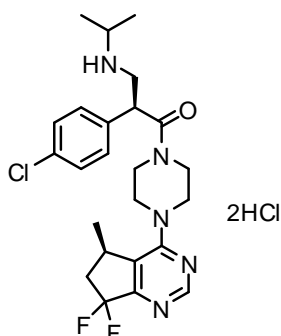
(R, S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(ізопропіл(метил)аміно)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он дигідрохлорид
PXMC: 456.2.

Приклад 36



(R, S)-2-(4-хлорфеніл)-3-((S)-3-фторпіролідін-1-ил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он дигідрохлорид
PXMC: 472.2.

Приклад 37



(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((R)-7,7-дифтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(ізопропіламіно)пропан-1-он дигідрохлорид

Стадія 1: При 0 °C до розчину (R)-трет-бутил4-(5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазине-1-карбоксилату (1.0 г, 3.14 ммоль) в 20 мл CHCl₃ під азотом додають декількома порціями твердий 77 % макс. mCPBA (1.27 г, 5.65 ммоль). Реакційну суміш струшують 10 хвилин, нагрівають до кімнатної температури, та струшують 1 години. Реакційну суміш охолоджують до 0 °C, та більше 77 % макс. mCPBA (0.4 екв.) додають порціями. Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та струшують ще 15 годин, після чого охолоджують до 0 °C. Розчин Na₂S₂O₃ (0.993 г, 6.28 ммоль) в 6 мл H₂O повільно додають додатковою лійкою, потім розчин Na₂CO₃ (0.999 г, 9.42 ммоль) в 8 мл H₂O повільно додають додатковою лійкою. Реакційну суміш струшують 30 хвилин, then екстрагують 3 × 100 мл CHCl₃. Об'єднані екстракти сушать (Na₂SO₄), фільтрують через Целіт, а потім концентрують під вакуумом та отримують (R)-трет-бутил4-(5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил-1-оксид)піперазине-1-карбоксилат у вигляді коричневої піни, яку зразу використовують без очищення.

(R)-трет-бутил4-(5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил-1-оксид)піперазине-1-карбоксилат розчиняють в оцтовому ангідриді (5.92 мл, 62.8 ммоль), та розчин нагрівають до 90 °C та струшують 2 години. Реакційну суміш потім охолоджують до кімнатної температури, надлишок оцтового ангідриду видаляють під вакуумом, а олію, що утворилася в результаті, розчиняють в ДХМ та повільно виливають в насичений крижаний розчин Na₂CO₃, що струшується. Суміш екстрагують 2 × 100 мл ДХМ, та об'єднані екстракти сушать (Na₂SO₄), фільтрують, та концентрують під вакуумом, одержують (R)-трет-бутил4-(7-ацетокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилат (1.11 г, 93.9 % вихід) у вигляді коричневої піни MC (APCI+) m/z 377 [M+H]⁺, яку використовують на наступній стадії без очищення.

Стадія 2: До розчину (R)-трет-бутил4-(7-ацетокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилату (1.16 г, 3.08 ммоль) в 12 мл ТГФ додають 3М розчин LiOH (2.57 мл, 7.70 ммоль) та 3 мл H₂O. Реакційну суміш струшують при кімнатній температурі протягом 15 годин, після чого додають H₂O, та суміш екстрагують 3 × 75 мл EtOAc. Об'єднані екстракти сушать (Na₂SO₄), фільтрують, та концентрують під вакуумом. Сирий продукт чистять на силікагелі (Biotage 40S) спочатку сумішшю від 1:1 до 1:6 ДХМ:EtOAc по співвідношенню, з наступним 20:1 ДХМ:MeOH, щоб отримати (R)-трет-бутил4-(7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазине-1-карбоксилат (0.556 г, 54.0 % вихід) як суміш діастереомерів 1:1 у вигляді коричневої піни. MC (APCI+) m/z 335 [M+H]⁺.

Стадія 3: При -78 °C до розчину оксаліл хлориду (0.203 мл, 2.33 ммоль) в 10 мл ДХМ додають по краплям за допомогою шприця розчин ДМСО (0.330 мл, 4.66 ммоль) в 3 мл ДХМ. Реакційну суміш струшують 35 хвилин, потім за допомогою шприця повільно додають розчин (R)-трет-бутил4-(7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилату (0.556 г, 1.66 ммоль) в 5 мл ДХМ. Реакційну суміш струшують ще 1 годину при -78 °C, після чого обережно додають TEA (1.09 мл, 7.81 ммоль). Потім реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури, струшують 30 хвилин, та додають H₂O. The суміш екстрагують 3 × 75 мл ДХМ, та об'єднані екстракти сушать (Na₂SO₄), фільтрують, та концентрують під вакуумом. Сирий продукт чистять на силікагелі (Biotage 40M): колонка пропускають близько 300 мл 4:1 ДХМ:EtOAc, потім відхилення 1:4 ДХМ: EtOAc одержують (R)-трет-бутил4-(5-метил-7-охо-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазине-1-карбоксилат (0.440 г, 79.6 % вихід) у вигляді коричневої піни. MC (APCI+) m/z 333 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) □ 8.73 (с, 1H), 3.93-3.82 (м, 2H), 3.74-3.48 (м, 7H), 2.96 (дд, J=19.6, 7.3 Гц, 1H), 2.34 (дд, J=19.6, 1.5 Гц, 1H), 1.50 (с, 9H), 1.32 (д, J=6.8 Гц, 3H).

Стадія 4: (Реакцію проводять в 20-мл пластиковій бутилці): До розчину (R)-трет-бутил 4-(5-метил-7-охо-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазине-1-карбоксилату (0.250 г,

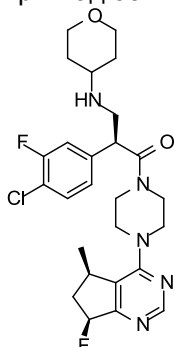
0.752 ммоль) в 5 мл ДХМ додають DAST (0.795 мл, 6.02 ммоль). Реакційну суміш закривають та струшують при кімнатній температурі протягом 45 годин, після чого виливають в крижаний насичений розчин NaHCO_3 . Суміш екстрагують 2 × 40 мл ДХМ, та об'єднані екстракти сушать (Na_2SO_4), фільтрують, та концентрують під вакуумом. Сирий продукт чистять на силікагелі (Biotage 40S), елюючи від 6:1 до 3:1 гексан:EtOAc, одержують (R)-трет-бутил-4-(7,7-дифтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазине-1-карбоксилат (0.092 г, 34.5 % вихід) у вигляді жовтої олії. МС (APCI+) m/z 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 5: До розчину (R)-трет-бутил-4-(7,7-дифтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазине-1-карбоксилату (0.092 г, 0.260 ммоль) в 2 мл диоксану додають 4М HCl/диоксан (2.27 мл, 9.09 ммоль). Реакційну суміш струшують при кімнатній температурі 16 годин, після чого концентрують до сухого залишку та сушать під вакуумом, одержують (R)-7,7-дифтор-5-метил-4-(піперазин-1-ил)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин дигідрохлорид (0.079 г, 93.0 % вихід) у вигляді світло-жовтого порошку. МС (APCI+) m/z 255 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 6: До розчину (R)-7,7-дифтор-5-метил-4-(піперазин-1-ил)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідину дигідрохлориду (0.015 г, 0.046 ммоль), (S)-3-(трет-бутоксикарбонил(ізопропіл) аміно)-2-(4-хлорфеніл)пропанової кислоти (0.016 г, 0.046 ммоль), та DIEA (0.024 мл, 0.14 ммоль) в 1.7 мл ДХМ додають HBTU (0.017 г, 0.046 ммоль). Реакційну суміш струшують 15 годин, після чого додають 2М розчин Na_2CO_3 . Суміш екстрагують ДХМ, та об'єднані екстракти сушать (Na_2SO_4), фільтрують, та концентрують під вакуумом. Сирий продукт чистять на силікагелі (Biotage 12S) спочатку пропускаючи 120 мл 5:1 ДХМ:EA, потім градієнт змінюють до 1:1 ДХМ:EA, одержують трет-бутил(S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(4-((R)-7,7-дифтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-оксопропіл (ізопропіл) карбамат (0.018 г, 68 % вихід) і вигляді білої піни. МС (APCI+) m/z 578 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 7: До розчину трет-бутил(S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(4-((R)-7,7-дифтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-оксопропіл (ізопропіл) карбамату (0.018 г, 0.0311 ммоль) в 0.8 мл диоксані додають 4М HCl/диоксан (0.545 мл, 2.18 ммоль). Реакційну суміш струшують при кімнатній температурі протягом 16 годин, після чого концентрують до сухого залишку. Тверду речовину, що утворилася в результаті, розчиняють в мінімальній кількості MeOH, та продукт затирають з додаванням етеру. Тверду речовину, що утворилася, виділяють фільтрацією через 0.2 мкм нейлоновий паперовий фільтр під тиском азоту, промивають етером, та сушать під вакуумом, одержують (S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((R)-7,7-дифтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(ізопропіламіно)пропан-1-он дигідрохлорид (0.011 г, 64.1 % вихід) у вигляді білого порошку. МС (APCI+) m/z 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (D_2O) δ 8.28 (с, 1H), 7.32 (д, J=8.4 Гц, 2H), 7.18 (д, J=8.4 Гц, 2H), 4.28 (дд, J=8.5, 5.0 Гц, 1H), 3.94-3.79 (м, 2H), 3.58-3.28 (м, 8H), 3.19 (дд, J=12.8, 4.8 Гц, 1H), 3.12-3.02 (м, 1H), 2.76-2.56 (м, 1H), 2.20-2.04 (м, 1H), 1.18 (дд, J=6.4, 4.1 Гц, 6H), 0.98 (д, J=7.0 Гц, 3H).

Приклад 38



(S)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-иламіно)пропан-1-он

Стадія 1: Етил пулегенат (130 г, 662 ммоль) в EtOAc (900 мл) охолоджують до -78°C використовуючи суху крижано-ізопропанольну баню. Цю суміш піддають озонолізу до зміни кольору реакції на пурпурний. В цій точці, генерацію озону припиняють, та реакцію видаляють з сухо-крижаної бані. Кисень пропускають через реакційну суміш доки колір реакції не зміниться на жовтий. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, та залишок, що утворився в результаті, розчиняють в крижаній оцтовій кислоті (400 мл). Розчин охолоджують до 0°C та Zn пил (65 г, 993 ммоль) додають порціями понад 30 хвилин. Потім реакційну суміш струшують протягом 2 годин, після чого реакційну суміш фільтрують через фільтрувальну подушку циліту для

видалення цинкового пилю. Оцтову кислоту нейтралізують до pH 7 водним розчином NaOH та NaHCO_3 та екстрагують етером (3 × 800 мл). Об'єднані органічні фракції сушать розсоллом, MgSO_4 та концентрують, одержують (2R)-етил 2-метил-5- оксоциклопентанкарбоксилат у вигляді коричневої рідини (107 г, 95 %).

Стадія 2: Амонію ацетат (240.03 г, 3113.9 ммоль) додають до розчину (R)-етил 2-метил-5-оксоциклопентанкарбоксилату (106.0 г, 622.78 ммоль) в MeOH (1.2 л). Реакційну суміш струшують при кімнатній температурі під азотом протягом 20 годин, після чого оцінюють повне проходження реакції за ТШХ та ВЕРХ. Реакційну суміш концентрують для видалення MeOH. Залишок, що утворився в результаті, розчиняють в ДХМ, двічі промивають H_2O , один раз розсоллом, сушать (Na_2SO_4), фільтрують, та концентрують, одержують (R)-етил 2-аміно-5-метилциклопент-1енкарбоксилат (102 г, 97 % вихід) у вигляді оранжової олії. PX/MC (APCI+) m/z 170 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 3: Розчин, що містить (R)-етил 2-аміно-5-метилциклопент-1-енкарбоксилат (161.61 г, 955.024 ммоль) та амонію форміат (90.3298 г, 1432.54 ммоль) в формаміді (303.456 мл, 7640.19 ммоль) нагрівають до температури всередині 150 °C та струшують протягом 17 годин. Реакційну суміш охолоджують та переносять до 2 л колби. Надлишок формамідину видаляють дистиляцією при високому вакуумі. Коли закінчується перегонка формамідину, залишкову олію розчиняють в ДХМ та промивають розсоллом (3 × 200 мл). Об'єднані водні порції екстрагують ДХМ (1 х). Об'єднані органічні екстракти сушать (Na_2SO_4), фільтрують, та концентрують. Коричневу олію, що утворилася в результаті, розчиняють в мінімальній кількості ДХМ, да цей розчин розчин додають використовуючи роздільну лійку до розчин етеру (са. 5 об'ємів етеру на ДХМ розчин), що струшують. Це призводить до утворення коричневого осаду. Цей коричневий осад виділяють фільтрацією через середню фритовану лійку, який промивають етером та розподіляють. Фільтрат концентрують. Затирання під етером повторюють двічі та більше раз, а потім сушать під високим вакуумом, одержують (R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ол (93.225 г, 65.00 % вихід) у вигляді коричнево-жовтої пасту твердої речовини. PX/MC (APCI-) m/z 149.2.

Стадія 4: Чистий POCl_3 (463.9 мл, 5067 ммоль) повільно додають через додаткову лійку до охолодженого до 0 °C розчину (R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-олу (152.2 г, 1013 ммоль) в ДХЕ (1.2L). Після завершення додавання, реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та потім нагрівають до кипіння під час струшування та кип'ятять протягом 70 хвилин, після чого реакцію завершують, контролюючи методом ВЕРХ. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, та надлишок POCl_3 гасять в 4 прийоми. Реакційну суміш переносять до роздільної лійки та по краплям в хімічний стакан, що містить кригу та насичений розчин NaHCO_3 , охолоджують на крижаній бані. Іноді додавання кожної порції реакційної суміші завершують, охолоджену суміш струшують протягом 30 хвилин, щоб впевнитись в повній деструкції POCl_3 перед перенесенням його до роздільної лійки. Суміш переносять до роздільної лійки та екстрагують ДХМ (2 х). Об'єднані екстракти сушать (Na_2SO_4), фільтрують, та концентрують. Сирий продукт чистять на силікагелі (1 кг силікагель суспензують в 9:1 гексан:етилацетат на 3 л фритовану лійку, силікагель розміщений під вакуумом, пересипаний піском). Сирий продукт загрузають в суміш ДХМ/гексан, та сполуку елюють, використовуючи 1 л бокові відростки під вакуумом. Побічні продукти з високий R_f елюються першими, потім (R)-4-хлор-5- метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин (104.4 г, 61.09 % вихід) у вигляді коричневої олії. Триетиламін (93.0 мл, 534 ммоль) та трет-бутилпіперазин-1-карбоксилат (34.8 г, 187 ммоль) додають до розчину (R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідину (30.0 г, 178 ммоль) в n-BuOH (250 мл). Реакційну суміш нагрівають до кипіння під азотом та струшують протягом ночі (17 годин). Реакційну суміш концентрують на роторному випарювачі. Олію, що утворилася в результаті, розчиняють в ДХМ, промивають H_2O , сушать (Na_2SO_4), фільтрують, та концентрують. Коричневу олію, що утворилася в результаті, чистять на силікагелі, елюючи спочатку сумішню 2:1 гексан:етилацетат доки чистий продукт елюється, потім градієнт змінюється від 1:1 до 1:5 ДХМ: етилацетат, одержують (R)-трет-бутил 4-(5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилат (42.0 г, 74.1 % вихід) у вигляді бежжевого порошку. PX/MC (APCI+) m/z 319.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 5: Тверду речовину 77 % макс. MCPBA (23.9 г, 107 ммоль) додають порціями до охолодженого до 0 °C розчину (R)-трет-бутил 4-(5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилату (20.0 г, 62.8 ммоль) в CHCl_3 (310 мл). Реакційну суміш струшують протягом 5 хвилин, а потім нагрівають до кімнатної температури під час струшування протягом 90 хвилин. ВЕРХ вказує подібне після 7.5 годин. Реакційну суміш охолоджують до 0 °C. NaHCO_3 (13.2 г, 157 ммоль) та m-CPBA (0.5 еквіваленту) додають до реакційної суміші, та струшують протягом ночі (14 годин). Реакційну суміш охолоджують до 0 °C,

та розчин $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (29.8 г, 188 ммоль) в H_2O (50 мл) додають по краплям, використовуючи додаткову лійку. Розчин Na_2CO_3 (24.6 г, 232 ммоль) в H_2O (70 мл) додають, використовуючи додаткову лійку (суміш гомогенізують). Реакційну суміш струшують протягом 30 хвилин, та суміш екстрагують CHCl_3 (3 × 150 мл). Об'єднані екстракти сушать (Na_2SO_4), фільтрують, та концентрують, одержують N-оксид. РХ/МС (APCI+) m/z 335.1 [M+H]⁺.

Стадія 6: As_2O (77.0 мл, 816 ммоль) додають до N-оксиду зі Стадії 5 (21.0 г, 62.8 ммоль). Реакційну суміш нагрівають під азотом на 90 °C пісчаній бані та струшують протягом 100 хвилин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, та надлишок оцтового ангідриду видаляють, використовуючи роторний випарювач. Олію, що утворилася в результаті, розчиняють в ДХМ, яку потім обережно виливають в крижаний насичений розчин Na_2CO_3 . Суміш екстрагують ДХМ, та об'єднані екстракти сушать (Na_2SO_4), фільтрують, та концентрують, одержують (5R)-трет-бутил 4-(7-ацетокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилат (23.6 г, 100 %) у вигляді коричневої піни. РХ/МС (APCI+) m/z 377.1 [M+H]⁺.

Стадія 7: $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (6.577 г, 156.7 ммоль) додають до охолодженого до 0 °C розчину (5R)-трет-бутил4-(7-ацетокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилат (23.6 г, 62.69 ммоль) в 2:1 ТГФ: H_2O (320 мл). Реакційну суміш струшують 10 хвилин та потім нагрівають до кімнатної температури. РХ/МС здійснюють через 3 та 4.5 години. Реакційну суміш охолоджують до 0 °C, та додають насичений розчин NH_4Cl . Реакційну суміш струшують протягом 5 хвилин, та більшу частину ТГФ видаляють, використовуючи роторний випарювач. Суміш екстрагують EtOAc (3 × 250 мл), та об'єднані екстракти сушать (Na_2SO_4), фільтрують, та концентрують. Сирий продукт хроматографують на Biotage 65M: 4:1 ДХМ:етилацетат, потім градієнт змінюється від 1:1 до 1:4 ДХМ:етилацетат. Іноді продукт елюючи, потім етилацетат пропускають через колонку, потім 30:1 ДХМ:MeOH елюють залишок продукту (8.83 г), змішані фракції перехроматографують на Biotage 40M, використовуючи тіж самі умови, одержують ще 2.99 г, які дають об'єднаний вихід (5R)-трет-бутил 4-(7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилату (11.82 г, 56.38 % вихід) у вигляді коричневої піни. РХ/МС (APCI+) m/z 335.1 [M+H]⁺.

Стадія 8: Розчин ДМСО (5.45 мл, 76.8 ммоль) в ДХМ (50 м) додають по краплям, використовуючи додаткову лійку до охолодженого до -78 °C розчину оксалил хлориду (3.35 мл, 38.4 ммоль) в ДХМ (150 мл). Реакційну суміш струшують протягом 35 хвилин. Розчин (5R)-трет-бутил4-(7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилату (9.17 г, 27.4 ммоль) в ДХМ (80 мл) повільно додають, використовуючи додаткову лійку. Реакційну суміш струшують протягом ще 1 години при -78 °C, після чого обережно додають NEt_3 (18.0 мл, 129 ммоль). Потім реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури, струшують 30 хвилин, а потім додають H_2O . Суміш екстрагують ДХМ (3 × 200 мл), та об'єднані екстракти сушать (Na_2SO_4), фільтрують, та концентрують під вакуумом. Сирий продукт чистять на силікагелі (Biotage 65M): колонка хроматографують 800 мл 4:1 ДХМ:EtOAc, потім градієнт змінюється до 1:1 ДХМ:етилацетат до елюючого продукту, потім 1:4 ДХМ:EtOAc елюють продукт, одержують (R)-трет-бутил4-(5-метил-7-оксо-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилат (7.5 г, 82.3 % вихід) у вигляді коричневої піни. Піну концентрують (3 x) з ДХМ/гексан, що дає дуже світло коричневу піну. ВЕРХ >95 % площі. РХ/МС (APCI+) m/z 333 [M+H]⁺.

Стадія 9: Триетиламін (4.33 мл, 31.1 ммоль) (дегазований азотом 30 хвилин перед використанням) та мурашину кислоту (1.36 мл, 36.1 ммоль) (дегазовану азотом 30 хвилин перед використанням) додають до розчину (R)-трет-бутил4-(5-метил-7-оксо-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилату (9.75 г, 29.3 ммоль) в ДХМ (210 мл; дегазований азотом 30 хвилин перед використанням). Реакційну суміш струшують протягом 5 хвилин, а потім додають Ru каталізатор (0.0933 г, 0.147 ммоль). Реакційну суміш струшують під позитивним тиском азоту протягом ночі (18 годин). Реакційну суміш концентрують до сухого залишку та сушать під високим вакуумом. ¹H ЯМР сирого продукту показує близько 85 % діастереоселективності. Сирий продукт хроматографують на Biotage 65M (загружений змивають 1:1 ДХМ:етилацетат 500 мл, потім 1:4 ДХМ:етилацетат до продукту (2 пляма), потім градієнт змінюється до чистого етилацетату, потім 25:1 ДХМ:MeOH елюють залишки продукту. Фракції об'єднують та концентрують на роторному випарювачі. Залишок концентрують знову з ДХМ/гексан, одержують суміш трет-бутил 4-((5R, 7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилату (основна частина) та трет-бутил 4-((5R, 7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилату (менша частина) (9.35 г, 95.3 % вихід) у вигляді бежевої піни. РХ/МС (APCI+) m/z 335 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CDCl_3) демонструє 88 % діастереоселективності інтегруванням карбінол метину.

