



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **99484** (13) **C2**  
(51) МПК (2012.01)**C07D 239/48** (2006.01)**A61K 31/505** (2006.01)**A61P 11/00****A61P 17/00****A61P 27/14** (2006.01)**A61P 31/00****A61P 35/00****C07D 239/49** (2006.01)**C07D 401/10** (2006.01)**C07D 401/12** (2006.01)**C07D 403/10** (2006.01)**C07D 403/12** (2006.01)**C07D 417/10** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21)	Номер заявки:	<b>а 2010 05193</b>	(73)	Власник(и): <b>АСТРАЗЕНЕКА АБ</b> , S-151 85 Sodertalje, Sweden (SE), <b>ДАЙНІПОН СУМІТОМО ФАРМА КО., ЛТД.</b> , 6-8, Dosho-machi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, Osaka, 5418524, Japan (JP)
(22)	Дата подання заявки:	<b>21.11.2008</b>	(74)	Представник: <b>Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30</b>
(24)	Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>27.08.2012</b>	(56)	Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2657206 A, 27.10.1953 US 20040214192 A1, 28.10.2004 US 6458798 B1, 01.10.2002 US 4912112 A, 27.03.1990 GB 1375162 A, 27.11.1974 US 4179562 A, 18.12.1979 US 2005119273 A1, 02.06.2005 YOSHIMOTO M. ET AL.: 'Correlation analysis of Baker's studies on enzyme inhibition. 2. Chymotrypsin, trypsin, thymidine phosphorylase, uridine phosphorylase, thymidylate synthetase, cytosine nucleoside deaminase, dihydrofolate reductase, malate dehydrogenase, glutamate dehydrogenase, lactate dehydrogenase, and glycera...' JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol. 19, no. 1, 1976, pages 71 - 98, XP000609047 FALCO E.A. ET AL.: '2,4-Diaminopyrimidines as antimalarials. I. 5-Aryloxy and 5-alkoxy derivatives.' JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY vol. 73, no. 8, 1951, pages 3753 - 3758, XP002063219
(31)	Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>0702577-8, 61/013,699</b>		
(32)	Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>22.11.2007, 14.12.2007</b>		
(33)	Код держави- учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>SE, US</b>		
(41)	Публікація відомостей про заявку:	<b>27.09.2010, Бюл.№ 18</b>		
(46)	Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>27.08.2012, Бюл.№ 16</b>		
(86)	Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/SE2008/051334, 21.11.2008</b>		
(72)	Винахідник(и): <b>Беннетт Ніколас Дж. (GB), Макіналлі Томас (GB), Мохель Тобіас (GB), Том Стівен (GB), Тіден Анна-Карін (GB)</b>			

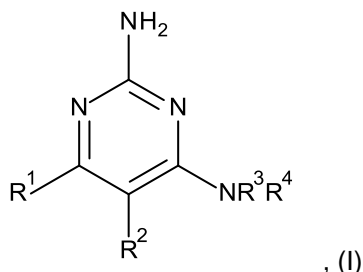
UA 99484 C2

(54) ПОХІДНІ ПІРИМІДИНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АСТМИ, ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, АЛЕРГІЧНИХ РИНІТІВ, АЛЕРГІЧНИХ КОН'ЮКТИВІТІВ, АТИПІЧНИХ ДЕРМАТИТІВ, РАКУ, ГЕПАТИТІВ В, ГЕПАТИТІВ С, ВІЛ, ВІРУСУ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ, БАКТЕРІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ ТА ДЕРМАТОЗІВ

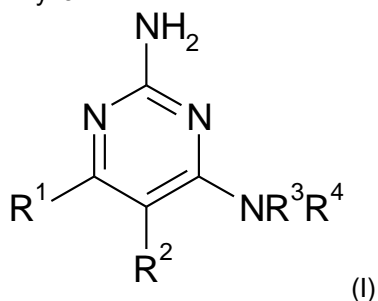
---

(57) Реферат:

Згідно із заявленим винаходом запропоновано сполуки формули (I)



де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> є такими, як визначено в описі, та їх фармацевтично прийнятні солі, а також способи їх отримання, фармацевтичні композиції, що їх містять, та їх застосування в лікуванні.



Заявлений винахід стосується похідних піримідину, способів їх отримання, фармацевтичних композицій, що їх містять, та їх застосування в лікуванні.

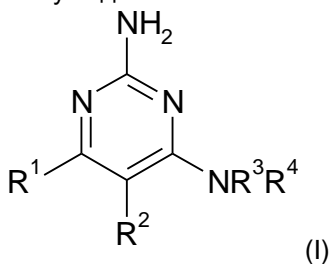
Імунною системою охоплено вроджений та набутий імунітет, які сумісно працюють для захисту організму від мікробних інфекцій. Показано, що вроджений імунітет може розпізнавати збережені, асоційовані із хвороботворним мікроорганізмом, молекулярні структури через toll-подібні рецептори (TLR), експресовані на поверхні імунних клітин. Розпізнавання вторгнення мікробних інфекцій запускає продукування цитокіну (охоплюючи інтерферон альфа(IFNA $\alpha$ )) та підняття регулювання співстимулюючих молекул на фагоцитах, що призводить до модулювання функції Т-клітин. Отже, уроджений імунітет тісно пов'язаний із набутим імунітетом та може впливати на розвиток та регулювання набутого відгуку.

TLR – сімейство трансмембранних рецепторів типу I, охарактеризоване NH<sub>2</sub>-кінцевим позаклітинним збагаченим лейцином повторним доменом (LRR) та COOH-кінцевим внутрішньоклітинним відростком, що містить консервативну область, названу гомологічним доменом рецептору Toll/IL-1 (TIR). Позаклітинний домен містить змінне число LRR, котре вважається залученим до зв'язування ліганду. Описано одинадцять TLR у людей та мишей. Вони відрізняються між собою особливостями ліганду, характером експресії, та вони можуть індукувати в цільових генах.

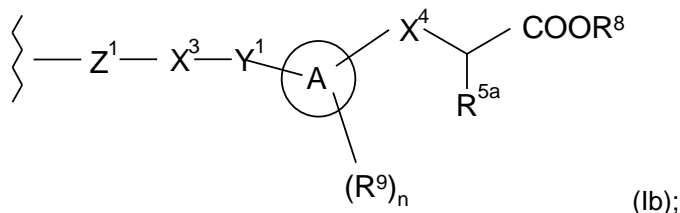
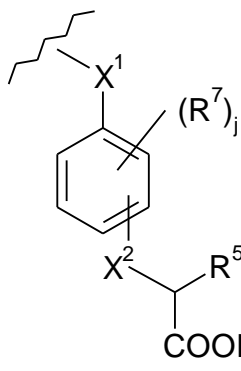
Було розроблено ліганди, що діють через TLR (також відомі як імуномодулятори (IRMS)), наприклад, похідні імідазохіноліну, описані в US Patent No. 4689338, що охоплюють продукт іміквімод для лікування гострих кондилом, та похідні аденіну описані в WO 98/01448 та WO 99/28321.

Ця заявка на патент описує клас похідних піримідину, що мають імуномодулюючі властивості, які діють через TLR7, та які є корисними в лікуванні вірусних або алергічних хвороб та ракових пухлин.

Тому згідно із заявленим винаходом запропоновано сполуку формули (I)



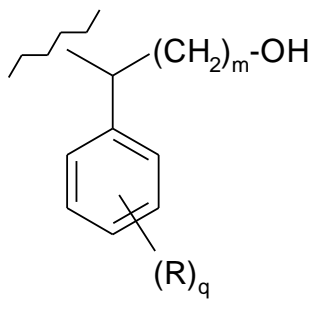
де  
R<sup>1</sup> – C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксил або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілтію;  
R<sup>2</sup> –



R<sup>3</sup> – атом гідрогену або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкіл;  
R<sup>4</sup>:

(i) C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкеніл або C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкініл, кожний із них необов'язково може бути заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, гідроксил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілтію та C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкіл або

(ii) група



де  $m$  дорівнює 1 або 2,  $q$  дорівнює 0, 1 або 2, та кожне  $R$  незалежно – галоген або гідроксил, метил, ціано, трифлуорметил,  $S(O)_h$ -метил або метоксил;

$X^1$  – оксиген або сульфур або група  $NH$  або  $CH_2$ ;

5  $X^2$  та  $X^4$  кожне незалежно – зв'язок або оксиген або сульфур;

$R^5$  та  $R^{5a}$  кожне незалежно – гідроген або  $C_1$ - $C_3$  алкіл;

$R^6$  –  $C_1$ - $C_6$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно  
вибраними з наступного: галоген, ціано, гідроксил,  $C_1$ - $C_3$  алкоксил, метилсульфоніл,  
метилтіазоліл та  $NR^{10}R^{11}$ , або  $R^6$  – насичене гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене  
10  $C_1$ - $C_6$  алкілом;

$j$  дорівнює 1 або 2;

кожне  $R^7$  незалежно – гідроген, галоген або гідроксил, метил, ціано, галогенметоксил або метоксил;

$Z^1$  –  $C_2$ - $C_6$  алкілен або  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілен;

15  $X^3$  –  $NR^{12}$ ,  $>N-COR^{12}$ ,  $CONR^{12}$ ,  $NR^{12}CO$ ,  $SO_2NR^{12}$ ,  $>N-SO_2R^{12}$ ,  $NR^{12}SO_2$ ,  $NR^{12}CONR^{13}$  або  $NR^{13}CONR^{12}$ ,  $S(O)_p$  або  $O$ ;

$p$  дорівнює 0, 1 або 2;

$Y^1$  – одинарний зв'язок або  $C_1$ - $C_6$  алкілен;

$A$  – моноциклічний або біциклічний  $C_6$ - $C_{10}$  арил або моноциклічний або біциклічний  $C_5$ - $C_{12}$   
гетероарил, що містить 1 – 3 кільцеві гетероатоми;

$R^8$  –  $C_1$ - $C_6$  алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно  
вибраними з наступного: галоген, ціано, гідроксил,  $NR^{10}R^{11}$  та  $C_1$ - $C_3$  алкоксил;

$n$  дорівнює 0, 1 або 2;

кожне  $R^9$  незалежно – галоген, ціано, гідроксил, тіол,  $C_1$ - $C_3$  алкіл,  $C_1$ - $C_3$  гідроксіалкіл,  
25  $C_1$ - $C_3$  галогеналкіл,  $C_1$ - $C_3$  алкоксил,  $C_1$ - $C_3$  галогеналкоксил,  $C_1$ - $C_3$  алкілтіо,  $C_1$ - $C_3$  алкілсульфоніл  
або  $C_1$ - $C_3$  алкілсульфініл;

$R^{10}$  та  $R^{11}$  кожне незалежно – гідроген,  $C_1$ - $C_6$  алкіл або  $C_3$ - $C_6$  циклоалкіл, або  $R^{10}$ , та  $R^{11}$   
разом із атомом нітрогену, до котрого вони приєднані, формують 4 – 7-членне насичене  
гетероциклічне кільце, що необов'язково може містити подальший кільцевий гетероатом,  
30 вибраний із наступного: оксиген,  $S(O)_v$  або  $NR^{36}$ , гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене  
наступним:  $C_1$ - $C_6$  алкіл (котрий сам необов'язково заміщений  $C_1$ - $C_6$  алкоксилем) або ді- $C_1$ - $C_6$   
алкіламіно;

$R^{12}$  – гідроген, 3 – 8-членне насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, що містить,  
принаймні, одну кільцеву групу  $O$ ,  $S(O)_t$ ,  $N$  або  $NR^{14}$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкіл або  $C_3$ - $C_6$  циклоалкіл, останні  
35 дві групи необов'язково у одним або більше замісниками, незалежно вибраними з  $NR^{15}R^{16}$ , та  
 $R^{17}$ , або