Стадія 10: 4-Нітробензоїл хлорид (4.27 г, 23.0 ммоль) додають до охолодженого до 0 °C розчину трет-бутил4-((5R, 7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилату (7.0 г, 20.9 ммоль) та триетиламіну (4.38 мл, 31.4 ммоль) в ДХМ (110 мл). Реакційну суміш струшують при кімнатній температурі протягом ночі, після чого додають насичений розчин NaHCO_3 . Суміш струшують протягом 10 хвилин, а потім екстрагують ДХМ. Об'єднані екстракти сушать (Na_2SO_4), фільтрують, та концентрують. Сирий продукт хроматографують на Biotage 65M (3:1 гексан:етилацетат в загрузений сирий продукт), потім сумішшю 2:1 гексан:етилацетат елюють трет-бутил4-((5R, 7R)-5-метил-7-(4-нітробензоїлокси)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилат та декілька змішаних фракцій. Потім трет-бутил4-((5R, 7S)-5-метил-7-(4-нітробензоїлокси)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилат елюють, використовуючи суміш 1:2 гексан:етилацетат. Фракції з продуктом концентрують на роторному випарювачі, одержують трет-бутил 4-((5R, 7R)-5-метил-7-(4-нітробензоїлокси)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилат (8.55 г, 84.5 % вихід) у вигляді жовтої піни. PX/MC (APCI+) m/z 484 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CDCl_3) показує наявність одного діастереомеру. Фракції з іншими діастереомерами концентрують, використовуючи роторний випарювач, що дає трет-бутил 4-((5R, 7S)-5-метил-7-(4-нітробензоїлокси)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилат (0.356 г, 3.52 % вихід) у вигляді коричневої піни. PX/MC (APCI+) m/z 484 [M+H]⁺.

Стадія 11: $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.499 г, 11.9 ммоль) додають до охолодженого до 0 °C розчину трет-бутил4-((5R, 7R)-5-метил-7-(4-нітробензоїлокси)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилату (2.30 г, 4.76 ммоль) в 2:1 ТГФ: H_2O (40 мл). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та струшують протягом 1 години. ТГФ видаляють, використовуючи роторний випарювач, та додають насичений розчин NaHCO_3 . Суміш екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають насиченим розчином NaHCO_3 (1 x), сушать (Na_2SO_4), фільтрують, та концентрують, щоб одержати трет-бутил 4-((5R, 7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилат (1.59 г, 100.0 % вихід) у вигляді жовтої піни. PX/MC (APCI+) m/z 335 [M+H]⁺. Трет-бутил 4-((5R, 7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилат отримують, використовуючи аналогічний спосіб.

Стадія 12: Трет-бутил 4-((5R, 7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилат (1.190 г, 3.558 ммоль) розчиняють в метилен хлориді (55 мл) та охолоджують до -20 °C. Розчин обробляють DAST (1.410 мл, 10.68 ммоль) та струшують при -20 °C протягом 1 години. Реакцію стримують кригою, та потім нагрівають до температури навколишнього середовища. Суміш розбавляють насиченим розчином NH_4Cl та розділяють. Водну частину екстрагують метилен хлоридом (2 x), та об'єднані органічні фракції сушать над Na_2SO_4 та концентрують до темної олії. Цю олію хроматографують на SiO_2 (Biotage 40S, загрузають з метилен хлоридом), потім елюють 2.5 % $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$, потім 3.5 % $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$. Змішані фракції концентрують, та продукт перехроматографовують на SiO_2 (Biotage 40S, загрузають з ДХМ) та елюють 2 гексан/ EtOAc . Продукт збирають як темну олію та отримують трет-бутил 4-((5R, 7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилат (0.725 г, 61 %). PXMC (APCI+) m/z 337.0 [M+H]⁺; Rf 3.13 хв.

Стадія 13: Трет-бутил4-((5R, 7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилат (0.725 г, 2.155 ммоль) розчиняють в диоксані (5 мл) та охолоджують до 0 °C. Розчин HCl в диоксані (13.47 мл, 53.88 ммоль; 4M) додають по краплях. Реакційну суміш нагрівають до температури навколишнього середовища та струшують протягом 16 годин. Через близько 8 годин утворюється білий осад. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, знову суспензують в MeOH , та знову концентрують (3 x). Залишок розчиняють в MeOH (близько 2-3 мл) та по краплям додають до колби, що швидко струшується та містить етер (80 мл). Білу тверду речовину фільтрують під шаром азоту та сушать під азотом та отримують (5R, 7S)-7-фтор-5-метил-4-(піперазин-1-ил)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин дигідрохлорид у вигляді білої твердої речовини (555 мг, 83 %). PXMC (ESI+) m/z 237.2 [M+H]⁺; Rf: 1.70 хв.

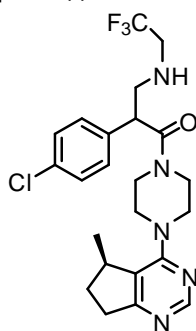
Стадія 14: HBTU (0.153 г, 0.404 ммоль) додають до розчину (5R, 7S)-7-фтор-5-метил-4-(піперазин-1-ил)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідину дигідрохлориду (0.125 г, 0.404 ммоль), (S)-3-(трет-бутоксикарбониламіно)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)пропанової кислоти (0.128 г, 0.404 ммоль), та DIEA (0.225 мл, 1.29 ммоль) в ДХМ (6 мл). Реакційну суміш струшують при кімнатній температурі протягом 1.5 годин, після чого додають 2M розчин Na_2CO_3 . Суміш екстрагують ДХМ, та об'єднані екстракти сушать (Na_2SO_4), фільтрують, та концентрують. Сирий продукт чистять на силікагелі (Biotage 40S, 200 мл 5:1 ДХМ:EA пропускають, щоб елювати DIEA, потім градієнт змінюють до 1:4 ДХМ:EA для елювання продукту) та одержують трет-бутил трет-бутил(S)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-3-(4-((5R, 7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-

циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-оксопропіл карбамат (0.210 г, 0.392 ммоль, 96.9 % вихід) у вигляді білого воскоподібного залишку. PX/MC (APCI+) m/z 536 [M+H]⁺

Стадія 15: 4M HCl/диоксан (2.46 мл, 9.85 ммоль) додають до розчину трет-бутил(S)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-3-(4-((5R, 7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-оксопропіл карбамату (0.263 г, 0.492 ммоль) в диоксані (3 мл) та ДХМ (2 мл). Реакційну суміш струшують при кімнатній температурі протягом 13 годин, а потім концентрують до сухого залишку. Залишок розчиняють в мінімальній кількості MeOH, та розчин додають по краплях етеру (40 мл), який енергійно струшують, що призводить до утворення осаду. Тверду речовину виділяють фільтрацією через середню фритовану лійку під тиском азоту, промивають етером, сушать під тиском азоту, та далі сушать під вакуумом, та одержують (S)-3-аміно-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-(4-((5R, 7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он дигідрохлорид (0.224 г, 0.442 ммоль, 89.7 % вихід) у вигляді світло жовтого порошку. PX/MC (APCI+) m/z 434 [M+H]⁺.

Стадія 16: NaBH(OAc)₃ (0.03764 г, 0.1776 ммоль) додають до злегка мутного розчину (S)-3-аміно-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-(4-((5R, 7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-ону дигідрохлориду (0.060 г, 0.1184 ммоль), дигідро-2H-піран-4(3H)-ону (0.1093 мл, 1.184 ммоль), та DIEA (0.06186 мл, 0.3551 ммоль) в ДХЕ (1 мл) та ДМФ (0.4 мл). Через 1 годину, додають ще 3 еквіваленти дигідро-2H-піран-4(3H)-ону та 2 еквіваленти NaBH(OAc)₃. Реакційну суміш струшують протягом ночі. Ще 1 еквівалент Na(OAc)3BH додають, та реакційну суміш струшують ще 3 години. Додають насичений розчин NaHCO₃, та суміш екстрагують ДХМ. Об'єднані екстракти сушать (Na₂SO₄), фільтрують, та концентрують. Сирий продукт хроматографують на силікагелі (Biotage 12M, 20:1 ДХМ:MeOH завантаженої сполуки та 150 мл змивають, щоб елювати DIEA; потім 9:1 ДХМ:MeOH елюваного продукту). Фракції з продуктом концентрують, та залишок розчиняють в суміші 1:1 ДХМ:етер (1.5 мл). Додають надлишок 2M HCl/етер, що призводить до утворення осаду. Суміш струшують протягом 5 хвилин, потім концентрують та сушать під високим вакуумом. Тверду речовину суспензують в етері та виділяють фільтрацією через 20 мкм нейлоновий дисковий фільтр під тиском азоту, промивають етером, сушать під тиском азоту, та сушать під вакуумом, та одержують (S)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-(4-((5R, 7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-иламіно)пропан-1-он дигідрохлорид (0.035 г, 0.05923 ммоль, 50.03 % вихід) у вигляді білого порошку. PX/MC (APCI+) m/z 518.

Приклад 39



2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(2,2,2-трифторетиламіно)пропан-1-он

Стадія 1: Розчин 2-(4-хлорфеніл)оцтової кислоти (20.0 г, 117 ммоль) в сухому метанолі (235 мл) обробляють 5 краплями концентрованою H₂SO₄ (cat.) при кімнатній температурі. Суміш струшують протягом ночі до завершення та концентрують під вакуумом до близько 40 мл. Концентрат розподіляється між етером та напів насиченим розчином NaHCO₃. Водну частину знову екстрагують один раз етером, та органічні фракції об'єднують. Органічну частину промивають водою, потім розсолон, сушать над MgSO₄, та концентрують під вакуумом. Продукт витримують під високим вакуумом протягом однієї години та отримують чистий метил 2-(4-хлорфеніл)ацетат у вигляді світло-жовтої олії (19.8 г, 92 %). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7.30 (д, J=8.4 Гц, 2H), 7.21 (д, J=8.4 Гц, 2H), 3.70 (с, 3H), 3.60 (2, 2H).

Стадія 2: n-BuLi (1.60M в гексані, 35.6 мл, 56.9 ммоль) додають до охолодженого до 0°C розчину диізопропіл аміну (8.35 мл, 59.6 ммоль) в ТГФ (200 мл). Суміш струшують при 0°C протягом 30 хвилин та потім охолоджують до -78°C. Розчин метил 2-(4-хлорфеніл)ацетату (10.0 г, 54.2 ммоль) в ТГФ (10 мл) додають до охолодженого до -78°C LDA розчину за допомогою шприця, який потім струшують протягом 45 хвилин. Чистий трет-бутилбромацетат (9.60 мл, 65.0

ммоль) додають за допомогою шприця, та реакційну суміш струшують протягом 15 хвилин при -78°C. Баню видаляють, та реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури. Після струшування ще 5 годин, реакційну суміш обробляють насиченим розчином NH_4Cl , а розчинник(и) видаляють під вакуумом. Суміш олій екстрагують етилацетатом, та органічні фракції об'єднують. Органічну частину сушать над MgSO_4 , фільтрують, та концентрують під вакуумом. Сирий продукт олії чистять на силікагелі (95:5 гексан:EtOAc) та отримують 4-трет-бутил 1-метил 2-(4-хлорфеніл)сукцинат у вигляді світло-жовтої олії (14.3 г, 88 %). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 7.29 (д, J=7.2 Гц, 2H), 7.22 (д, J=7.2 Гц, 2H), 4.00 (дд, J=9.6, 5.6 Гц, 1H), 3.67 (с, 3H), 3.07 (дд, J=16.4, 9.6 Гц, 1H), 2.58 (дд, J=16.8, 6.0 Гц, 1H), 1.40 (м, 3H).

Стадія 3: Розчин 4-трет-бутил 1-метил 2-(4-хлорфеніл)сукцинату (14.3 г, 47.7 ммоль) в ДХМ (75 мл) обробляють нерозбавленою ТФО кислотою (75 мл) при кімнатній температурі. Суміш струшують протягом п'яти годин до завершення реакції, після чого реакційну суміш концентрують та сушать під вакуумом протягом ночі та отримують білу тверду речовину. Тверду речовину суспензують в толуолі (160 мл), охолоджують до 0°C, та послідовно обробляють дифенілфосфорил азидом (11.2 мл, 52.1 ммоль) та триетиламіном (13.2 мл, 94.7 ммоль). Реакційну суміш (гомогенну) нагрівають до кімнатної температури та струшують протягом чотирьох годин до завершення реакції. Розчин обробляють 1 % розчином лимонної кислоти та екстрагують EtOAc (3 х). Об'єднані органічні фракції промивають розсолем, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують, та концентрують під вакуумом, та одержують світло-коричневу олію. Сирий продукт азиду розчиняють в трет-бутанолі (160 мл), обробляють чистим SnCl_4 (1.0M розчин, 2.37 мл, 2.37 ммоль), та обережно нагрівають до 90°C з пропусканням азоту. Суміш струшують при 90°C протягом 2.5 годин та охолоджують до кімнатної температури. Розчин обробляють насиченим розчином NaHCO_3 та потім концентрують. Суміш олій екстрагують EtOAc (3 х), та об'єднані органічні фракції промивають розсолем, сушать над MgSO_4 , фільтрують, та концентрують під вакуумом. Залишок чистять на силікагелі (4:1 гексан:EtOAc) та одержують метил 3-(трет-бутоксикарбониламіно)-2-(4-хлорфеніл)пропаноат у вигляді світло-жовтої олії (11.7 г, 79 %). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 7.31 (д, J=8.0 Гц, 2H), 7.20 (д, J=8.0 Гц, 2H), 4.86 (ш с, 1H), 3.88 (м, 1H), 3.69 (с, 3H), 3.58 (м, 1H), 3.49 (м, 1H), 1.42 (с, 9H).

Стадія 4: Розчин метил 3-(трет-бутоксикарбониламіно)-2-(4-хлорфеніл)пропаноату (451 мг, 1.44 ммоль) в диоксані (6.0 мл) обробляють 4M HCl в диоксані (близько 6.0 мл, 23.0 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш струшують протягом 18 годин до завершення реакції, після чого реакційну суміш розбавляють етером та одержують осад. Суспензію фільтрують під азотом та одержують білу тверду речовину, яку промивають етером. Тверду речовину сушать під вакуумом та одержують метил 3-аміно-2-(4-хлорфеніл)пропаноат гідрохлорид у вигляді білої твердої речовини (321 мг, 89 %). РХМС (APCI+) m/z 214.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

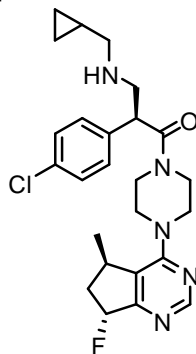
Стадія 5: Розчин метил 3-аміно-2-(4-хлорфеніл)пропаноату гідрохлориду (215 мг, 0.86 ммоль) в 1:1 ТГФ:ДМФ (3.0 мл) обробляють DIEA (389 мкл, 2.23 ммоль) при кімнатній температурі. Трифторетил трифлат (299 мг, 1.29 ммоль) додають до суміші, та реакційну суміш струшують протягом 20 годин до завершення реакції. Суміш розподіляється між етилацетатом та розбавленим розчином NaHCO_3 . Водну частину двічі екстрагують, та об'єднані органічні фракції промивають водою (3 х). Органічну частину промивають розсолем, відділяють, сушать над MgSO_4 , фільтрують, та концентрують під вакуумом. Залишок чистять хроматографічно (силікагель, що елюють сумішшю 4:1 гексан:етилацетат, $R_f=0.18$) та одержують чистий метил 2-(4-хлорфеніл)-3-(2,2,2-трифторетиламіно)пропаноат (235 мг, 93 %) у вигляді безбарвної олії. РХМС (APCI+) m/z 296.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 6: Розчин метил 2-(4-хлорфеніл)-3-(2,2,2-трифторетиламіно)пропаноату (235 мг, 0.795 ммоль) в ТГФ (3.0 мл) обробляють KOTMS (153 мг, 1.19 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш струшують 18 годин до завершення реакції, та суміш розбавляють етером. Осад, що утворився в результаті, виділяють фільтрацією та витримують під високим вакуумом протягом двох годин та отримують калію 2-(4-хлорфеніл)-3-(2,2,2-трифторетиламіно)пропаноат (299 мг, 118 %, надлишок солі) у вигляді білої твердої речовини. РХМС (APCI+) m/z 282.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 7: (R)-5-метил-4-(піперазин-1-ил)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин дигідрохлорид (30 мг, 103 ммоль) та кислота (33.0 мг, 103 ммоль) розчиняють/суспензують в ДМФ (1.0 мл) при кімнатній температурі. Суміш обробляють DIEA (38 мкл, 216 ммоль) та HBTU (43 мг, 113 ммоль), відповідно. Суміш струшують протягом ночі до завершення реакції за РХМС аналізом сирого продукту. Реакційна суміш розподіляється між етилацетатом та водою. Водну частину екстрагують етилацетатом (2 х), та органічні фракції об'єднують. Органічну частину промивають водою (3 х), потім розсолем, відділяють, сушать над MgSO_4 , фільтрують, та концентрують під вакуумом. Залишок чистять хроматографічно (силікагель, що елюють 4 %

розчином MeOH в етилацетаті, Rf=0.17) та отримують чистий амід у вигляді безбарвної олії (28 мг, 56 %). Залишок розчиняють в мінімальній кількості етеру та обробляють надлишком HCl в етері. Суспензію солі, що утворилася в результаті, концентрують під вакуумом, потім сушать під вакуумом протягом ночі та одержують 2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(2,2,2-трифторетиламіно)пропан-1-он дигідрохлорид (28 мг, 56 %) у вигляді білого порошку. PXMC (APCI+) m/z 482.3 [M+H]⁺; Rf: 3.19 хв.

Приклад 40



(S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(циклопропіл метиламіно)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он

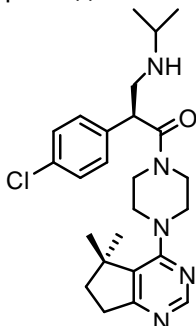
Стадія 1: Трет-бутил 4-((5R, 7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилат (0.843 г, 2.521 ммоль) розчиняють в метилен хлориді (40 мл) та охолоджують до -20 °C. Розчин обробляють DAST (0.9992 мл, 7.562 ммоль) та струшують при -20 °C протягом 100 хвилин. Через 3 години, реакційну суміш обробляють кригою, а потім нагрівають до температури навколишнього середовища. Суміш розділяють. Водну частину (pH близько 1) екстрагують метилен хлоридом (2 х), та об'єднані органічні фракції промивають 6 % розчином NaHCO₃ (2 х), сушать над Na₂SO₄, та концентрують до темної олії (0.91 г). Продукт хроматографують на SiO₂ (Biotage 40S, згружують елюантом) та елюють сумішшю 2:1 гексан/EtOAc. Бажаний трет-бутил 4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилат (0.6138 г, 72 %) отримують чистим. Трет-бутил 4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилат (0.6138 г, 1.825 ммоль) розчиняють в диоксані (5 мл) та охолоджують до 0 °C. Розчин HCl в диоксані (11.40 мл, 45.61 ммоль; 4M) додають по краплям, а потім реакційну суміш нагрівають до температури навколишнього середовища під час струшування протягом 60 годин. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, знову суспензують в MeOH та знову концентрують (3 х). Залишок розчиняють в MeOH (3.7 мл) та по краплям додають до колби, що швидко струшується та містить етер (100 мл). Білу тверду речовину фільтрують під шаром азоту, промивають етером та сушать під азотом та одержують (5R, 7R)-7-фтор-5-метил-4-(піперазин-1-ил)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин дигідрохлорид у вигляді білої твердої речовини (539 мг, 96 %). PX/MC (APCI)⁺ m/z 237.2.

Стадія 2: (5R, 7R)-7-Фтор-5-метил-4-(піперазин-1-ил)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин дигідрохлорид (0.535 г, 1.730 ммоль) та (S)-3-(трет-бутоксикарбонил(циклопропіл метил)аміно)-2-(4-хлорфеніл)пропанову кислоту (0.6122 г, 1.730 ммоль) об'єднують в метилен хлориді (15 мл) та обробляють діізопропіл етиламином (0.9041 мл, 5.191 ммоль). Потім додають HBTU (0.6579 г, 1.730 ммоль). Реакційну суміш струшують при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин. ESI MS показує відмінний бажаний продукт. Реакційну суміш обробляють 10 % розчином Na₂CO₃, розбавляють метилен хлоридом та розділяють. Водну частину промивають метилен хлоридом (2 х), та об'єднані органічні фракції сушать над Na₂SO₄ та концентрують під вакуумом. Продукт сушать на повітрі. Потім переносять в колонку (Biotage 40S) та елюють сумішшю 3:2 гексан/EtOAc. Основну частину збирають та отримують трет-бутил(S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-оксопропіл (циклопропіл метил)карбамат у вигляді білої твердої речовини (955 мг, 96 %). PX/MC (APCI+) m/z 571.9 [M+H]⁺

Стадія 3: Трет-бутил(S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-оксопропіл (циклопропіл метил)карбамат (0.955 г, 1.669 ммоль) розчиняють в диоксані (20 мл). Розчин обробляють HCl в диоксані (10.43 мл, 41.73 ммоль; 4M), та суміш струшують при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин. ВЕРХ показує відсутність вихідних речовин, та реакційну суміш концентрують під

вакуумом, знову розчиняють в MeOH та знову концентрують (3 x). Залишок знову розчиняють в MeOH (близько 4.5 мл + 2 мл миють) та додають по краплям до етеру, що струшують (близько 190 мл). Суспензію струшують протягом 30 хвилин, потім фільтрують та сушать під шаром азоту та отримують (S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(циклопропіл метиламіно)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он дигідрохлорид (797 мг, 88 %) у вигляді твердої речовини. PX/MC (APCI+, FIA) m/z 472.2 / 474.2 [M+H]⁺

Приклад 41



(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-(5,5-диметил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(ізопропіламіно)пропан-1-он

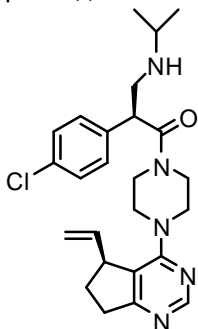
Стадія 1: Суміш 4-метилвалеріанової кислоти (7.688 г) та карбонилдіімідазолу (11.805 г) в ТГФ (265 мл) струшують при кімнатній температурі протягом 20 годин. Додають магнієву сіль моноетилового естеру маленової кислоти (19.493 г). Суміш струшують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Вміст концентрують. Залишок обробляють сумішшю 2:1 EtOAc-етер (200 мл) та 0.5 N HCl (200 мл). Органічну частину відділяють та промивають 0.5 N розчином HCl (2 × 200 мл), насиченим розчином NaHCO₃, та сушать (Na₂SO₄). Після фільтрації, розчинники випаровують під вакуумом. Залишок, етил 6-метил-3-оксогепаноат (15.02 г) розчиняють в ТГФ (200 мл) з п-ацетамідбензолсульфонил азидом (15.90 г) та охолоджують до 0 °C. DBU (9.90 мл) додають. Суміш струшують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Вміст концентрують під вакуумом (баня <35 °C). До залишку додають 1:1 EtOAc-ДХМ (300 мл) та силікагель (25 г). Після змішування, тверду речовину фільтрують та промивають 1:1 EtOAc-ДХМ. Фільтрат концентрують. Сирий продукт чистять флеш хроматографією та отримують етил 2-діазо-6-метил-3-оксогепаноат (8.30 г). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) □□(м.д.): 4.30 (к, J=7.2 Гц, 2H), 2.87-2.83 (м, 2H), 1.62-1.49 (м, 3H), 1.33 (т, J=7.2 Гц, 3H), 0.91 (д, J=6.5 Гц, 6H).

Стадія 2: Родію ацетат (170 мг) додають до розчину етил 2-діазо-6-метил-3-оксогепаноату (0.5 г) в ДХМ (80 мл). Розчин етил 2-діазо-6-метил-3-оксогепаноату (7.652 г) в ДХМ (50 мл) додають порціями. Суміш струшують при кімнатній температурі протягом 1 години. 1N HCl (100 мл) додають. Органічну фракцію відділяють. Водну фракцію екстрагують ДХМ (100 мл). Об'єднані ДХМ розчини сушать (Na₂SO₄). Після фільтрації та концентрування, сирий продукт чистять флеш хроматографією та одержують етил 2,2-диметил-5-оксоциклопентанкарбоксилат (7.54 г). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) □□(м.д.): 4.25-4.09 (м, 2H), 2.52-2.37 (м, 2H), 2.03-1.99 (м, 2H), 1.80-1.67 (м, 1H), 1.33-1.26 (м, 9H).

Стадія 3: Суміш етил 2,2-диметил-5-оксоциклопентанкарбоксилату (3.426 г) та амонію ацетату (14.33 г) в EtOH (100 мл) нагрівають при 85 °C (баня) протягом 1 години. Вміст концентрують. Залишок розподіляється між водою та ДХМ. Органічну частину відділяють. Водний розчин екстрагують ДХМ. Об'єднані ДХМ розчини промивають водою та сушать (Na₂SO₄). Після фільтрації та концентрування, отримують тверду речовину етил 2-аміно-5,5-диметилциклопент-1-енкарбоксилат (2.933 г). Етил 2-аміно-5,5-диметилциклопент-1-енкарбоксилат змішують з амонію форміатом (5.054 г) та формамідом (7 мл) та нагрівають при 150 °C протягом 16 годин. Суміш розбавляють водою та екстрагують 5:1 ДХМ-ІПС. Об'єднані екстракти сушать (Na₂SO₄) та концентрують, та одержують 5,5-диметил-6,7-дигідро-3H-циклопента[d]піримідин-4(5H)-он у вигляді в'язкої олії (1.185 г). 5,5-Диметил-6,7-дигідро-3H-циклопента[d]піримідин-4(5H)-он (1.063 г) розчиняють в ацетонітрилі (20 мл) з POCl₃ (1.78 мл). Суміш нагрівають при 80 °C протягом 10 годин. Суміш охолоджують до 0 °C. 50 % KOH (15.3 мл) додають по краплям. Додають т-бутил піперазин-1-карбоксилат (3.615 г). Суміш нагрівають при 80 °C протягом 24 годин. Вміст концентрують. Додають воду. Суміш екстрагують ДХМ (2 x) та сушать (Na₂SO₄). Сирий продукт чистять флеш хроматографією та одержують трет-бутил 4-(5,5-диметил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилат (1.021 г). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) □□(м.д.): 8.57 (с, 1H), 3.56-3.54 (м, 4H), 3.37-3.34 (м, 4H), 2.90 (т, J=7.3 Гц, 2H), 1.89 (т, J=7.3 Гц, 3H) 1.48 (с, 9H), 1.40 (с, 6H). MC: 333.2 (M+1).

Стадія 4: Розчин трет-бутил 4-(5,5-диметил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилату (56 мг) в ДХМ (1 мл) обробляють TFA (0.25 мл) при 0 °С протягом 10 хвилин, а потім при кімнатній температурі протягом 2 годин. Вміст концентрують. ДХМ (2 мл), DIPEA (0.139 мл), та HBTU (76 мг) додають до залишку при 0 °С. Суміш струшують при кімнатній температурі протягом ночі. Після розбавлення ДХМ, додають воду. Шар ДХМ відокремлюють, а водний шар екстрагують ДХМ (2 х). Об'єднані ДХМ розчини промивають насиченим розчином NaHCO₃ та сушать (Na₂SO₄). Після фільтрації та концентрування, залишок розчиняють в ДХМ (1 мл) та обробляють TFA (0.25 мл) при 0 °С протягом 10 хвилин, а потім при кімнатній температурі протягом 2 годин. Вміст концентрують та чистять методом ВЕРХ та отримують (S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-(5,5-диметил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(ізопропіламіно)пропан-1-он у вигляді солі ТФО кислоти (82 мг, 71 %). МС: 456.3 (M+1).

Приклад 42



(S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(ізопропіламіно)-1-(4-((S)-5-вініл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он

Стадія 1: Отримання етил 2-оксо-5-вінілциклопентанкарбоксилату описано в Nugent, W. A.; Hobbs, Jr, F. W., J. Org. Chem, 1986, 51, 3376-3378.

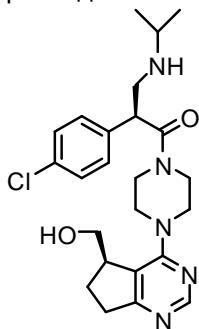
Стадія 2: Етил 2-оксо-5-вінілциклопентанкарбоксилат (0.48 г, 2.79 ммоль) змішують з амонієм ацетатом (2.15 г, 27.9 ммоль) в MeOH (10 мл). Суміш нагрівають до 50 °С протягом 2 годин. Вміст концентрують. Залишок розподіляється між ДХМ та водою. Шар ДХМ відокремлюють, та водний шар екстрагують ДХМ. Об'єднані ДХМ розчини сушать (Na₂SO₄). Сирий продукт чистять флеш хроматографією та одержують етил 2-аміно-5-вінілциклопент-1-енкарбоксилат (0.19 г, 41 % за 2 Стадією). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) □□(м.д.): 5.59-5.58 (м, 1H), 5.05-4.88 (м, 2H), 3.68 (с, 3H), 3.52-3.46 (м, 1H), 2.66-2.56 (м, 1H), 2.38-2.30 (м, 1H), 2.13-2.03 (м, 1H), 1.70-1.62 (м, 1H), 1.61 (ш с, 2H). МС: 168.0 (M+1).

Стадія 3: Етил 2-аміно-5-вінілциклопент-1-енкарбоксилат (2.132 г, 12.75 ммоль) змішують з амінієм форміатом (4.02 г, 63.75 ммоль) та формамідом (5.56 мл, 127.5 ммоль) та нагрівають при 140 °С протягом 16 годин. Суміш розбавляють водою (50 мл) та 20 % ІПС-ДХМ (100 мл). Тверду речовину фільтрують (Celite). Органічний шар відділяють. Водний шар екстрагують 20 % ІПС-ДХМ (3 × 50 мл). Об'єднані органічні розчини промивають розсолон (20 мл) та сушать (Na₂SO₄). Після фільтрації та концентрування, додають до сирого продукту (1.543 г) толуол (10 мл), змішують та випаровують. 5-Вініл-6,7-дигідро-3Н-циклопента[d]піримідин-4(5Н)-он, що утворився в результаті змішують з ацетонітрилом (30 мл) та POCl₃ (2.62 мл, 28.54 ммоль) нагрівають при 80 °С протягом 20 годин. Суміш охолоджують до 0 °С. 50 % розчин КОН (11.25 мл, 142.7 ммоль) додають по краплях. т-Бутил піперазин-1-карбоксилат (5.31 г, 28.53 ммоль) додають. Суміш нагрівають при 80 °С протягом 24 годин. Вміст концентрують. Додають воду. Суміш екстрагують ДХМ (2 X) та сушать (Na₂SO₄). Сирий продукт чистять флеш хроматографією та одержують трет-бутил4-(5-вініл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилат (855 мг, 20 % за 2 Стадією). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) □□(м.д.): 8.47 (с, 1H), 5.95-5.86 (м, 1H), 5.12-5.09 (м, 1H), 4.92-4.87 (м, 1H), 3.98-3.93 (м, 1H), 3.67-3.60 (м, 4H), 3.51-3.39 (м, 4H), 2.94-2.76 (м, 2H), 2.35-2.27 (м, 1H), 1.90-1.82 (м, 1H), 1.47 (д,) 1.47 (с, 9H). МС: 331.3 (M+1).

Стадія 4: Розчин трет-бутил4-(5-вініл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилату (117 мг, 0.354 ммоль) в ДХМ (2 мл) обробляють ТФО кислотою (0.5 мл) при 0 °С протягом 15 хвилин, а потім при кімнатній температурі протягом 2 годин. Вміст концентрують. ДХМ (2 мл), DIPEA (0.293 мл, 1.77 ммоль), (S)-3-(трет-бутоксикарбонил(ізопропіл) аміно)-2-(4-хлорфеніл)пропанову кислоту (145 мг, 0.425 ммоль), та HBTU (161 мг, 0.425 ммоль) додають до залишку при 0 °С. Суміш струшують при кімнатній температурі протягом ночі. Після розбавлення ДХМ, додають воду. Шар ДХМ відділяють, та водний шар екстрагують ДХМ (2 х).

Об'єднані ДХМ розчини промивають водою та сушать (Na_2SO_4). Після фільтрації та концентрування, чистять флеш хроматографією та одержують в'язку олію (139 мг). Продукт розчиняють в ДХМ (1 мл) та обробляють ТФО кислотою (0.25 мл) при 0 °C протягом 15 хвилин, а потім при кімнатній температурі протягом 2 годин. Вміст концентрують та чистять методом ВЕРХ та хіральної хроматографії, та одержують (S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(ізопропіламіно)-1-(4-((S)-5-вініл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он у вигляді солі ТФО кислоти (14 мг, 6 %). МС: 454.2 (M+1).

Приклад 43



(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((R)-5-(гідроксиметил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(ізопропіламіно)пропан-1-он

Стадія 1: Розчин трет-бутил4-(5-вініл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилату (566 мг, 1.73 ммоль) в ДХМ (20 мл) охолоджують до -78 °C. Струмінь озону пропускають протягом 15 хвилин. Кисень пропускають крізь розчин, далі азот при -78 °C. Додають етил метил сульфід (2 мл). Суміш нагрівають до кімнатної температури понад 1 години. Вміст концентрують. Залишок розподіляється між ДХМ та напів насиченим розчином NaCl. Органічний шар відділяють. Водний шар екстрагують ДХМ (2 х). Об'єднані органічні розчини сушать (Na_2SO_4). Сирий продукт розчиняють в MeOH (10 мл) та охолоджують до 0 °C. NaBH_4 (150 мг) додають порціями. Суміш струшують при 0 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш обробляють 10 % розчином HOAc (5 мл). Суміш концентрують та розподіляється між водою та EtOAc. Органічний шар відокремлюють. Водний шар екстрагують EtOAc (2 х). Об'єднані органічні розчини сушать (Na_2SO_4). Флеш хроматографія дає трет-бутил4-(5-(гідроксиметил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилат (73 мг, 13 %, відпов. 70 % чистоти). МС: 335.2 (M+1).

Стадія 2: Розчин сполуки трет-бутил4-(5-(гідроксиметил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-карбоксилату (71 мг) в ДХМ (1.5 мл) обробляють ТФО кислотою (0.5 мл) при 0 °C протягом 15 хвилин, а потім при кімнатній температурі протягом 3 годин. Вміст концентрують. ДХМ (2 мл), DIPEA (0.210 мл, 1.27 ммоль), (S)-3-(трет-бутоксикарбонил(ізопропіл) аміно)-2-(4-хлорфеніл)пропанову кислоту (80 мг, 0.234 ммоль), та HBTU (89 mg, 0.234 ммоль) додають до залишку при 0 °C. Суміш струшують при кімнатній температурі протягом ночі. Після розбавлення ДХМ, додають воду. Шар ДХМ відокремлюють, та водний шар екстрагують ДХМ (2 х). Об'єднані органічні розчини сушать (Na_2SO_4). Після фільтрації та концентрування, чистять флеш хроматографією та одержують в'язку олію (86 мг). Продукт розчиняють в ДХМ (1.5 мл) та обробляють ТФО кислотою (0.5 мл) при 0 °C протягом 15 хвилин, а потім при кімнатній температурі протягом 2 годин. Вміст концентрують та чистять методом ВЕРХ та хіральної хроматографії, та одержують (S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((R)-5-(гідроксиметил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(ізопропіламіно)пропан-1-он у вигляді солі ТФО кислоти (4 мг, 3 %). МС: 458.2 (M+1).

Приклади 44-168 показані в Таблиці 1 також можуть бути отримані згідно описаним вище способам:

Таблиця 1

Приклад	Структура	Назва	РХМС
44		2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(2-метилазиридин-1-ил)пропан-1-он	440.2
45		2-(4-хлорфеніл)-3-(3-гідроксиазиридин-1-ил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	456.2
46		3-(ізопропіламіно)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-2-(4-(трифторметил)феніл)пропан-1-он	m/z 476 [M+H] ⁺
47		4-(3-(ізопропіламіно)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-1-охопропан-2-ил)бензонітрил	m/z 433 [M+H] ⁺
48		2-(4-хлорфеніл)-3-(3,3-дифторазиридин-1-ил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	476.3

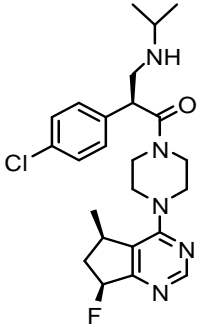
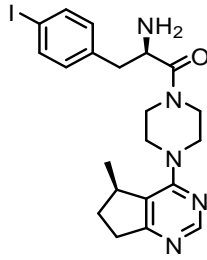
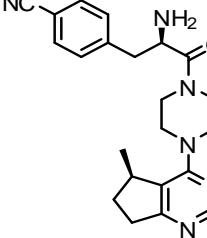
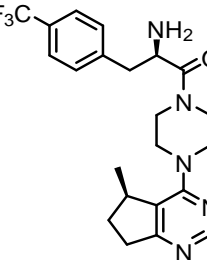
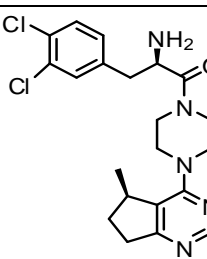
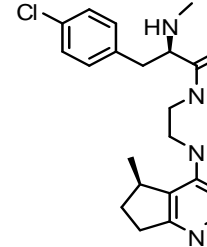
Продовження таблиці 1

Приклад	Структура	Назва	РХМС
49		2-(4-хлорфеніл)-3-(4,4-дифторпіперидин-1-ил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	504.2
50		2-(4-хлорфеніл)-3-(3,3-дифторпіролідин-1-ил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	490.2
51		2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-морфолінпропан-1-он	470.2
52		3-(азетидин-1-ил)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	440.2
53		2-(4-хлорфеніл)-3-(диметиламіно)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	428.2

Продовження таблиці 1

Приклад	Структура	Назва	РХМС
54		2-(4-хлорфеніл)-3-(етил(метил)аміно)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	442.2
55		2-(4-хлорфеніл)-3-((R)-3-фторпіролідин-1-ил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	472.3
56		(R)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)-1-(4-((R)-7,7-дифтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	[M+H] ⁺ 436
57		2-(4-бром-3-фторфеніл)-3-(ізопропіламіно)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	504.2 / 506.1
58		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(ізопропіламіно)пропан-1-он	460.3

Продовження таблиці 1

Приклад	Структура	Назва	РХМС
59		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R, 7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(ізопропіламіно)пропан-1-он	460.2
60		(R)-2-аміно-3-(4-йодфеніл)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	492.2
61		4-((R)-2-аміно-3-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-оксопропіл)бензонітрил	391.2
62		(R)-2-аміно-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропан-1-он	434.2
63		(R)-2-аміно-3-(3,4-дихлорфеніл)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	434.2
64		(R)-3-(4-хлорфеніл)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-2-(метиламіно)пропан-1-он	414.2

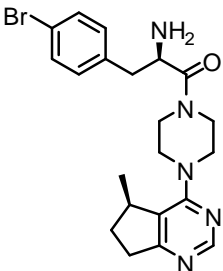
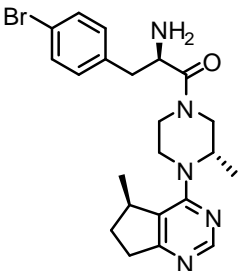
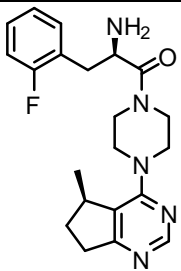
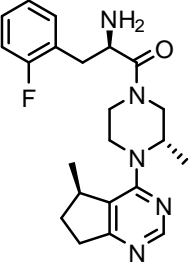
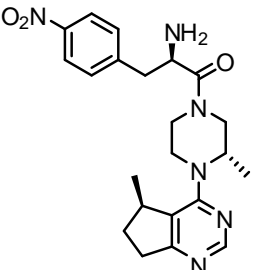
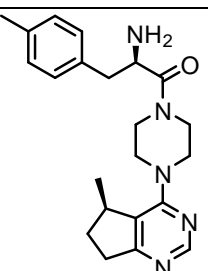
Продовження таблиці 1

Приклад	Структура	Назва	РХМС
65		(R)-2-аміно-3-(4-йодфеніл)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	506.2
66		4-((R)-2-аміно-3-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-оксопропіл)бензонітрил	405.2
67		(R)-2-аміно-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропан-1-он	448.2
68		(R)-2-аміно-3-(3,4-дихлорфеніл)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	448.2
69		(R)-3-(4-хлорфеніл)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-2-(метиламіно)пропан-1-он	428.2
70		(R)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)-1-(4-(5,5-диметил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	414.2

Продовження таблиці 1

Приклад	Структура	Назва	РХМС
71		(R)-2-аміно-3-(2,4-дихлорфеніл)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	434.2
72		(R)-2-аміно-3-(2,4-дихлорфеніл)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	448.2
73		(R)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	418.2
74		(R)-2-аміно-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(4-нітрофеніл)пропан-1-он	411.2
75		(R)-2-аміно-3-(3,4-дифторфеніл)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	402.2
76		(R)-2-аміно-3-(3,4-дифторфеніл)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	416.2

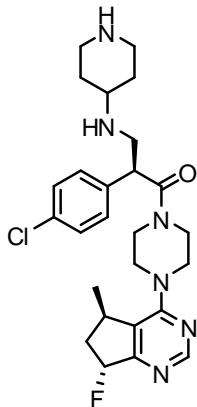
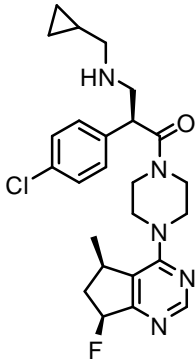
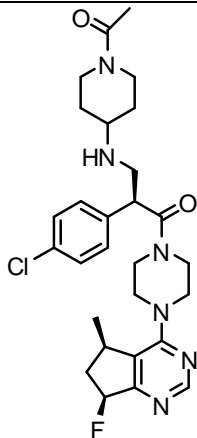
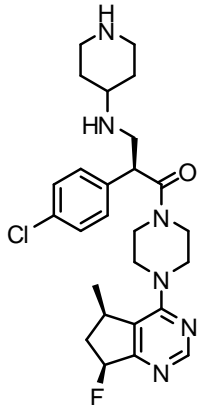
Продовження таблиці 1