$R^{12}$  –  $C_1$ - $C_6$  алкілен, що може зв'язуватися з атомом карбону в групі  $C_2$ - $C_6$  алкілену в  $Z^1$  для  
формування насиченого 4 – 7-членного кільця, що містить нітроген;

$R^{14}$ ,  $R^{22}$ , та  $R^{35}$  кожне незалежно – гідроген,  $CO_2R^{18}$ ,  $S(O)_wR^{18}$ ,  $COR^{19}$ , або  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  
40  $C_2$ - $C_6$  алкеніл,  $C_2$ - $C_6$  алкініл або  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл, кожний із них необов'язково може бути  
заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними із наступного: галоген, ціано,  
 $OR^{20}$  та  $NR^{20}R^{21}$ ;

$R^{15}$ , та  $R^{16}$  кожне незалежно – гідроген, 3 – 8-членне насичене гетероциклічне кільце, що  
містить, принаймні, одну кільцеву групу  $O$ ,  $S(O)_z$  або  $NR^{22}$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкіл, або  $C_3$ - $C_6$  циклоалкіл,  
45 останні дві групи необов'язково у одним або більше замісниками, незалежно вибраними з  
наступного: галоген, ціано,  $S(O)_aR^{23}$ ,  $OR^{24}$ ,  $CO_2R^{24}$ ,  $^{\circ}C(O)R^{24}$ ,  $SO_2NR^{24}R^{25}$ ,  $CONR^{24}R^{25}$ ,  $NR^{24}R^{25}$ ,  
 $NR^{24}SO_2R^{26}$ ,  $NR^{24}COR^{25}$ , або 3 – 8-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить,  
принаймні, одну кільцеву групу  $O$ ,  $S(O)_b$  або  $NR^{25}$ , або

$R^{15}$ , та  $R^{16}$  разом з атомом нітрогену, до котрого вони приєднані, формують 3 – 8-членне  
насичене гетероциклічне кільце, що містить кільцевий атом нітрогену та необов'язково один або  
50 більше подальших кільцевих гетероатомів, незалежно вибраних з наступного: нітроген, оксиген,

сульфур та сульфоніл, гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене одним або більше замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, ціано,  $S(O)_dR^{27}$ ,  $OR^{27}$ ,  $CO_2R^{27}$ ,  $COR^{27}$ ,  $^{\circ}C(O)R^{27}$ ,  $SO_2NR^{27}R^{28}$ ,  $CONR^{27}R^{28}$ ,  $NR^{27}R^{28}$ ,  $NR^{27}SO_2R^{29}$ ,  $NR^{27}COR^{28}$ ,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкіл,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл,  $C_1$ - $C_6$  алкіл, арил та гетероарил, останні чотири групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, ціано,  $S(O)_fR^{30}$ ,  $OR^{30}$ ,  $CO_2R^{30}$ ,  $SO_2NR^{30}R^{31}$ ,  $CONR^{30}R^{31}$  та  $NR^{30}R^{31}$ ;

$R^{17}$  – галоген, ціано,  $C_1$ - $C_3$  галогеналкоксил,  $CO_2R^{32}$ ,  $S(O)_gR^{32}$ ,  $OR^{32}$ ,  $SO_2NR^{32}R^{34}$ ,  $CONR^{32}R^{34}$ ,  $NR^{32}SO_2R^{33}$ ,  $NR^{32}CO_2R^{33}$ ,  $NR^{32}COR^{34}$  або 3 – 8-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить кільцеву групу  $NR^{35}$ ;

a, b, d, f, g, h, t, v, w та z кожне незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

$R^{18}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{29}$  та  $R^{33}$  кожне незалежно –  $C_1$ - $C_6$  алкіл або  $C_3$ - $C_6$  циклоалкіл;

$R^{13}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{28}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$  та  $R^{34}$  кожне незалежно – гідроген або  $C_1$ - $C_6$  алкіл або  $C_3$ - $C_6$  циклоалкіл; та

$R^{36}$  – атом гідрогену або  $C_1$ - $C_3$  алкіл;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

У контексті приведенного опису, якщо не встановлено інакше, група замісника алкілу, алкенілу або алкінілу або частинка алкілу, алкенілу або алкієнілу в групі замісника може бути лінійною або розгалуженою. Приклади  $C_1$ - $C_8$  алкілів/частинок охоплюють метил, етил, пропіл, 2-метил-1-пропіл, 2-метил-2-пропіл, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропіл, 2-метил-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-етил-1-бутил, n-бутил, ізобутил, трет-бутил, n-пентил, ізопентил, неопентил, n-гексил, n-гептил та n-октил. Приклади  $C_2$ - $C_8$  алкенілів/частинок охоплюють етеніл, пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 1-пентеніл, 1-гексеніл, 1-гептеніл, 1-октеніл, 1,3-бутадієніл, 1,3-пентадієніл, 1,4-пентадієніл та 1, 4-гексадієніл. Приклади  $C_2$ - $C_8$  алкінілів/частинок охоплюють етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл (пропаргіл) або 2-бутиніл.

Подібно, алкілен/частинка може бути лінійною або розгалуженою. Приклади  $C_1$ - $C_6$  алкіленів/частинок охоплюють метилен, етилен, n-пропілен, n-бутилен, n-пентилен, n-гексилен, 1-метилетилен, 2-метилетилен, 1,2-диметилетилен, 1-етилетилен, 2-етилетилен, 1-, 2- або 3-метилпропілен та 1-, 2- або 3-етилпропілен.  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл(ен) – циклопропіл(ен), циклобутил(ен), циклопентил(ен), циклогексил(ен), циклогептил(ен) або циклооктил(ен). Заміснику групи/частинці  $C_1$ - $C_6$  галогеналкілу або  $C_1$ - $C_6$  галогеналкоксилу слід містити, принаймні, один галоген, наприклад, один, два, три, чотири або п'ять атомів галогену, приклади цього охоплюють трифлуорметил, трифлуорметоксил або пентафлуоретил. Заміснику групи/частинці  $C_1$ - $C_6$  гідроксіалкілу слід містити, принаймні, один гідроксил, наприклад, один, два, три або чотири гідроксили, приклади цього охоплюють  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2CH_2OH$  та  $-CH(CH_2OH)_2$ . Ненасиченому (гетероциклічному) кільцю слід бути частково або повністю ненасиченим. Алкілі в ді- $C_1$ - $C_6$  алкіламіно-групі можуть бути однаковими або відмінними. Там, де  $R^6$  –  $C_1$ - $C_6$  алкіл необов'язково заміщено  $NR^{10}R^{11}$ , де  $R^{10}$ , та  $R^{11}$  разом з атомом нітрогену, до котрого вони приєднані, формують необов'язково заміщене 4 – 7-членне насичене гетероциклічне кільце, що необов'язково може містити подальший кільцевий гетероатом, вибраний із наступного: кисень,  $S(O)_v$  або  $NR^{36}$ , слід розуміти, що кільце може приєднуватися до ланцюгу алкілу через будь-який придатний атом кільця, атом карбону або гетероатом. Такі самі коментарі стосуються 3 – 8-членного насиченого або ненасиченого гетероциклічного кільця, визначеного у  $R^{12}$ , та гетероциклічних кілець, визначених у  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ , та  $R^{17}$ .

Арил/частинка може містити 6 – 10 атомів карбону, та може бути моноциклічним або поліциклічним (наприклад, біциклічним або трициклічним), де два або більше кілець є конденсованими.

Гетероциклічні групи – кільця, котрі можуть бути насиченими, частково ненасиченими або ненасиченими, та містити 3 – 20 атомів, принаймні, один та краще 1 – 4 атоми – гетероатоми, вибрані з наступного: кисень, сульфур та нітроген. Кільця можуть бути моноциклічними, конденсованими, містковими, або спіро-біциклічними гетероциклічними кільцевими системами. Моноциклічні гетероциклічні кільця містять, приблизно, 3 – 12 кільцевих атомів, із 1 – 5 гетероатомами, вибраними з N, O, та S, та краще з 3 – 7 атомами у кільці. Біциклічні гетероцикли містять 7 – 17 атомів, краще 7 – 12 атомів у кільці. Біциклічні гетероцикли містять, приблизно, 7 – 17 атомів кільця, краще 7 – 12 атомів кільця. Біциклічні гетероциклічні кільця можуть бути конденсованими, спіро-, або містковими кільцевими системами.

Приклади гетероциклічних груп, котрі є насиченими або частково насиченими охоплюють циклічні етери (оксирани), як-то етиленоксид, тетрагідрофуран, діоксан, та заміщені циклічні

етери. Гетероцикли, що містять нітроген, охоплюють, наприклад, наступне: азетидин, піролідин, піперидин, піперазин, тетрагідротриазин, тетрагідропіразол, та подібне. Типові гетероцикли, що містять сульфур, охоплюють тетрагідротіофен, дигідро-1,3-дитіол-2-іл, та гексагідротієпін-4-іл. Інші гетероцикли охоплюють наступне: дигідро-оксатіол-4-іл, тетрагідро-оксазоліл, тетрагідро-оксадіазоліл, тетрагідродіоксазоліл, тетрагідро-оксатіазоліл, гексагідротриазиніл, тетрагідро-оксазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, тетрагідропіримідиніл, діоксолініл, октагідробензофураніл, октагідробензімідазоліл, та октагідробензотіазоліл. Також охоплено гетероцикли, що містять сульфур, гетероцикли, що містять групи SO або SO<sub>2</sub>. Приклади охоплюють сульфоксидні та сильфонові форми тетрагідротіофену. Придатні гетероцикліли, що мають 1 або 2 оксо- або тіоксо-замісників, наприклад, є наступними: 2-оксопіролідиніл, 2-тіоксопіролідиніл, 2-оксоімідазолідиніл, 2-тіоксоімідазолідиніл, 2-оксопіперидиніл, 2,5-діоксопіролідиніл, 2,5-діоксоімідазолідиніл або 2,6-діоксопіперидиніл.

Гетероциклічні групи, котрі є ароматичними по природі, відносять до груп "гетероарилу". Ці групи - ароматичні моно-, бі-, або поліциклічні гетероциклічні кільця, що мають один або більше (наприклад, 1 - 4) гетероатомів, вибраних з N, O, та S. Термін гетероарил охоплює моновалентні та бівалентні різновиди. Приклади груп гетероарилу охоплюють наступне: фурил, піроліл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, імідазоліл, піразоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, 1,3,5-триазеніл, бензофураніл, індоліл, ізоіндоліл, бензотієніл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, бензотіазоліл, індазоліл, пуриніл, бензофуразаніл, хіноліл, ізохіноліл, хіназолініл, хіноксалініл, цінолініл, птеридиніл, нафтиридиніл, карбазоліл, феназиніл, бензізохінолініл, піридопіразиніл, тієно[2,3-b]фураніл, 2H-фуоро[3,2-b]-піраніл, 5H-піридо[2,3-d]-о-оксазиніл, 1H-піридазол[4,3-d]-оксазоліл, 4H-імідазо[4,5-d]тіазоліл, піразино[2,3-d]піридазиніл, імідазо[2,1-b]тіазоліл, імідазо[1,2-b][1,2,4]триазиніл. "Гетероарил" також охоплює кільцеві системи де, принаймні, одне кільце - ароматичне кільце, що містить 1 або більше гетероатомів, вибраних з O, S та N, та одне або більше з інших кілець - неароматичне, насичене або частково ненасичене кільце необов'язково таке, що містить один або більше гетероатомів, вибраних із O, S та N, наприклад, 1,2,3,4-тетрагідро-1,8-нафтиридиніл, 1,2,3,4-тетрагідропіридо[2,3-b]піразиніл та 3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазиніл.

Щоб запобігти невизначеності, слід розуміти, що визначення гетероциклічних кілець у формулі (I) не стосуються нестабільних структур або будь-яких зв'язків O-O, O-S або S-S та присутнього замісника, що приєднаний до будь-якого придатного атому кільця.