Приклад	Структура	Назва	РХМС
77		(R)-2-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	444.1
78		(R)-2-аміно-3-(4-бромфеніл)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	458.2
79		(R)-2-аміно-3-(2-фторфеніл)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	384.2
80		(R)-2-аміно-3-(2-фторфеніл)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	398.2
81		(R)-2-аміно-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(4-нітрофеніл)пропан-1-он	425.2
82		(R)-2-аміно-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-п-толілпропан-1-он	380.3

Продовження таблиці 1

Приклад	Структура	Назва	РХМС
83		(R)-2-аміно-3-(4-трет-бутилфеніл)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	422.3
84		(R)-2-аміно-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(3-(трифторметил)феніл)пропан-1-он	434.2
85		(R)-2-аміно-3-(4-фторфеніл)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	384.2
86		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((S)-5-етил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(ізопропіламіно)пропан-1-он	456.3
87		(S)-3-(1-ацетилпіперидин-4-иламіно)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	543.2 / 545.2

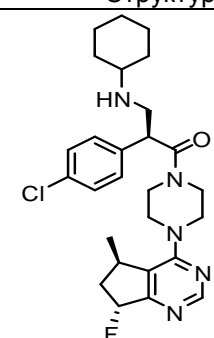
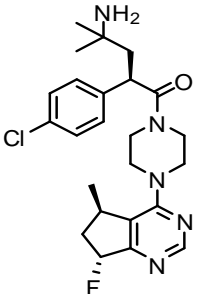
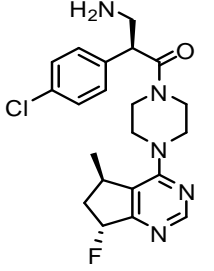
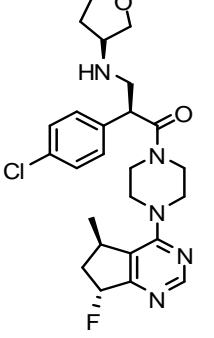
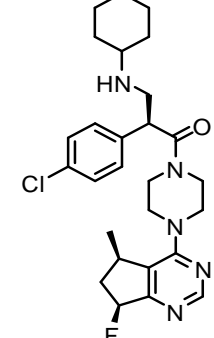
Продовження таблиці 1

Приклад	Структура	Назва	РХМС
88		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(піперидин-4-иламіно)пропан-1-он	501.3 / 503.2
89		(S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(циклопропіл метиламіно)-1-(4-((5R, 7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	472.2 / 474.2
90		(S)-3-(1-ацетилпіперидин-4-иламіно)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R, 7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	543.2 / 545.2
91		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R, 7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(піперидин-4-иламіно)пропан-1-он	501.3 / 503.2

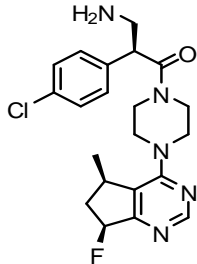
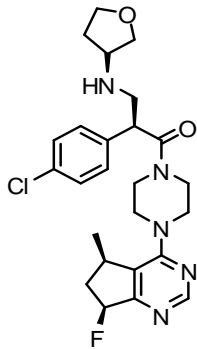
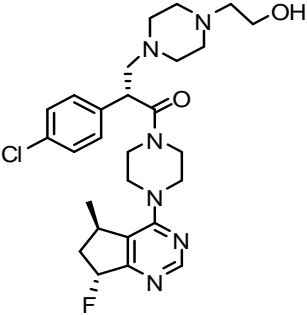
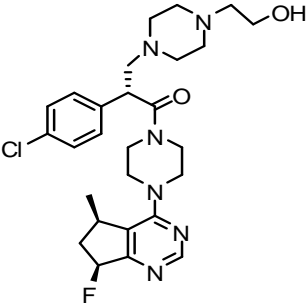
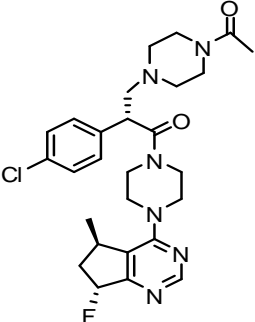
Продовження таблиці 1

Приклад	Структура	Назва	РХМС
92		(R)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)-1-((S)-3-етил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	428.2
93		(S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(ізопропіламіно)-1-(4-((R)-5-вініл-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	454.3
94		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((S)-5-(гідроксиметил)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(ізопропіламіно)пропан-1-он	458.2
95		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R, 7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-иламіно)пропан-1-он	502.2
96		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-иламіно)пропан-1-он	502.2

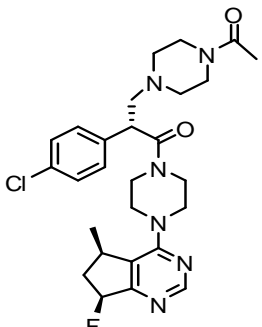
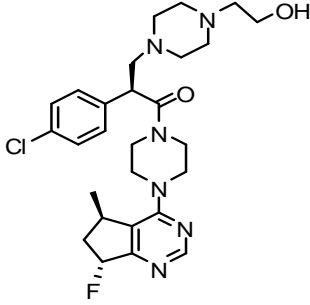
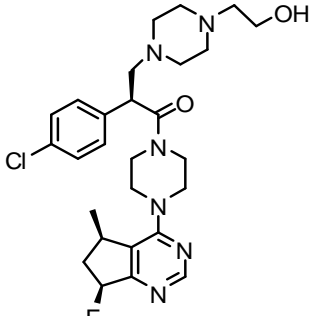
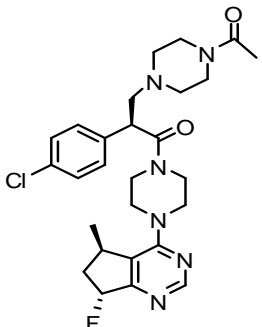
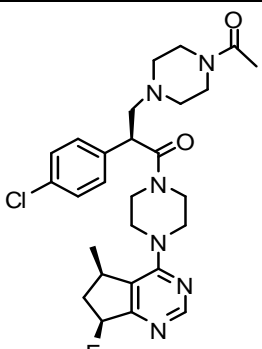
Продовження таблиці 1

Приклад	Структура	Назва	РХМС
97		(S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(циклогексиламіно)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	500.2 / 502.2
98		(R)-4-аміно-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-4-метилпентан-1-он	460.0
99		(S)-3-аміно-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	418.2 / 420.1
100		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-((R)-тетрагідрофуран-3-иламіно)пропан-1-он	488.1
101		(S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(циклогексиламіно)-1-(4-((5R, 7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	500.2 / 502.1

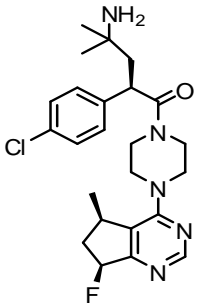
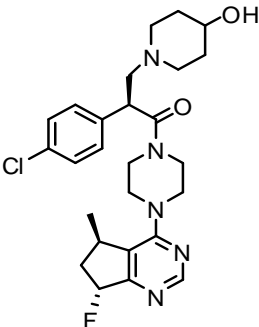
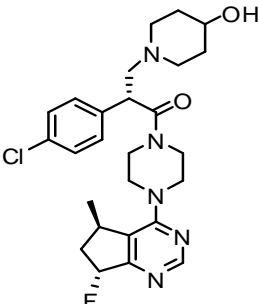
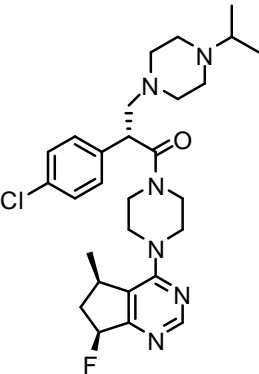
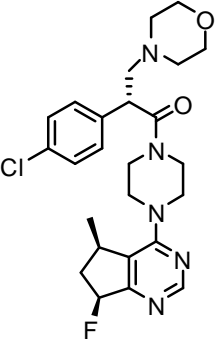
Продовження таблиці 1

Приклад	Структура	Назва	РХМС
102		(S)-3-аміно-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R, 7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	418.2 / 420.1
103		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R, 7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-((R)-тетрагідрофуран-3-иламіно)пропан-1-он	488.2 / 490.2
104		(R)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	531.3
105		(R)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R, 7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	531.3
106		(R)-3-(4-ацетилпіперазин-1-ил)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	529.3

Продовження таблиці 1

Приклад	Структура	Назва	РХМС
107		(R)-3-(4-ацетилпіперазин-1-ил)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R, 7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	529.2
108		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	531.3
109		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R, 7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	531.3
110		(S)-3-(4-ацетилпіперазин-1-ил)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	529.3
111		(S)-3-(4-ацетилпіперазин-1-ил)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R, 7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	529.3

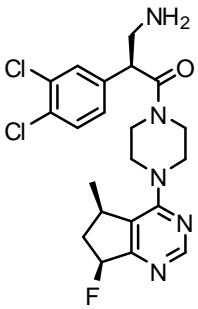
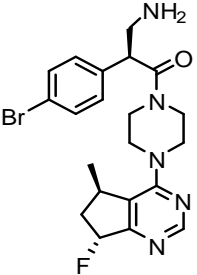
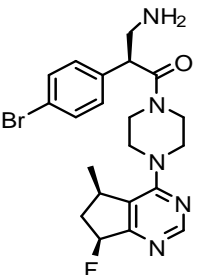
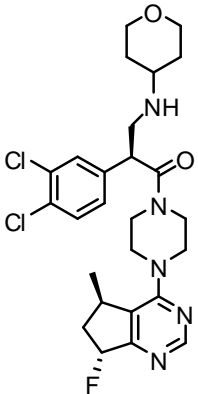
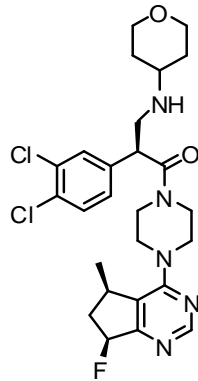
Продовження таблиці 1

Приклад	Структура	Назва	PXMC
112		(R)-4-аміно-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R, 7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-4-метилпентан-1-он	460.1 / 462.1
113		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(4-гідроксипіперидин-1-ил)пропан-1-он	502.3
114		(R)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(4-гідроксипіперидин-1-ил)пропан-1-он	502.2
115		(R)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R, 7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(4-ізопропіл піперазин-1-ил)пропан-1-он	529.3
116		(R)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R, 7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-морфрлінпропан-1-он	488.2

Продовження таблиці 1

Приклад	Структура	Назва	РХМС
117		2-(4-хлорфеніл)-3-(4-етилпіперазин-1-ил)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	515.3
118		(R)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-морфрлінпропан-1-он	488.2
119		(S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(4-етилпіперазин-1-ил)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	515.3
120		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-морфрлінпропан-1-он	488.3
121		(S)-3-аміно-2-(3,4-дихлорфеніл)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	452.2

Продовження таблиці 1

Приклад	Структура	Назва	РХМС
122		(S)-3-аміно-2-(3,4-дихлорфеніл)-1-(4-((5R, 7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	452.2
123		(S)-3-аміно-2-(4-бромфеніл)-1-(4-((5R, 7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	462.2 / 464.1
124		(S)-3-аміно-2-(4-бромфеніл)-1-(4-((5R, 7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	462.2 / 464.1
125		(S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-иламіно)пропан-1-он	536.2
126		(S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-1-(4-((5R, 7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-иламіно)пропан-1-он	536.2

Продовження таблиці 1

Приклад	Структура	Назва	РХМС
127		(S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-1-(4-((5R, 7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(ізопропіламіно)пропан-1-он	494.2
128		(S)-2-(4-бромфеніл)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-иламіно)пропан-1-он	546.2
129		(S)-2-(4-бромфеніл)-1-(4-((5R, 7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-иламіно)пропан-1-он	546.2 / 548.1
130		(S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(ізопропіламіно)пропан-1-он	494.1

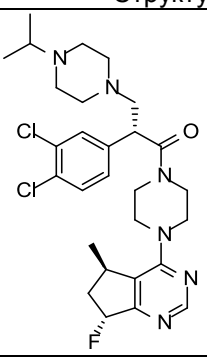
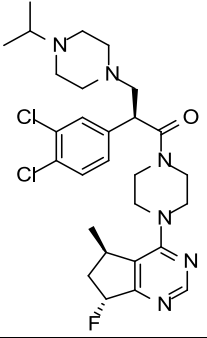
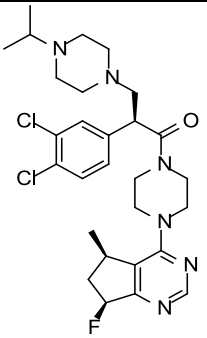
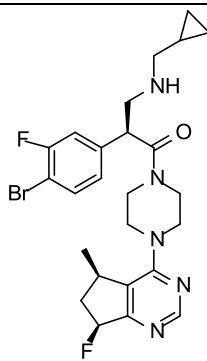
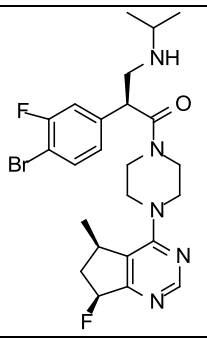
Продовження таблиці 1

Приклад	Структура	Назва	PXMC
131		(S)-3-(циклопропіл метиламіно)-2-(3,4-дихлорфеніл)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	506.2
132		(S)-3-аміно-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	[M+H] ⁺ 436
133		(S)-3-(циклопропіл метиламіно)-2-(3,4-дихлорфеніл)-1-(4-((5R, 7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	506.2
134		(S)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(ізопропіламіно)пропан-1-он	[M+H] ⁺ 478
135		(S)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-иламіно)пропан-1-он	516.2 / 518.1

Продовження таблиці 1

Приклад	Структура	Назва	РХМС
136		(S)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-3-(циклопропіл метиламіно)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	[M+H] ⁺ 490
137		(R)-2-(3,4-дихлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(4-гідроксипіперидин-1-ил)пропан-1-он	536.2
138		(R)-2-(3,4-дихлорфеніл)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(4-гідроксипіперидин-1-ил)пропан-1-он	536.2
139		(S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(4-гідроксипіперидин-1-ил)пропан-1-он	536.2
140		(S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(4-гідроксипіперидин-1-ил)пропан-1-он	536.2

Продовження таблиці 1

Приклад	Структура	Назва	РХМС
141		(R)-2-(3,4-дихлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(4-ізопропіл піперазин-1-ил)пропан-1-он	563.3
142		(S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(4-ізопропіл піперазин-1-ил)пропан-1-он	563.3
143		(S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(4-ізопропіл піперазин-1-ил)пропан-1-он	563.3
144		(S)-2-(4-бром-3-фторфеніл)-3-(циклопропіл метиламіно)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	536.2 / 534.2
145		(S)-2-(4-бром-3-фторфеніл)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(ізопропіламіно)пропан-1-он	524.1 / 522.2

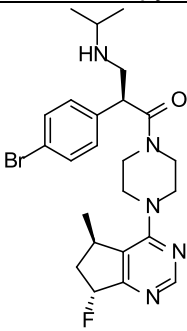
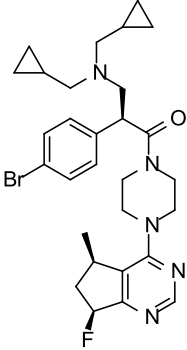
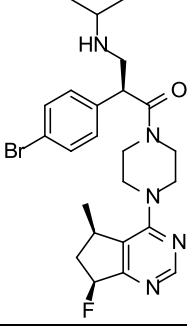
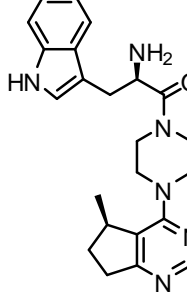
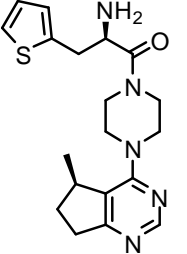
Продовження таблиці 1

Приклад	Структура	Назва	РХМС
146		(S)-2-(4-бром-3-фторфеніл)-1-(4-((5R, 7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-иламіно)пропан-1-он	566.2 / 564.2
147		(S)-2-(4-бром-3-фторфеніл)-3-(циклопропіл метиламіно)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	536.2 / 534.2
148		(S)-2-(4-бром-3-фторфеніл)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(ізопропіламіно)пропан-1-он	524.3 / 522.3
149		2-(4-бром-3-фторфеніл)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-иламіно)пропан-1-он	566.2 / 564.2
150		(S)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-иламіно)пропан-1-он	[M+H] ⁺ 520

Продовження таблиці 1

Приклад	Структура	Назва	РХМС
151		(S)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-(4-((5R, 7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[д]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(ізопропіламіно)пропан-1-он	[M+H] ⁺ 478
152		(S)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-3-(циклопроприлметиламіно)-1-(4-((5R, 7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[д]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	[M+H] ⁺ 490
153		N-((S)-2-(4-бромфеніл)-3-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[д]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-оксопропіл)формахід	490.2 / 492.1
154		N-((S)-2-(4-бромфеніл)-3-(4-((5R, 7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[д]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-оксопропіл)формахід	490.2 / 492.2
155		(S)-3-(біс(циклопропіл метил)аміно)-2-(4-бромфеніл)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[д]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	570.3 / 572.2

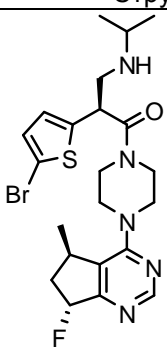
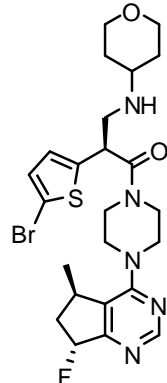
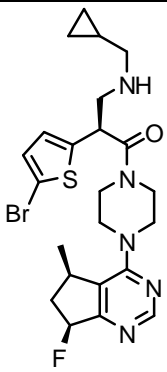
Продовження таблиці 1

Приклад	Структура	Назва	РХМС
156		(S)-2-(4-бромфеніл)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(ізопропіламіно)пропан-1-он	504.2 / 506.1
157		(S)-3-(біс(циклопропіл метил)аміно)-2-(4-бромфеніл)-1-(4-((5R, 7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	570.2 / 572.1
158		(S)-2-(4-бромфеніл)-1-(4-((5R, 7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(ізопропіламіно)пропан-1-он	504.2 / 506.1
159		(R)-2-аміно-3-(1H-індол-3-ил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	405.2
160		(R)-2-аміно-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(тіофен-2-ил)пропан-1-он	372.2

Продовження таблиці 1

Приклад	Структура	Назва	РХМС
161		(R)-2-аміно-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(піридин-2-ил)пропан-1-он	367.3
162		(R)-2-аміно-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(піридин-2-ил)пропан-1-он	381.3
163		(R)-2-аміно-3-(5-бромтіофен-2-ил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	450.1
164		(S)-2-(5-бромтіофен-2-ил)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-иламіно)пропан-1-он	553.4
165		(S)-2-(5-бромтіофен-2-ил)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(ізопропіламіно)пропан-1-он	510.1

Продовження таблиці 1

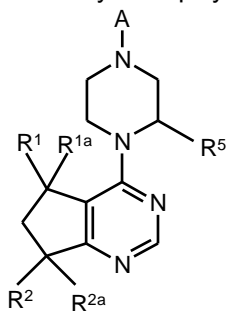
Приклад	Структура	Назва	РХМС
166		(S)-2-(5-бромтіофен-2-ил)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(ізопропіламіно)пропан-1-он	510.1
167		(S)-2-(5-бромтіофен-2-ил)-1-(4-((5R, 7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-иламіно)пропан-1-он	554.2
168		(S)-2-(5-бромтіофен-2-ил)-3-(циклопропіл метиламіно)-1-(4-((5R, 7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-ил)піперазин-1-ил)пропан-1-он	516.2 / 518.1

Вважається, що наведений вище опис є тільки ілюстрацією принципів винаходу. Додатково, оскільки багаточисельні модифікації та зміни легко виникнуть у фахівця в даній галузі, є небажаним обмежувати винахід точними інтерпретаціями та наведеними процесами, що описанні вище. Відповідно, всі підходящі модифікації та еквіваленти можуть вважатися такими, що входять в межі винаходу, як визначено нижченаведеною формулою винаходу.

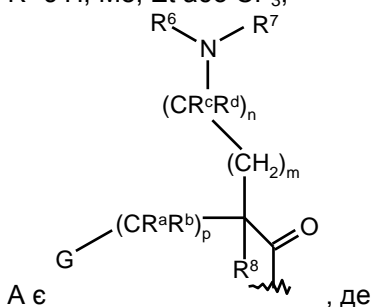
Слова "містить", "вміст", "включають", "включення", та "включає", які використані в описі та в наступній формулі винаходу призначені точно визначити присутність заявлених характерних рис, цілих, компонентів, або стадій, проте, вони не обмежують наявність або додавання однієї або більше характерних рис, цілих, компонентів, або стадій або груп.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука Формули



- 5 або її енантіомери та солі, де:
 R^1 та R^{1a} є незалежно H, Me, Et, $\text{CH}=\text{CH}_2$, CH_2OH , CF_3 , CHF_2 або CH_2F ;
 R^2 та R^{2a} є незалежно H або F;
 R^5 є H, Me, Et або CF_3 ;

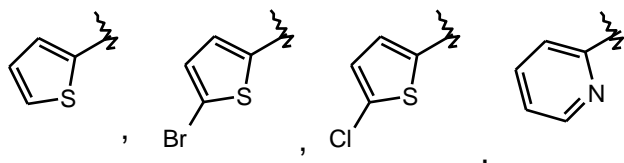


A є , де

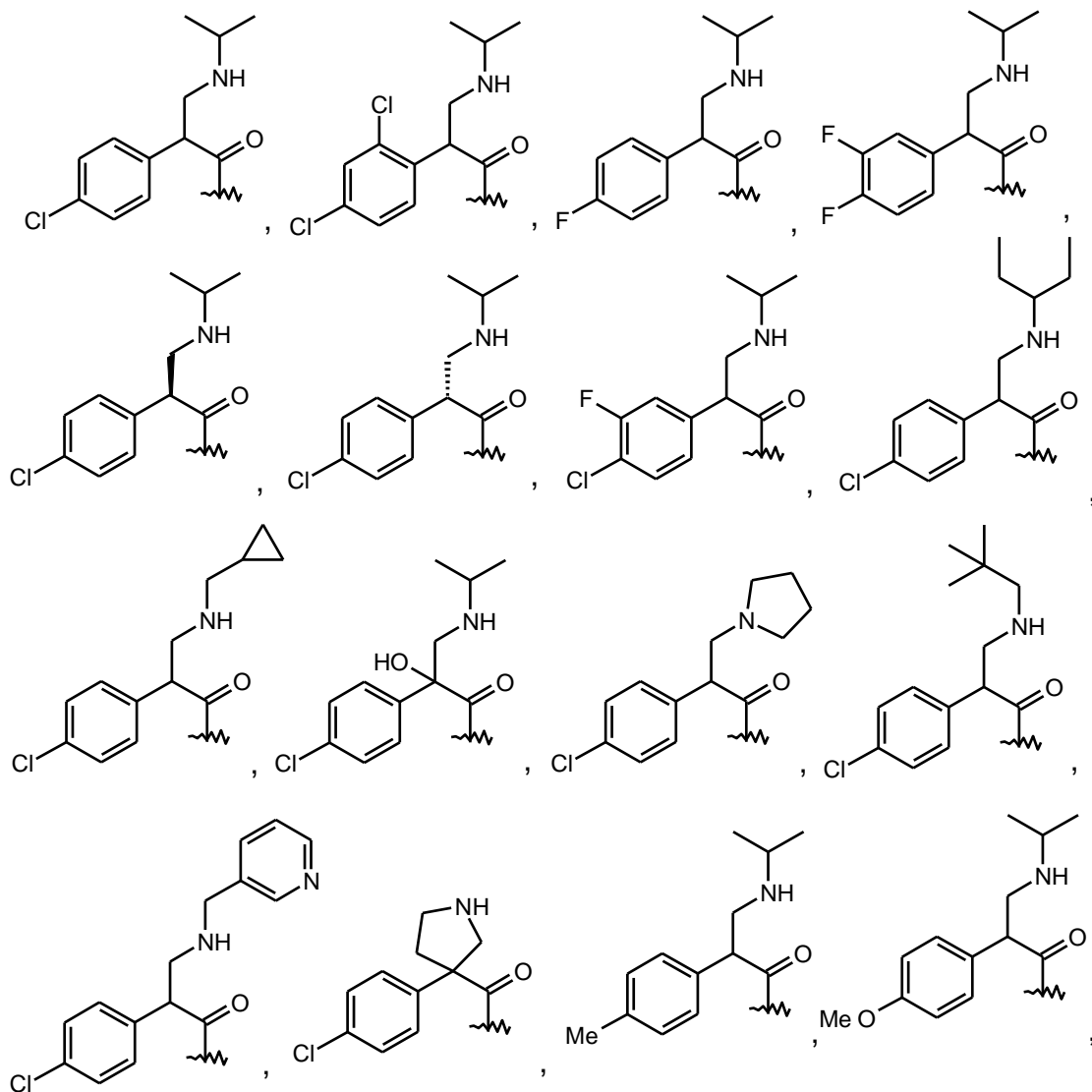
- 10 G є фенол, необов'язково заміщений від однієї до чотирьох групами R^9 , або 5-6-членний моноциклічний або 9-членний біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений галогеном;
 R^6 та R^7 є незалежно H, $(\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкіл})\text{-(CH}_2\text{)}$, $(\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкіл})\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{)}$, $\text{V-(CH}_2\text{)}_{0-1}$, де V є 5-6-членний гетероарил, $\text{W-(CH}_2\text{)}_{1-2}$, де W є фенол, необов'язково заміщений F, Cl, Br, I, OMe, CF_3 або Me, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкіл}$, гідрокси- $(\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкіл})$, фтор- $(\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкіл})$,
15 $\text{CH(CH}_3\text{)CH(OH)феніл}$, 4-6-членний гетероцикл, необов'язково заміщений F, OH, циклопропілметил, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкіл}$ або $\text{C(=O)(C}_1\text{-C}_3\text{-алкіл)}$ або $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно вибраними з OH, оксо, $\text{O(C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл)}$, CN, F, NH_2 , $\text{NH(C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл)}$, $\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл)}_2$, тетрагідропіранілу, тетрагідрофуранілу, морфолінілу, оксетанілу, піперидинілу та піролідинілу,
20 або R^6 та R^7 разом з нітрогеном, до якого вони приєднані, утворюють 3-6-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене однією або більше групами, незалежно вибраними з OH, галогену, оксо, CF_3 , CH_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, C(=O)CH_3 та $(\text{C}_1\text{-C}_3\text{)алкіл}$;
 R^a та R^b є H,
25 або R^a є H, та R^b та R^6 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-6-членне гетероциклічне кільце, що містить один або два кільцевих атоми нітрогену;
 R^c та R^d є H або Me, або
 R^c та R^d разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце;
 R^8 є H, Me або OH,
30 або R^8 та R^6 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-6-членне гетероциклічне кільце, що містить один або два кільцевих атоми нітрогену;
кожний R^9 є незалежно галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкіл}$, $\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл)}$, CF_3 , OCF_3 , $\text{S(C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл)}$, CN, $\text{OCH}_2\text{-феніл}$, $\text{CH}_2\text{O-феніл}$, NH_2 , NO_2 , $\text{NH-(C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл)}$, $\text{N-(C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл)}_2$, піперидин, піролідин, CH_2F , CHF_2 , OCH_2F , OCHF_2 , OH, $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл})$, C(O)NH_2 , $\text{C(O)NH(C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл)}$ та $\text{C(O)N(C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл)}_2$; та
35 m, n та p є незалежно 0 або 1.
2. Сполука за п. 1, де R^2 та R^{2a} є H або R^2 та R^{2a} є F.
3. Сполука за п. 1, де R^2 є H та R^{2a} є F.
4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де R^5 є H або метил.
5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де R^1 та R^{1a} є необов'язково вибраними із H, метилу, етилу, $\text{CH}=\text{CH}_2$ та CH_2OH .
40 6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де G є 4-хлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 4-хлор-3-фторфеніл, 3-хлор-4-фторфеніл, 3-фтор-4-бромфеніл, 4-фторфеніл, 3,4-дифторфеніл,

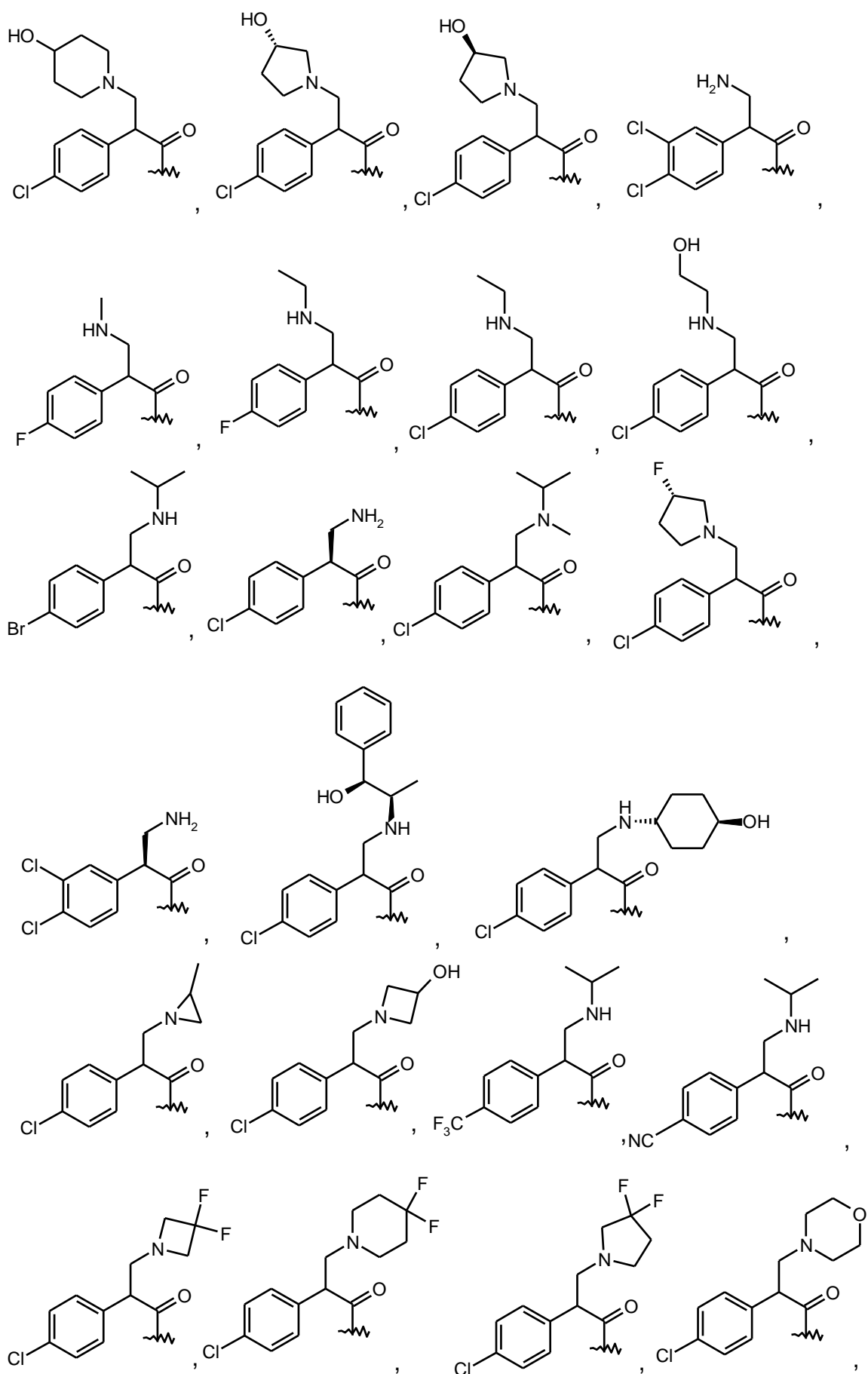
5

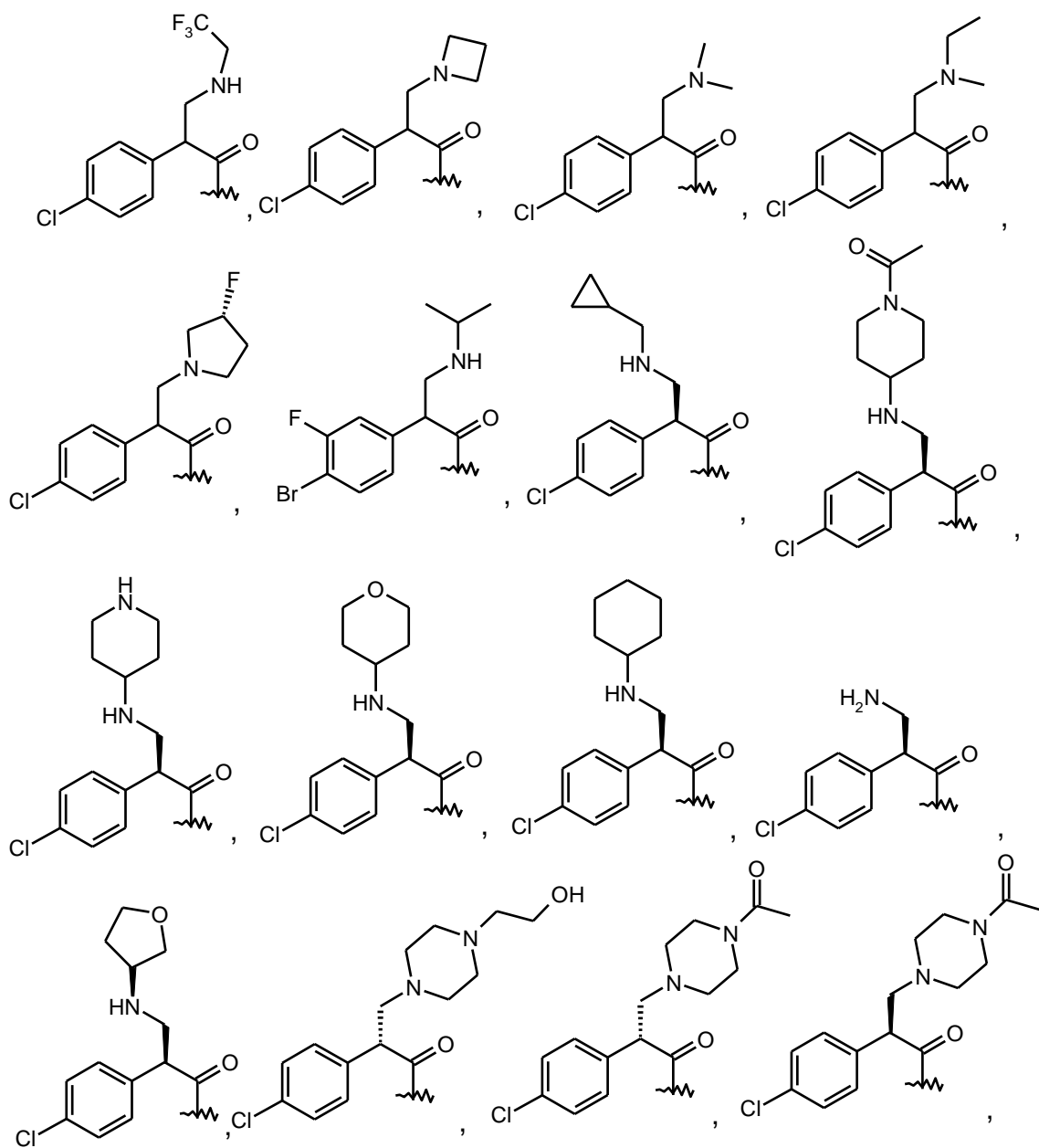
2,4-дифторфеніл, 4-бромфеніл, 4-хлор-2-фторфеніл, 4-метоксифеніл, 4-метилфеніл, 4-ціанфеніл, 4-трифторметилфеніл, 2-фторфеніл, 3-трифторметилфеніл, 2-фтор-4-трифторметилфеніл, 3-фтор-4-трифторметоксифеніл, 3-фтор-4-трифторметилфеніл, 4-трифторметоксифеніл, 4-йодфеніл, 4-нітрофеніл або 4-третбутилфеніл, або де G є вибраною зі структур:

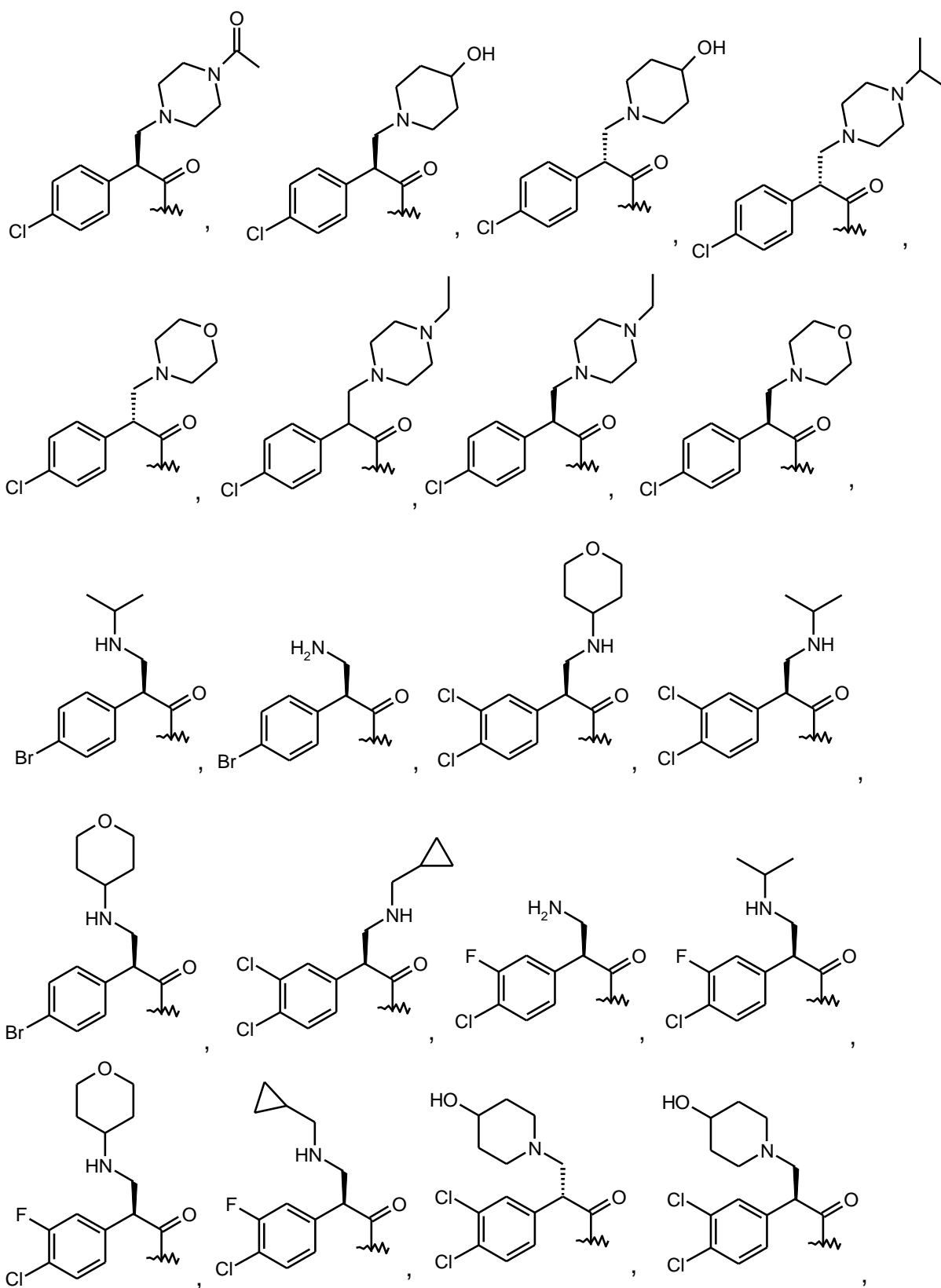


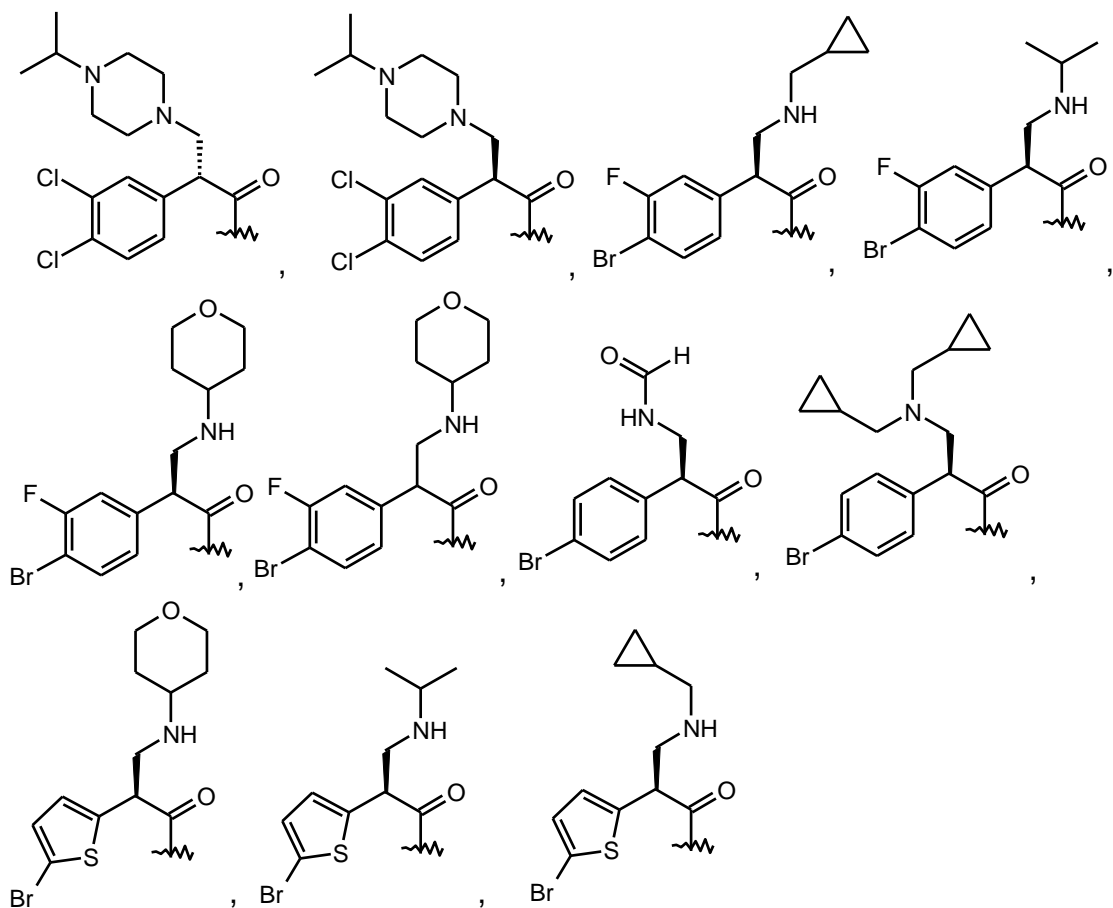
7. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де A вибрана із групи:



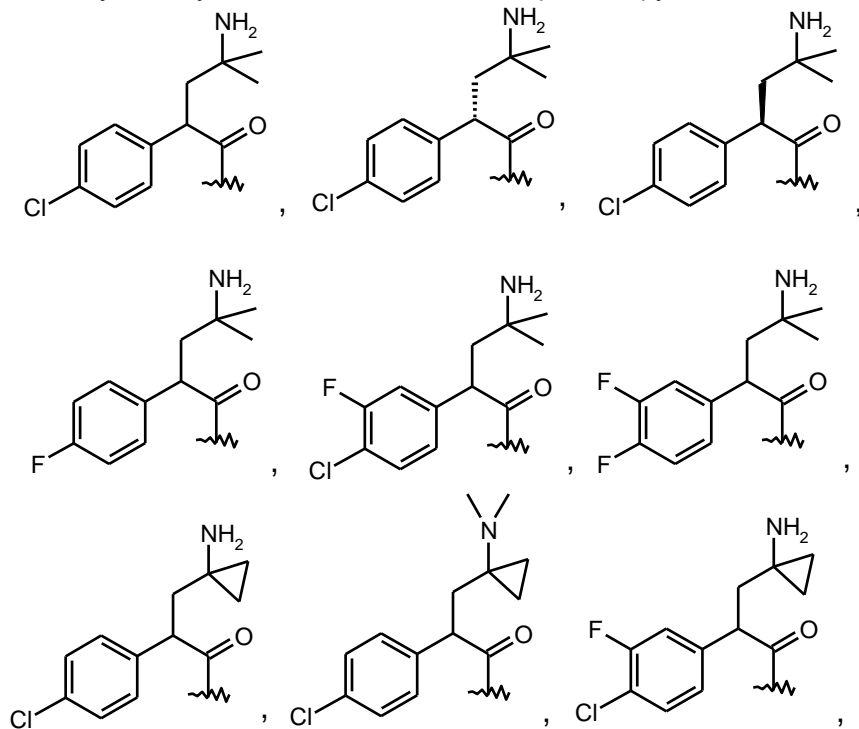


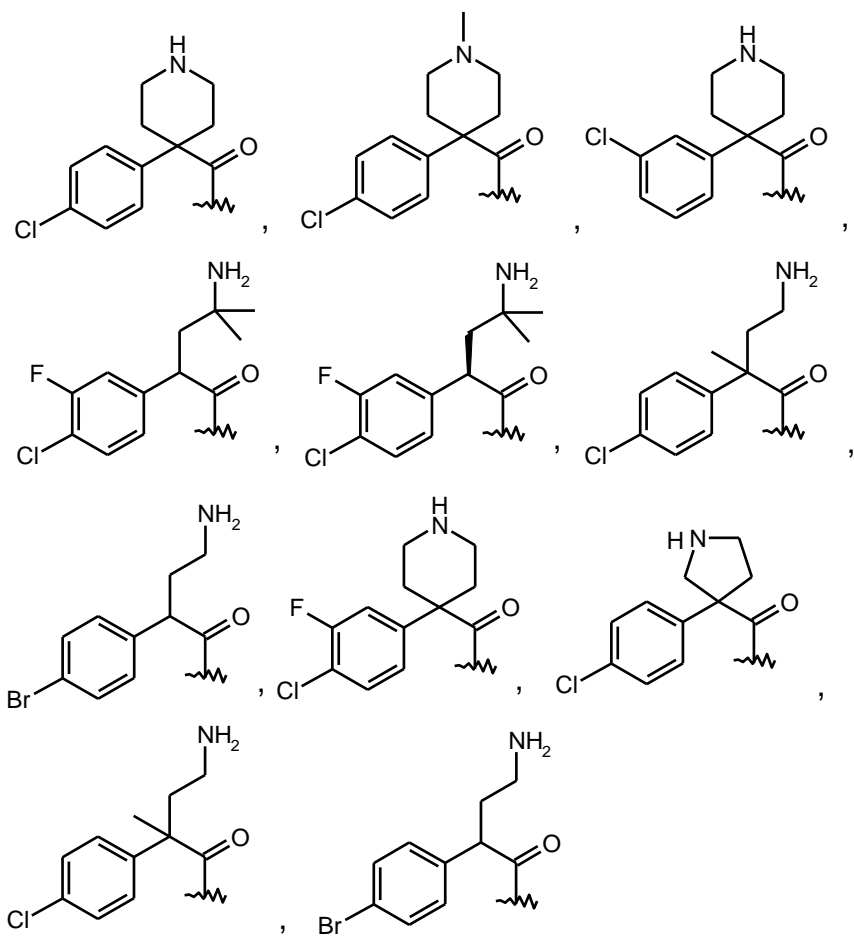




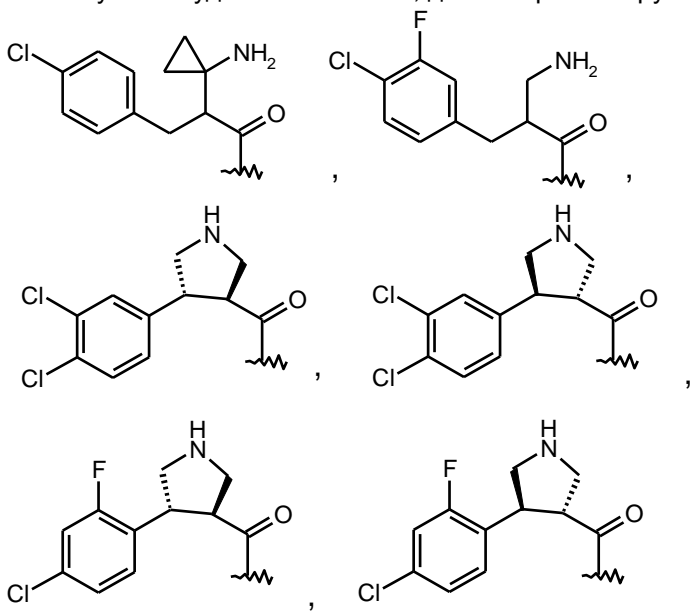


8. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де А вибрана із групи:

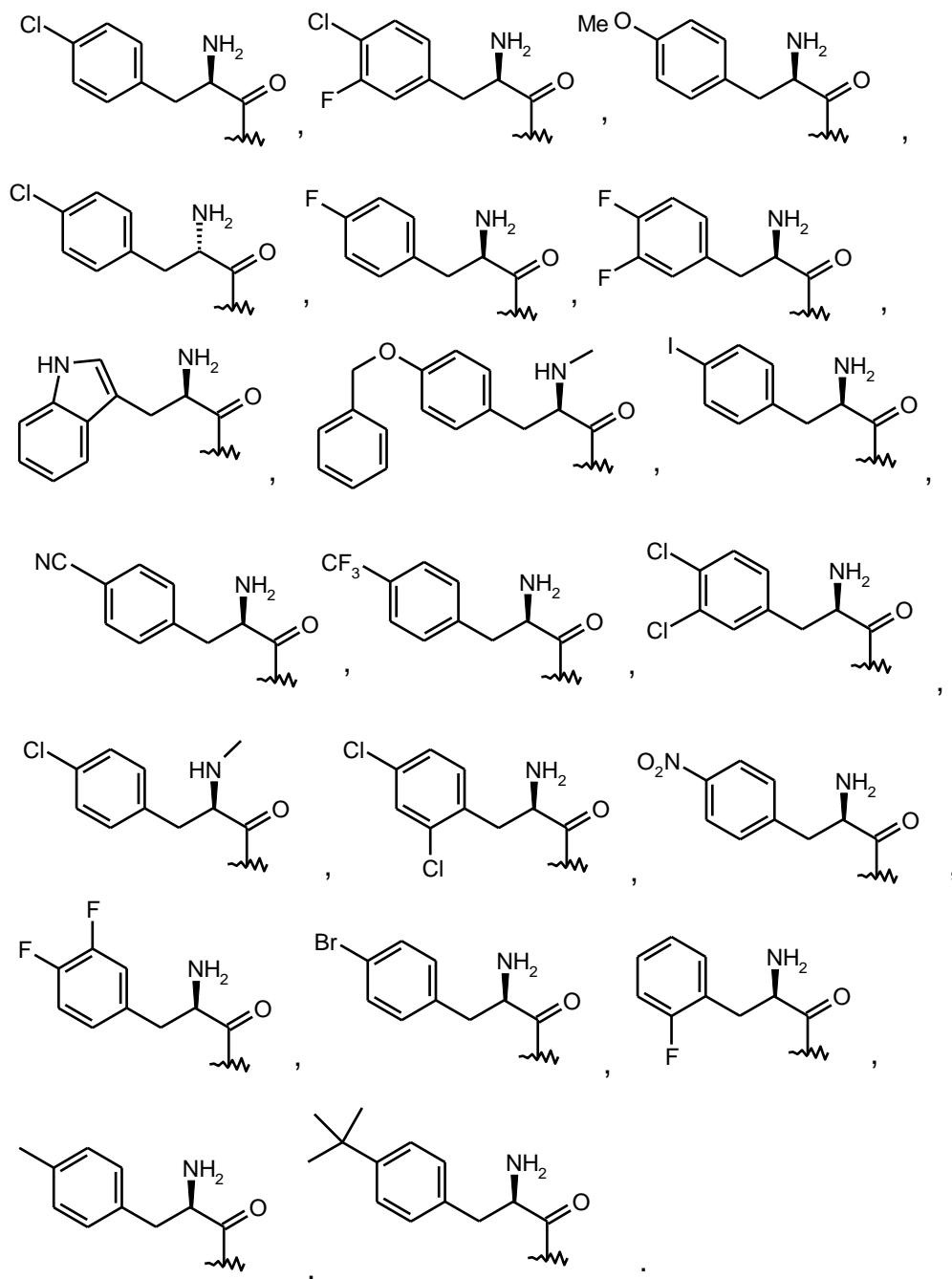




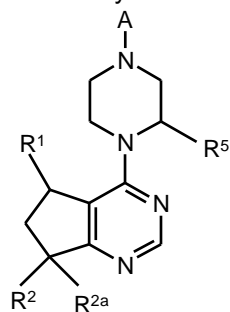
9. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де А вибрана із групи:



10. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де А вибрана із групи:

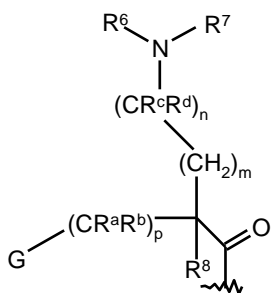


11. Сполука за п. 1 Формули



5

або її енантіомери та солі, де:
R¹ є H, Me, Et, CF₃, CHF₂ або CH₂F;
R² та R^{2a} є H або F;
R⁵ є H, Me, Et або CF₃;



А є , де

G є фенол, необов'язково заміщений групами R⁹ від одної до чотирьох;

R⁶ та R⁷ є незалежно H, (C₃-C₆-циклоалкіл)-(CH₂), (C₃-C₆-циклоалкіл)-(CH₂CH₂), V-(CH₂)₀₋₁, де V є 5-6-членний гетероарил, W-(CH₂)₁₋₂, де W є фенол, необов'язково заміщений F, Cl або Me, C₃-C₆-циклоалкілом, гідрокси-(C₃-C₆-циклоалкілом), фтор-(C₃-C₆-циклоалкілом), CH(CH₃)CH(OH)фенолом, або C₁-C₆-алкіл, необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно вибраними з OH, O(C₁-C₆-алкілу), CN, F, NH₂, NH(C₁-C₆-алкілу), N(C₁-C₆-алкіл)₂, піперидинілу та піролідинілу,

або R⁶ та R⁷ разом з нітрогеном, до якого вони приєднані, утворюють 4-6-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене однією або більше групами, незалежно вибраними з OH, галогену, оксо, CF₃, CH₂CF₃ та (C₁-C₃)алкілу;

R^a та R^b є H,

або R^a є H, та R^b та R⁶ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-6-членне гетероциклічне кільце, що містить один або два кільцевих атоми нітрогену;

R^c та R^d є H або Me;

R⁸ є H, Me або OH,

або R⁸ та R⁶ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-6-членне гетероциклічне кільце, що містить один або два кільцевих атоми нітрогену;

кожний R⁹ є незалежно галоген, C₁-C₆-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, O-(C₁-C₆-алкіл), CF₃, OCF₃, S(C₁-C₆-алкіл), CN, CH₂O-фенол, NH₂, NH-(C₁-C₆-алкіл), N-(C₁-C₆-алкіл)₂, піперидин, піролідин, CH₂F, CHF₂, OCH₂F, OCHF₂, OH, SO₂(C₁-C₆-алкіл), C(O)NH₂, C(O)NH(C₁-C₆-алкіл) та C(O)N(C₁-C₆-алкіл)₂; та

m, n та p є незалежно 0 або 1.

12. Сполука, як вказано в п. 1 або в п. 11 та вибрана із наступних сполук:

(R)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он дигідрохлорид;

2-(4-хлорфеніл)-3-(ізопропіламіно)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он дигідрохлорид;

(R)-2-аміно-3-(4-хлорфеніл)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он дигідрохлорид;

(R)-2-аміно-3-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он дигідрохлорид;

2-(амінометил)-3-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он дигідрохлорид;

(R,S)-2-(2,4-дихлорфеніл)-3-(ізопропіламіно)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он дигідрохлорид;

(R,S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(циклопропілметиламіно)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он дигідрохлорид;

(S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(ізопропіламіно)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он дигідрохлорид;

(R,S)-2-(3,4-дифторфеніл)-3-(ізопропіламіно)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он дигідрохлорид;

(R,S)-2-(4-фторфеніл)-3-(ізопропіламіно)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он дигідрохлорид;

(R,S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(піролідин-1-іл)пропан-1-он дигідрохлорид;

(R,S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(піридин-3-ілметиламіно)пропан-1-он тригідрохлорид;

(R,S)-3-аміно-2-(4-хлор-3-фторбензил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он дигідрохлорид;

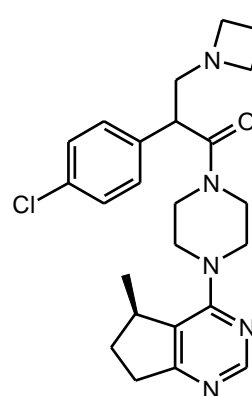
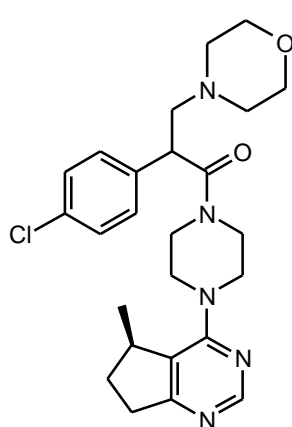
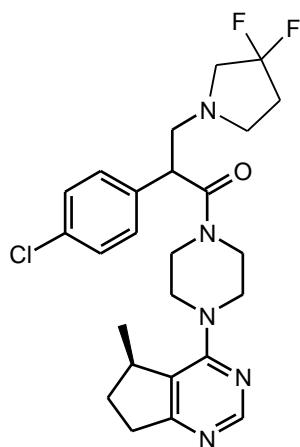
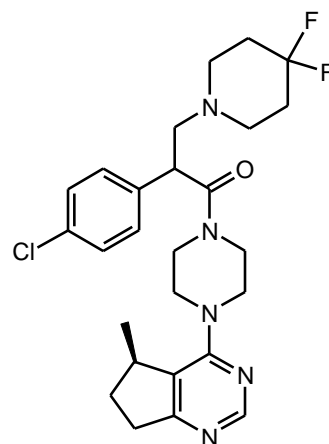
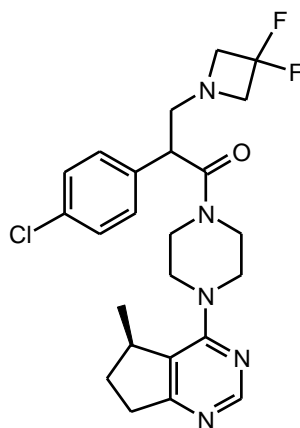
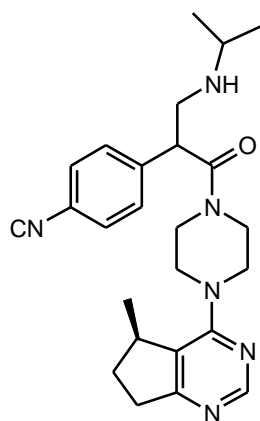
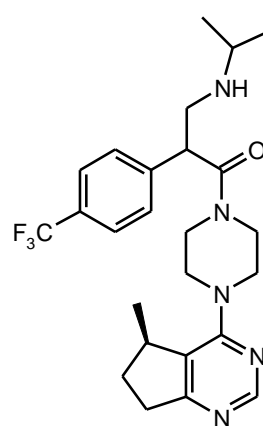
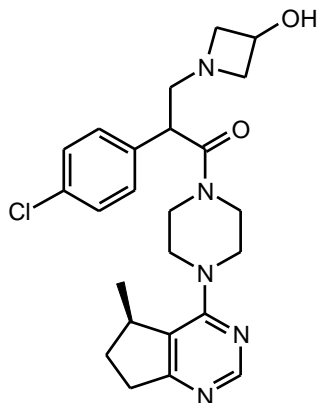
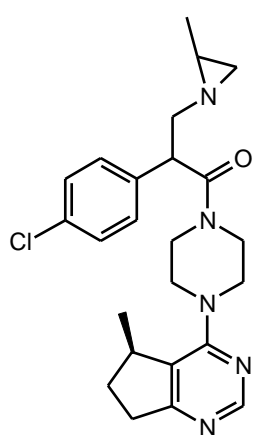
(R,S)-2-(4-хлорфеніл)-2-гідрокси-3-(ізопропіламіно)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он дигідрохлорид;

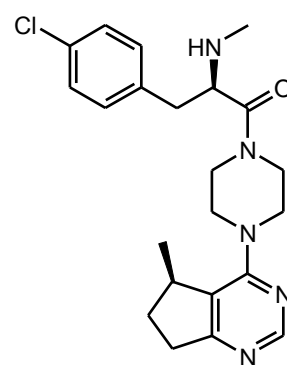
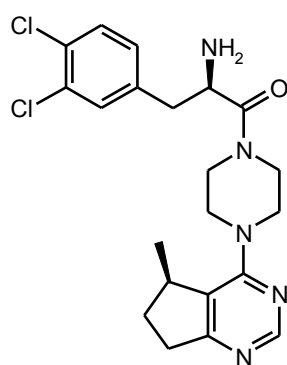
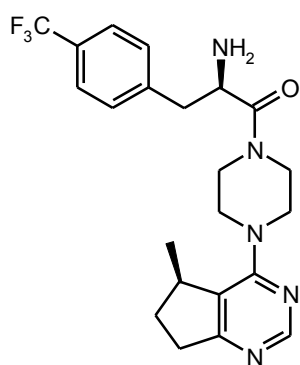
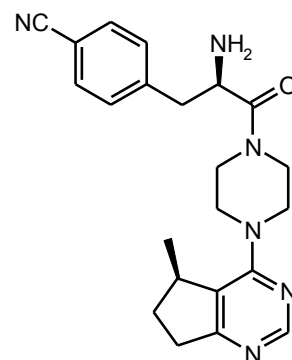
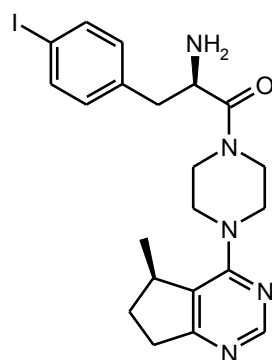
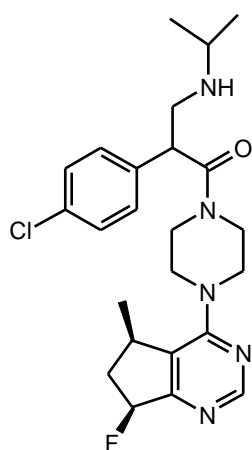
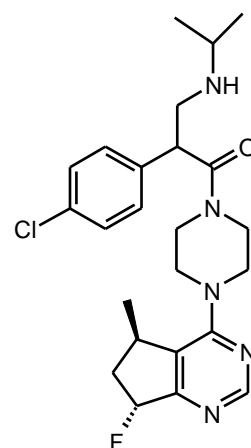
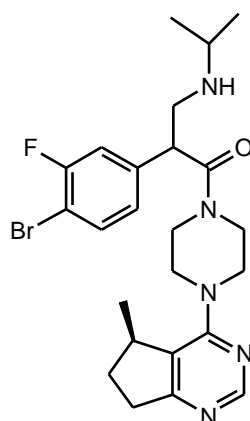
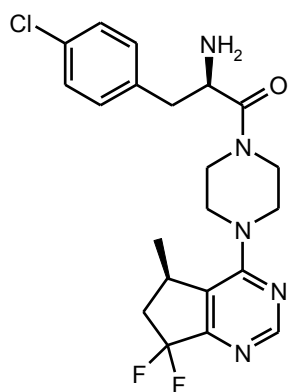
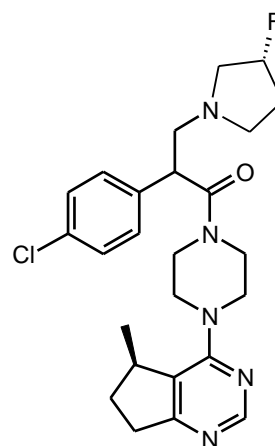
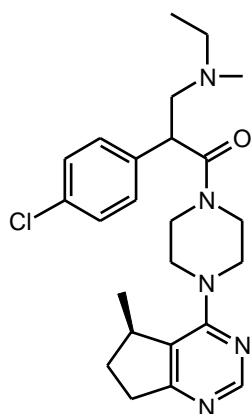
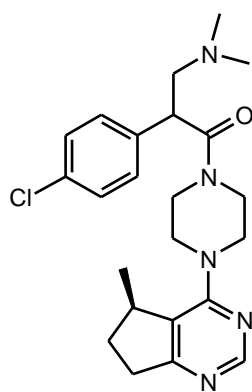
- [illegible]