Коли будь-яку хімічну частинку або групу у формулі (I) описано як необов'язково заміщену, слід розуміти, що частинка або група може бути незаміщеною або заміщеною одним або більше вказаними замісниками. Слід розуміти, що число та природу замісників слід вибирати, щоб виключити стерично небажані комбінації.

Фіг. 1A - рентгенівська порошкова дифрактограма 4-(диметиламіно)бутил 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетату, солі моносахарину.

Фіг. 1B - таблиця величин 2θ (2 тета) та d-інтервали стосовно піків, показаних на рентгенівській порошковій дифрактограмі на Фіг. 1A.

R<sup>1</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, переважно C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил або н-гексил), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, переважно C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, алкоксил (наприклад, метоксил, етоксил, н-пропоксил, ізопропоксил, н-бутоксил, ізобутоксил, трет-бутоксил, н-пентоксил або н-гексоксил), або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, переважно C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, алкілтіо (наприклад, метилтіо, етилтіо, н-пропілтіо, ізопропілтіо, н-бутилтіо, ізобутилтіо, трет-бутилтіо, н-пентилтіо або н-гексилтіо).

У втіленні винаходу, R<sup>1</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, конкретно - метил.

У втіленні винаходу, R<sup>3</sup> - атом гідрогену.

У втіленні винаходу, R<sup>4</sup> - C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, переважно C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, переважно C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> або C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, переважно C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, алкеніл або C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, переважно C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, алкініл, кожний із них необов'язково може бути заміщеним одним або більше замісниками (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками), незалежно вибраними з наступного: галоген (наприклад, флуор, хлор, бром або йод), гідроксил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, переважно, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, переважно, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, алкілтіо, та C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, переважно C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкіл.

У ще одному втіленні, R<sup>4</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкіл, конкретно C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> алкіл, котрий необов'язково заміщено гідроксилом.

В одному втіленні винаходу, R<sup>2</sup> - група (Ia).

У втіленні винаходу, X<sup>1</sup> - сульфур або, зокрема, CH<sub>2</sub>.

X<sup>2</sup> переважно - зв'язок або атом оксигену.

В одному втіленні, X<sup>2</sup> - зв'язок.

R<sup>5</sup> переважно - атом гідрогену.

$R^6$  –  $C_1$ - $C_6$ , переважно  $C_1$ - $C_4$ , алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил або н-гексил), необов'язково заміщений одним або більше замісниками, (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками), незалежно вибраними з наступного: галоген, ціано, гідроксил,  $C_1$ - $C_3$  алкоксил, метилсульфоніл, метилтіазоліл та  $NR^{10}R^{11}$ , або  $R^6$  – насичене гетероциклічне кільце, наприклад, 5 – 6-членне насичене гетероциклічне кільце, як-то піперидин, необов'язково заміщений  $C_1$ - $C_6$ , переважно  $C_1$ - $C_4$ , алкілом, зокрема метилом.

Згідно з одним аспектом  $R^6$  –  $C_1$ - $C_6$ , переважно  $C_1$ - $C_4$ , алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил або н-гексил), необов'язково заміщений одним або більше замісниками, (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками), незалежно вибраними з наступного: галоген (наприклад, флуор, хлор, бром або йод), ціано, гідроксил,  $C_1$ - $C_3$  алкоксил та  $NR^{10}R^{11}$ . Згідно із ще одним аспектом  $R^6$  –  $C_1$ - $C_6$  алкіл, конкретно – метил. Крім того, згідно із ще одним аспектом  $R^6$  –  $C_1$ - $C_6$  алкіл, заміщений  $NR^{10}R^{11}$ .

Кожне  $R^7$  незалежно – гідроген або галоген (наприклад, флуор, хлор, бром або йод) атом або гідроксил, метил, ціано, галогенметоксил або метоксил. Згідно з одним аспектом  $R^7$  дорівнює 1, та  $R^7$  – гідроген, гідроксил, флуор або метоксил.

$R^{10}$ , та  $R^{11}$  кожне незалежно – гідроген,  $C_1$ - $C_6$ , переважно  $C_1$ - $C_4$ , алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил або н-гексил) або  $C_3$ - $C_6$ , переважно  $C_5$ - $C_6$ , циклоалкіл, або  $R^{10}$  та  $R^{11}$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, формують 4 – 7-членне, переважно 5 – 6-членне, насичене гетероциклічне кільце, котре необов'язково може містити подальший кільцевий гетероатом, вибраний із наступного: кисень,  $S(O)_v$  або  $NR^{36}$ , гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене наступним:  $C_1$ - $C_6$ , переважно  $C_1$ - $C_4$ , алкіл (котрий сам необов'язково заміщений наступним:  $C_1$ - $C_6$ , переважно  $C_1$ - $C_4$ , алкоксил, наприклад, метоксил або етоксил) або ді- $C_1$ - $C_6$  алкіламіно (наприклад, диметиламіно).

Згідно з одним аспектом  $R^{10}$  та  $R^{11}$  кожне незалежно – гідроген,  $C_1$ - $C_6$ , переважно  $C_1$ - $C_4$ , алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил або н-гексил) або  $C_3$ - $C_6$ , переважно  $C_5$ - $C_6$ , циклоалкіл, або  $R^{10}$  та  $R^{11}$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, формують 4 – 7-членне, переважно 5 – 6-членне, насичене гетероциклічне кільце, котре необов'язково може містити подальший кільцевий гетероатом, вибраний із наступного: кисень,  $S(O)_v$  або  $NR^{36}$ .

Згідно із ще одним аспектом  $R^{10}$  та  $R^{11}$  кожне – метил, або  $R^{10}$  та  $R^{11}$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, формують 5 – 6-членне, насичене гетероциклічне кільце, котре необов'язково може містити подальший кільцевий гетероатом, вибраний із наступного: кисень,  $S(O)_v$  або  $NR^{36}$ , гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене наступним:  $C_1$ - $C_2$  алкіл (котрий сам необов'язково заміщений наступним: метоксил) або диметиламіно.

Згідно із подальшим аспектом  $R^{10}$  та  $R^{11}$  кожне – метил, або  $R^{10}$  та  $R^{11}$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, формують 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить подальший кільцевий гетероатом, вибраний із наступного: кисень або  $NR^{36}$ .

Згідно із альтернативним втіленням  $R^2$  – група (Ib).

$Z^1$  –  $C_2$ - $C_6$ , переважно  $C_2$ - $C_4$ , алкілен або  $C_3$ - $C_8$ , переважно  $C_5$ - $C_6$ , циклоалкілен. Згідно з одним аспектом  $Z^1$  – лінійний  $C_2$ - $C_6$  алкілен, зокрема, лінійний  $C_3$ - $C_4$  алкілен.

Згідно з одним аспектом  $X^3$  –  $NR^{12}$ ,  $>N-COR^{12}$ ,  $NR^{12}CO$  або  $>N-SO_2R^{12}$ .

$Y^1$  – одинарний зв'язок або  $C_1$ - $C_6$ , переважно  $C_1$ - $C_4$ , алкілен. Згідно з одним аспектом  $Y^1$  –  $C_1$ - $C_6$  алкілен, конкретно метилен.

$X^4$  переважно – зв'язок або атом кисню.

В одному втіленні,  $X^4$  – зв'язок.

$R^{5a}$  переважно – атом гідрогену.

$A$  – моноциклічний чи біциклічний  $C_6$ - $C_{10}$  арил або моноциклічний чи біциклічний  $C_5$ - $C_{12}$  гетероарил, що містить 1 – 3 кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з наступного: нітроген, кисень та сульфур. Згідно з одним аспектом  $A$  – кільце фенілу.

$R^8$  –  $C_1$ - $C_6$ , переважно  $C_1$ - $C_4$ , алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил або н-гексил), необов'язково заміщений одним або більше замісниками, (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками), незалежно вибраними з наступного: галоген (наприклад, флуор, хлор, бром або йод), ціано, гідроксил,  $NR^{10}R^{11}$  та  $C_1$ - $C_3$  алкоксил.

Згідно з одним аспектом  $R^8$  –  $C_1$ - $C_6$  алкіл, конкретно – метил.

Коли  $n$  дорівнює 1 або 2, кожне  $R^9$  незалежно – галоген (наприклад, флуор, хлор, бром або йод), ціано, гідроксил, тіол,  $C_1$ - $C_3$  алкіл (наприклад, метил або етил),  $C_1$ - $C_3$  гідроксіалкіл (наприклад, гідроксиметил),  $C_1$ - $C_3$  галогеналкіл (наприклад, трифлуорметил),  $C_1$ - $C_3$  алкоксил

(наприклад, метоксил або етоксил),  $C_1$ - $C_3$  галогеналкоксил (наприклад, трифлуорметоксил),  $C_1$ - $C_3$  алкілтіо (наприклад, метилтіо або етилтіо),  $C_1$ - $C_3$  алкілсульфоніл (наприклад, метилсульфоніл) або  $C_1$ - $C_3$  алкілсульфініл (наприклад, метилсульфініл).

Згідно з одним аспектом  $n$  дорівнює 0.

5  $R^{12}$  – гідроген, 3 – 8-, конкретно 5 – 8-членне насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, що містить, принаймні, одну кільцеву групу (наприклад, одну, дві, три або чотири кільцеві групи, незалежно вибрані з)  $O$ ,  $S(O)_t$ ,  $N$  або  $NR^{14}$ ,  $C_1$ - $C_6$ , переважно  $C_1$ - $C_4$ , алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил або н-гексил) або  $C_3$ - $C_6$ , переважно  $C_5$ - $C_6$ , циклоалкіл, останні дві групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, (наприклад, одним, двома або трьома замісниками), незалежно  
10 вибраними з наступного:  $NR^{15}R^{16}$  та  $R^{17}$ , або

$R^{12}$  –  $C_1$ - $C_6$  алкілен, що може зв'язуватися з атомом карбону в  $Z^1$  групи  $C_2$ - $C_6$  алкілену для формування насиченого 4 – 7-членного кільця, що містить нітроген.

В одному втіленні винаходу,  $R^{12}$  – гідроген, 5- або 6-членне насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, що містить одну або дві кільцеві групи, незалежно вибрані з наступного:  $N$  та  $NR^{14}$ , або  $C_1$ - $C_6$ , переважно  $C_1$ - $C_4$ , алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, (наприклад, одним, двома або трьома замісниками), незалежно вибраними з  
15  $NR^{15}R^{16}$  та  $R^{17}$ .

У подальшому втіленні,  $R^{12}$  – гідроген, 5-членне ненасичене гетероциклічне кільце, що містить дві кільцеві групи, незалежно вибрані з наступного:  $N$  та  $NR^{14}$ , або  $C_1$ - $C_3$  алкіл, необов'язково заміщений  $NR^{15}R^{16}$  або  $R^{17}$ .

У втіленні винаходу,  $R^{14}$  –  $C_1$ - $C_6$  алкіл, конкретно – метил.

$R^{15}$  та  $R^{16}$  кожне незалежно – гідроген, 3 – 8-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить, принаймні, одну кільцеву групу  $O$ ,  $S(O)_z$  або  $NR^{22}$ ,  $C_1$ - $C_6$ , переважно  $C_1$ - $C_4$ , алкіл  
25 (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил або н-гексил) або  $C_3$ - $C_6$ , переважно  $C_5$ - $C_6$ , циклоалкіл, останні дві групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками), незалежно вибраними з наступного: галоген (наприклад, флуор, хлор, бром або йод), ціано,  $S(O)_aR^{23}$ ,  $OR^{24}$ ,  $CO_2R^{24}$ ,  $^{\circ}C(O)R^{24}$ ,  $SO_2NR^{24}R^{25}$ ,  $CONR^{24}R^{25}$ ,  $NR^{24}R^{25}$ ,  $NR^{24}SO_2R^{26}$ ,  $NR^{24}COR^{25}$ , або  
30 3 – 8-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить, принаймні, одну кільцеву групу  $O$ ,  $S(O)_b$  або  $NR^{25}$ , або

$R^{15}$  та  $R^{16}$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, формують 3 – 8-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить кільцевий атом нітрогену та необов'язково один або більше (наприклад, один, два або три) подальші кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з  
35 наступного: нітроген, кисень, сульфур та сульфоніл, гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене одним або більше замісниками, (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками), незалежно вибраними з наступного: галоген (наприклад, флуор, хлор, бром або йод), ціано,  $S(O)_cR^{27}$ ,  $OR^{27}$ ,  $CO_2R^{27}$ ,  $COR^{27}$ ,  $^{\circ}C(O)R^{27}$ ,  $SO_2NR^{27}R^{28}$ ,  $CONR^{27}R^{28}$ ,  $NR^{27}R^{28}$ ,  $NR^{27}SO_2R^{29}$ ,  $NR^{27}COR^{28}$ ,  $C_1$ - $C_6$ , переважно  $C_1$ - $C_4$ , галогеналкіл,  $C_3$ - $C_8$ , переважно  
40  $C_3$ - $C_6$ , циклоалкіл,  $C_1$ - $C_6$ , переважно  $C_1$ - $C_4$ , алкіл, арил та гетероарил, останні чотири групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками), незалежно вибраними з наступного: галоген, ціано,  $S(O)_dR^{30}$ ,  $OR^{30}$ ,  $CO_2R^{30}$ ,  $SO_2NR^{30}R^{31}$ ,  $CONR^{30}R^{31}$  та  $NR^{30}R^{31}$ .

У втіленні винаходу,  $R^{15}$  та  $R^{16}$  кожне незалежно – гідроген або  $C_1$ - $C_6$ , переважно  $C_1$ - $C_4$ , алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками), незалежно вибраними з наступного: галоген, ціано,  $S(O)_aR^{23}$ ,  $OR^{24}$ ,  $CO_2R^{24}$ ,  $^{\circ}C(O)R^{24}$ ,  $SO_2NR^{24}R^{25}$ ,  $CONR^{24}R^{25}$ ,  $NR^{24}R^{25}$ ,  $NR^{24}SO_2R^{26}$ ,  $NR^{24}COR^{25}$ , або 3 – 8-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить, принаймні, одну кільцеву групу  $O$ ,  $S(O)_b$  або  $NR^{25}$ .

У ще одному втіленні,  $R^{15}$  та  $R^{16}$  кожне незалежно –  $C_1$ - $C_6$ , переважно  $C_1$ - $C_4$ , більш переважно  $C_1$ - $C_2$ , алкіл, необов'язково заміщений  $OR^{24}$ .

Згідно із альтернативним втіленням  $R^{15}$  та  $R^{16}$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, формують 3 – 8-, конкретно 5 – 7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить кільцевий атом нітрогену та необов'язково один або більше (наприклад, один, два або три)  
55 подальші кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з наступного: нітроген, кисень, сульфур та сульфоніл, гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене одним або більше замісниками, (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками), незалежно вибраними з наступного: галоген (наприклад, флуор, хлор, бром або йод), ціано,  $OR^{27}$ ,  $CO_2R^{27}$ ,  $COR^{27}$ ,  $C_1$ - $C_6$ , переважно  $C_1$ - $C_4$ , алкіл та арил, останні дві групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками), незалежно  
60



вибраними з наступного: галоген, ціано,  $S(O)_fR^{30}$ ,  $OR^{30}$ ,  $CO_2R^{30}$ ,  $SO_2NR^{30}R^{31}$ ,  $CONR^{30}R^{31}$  та  $NR^{30}R^{31}$ .

У подальшому втіленні,  $R^{15}$  та  $R^{16}$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, формують 5 – 7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить кільцевий атом нітрогену та  
 5 неонов'язково другий кільцевий атом нітрогену або атом оксигену, гетероциклічне кільце, неонов'язково заміщене наступним:  $OR^{27}$ ,  $CO_2R^{27}$ ,  $COR^{27}$ ,  $C_1-C_3$  алкіл або феніл, останні дві групи неонов'язково заміщені  $S(O)_fR^{30}$  або  $NR^{30}R^{31}$ .

У втіленні винаходу,  $R^{17} - CO_2R^{32}$ .

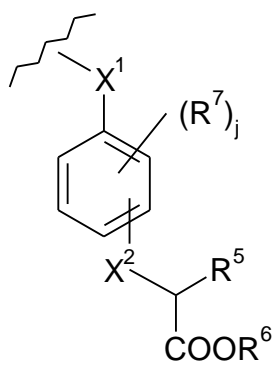
$R^{18}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{29}$  та  $R^{33}$  кожне незалежно –  $C_1-C_6$ , переважно  $C_1-C_4$ , алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил або н-гексил) або  $C_3-C_6$ , переважно  $C_5-C_6$ , циклоалкіл.

$R^{13}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{28}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$  та  $R^{34}$  кожне незалежно – гідроген або  $C_1-C_6$ , переважно  $C_1-C_4$ , алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил або н-гексил) або  $C_3-C_6$ , переважно  $C_5-C_6$ , циклоалкіл.

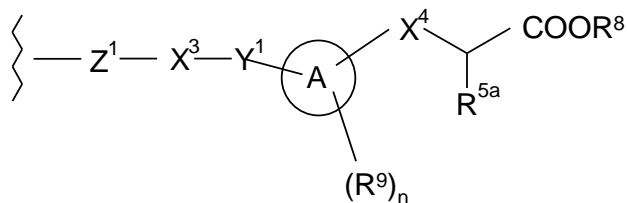
У втіленні винаходу,

$R^1$  – метил;

$R^2$  –



(Ia) або



(Ib);

$R^3$  – атом гідрогену;

$R^4$  –  $C_4-C_7$  алкіл, неонов'язково заміщений гідроксиллом;

$X^1$  –  $CH_2$ ;

$X^2$  – зв'язок або атом оксигену;

$R^5$  – атом гідрогену;

$R^6$  –  $C_1-C_6$  алкіл, неонов'язково заміщений  $NR^{10}R^{11}$ ;

$j$  дорівнює 1;

$R^7$  – гідроген або галоген (конкретно флуор), або метоксил;

$Z^1$  –  $C_3-C_4$  алкілен;

$X^3$  –  $NR^{12}$ ,  $>N-COR^{12}$ ,  $NR^{12}CO$  або  $>N-SO_2R^{12}$ ;

$Y^1$  – метилен;

$X^4$  – зв'язок або атом оксигену;

$R^{5a}$  – атом гідрогену;

$A$  – моноциклічний чи біциклічний  $C_6-C_{10}$  арил (конкретно феніл);

$R^8$  – метил;

$n$  дорівнює 0;

$R^{10}$  та  $R^{11}$  кожне – метил, або  $R^{10}$  та  $R^{11}$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, формують 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить подальший кільцевий гетероатом, вибраний із наступного: оксиген або  $NR^{36}$ ;

$R^{12}$  – гідроген, 5-членне ненасичене гетероциклічне кільце, що містить дві кільцеві групи, незалежно вибрані з наступного:  $N$  та  $NR^{14}$ , або  $C_1-C_3$  алкіл, неонов'язково заміщений  $NR^{15}R^{16}$  або  $R^{17}$ ;

$R^{14}$  – метил;

$R^{15}$  та  $R^{16}$  кожне незалежно –  $C_1-C_2$  алкіл, неонов'язково заміщений  $OR^{24}$ , або

$R^{15}$  та  $R^{16}$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, формують 5 – 7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить кільцевий атом нітрогену та неонов'язково другий кільцевий атом нітрогену або атом оксигену, гетероциклічне кільце, неонов'язково заміщене наступним:  $OR^{27}$ ,  $CO_2R^{27}$ ,  $COR^{27}$ ,  $C_1-C_3$  алкіл або феніл, останні дві групи неонов'язково заміщені  $S(O)_fR^{30}$  або  $NR^{30}R^{31}$ ;

$f$  дорівнює 2;

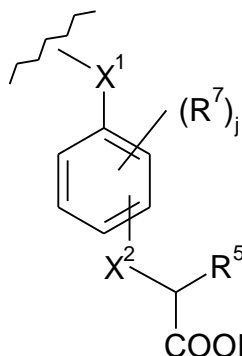
$R^{17} - CO_2R^{32}$ ; та

$R^{24}, R^{27}, R^{30}, R^{31}$  та  $R^{32}$  кожне незалежно – гідроген або метил.

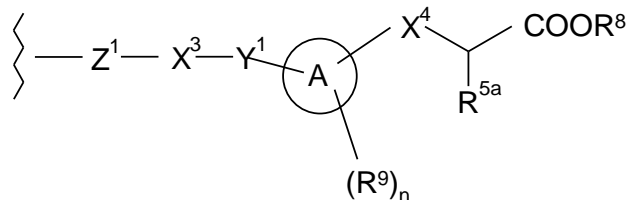
У ще одному втіленні винаходу,

$R^1$  – метил;

$R^2$  –



(Ia) або



(Ib);

$R^3$  – атом гідрогену;

$R^4$  –  $C_4$ - $C_7$  алкіл, необов'язково заміщений гідроксилем;

$X^1$  – сульфур або  $CH_2$ ;

$X^2$  – зв'язок або атом оксигену;

$R^5$  – атом гідрогену;

$R^6$  –  $C_1$ - $C_6$  алкіл, необов'язково заміщений наступним: гідроксил, метилсульфоніл, метилтіазоліл або  $NR^{10}R^{11}$ , або  $R^6$  – 5 – 6-членне насичене гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене  $C_1$ - $C_6$  алкілом;

$j$  дорівнює 1;

$R^7$  – гідроген або галоген (конкретно флуор) або гідроксил, або метоксил;

$Z^1$  –  $C_3$  алкілен;

$X^3$  –  $NR^{12}$ ,  $>N-COR^{12}$ ,  $NR^{12}CO$  або  $>N-SO_2R^{12}$ ;

$Y^1$  – метилен;

$X^4$  – зв'язок або атом оксигену;

$R^{5a}$  – атом гідрогену;

$A$  – моноциклічний чи біциклічний  $C_6$ - $C_{10}$  арил (конкретно феніл);

$R^8$  – метил;

$n$  дорівнює 0;

$R^{10}$  та  $R^{11}$  кожне – метил, або  $R^{10}$  та  $R^{11}$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, формують 5- або 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що необов'язково містить подальший кільцевий гетероатом, вибраний із наступного: оксиген,  $S(O)_v$  або  $NR^{36}$ , гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене наступним:  $C_1$ - $C_6$  алкіл (котрий сам необов'язково заміщений  $C_1$ - $C_6$  алкоксилем) або ді- $C_1$ - $C_6$  алкіламіно;

$v$  дорівнює 2;

$R^{12}$  – гідроген, 5- або 6-членне насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, що містить одну або дві кільцеві групи, незалежно вибрані з наступного:  $N$  та  $NR^{14}$ , або  $C_1$ - $C_3$  алкіл, необов'язково заміщений  $NR^{15}R^{16}$  або  $R^{17}$ ;

$R^{14}$  – метил;

$R^{15}$  та  $R^{16}$  кожне незалежно –  $C_1$ - $C_2$  алкіл, необов'язково заміщений  $OR^{24}$ , або

$R^{15}$  та  $R^{16}$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, формують 5 – 7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить кільцевий атом нітрогену та необов'язково другий кільцевий атом нітрогену або атом оксигену, гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене наступним:  $OR^{27}$ ,  $CO_2R^{27}$ ,  $COR^{27}$ ,  $C_1$ - $C_3$  алкіл або феніл, останні дві групи необов'язково заміщені  $S(O)_fR^{30}$  або  $NR^{30}R^{31}$ ;

$f$  дорівнює 2;

$R^{17}$  –  $CO_2R^{32}$  або  $S(O)_gR^{32}$ ;

$g$  дорівнює 0; та

$R^{24}, R^{27}, R^{30}, R^{31}$  та  $R^{32}$  кожне незалежно – гідроген або метил.