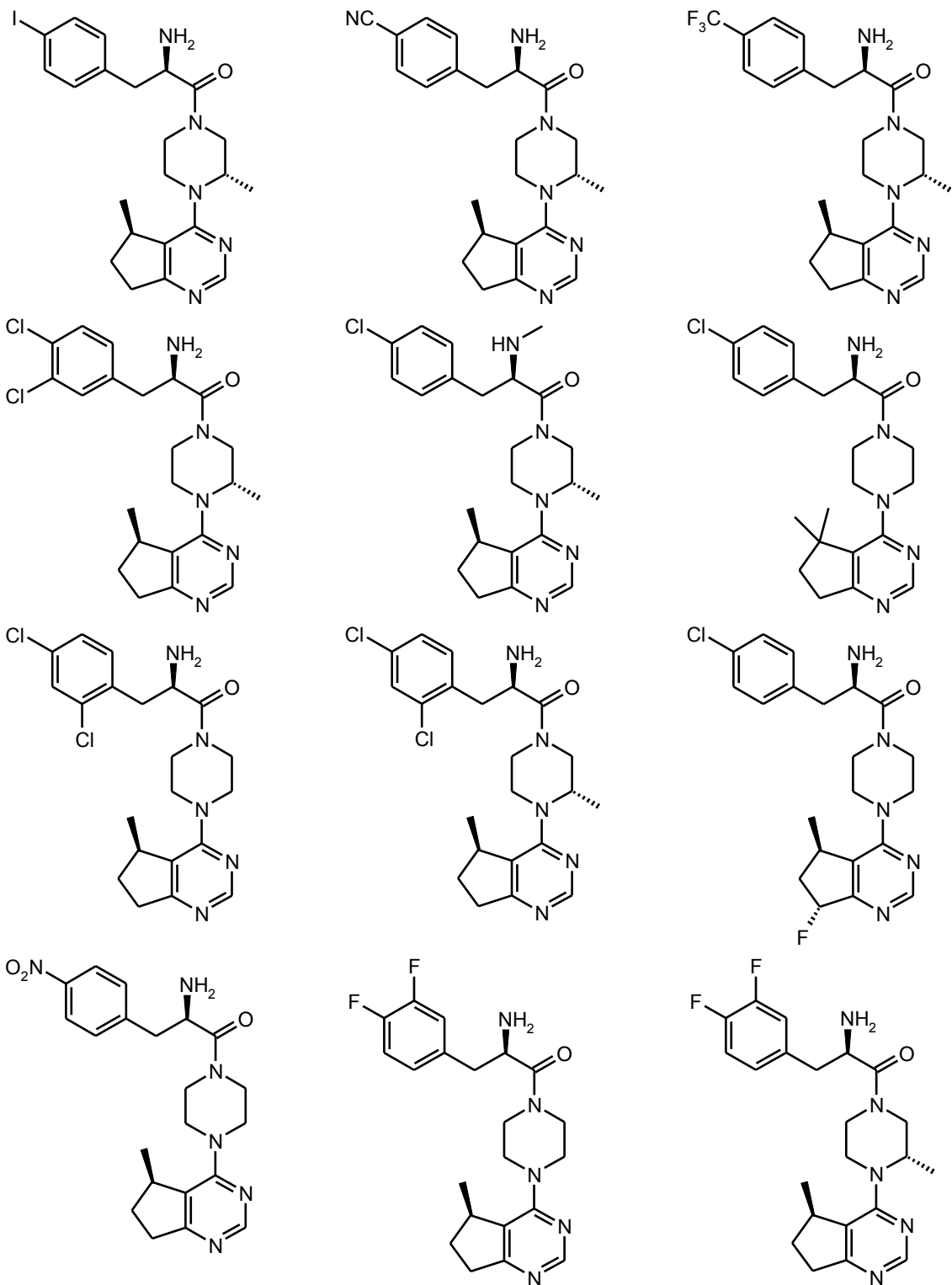
(S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(ізопропіламіно)-1-(4-((S)-5-вініл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он;

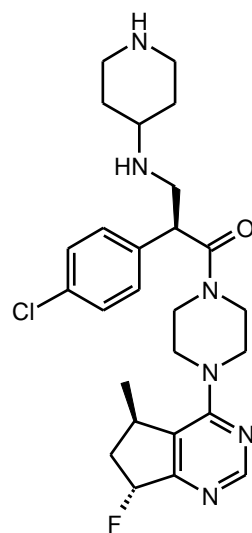
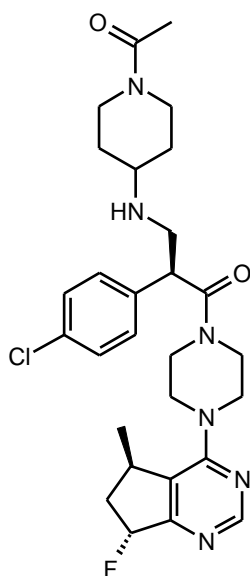
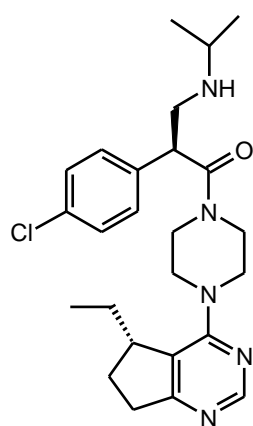
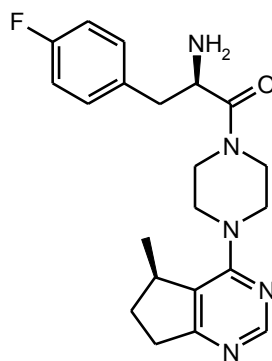
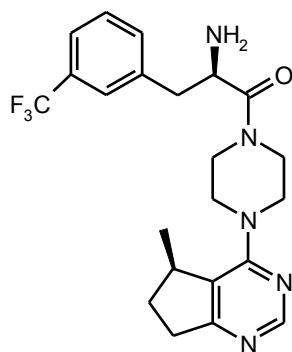
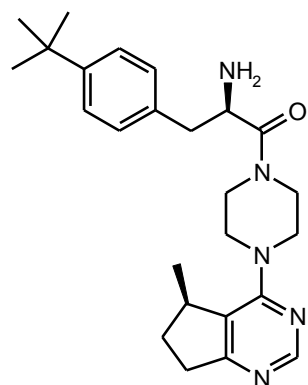
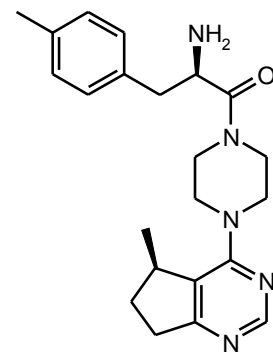
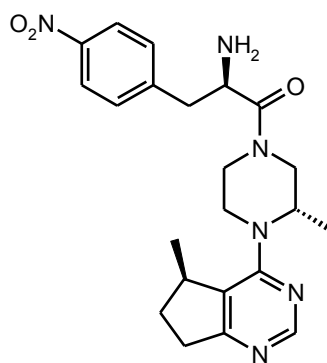
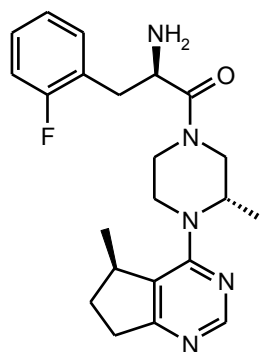
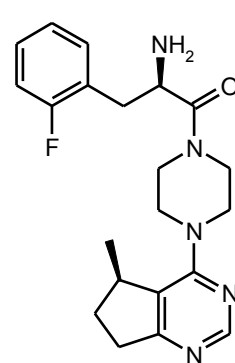
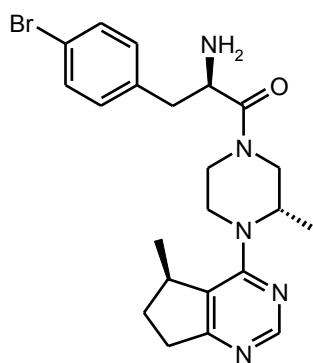
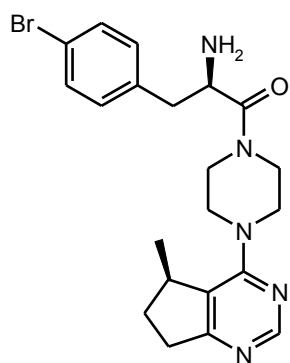
(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((R)-5-(гідроксиметил)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)пропан-1-он;

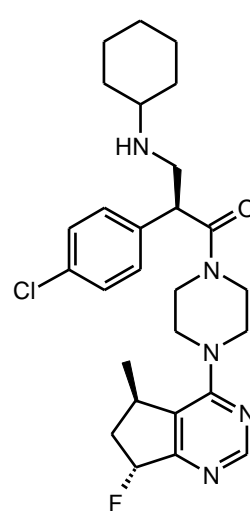
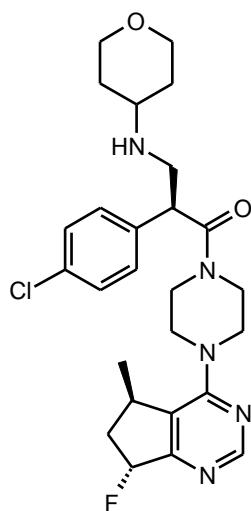
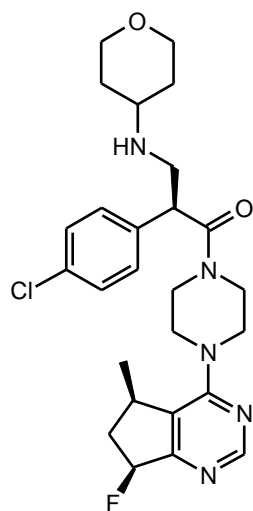
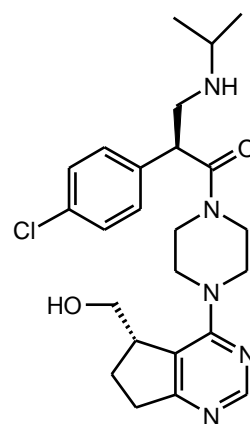
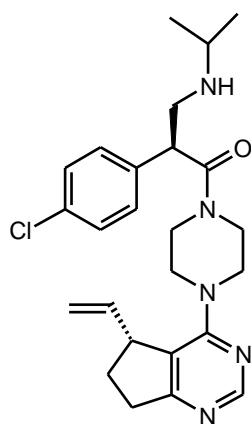
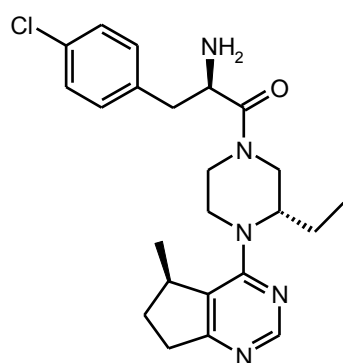
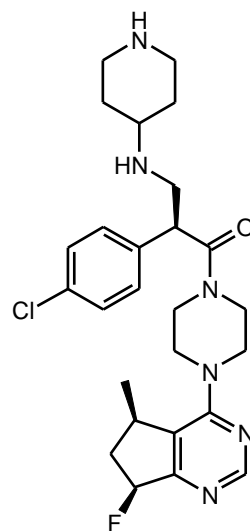
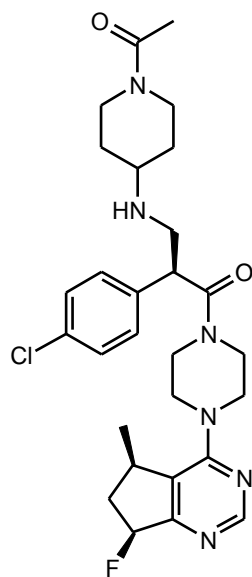
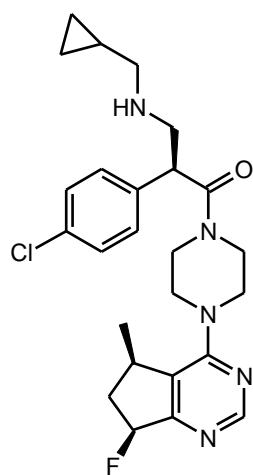
5

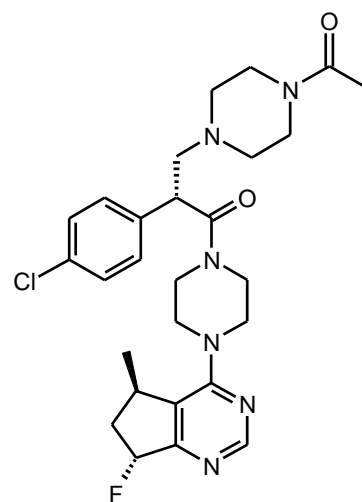
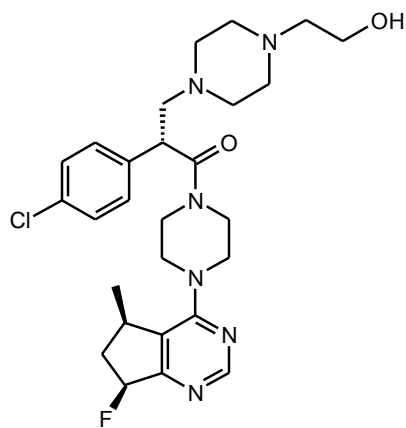
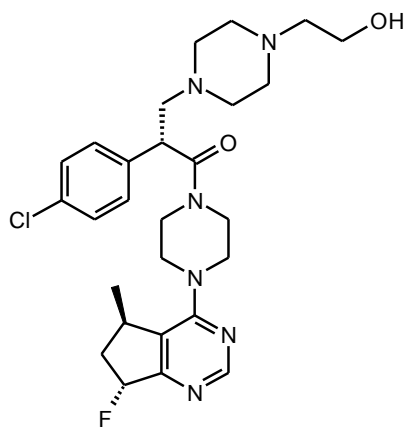
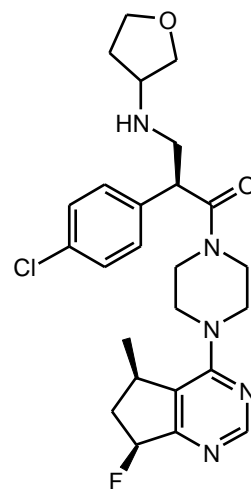
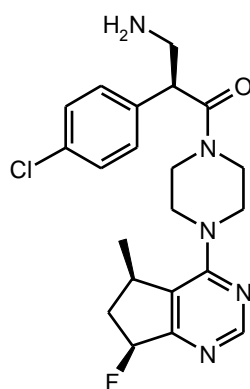
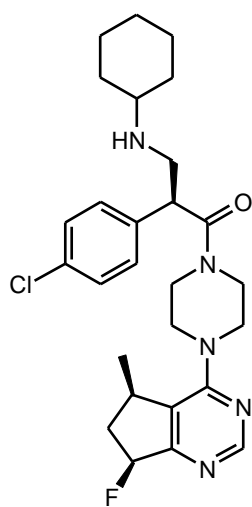
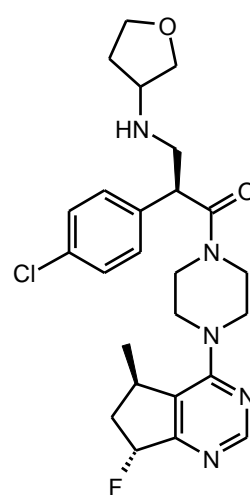
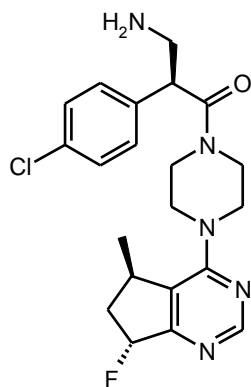
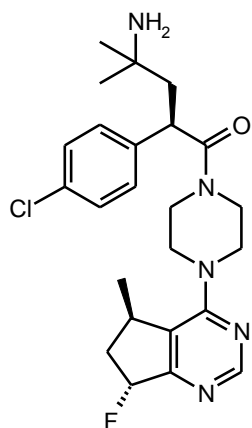


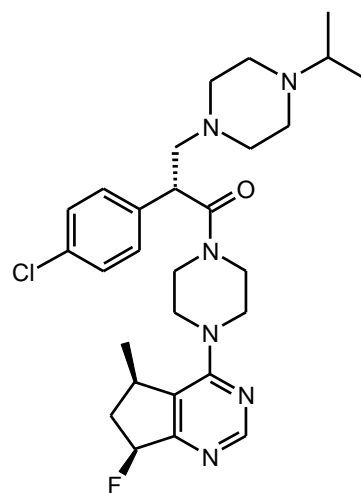
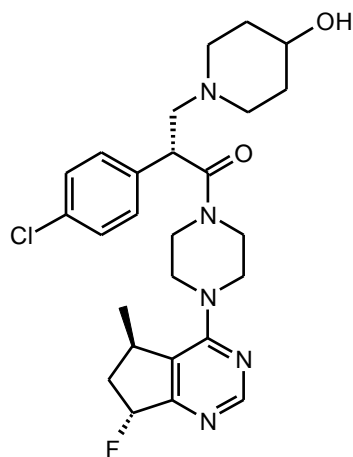
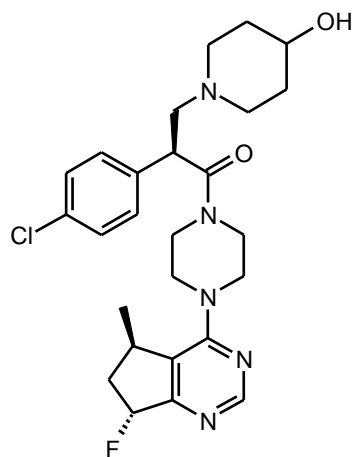
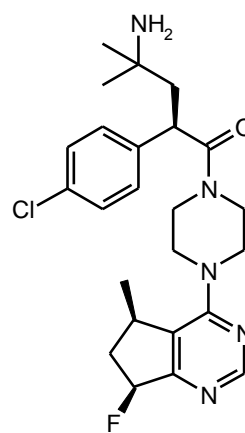
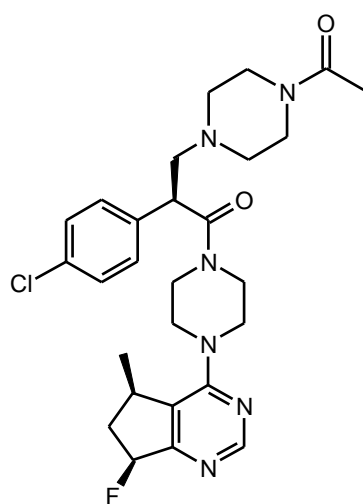
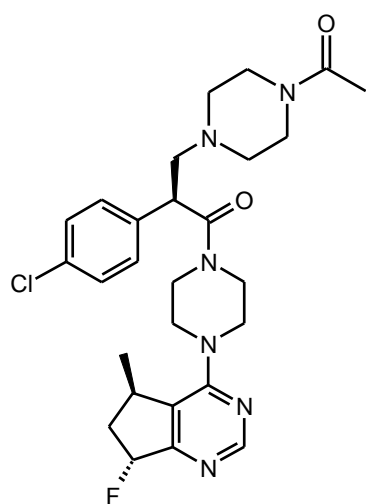
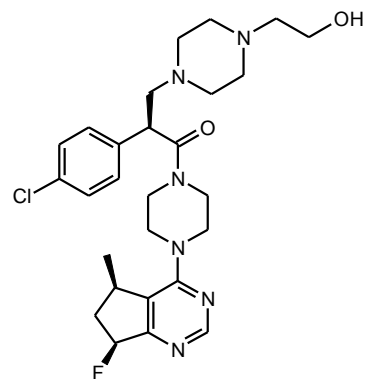
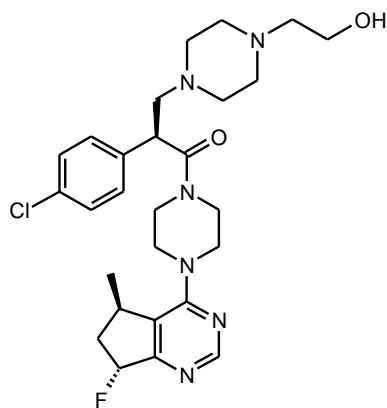
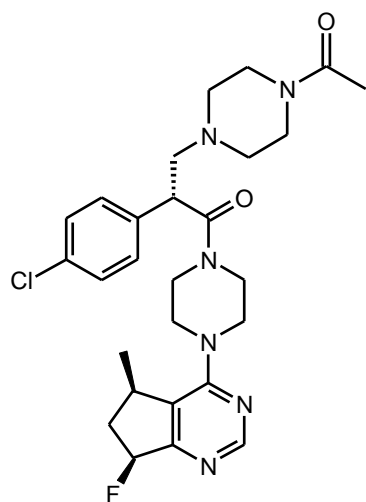