Приклади сполук винаходу охоплюють:

Метил 2-(3-((3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіламіно)метил)феніл)ацетат,

Метил 2-(4-((3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіламіно)метил)феніл)ацетат,

- Метил 2-(3-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-(диметиламіно)ацетамідо)метил)феніл)ацетат,  
Метил 2-(4-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-(диметиламіно)ацетамідо)метил)феніл)ацетат,  
5 (S)-Метил 1-(2-((3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)(3-(2-метокси-2-оксоетил)бензил)аміно)-2-оксоетил)піролідин-2-карбоксилат,  
Метил 2-(3-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-(4-метилпіперазин-1-іл)ацетамідо)метил)феніл)ацетат,  
Метил 2-(3-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-(4-гідроксипіперидин-1-іл)ацетамідо)метил)феніл)ацетат,  
10 Метил 2-(3-((2-(4-ацетил-1,4-діазепан-1-іл)-N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)ацетамідо)метил)феніл)ацетат,  
Метил 2-(3-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-(4-(3-(диметиламіно)пропіл)піперазин-1-іл)ацетамідо)метил)феніл)ацетат,  
15 Метил 2-(3-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-((2-гідроксіетил)(метил)аміно)ацетамідо)метил)феніл)ацетат,  
Метил 4-((3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)(3-(2-метокси-2-оксоетил)бензил)аміно)-4-оксобутаноат,  
Метил 2-(3-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-4-(диметиламіно)бутанамідо)метил)феніл)ацетат,  
20 Метил 2-(3-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)метилсульфонамідо)метил)феніл)ацетат,  
Метил 2-(3-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-1-метил-1H-імідазол-4-сульфонамідо)метил)феніл)ацетат,  
25 Метил 2-(4-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-((2-метоксіетил)(метил)аміно)ацетамідо)метил)феніл)ацетат,  
Метил 2-(3-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-3-(диметиламіно)пропанамідо)метил)феніл)ацетат,  
Метил 2-(3-((4-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)бутиламіно)метил)феніл)ацетат,  
30 (S)-Метил 2-(4-((3-(2-аміно-4-(1-гідроксигептан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)пропіламіно)метил)феніл)ацетат,  
(S)-Метил 2-(4-((N-(3-(2-аміно-4-(1-гідроксигептан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)пропіл)-2-(диметиламіно)ацетамідо)метил)феніл)ацетат,  
35 Метил 2-(3-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат,  
Метил 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетат,  
Метил 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)-3-флуорофеніл)ацетат,  
Метил 2-(4-(2-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіламіно)-2-оксоетил)феніл)ацетат,  
40 Метил 2-(3-(2-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіламіно)-2-оксоетил)феніл)ацетат,  
Метил 2-(3-((3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіламіно)метил)фенокси)ацетат,  
Метил 2-(4-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-(3-(4-(метилсульфоніл)феніл)піперидин-1-іл)ацетамідо)метил)феніл)ацетат,  
45 Метил 2-(4-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-морфоліноацетамідо)метил)феніл)ацетат,  
Метил 2-(4-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-(4-фенілпіперидин-1-іл)ацетамідо)метил)феніл)ацетат,  
50 Метил 2-(4-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-(піперидин-1-іл)ацетамідо)метил)феніл)ацетат,  
(S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксипентан-2-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетат,  
(S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигептан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетат,  
55 (S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигексан-2-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетат,  
(S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигептан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-флуорофеніл)ацетат,  
60 Метил 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл) ацетат,

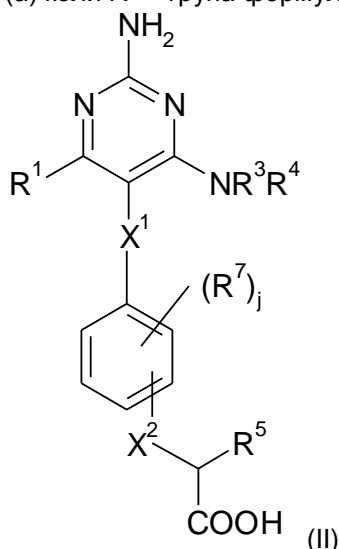
	2-Морфоліноетил 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат,	
	2-(Диметиламіно)етил 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат,	
5	3-(Диметиламіно)пропіл 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат,	
	2-(4-Метилпіперазин-1-іл)етил 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат,	
10	Метил 2-(3-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)-4-гідроксифеніл)ацетат,	
	Метил 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)-3-метоксифенокси)ацетат,	
	Метил 2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат,	
	(S)-Метил 2-(3-((2-аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-4-флуорофеніл)ацетат,	
15	(S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксипентан-2-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат,	
	(S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигексан-2-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат,	
	(S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-флуорофеніл)ацетат,	
20	Метил 2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетат,	
	(S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксипентан-2-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-флуорофеніл)ацетат,	
	(S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетат,	
25	(S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат,	
	(S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигептан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат,	
30	Метил 2-(4-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-1-метилпіперидин-4-карбоксамідо)метил)феніл)ацетат,	
	Метил 2-(4-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-(метилтіо)ацетамідо)метил)феніл)ацетат,	
	(S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(2-гідроксибутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетат,	
35	Метил 2-(3-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)-4-метоксифеніл)ацетат,	
	3-(Диметиламіно)-2,2-диметилпропіл 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат,	
	3-(4-Метилпіперазин-1-іл)пропіл 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат,	
40	4-(Диметиламіно)бутил 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат,	
	3-Морфолінопропіл 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат,	
45	1-Метилпіперидин-4-іл 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат,	
	(1-Метилпіперидин-4-іл)метил 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат,	
	4-(Піролідин-1-іл)бутил 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат,	
50	(1-(2-Метоксіетил)піперидин-4-іл)метил 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат,	
	4-(4-Метилпіперазин-1-іл)бутил 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат,	
55	4-(1,1-Діоксидотіоморфолін-4-іл)бутил(4-{2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл]метил}феніл)ацетат,	
	4-Морфолінобутил 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат,	
	2-(1-Метилпіперидин-4-іл)етил 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат,	

[illegible]

Метил 2-(3-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-4-метоксифеніл)ацетат,  
 Метил 2-(3-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-4-гідроксифеніл)ацетат,  
 (S)-2-(1-Метилпіперидин-4-іл)етил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-флуорофеніл)ацетат,  
 2-(4-Метилтіазол-5-іл)етил 2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетат,  
 (1-Метилпіперидин-4-іл)метил 2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-гідроксифеніл)ацетат,  
 4-(Диметиламіно)бутил 2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-гідроксифеніл)ацетат,  
 або її фармацевтично прийнятні солі.  
 Слід зауважити, що кожна з хімічних сполук, указаних вище – конкретний та незалежний аспект винаходу.

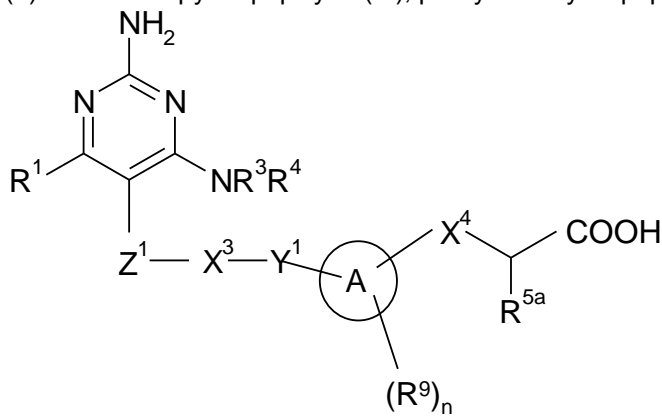
Згідно із заявленим винаходом далі запропоновано спосіб отримання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, як визначено вище, котрий полягає в наступному:

(a) коли  $R^2$  – група формули (Ia), реагує сполука формули (II)



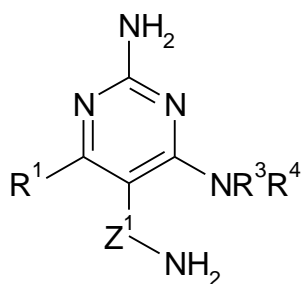
де j,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  та  $R^7$  є як визначено у формулі (I), зі сполукою формули (III),  $R^6$ -OH, де  $R^6$  є як визначено у формулі (I); або

(b) коли  $R^2$  – група формули (Ib), реагує сполука формули (IV)

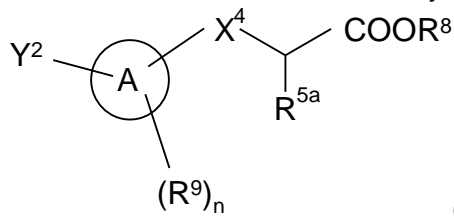


де n, A,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $Y^1$ ,  $Z^1$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{5a}$  та  $R^9$  є як визначено у формулі (I), зі сполукою формули (V),  $R^8$ -OH, де  $R^8$  є як визначено у формулі (I); або

(c) коли  $R^2$  – група формули (Ib) де  $X^3$  – NH та  $Y^1$  –  $C_1$ - $C_6$  алкілен, реагує сполука формули (VI)



де  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  та  $Z^1$  є як визначено у формулі (I), зі сполукою формули (VII)



де  $Y^2$  –  $-(C_1-C_5\text{алкіл})_j-CHO$ ,  $j$  дорівнює 0 або 1, та  $A$ ,  $n$ ,  $X^4$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^8$  та  $R^9$  є як визначено у формулі (I);

та необов'язково після (a), (b) або (c) виконують одну або більше з наступних процедур:

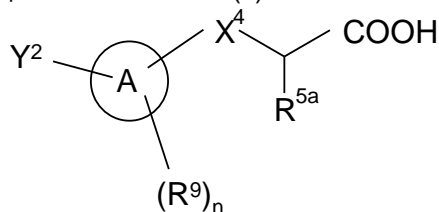
- перетворення сполуки формули (I) у ще одну сполуку формули (I)
- видалення будь-якої захисної групи
- утворення фармацевтично прийнятної солі.

Спосіб (a) можна проводити в кислих умовах у присутності, наприклад, хлоридної або сульфатної кислоти та придатного спирту формули (III) як розчиннику. Альтернативно, реакцію можна проводити активацією кислоти формули (II) сполучувальним засобом, як-то PyBop (бензотриазол-1-ілокситрипіролідінфосфоніум гексафлуорфосфат) або HATU (О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуроніум гексафлуорфосфат) в органічному розчиннику, як-то N-метилпіролідон, N, N-диметилформамід, ацетонітрил або тетрагідрофуран, звичайно, у присутності придатної основи (наприклад, триетиламін, основа Ханіга) при температурі, наприклад, у діапазоні 0 – 50 °C.

Спосіб (b) можна проводити аналогічно способу (a).

Спосіб (c) можна легко проводити в присутності придатного відновлювального засобу (наприклад, натрій триацетоксиборгідриду) в органічному розчиннику, як-то 1-метил-2-піролідон, 1,2-дихлоретан або тетрагідрофуран, при температурі, наприклад, у діапазоні 0 – 150 °C. Альтернативно, інтермедіат імін можна попередньо створювати перемішуванням сполук формул (VI) та (VII) у придатному розчиннику, як-то тетрагідрофуран, необов'язково в присутності кислоти, як-то оцтова кислота, при температурі, наприклад, у діапазоні від кімнатної температури до 150 °C. Потім можна додавати відновлювальний засіб, як-то натрій боргідрид, що дає сполуку формули (I), коли  $R^2$  – група формули (Ib).