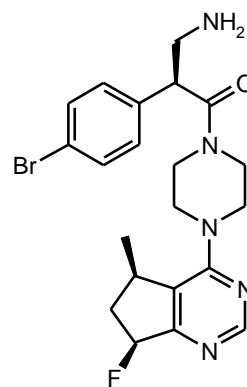
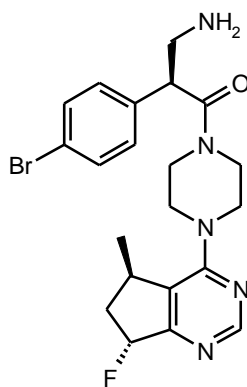
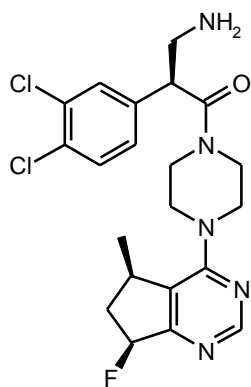
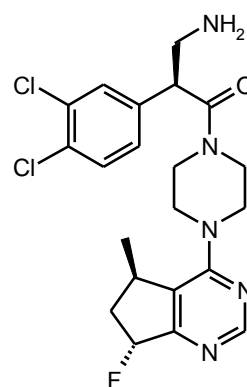
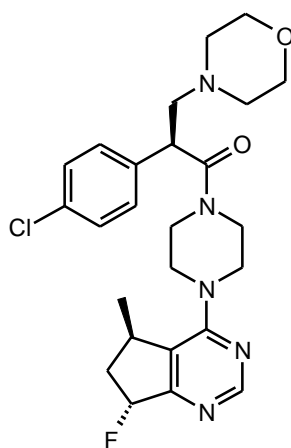
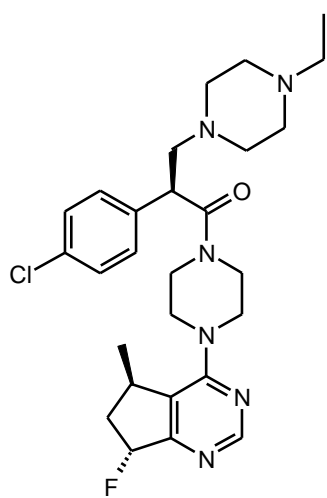
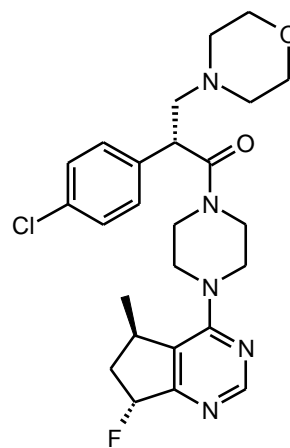
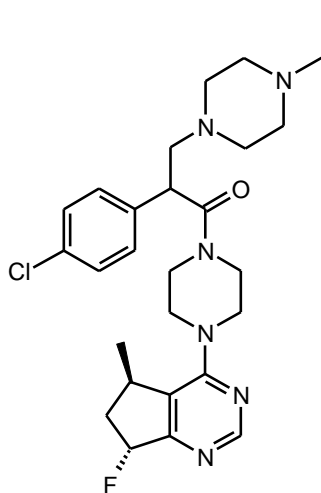
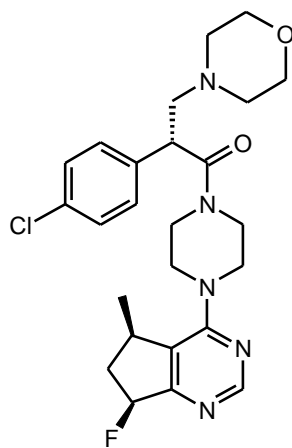


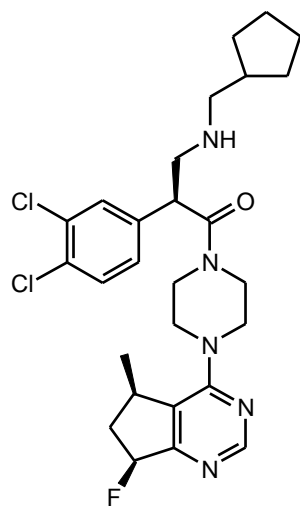
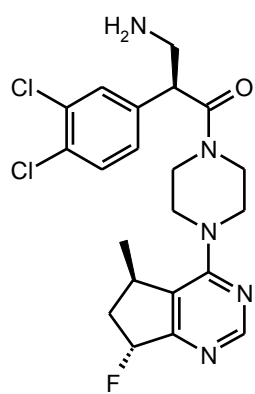
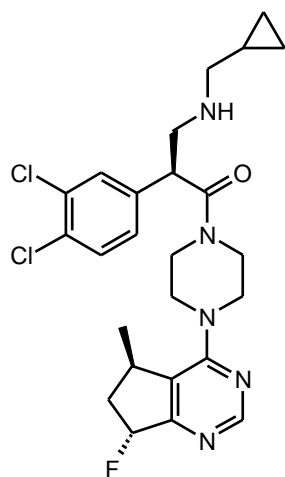
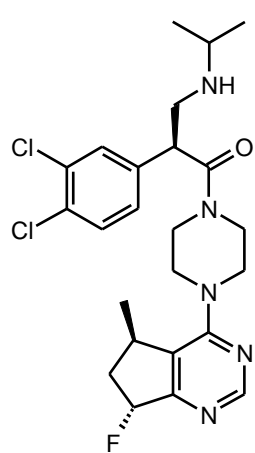
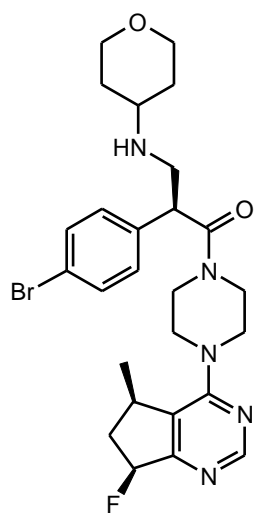
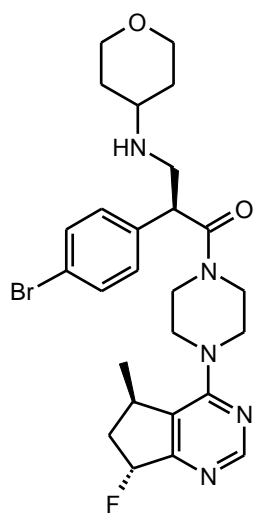
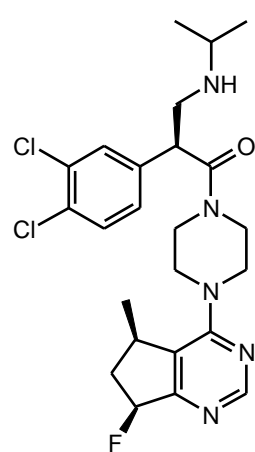
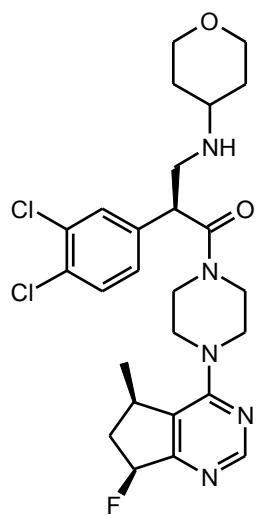
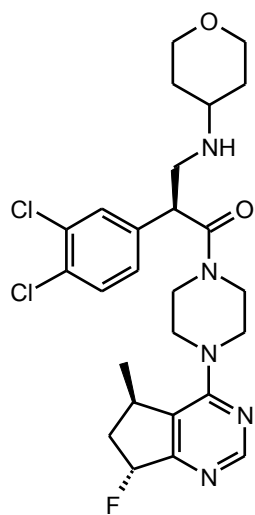


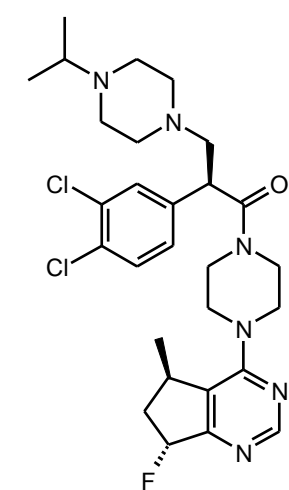
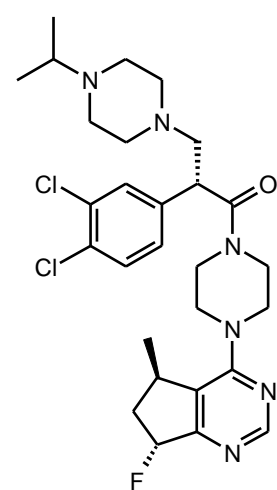
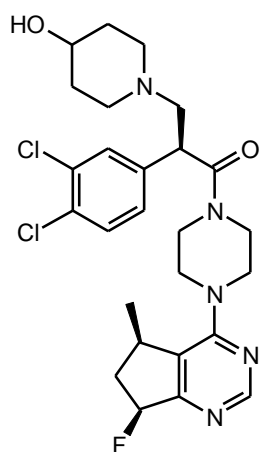
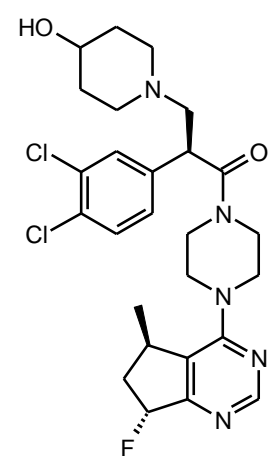
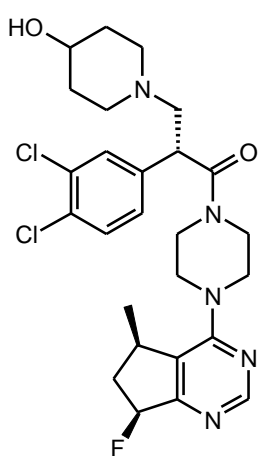
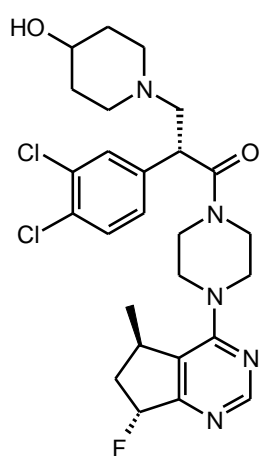
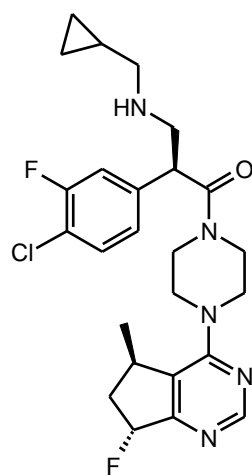
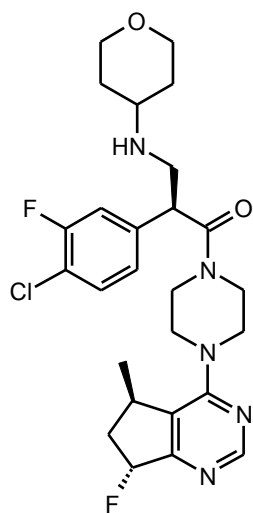
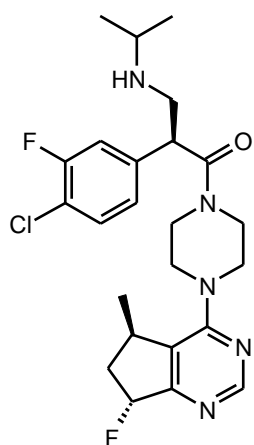


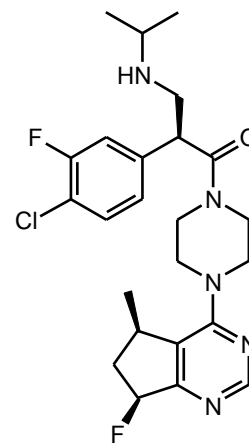
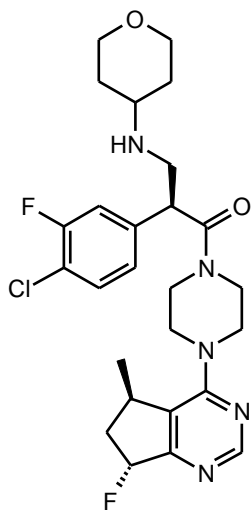
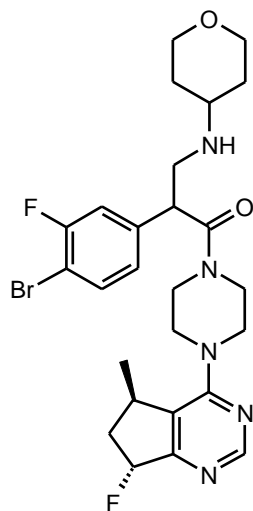
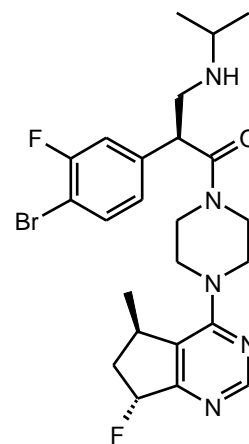
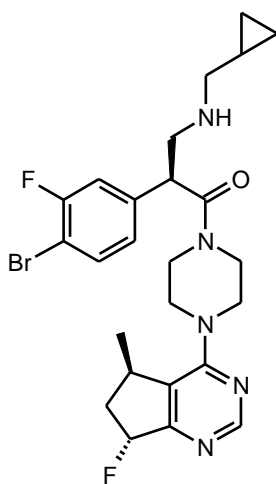
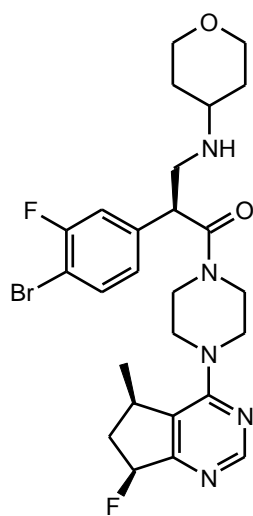
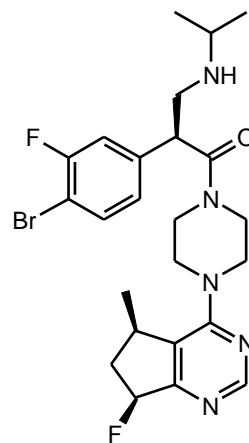
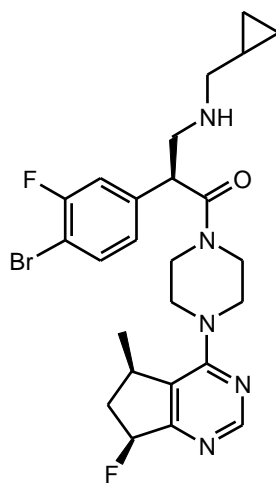
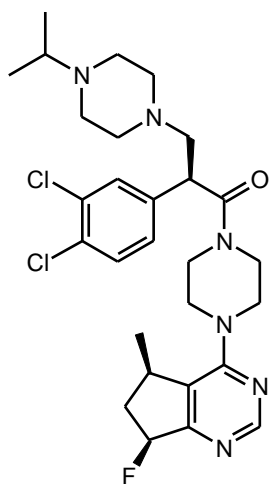


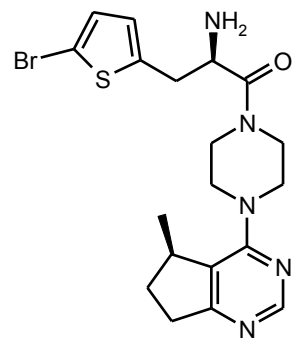
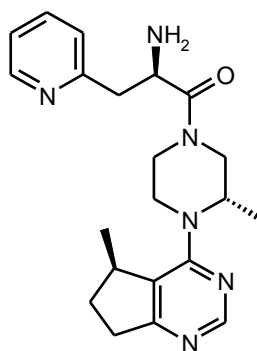
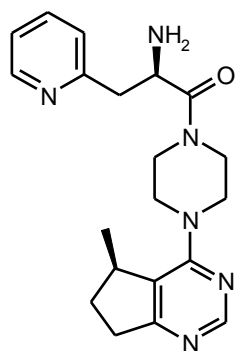
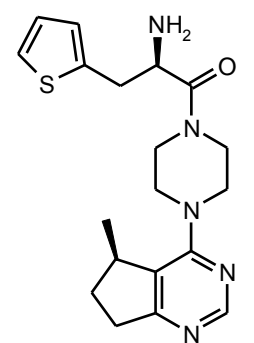
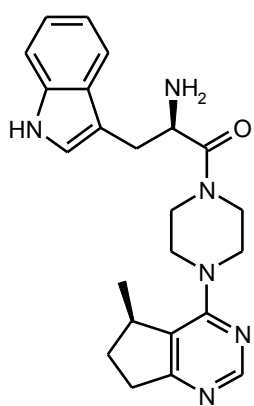
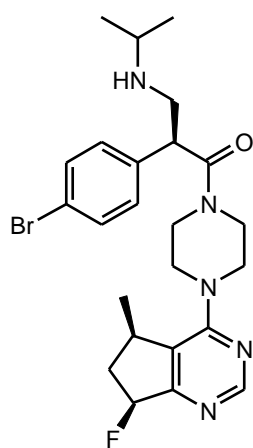
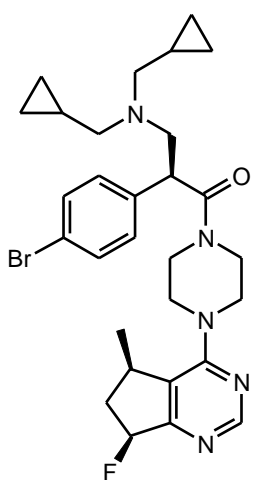
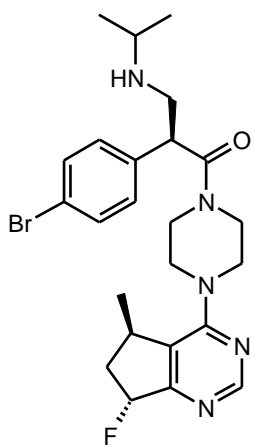
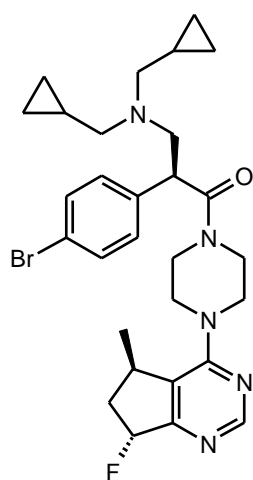
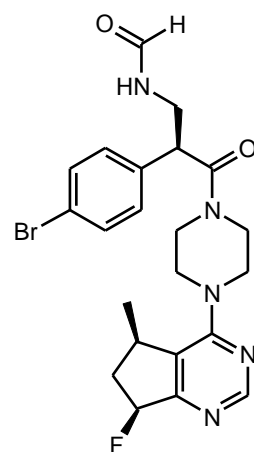
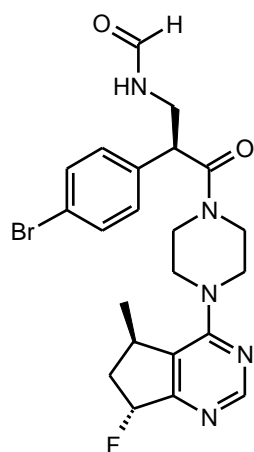
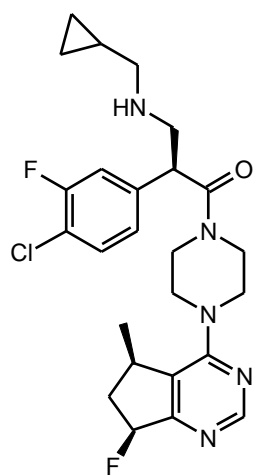


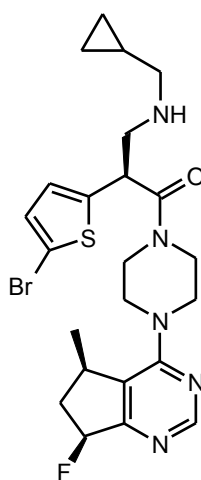
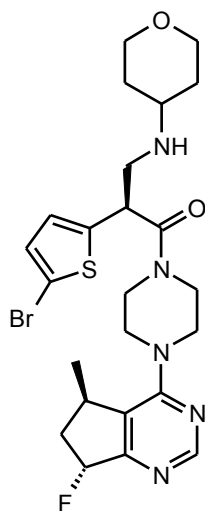
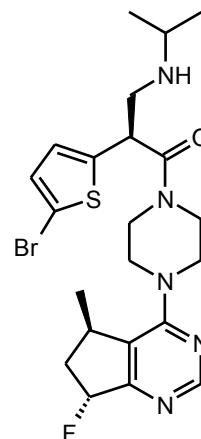
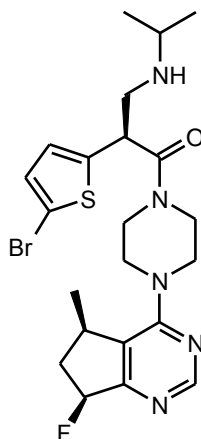
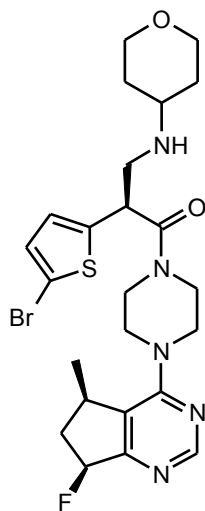












13. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-12 в ефективній кількості.

5 14. Сполука за будь-яким з пп. 1-12 для застосування як лікарського засобу в лікуванні станів, опосередкованих АКТ протеїнкіназою.

15. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-12 у виробленні лікарського засобу для лікуванні станів, опосередкованих АКТ протеїнкіназою.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601