Сполук формули (IV) можна отримувати реакцією сполуки формули (VI) зі сполукою формули (VIIa), де замісники мають значення, розкриті у формулі (VII), застосовуючи вищевказаний спосіб (c)



(VIIa).

Альтернативно, сполуки формули (IV) можна отримувати деалкілюванням відповідної сполуки формули (I) згідно зі способами, що відомі в рівні техніки.

Сполуки формули (II) де  $X^1$  –  $CH_2$ ,  $X^2$  – зв'язок та  $R^5$  – атом гідрогену, можна отримувати як описано в наступній схемі реакції 1, де  $j$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  та  $R^7$  є як визначено у формулі (II), Et – етил, LG – відщеплювана група та  $R^{40}$  –  $C_1-C_6$  алкіл.

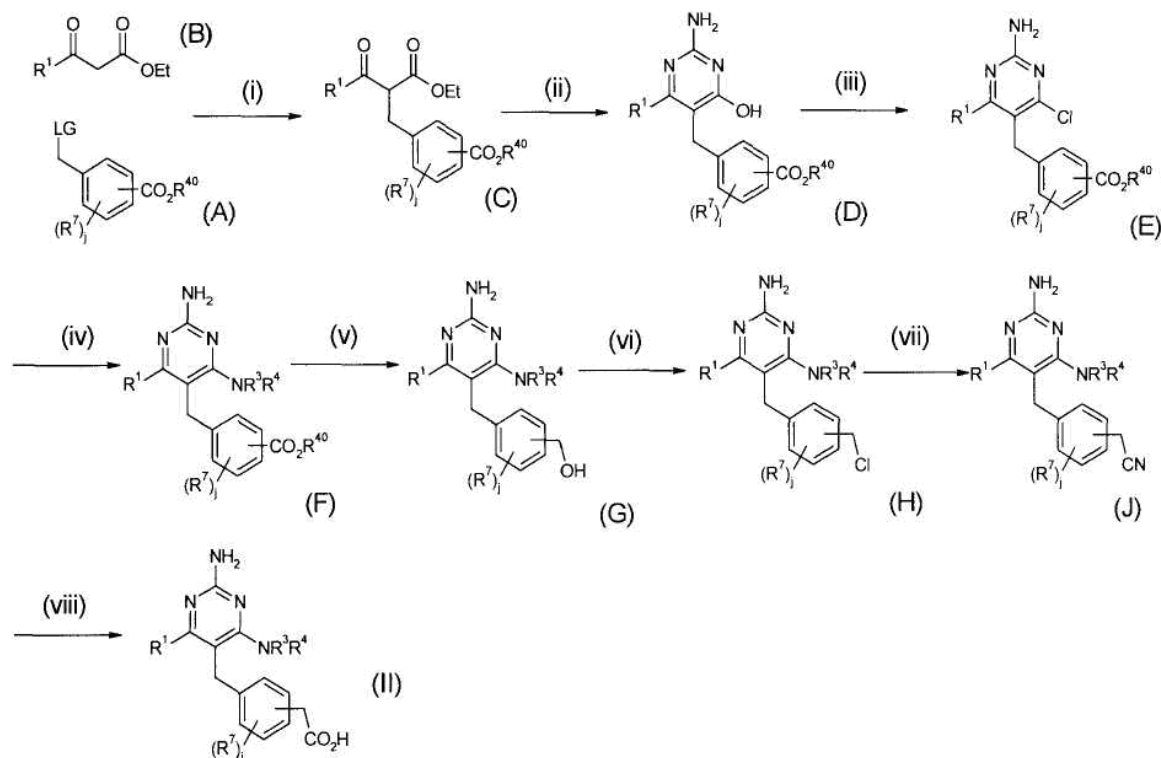


Схема 1

Сполуки формули (C) можна отримувати реакцією сполуки формули (B) основою, як-то натрій гідрид, у придатному розчиннику, як-то тетрагідрофуран або N, N-диметилформамід, при температурі, наприклад, від 0 °C до кімнатної температури (20°C), а потім – додаванням сполуки формули (A). Потім реакцію переважно нагрівали при температурі, наприклад, 50°C – 100 °C, необов'язково у присутності добавки, як-то калій йодид.

Сполуки формули (D) можна отримувати реакцією сполуки формули (C) з гуанідином або гуанідин карбонатом у придатному розчиннику, як-то метанол або етанол, при температурі, наприклад, у діапазоні 50°C – 150 °C.

Сполуки формули (E) можна отримувати реакцією сполуки формули (D) з фосфор оксихлорид, при температурі, наприклад, 50 °C – 110 °C.

Сполуки формули (F) можна отримувати реакцією сполуки формули (E) з надлишком аміну формули R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>NH, у придатному розчиннику, як-то бутанол або 1,2-діоксан, при температурі, наприклад, 50°C – 150 °C. Альтернативно, реакцію можна проводити в мікрохвильовій печі при температурі, наприклад, 50°C – 200 °C.

Сполуки формули (G) можна отримувати реакцією сполуки формули (F) із відновлювальним засобом, як-то літій алюміній гідрид, у придатному розчиннику, як-то тетрагідрофуран при температурі, наприклад, 0 °C – 60 °C.

Сполуки формули (H) можна отримувати реакцією сполуки формули (G) із хлоринувальним засобом, як-то тіонілхлорид, у придатному розчиннику, як-то дихлорметан при температурі, наприклад, 0 °C – 50 °C.

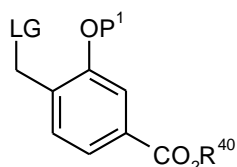
Сполуки формули (J) можна отримувати реакцією сполуки формули (H) із ціанідом, як-то калій ціанід, у придатному розчиннику, як-то диметилсульфоксид або N, N-диметилформамід (або суміш обох розчинників), при температурі, наприклад, від кімнатної температури до 50 °C.

Сполуки формули (II) можна отримувати реакцією сполуки формули (J) з лужною основою, як-то калій гідроксид, у придатному розчиннику, як-то метанол або етанол та вод при температурі, наприклад, 50 °C – 100 °C.

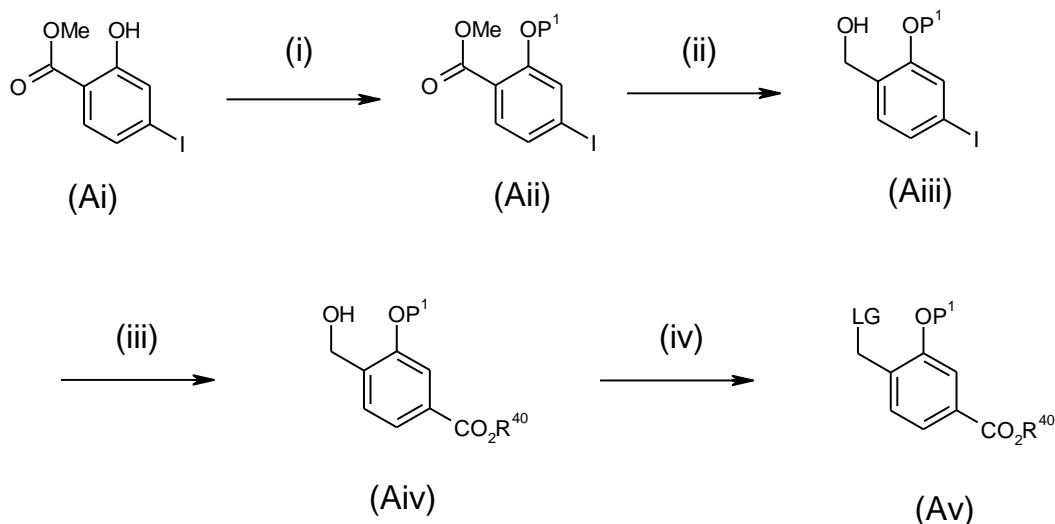
Альтернативно порядок послідовність етапів у схемі реакції 1 можна змінювати, наприклад, сполук формули (E) можна піддавати реакції згідно з етапами (v) – (vi), потім замістити аміном R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>NH як у етап (iv).

У схемі реакції 1, сполуки формули (A) можна легко отримувати, застосовуючи відомі способи. Наприклад, сполуку формули (A), позначену (Av), де LG – відщеплювана група, R<sup>40</sup> – C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, j дорівнює 1, та R<sup>7</sup> – гідроксил, захищений захисною групою P<sup>1</sup>,





можна отримувати наступним шляхом:



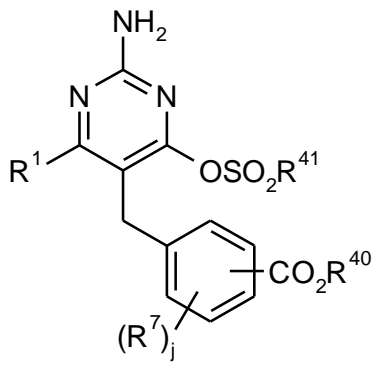
5 Сполуки формули (Aii) можна отримувати реакцією сполуки формули (Ai) з алкілювальним засобом формули, P¹LG, де LG – відщеплювана група та P¹ – придатна захисна гідроксильна група, як-то метил або бензил, у присутності основи, як-то калій карбонат, у придатному розчиннику, як-то тетрагідрофуран або N, N-диметилформамід, при температурі, наприклад, від кімнатної температури до 100°C.

10 Сполуки формули (Aiii) можна отримувати реакцією сполуки формули (Aii) з відновлювальним засобом, наприклад, діізобутилалюміній гідрид (DIBAL-H) у придатному розчиннику, як-то тетрагідрофуран, при температурі, наприклад, від -60 °C до кімнатної температури.

15 Сполуки формули (Aiv) можна отримувати карбонілюванням сполуки формули (Aiii) у присутності спирту, R⁴⁰OH. Реакцію можна проводити в карбоніляторі під тиском карбон монооксиду (1-5 бар) з паладієвим каталізатором, як-то дихлоро[1,1'-біс(дифенілфосфін)фероцен]Pd (II) адукт дихлорметану, при температурі 30 °C – 150 °C.

20 Сполуки формули (Av), де LG – хлоридна відщеплювана група, можна отримувати реакцією сполуки формули (Aiv) з хлоринувальним засобом, як-то тіонілхлорид, у придатному розчиннику, як-то дихлорметан, при температурі, наприклад, 0 °C – 50 °C.

Сполуки формули (F) також можна отримувати реакцією сполуки формули (VIII) з надлишком аміну формули R₃R₄NH, де j, R¹, R³, R⁴, R⁷ та R⁴⁰ є як визначено вище, та R⁴¹ визначено як C₁-C₆ алкіл або кільце фенілу, заміщене одним або більше C₁-C₆ алкілами.

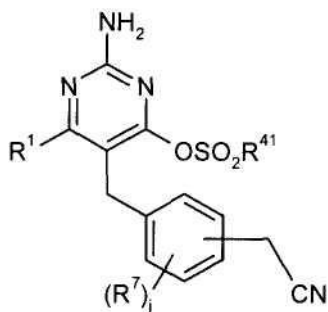


(VIII)

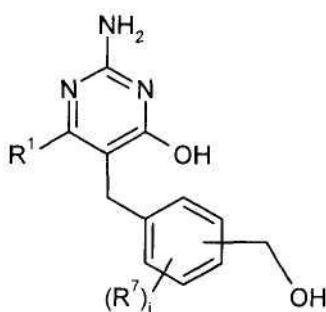
25 Реакцію можна проводити в придатному розчиннику, як-то бутанол або 1,2-діоксан при температурі, наприклад, 50°C – 150 °C. Альтернативно, реакцію можна проводити в мікрохвильовій печі при температурі, наприклад, 50°C – 200 °C.

Сполуку формули (VIII) можна отримувати реакцією сполуки формули (D) зі сполукою формули (IX),  $^{41}\text{RSO}_2\text{Cl}$ . Реакцію можна проводити в придатному розчиннику, як-то DCM, та основі, як-то триетиламін або основа Ханіга, при температурі, наприклад,  $0^\circ\text{C} - 50^\circ\text{C}$ .

Сполуку формули (J) також можна отримувати реакцією сполуки формули (VIIIa) з аміном формули  $\text{R}_3\text{R}_4\text{NH}$



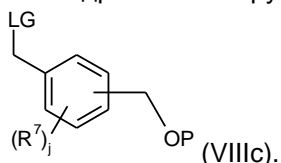
(VIIIa)



(VIIIb)

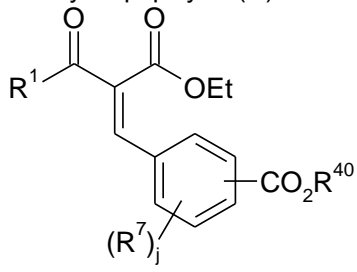
де замісники мають позначення, розкриті вище. Сполуку формули (VIIIa) можна отримувати зі сполуки формули (VIIIb), застосовуючи вищевказані схеми та умови реакції.

Сполуку формули (VIIIb) можна отримувати згідно зі схемою реакції 1, етапами (i) та (ii), заміщенням сполуки формули (A) сполукою формули (VIIIc), де LG – відщеплювана група, P – захисна гідроксильна група та j, та  $\text{R}^7$  є як визначено у формулі (VIIIb), а потім – видаленням захисної гідроксильної групи P,



(VIIIc).

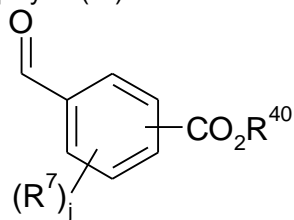
Сполуку формули (C) також можна отримувати відновленням сполуки формули (X)



(X)

де j,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^7$  та  $\text{R}^{40}$  є як визначено вище. Реакцію можна проводити з каталізатором, як-то паладій на вугіллі під атмосферою водню (1-20 бар) у придатному розчиннику, як-то етанол, при температурі, наприклад,  $20^\circ\text{C} - 100^\circ\text{C}$ .

Сполуку формули (X) можна отримувати реакцією сполуки формули (B) зі сполукою формули (XI)



(XI)

де j,  $\text{R}^7$  та  $\text{R}^{40}$  є як визначено вище. Реакцію можна проводити в присутності оцтової кислоти та піперидину в придатному розчиннику, як-то толуол, при температурі, наприклад,  $50^\circ\text{C} - 150^\circ\text{C}$ .

Сполуку формули (J) також можна отримувати як описано в наступній схемі реакції 1a:

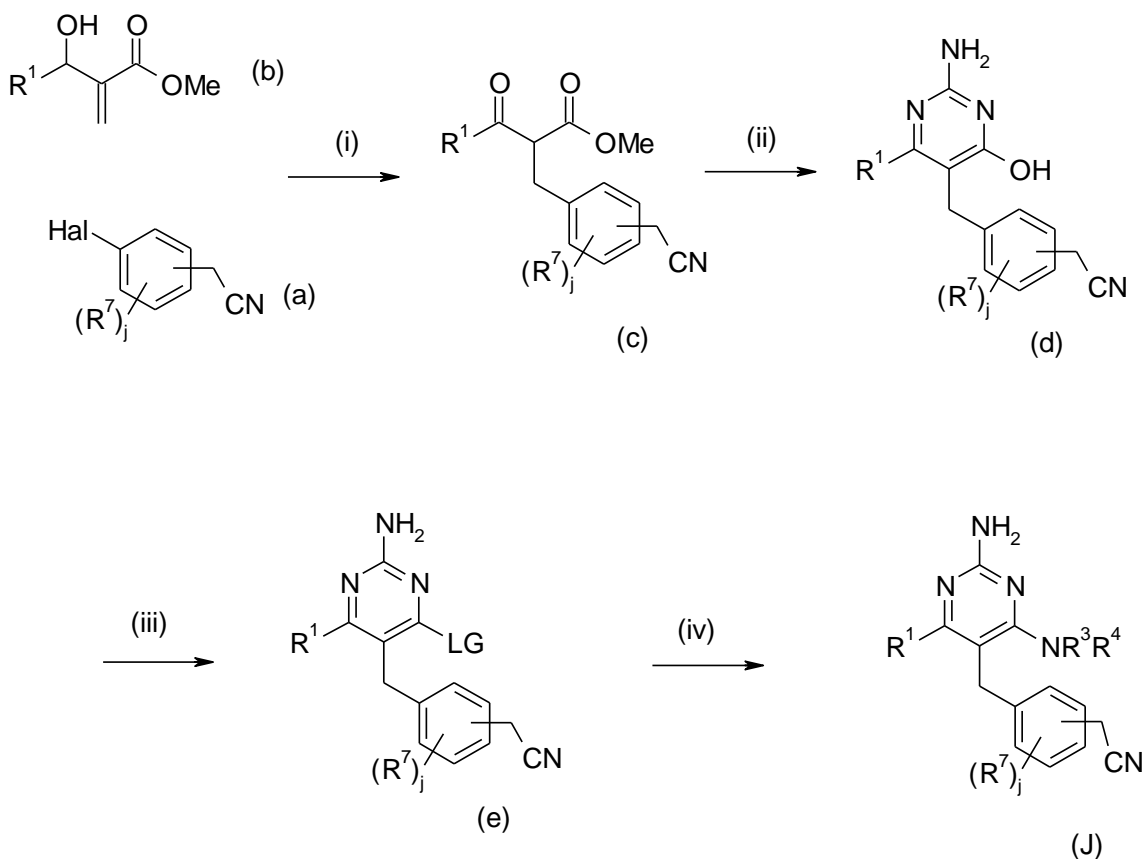


Схема 1а

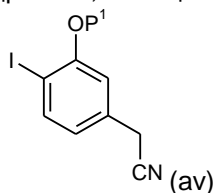
Сполуки формули (c) можна отримувати реакцією Гека між сполукою формули (b) та сполукою формули (a), де Hal = бром або йод та j,  $R^1$  та  $R^7$  є як визначено в схемі реакції 1. Реакцію можна проводити, застосовуючи паладієвий каталізатор, як-то  $Pd(OAc)_2$  або Pd-118, основу, як-то натрій гідрогенкарбонат або дициклогексилметиламін, та тетрабутиламоній хлорид або бромід. Реакцію проводять у придатному розчиннику, як-то тетрагідрофуран або диметилацетамід, при температурі, наприклад,  $50^\circ C - 150^\circ C$ .

Сполуки формули (d) можна отримувати реакцією сполуки формули (c) з гуанідіном або гуанідин карбонатом у придатному розчиннику, як-то метанол або етанол, при температурі, наприклад, у діапазоні  $50^\circ C - 150^\circ C$ .

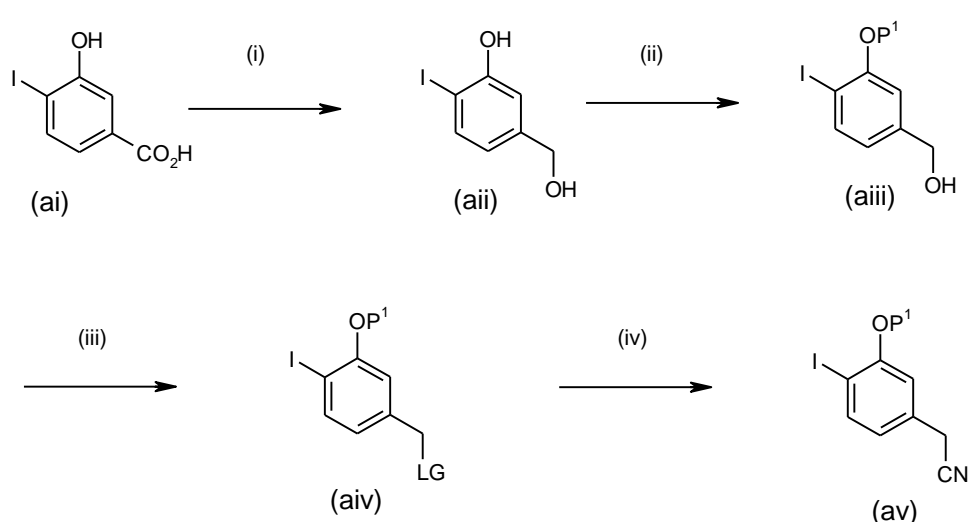
Сполуки формули (e), де LG – відщеплювана група, як-то галоген або алкілсульфоніл або бензилсульфоніл, можна отримувати реакцією сполуки формули (d) з фосфор оксихлоридом, при температурі, наприклад,  $50^\circ C - 110^\circ C$ . Альтернативно сполуку формули (e) можна отримувати реакцією сполуки формули (d), наприклад, з алкілсульфонілхлоридом. Реакцію легко проводити в розчиннику, як-то дихлорметан, у присутності основи, як-то триетиламін або основа Ханіга, при температурі, наприклад,  $0^\circ C - 50^\circ C$ .

Сполуки формули (J) можна отримувати реакцією сполуки формули (e) з надлишком аміну формули  $R_3R_4NH$  у придатному розчиннику, як-то бутанол або 1,4-діоксан, при температурі, наприклад,  $50^\circ C - 150^\circ C$ . Альтернативно, реакцію можна проводити в мікрохвильовій печі при температурі, наприклад,  $50^\circ C - 200^\circ C$ .

Сполуки формули (a) є в продажу або їх можна легко отримувати, застосовуючи відомі способи. Наприклад, сполуку формули (a), позначену (av), у котрій Hal – йод, j дорівнює 1 та  $R^7$  – гідроксил, захищений захисною групою  $P^1$  (наприклад, метил, етил або бензил)



можна отримувати, застосовуючи вказаний нижче шлях.



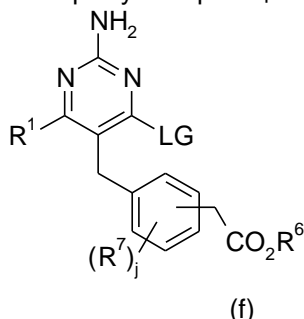
Сполуки формули (aii) можна отримувати реакцією сполуки формули (ai) з відновлювальним засобом, наприклад, комплекс боран-тетрагідрофуран, у придатному розчиннику, як-то тетрагідрофуран, при температурі, наприклад, від кімнатної температури до 80 °С.

5      Сполуки формули (aiii) можна отримувати реакцією сполуки формули (aii) з алкілувальним засобом формули, P¹LG, де LG – відщеплювана група та P¹ – захисна гідроксильна група, у присутності основи, як-то калій карбонат, у придатному розчиннику, як-то тетрагідрофуран або N, N-диметилформамід, при температурі, наприклад, від кімнатної температури до 100°С.

10      Сполуки формули (aiv), де LG – хлоридна відщеплювана група, можна отримувати реакцією сполуки формули (aiii), з хлоринувальним засобом, як-то тіонілхлорид, у придатному розчиннику, як-то дихлорметан, при температурі, наприклад, 0 °С – 50 °С.

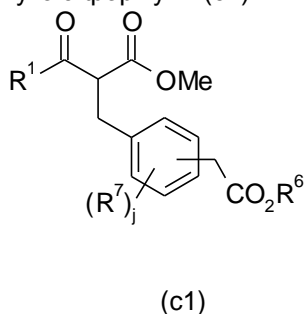
Сполуки формули (av) можна отримувати реакцією сполуки формули (aiv) із ціанідом, як-то калій ціанід, у придатному розчиннику, як-то диметилсульфоксид або N, N-диметилформамід (або суміш обох розчинників), при температурі, наприклад, від кімнатної температури до 50 °С.

15      Сполуку формули (I), де R² – група формули (Ia), де X¹ – CH₂, X² – зв'язок та R⁵ – гідроген, можна отримувати реакцією сполуки формули (f)

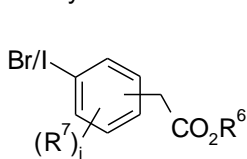


20      де LG – відщеплювана група та j, R¹, R⁶ та R⁷ є як визначено у формулі (I), з аміном формули R³R⁴NH де R³ та R⁴ є як визначено у формулі (I), у придатному розчиннику, як-то 1,4-діоксан при температурі, наприклад, 50°С – 150 °С. Альтернативно, реакцію можна проводити в мікрохвильовій печі при температурі, наприклад, 50°С – 200 °С.

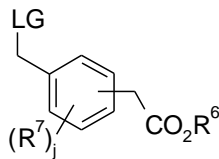
Сполуку формули (f) можна отримувати згідно зі схемою реакції 1a вище, починаючи її зі сполукою формули (c1).



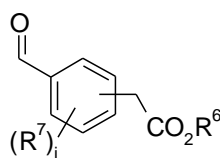
Сполуку формули (с1) можна отримувати згідно зі схемою реакції 1а етапом (i), застосовуючи придатний ароматичний бромід або йодид (g), або зі сполуки (h) або (j), застосовуючи описані вище способи:



(g)

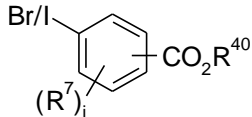


(h)



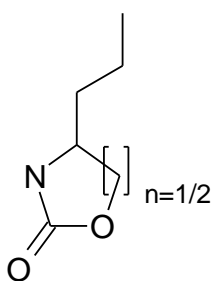
(j)

- 5      Сполуку формули (C) у схемі реакції 1 також можна отримувати, застосовуючи хімію Гека, як показано вище, зі сполукою формули (k):



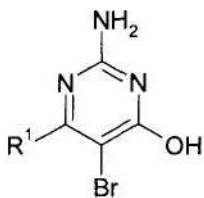
(k)

- 10      Сполуки формули (J) у схемі реакції 1а також можна отримувати зі сполуки формули (e), де LG – хлор, сполучувальною реакцією, каталізованою паладієм, із захищеним аміноспиртом формули (P<sup>a</sup>),

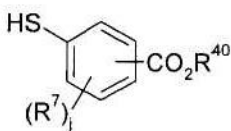
(P<sup>a</sup>)

- 15      Реакцію можна проводити в придатному розчиннику, як-то 1,4-діоксан, зі паладієвим каталізатором, утвореним із паладій ацетату та 9,9-диметил-4,5-біс(дифенілфосфін)ксантену та основи, як-то калій карбонат. Реакцію можна проводити при температурі, наприклад, 50 °C – 150 °C.

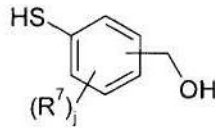
- 20      Сполуку формули (II), де X<sup>1</sup> – сульфур можна отримувати реакцією сполуки формули (XII) зі сполукою формули (XIII) або (XIIIa), де j, R<sup>1</sup>, R<sup>7</sup> та R<sup>40</sup> є як визначено вище, та потім наступними етапами у схемі реакції 1 із формули (D), або сполуку формули (II) можна отримувати із сполуки формули (XIIIb), де j, R<sup>1</sup> та R<sup>7</sup> є як визначено вище, наступною реакцією схеми 1, етапами (vi)-(vii), (iii)-(iv) та потім – (viii).



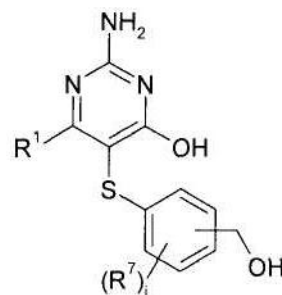
(XII)



(XIII)



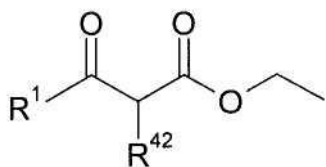
(XIIIa)



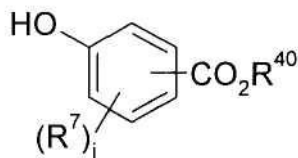
(XIIIb)

- 25      Реакцію можна проводити в придатному розчиннику, як-то етиленгліколь, та основи, як-то калій карбонат, при температурі, наприклад, 80 °C – 200 °C.

Сполуку формули (II), де X<sup>1</sup> – атом оксисену, можна отримувати реакцією сполуки формули (XIV) зі сполукою формули (XV), де R<sup>42</sup> – придатна відщеплювана група, та j, R<sup>1</sup>, R<sup>7</sup> та R<sup>40</sup> є як визначено вище, та потім – наступними етапами у схемі реакції 1 із формули (C)



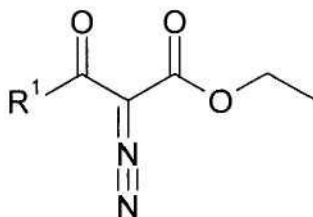
(XIV)



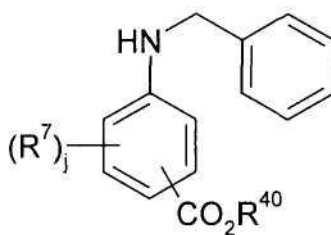
(XV)

Реакцію можна проводити в придатному розчиннику, як-то тетрагідрофуран, та основі, як-то калій карбонат, при температурі, наприклад, 20 °С – 100 °С.

5 Сполуку формули (II), де  $X^1$  – група NH, можна отримувати реакцією сполуки формули (XVI) зі сполукою формули (XVII), де  $j$ ,  $R^1$ ,  $R^7$  та  $R^{40}$  є як визначено вище, потім – наступними етапами у схемі реакції 1 із формули (C). Захисну групу бензилу можна видаляти гідрогенізацією на придатному етапі шляху.



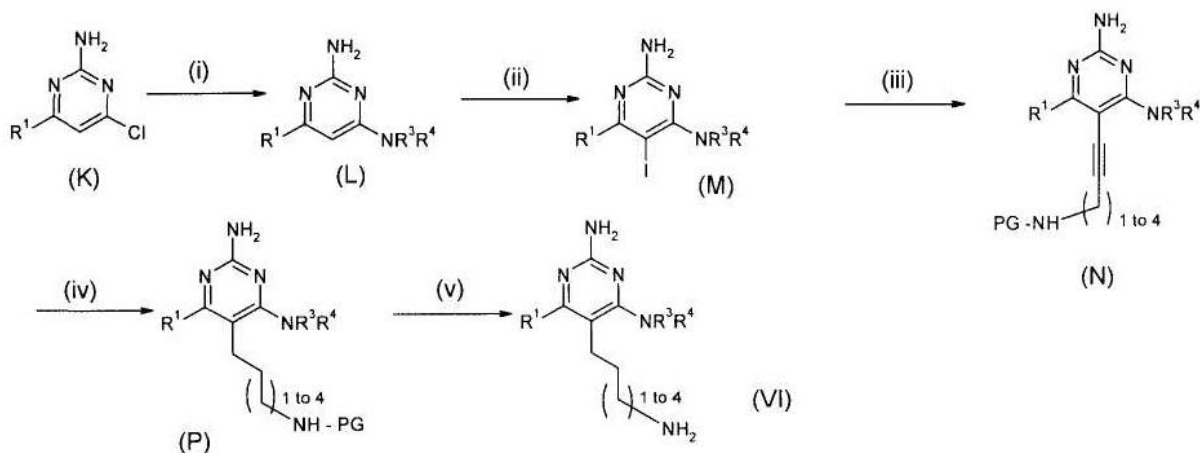
(XVI)



(XVII)

10 Реакцію можна проводити в придатному розчиннику, як-то толуол, та з каталізатором, як-то родій ацетат, при температурі, наприклад, 50 °С – 150 °С.

Сполуки формули (VI), де  $Z^1$  – лінійний  $C_3$ - $C_6$  алкілен, можна отримувати згідно із наступною схемою реакції 2, де PG – захисна група нітрогену, та  $R^1$ ,  $R^3$  та  $R^4$  є як визначено у формулі (I).



15 **Схема 2**

Сполуки формули (L) можна отримувати реакцією сполуки формули (K) з надлишком аміну формули  $R_3R_4NH$ , де  $R^3$  та  $R^4$  є як визначено вище, у придатному розчиннику, як-то бутанол або 1,2-діоксан, при температурі, наприклад, 50 °С – 150 °С. Альтернативно реакцію можна проводити в мікрохвильовій печі при температурі, наприклад, 50 °С – 200 °С.

20 Сполуки формули (M) можна отримувати реакцією сполуки формули (L) з йодом у присутності основи, як-то натрій гідроксид, у придатному органічному розчиннику, як-то дихлорметан, та з водою. Реакцію переважно проводять при температурі, наприклад, 50 °С – 150 °С.

25 Сполуки формули (N) можна отримувати реакцією сполуки формули (M) зі сполукою формули (XVIII),  $HC\equiv C(CH_2)_{1-4}N-PG$ , де PG – захисна група нітрогену. Реакцію можна проводити в присутності паладієвого каталізатору, як-то тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), купрум(I) йодид, та основи, як-то триетиламін. Реакцію можна проводити в придатному розчиннику, як-то тетрагідрофуран, при температурі, наприклад, 50 °С – 150 °С.

Сполуки формули (P) можна отримувати відновленням сполуки формули (N) в умовах гідрогенізації. Реакцію можна проводити з каталізатором, як-то паладій на вугіллі, під атмосферою водню (1-20 бар) у придатному розчиннику, як-то етанол, при температурі, наприклад, 20 °C – 100 °C.

- 5      Сполуки формули (VI) можна отримувати видаленням захисної групи нітрогену зі сполуки формули (P) згідно зі способами, що відомі в рівні техніки.

Альтернативно послідовність етапів у схемі 2 можна змінювати як указано далі:

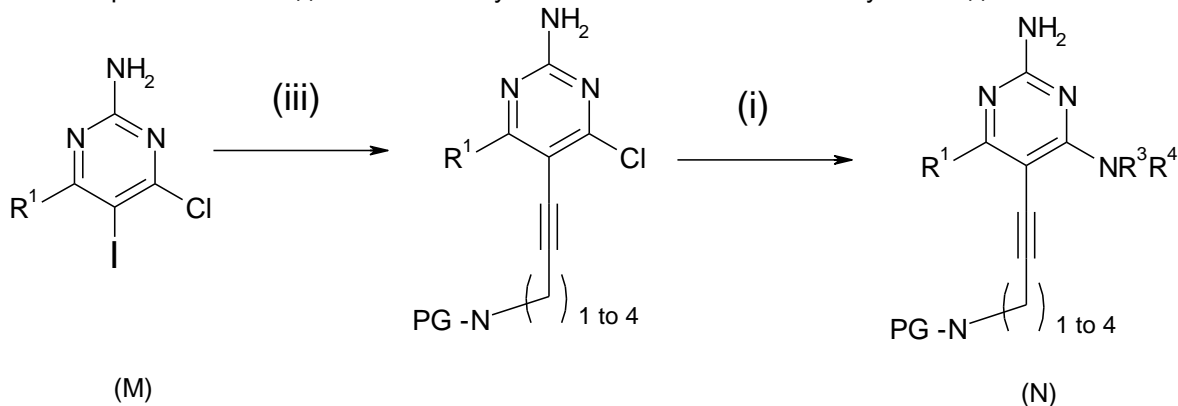


Схема 3

- 10      Сполуки формули (P) також можна отримувати згідно зі схемою реакції 4, де LG<sup>1</sup> – відщеплювана група та R<sup>1</sup> та PG є як визначено вище.

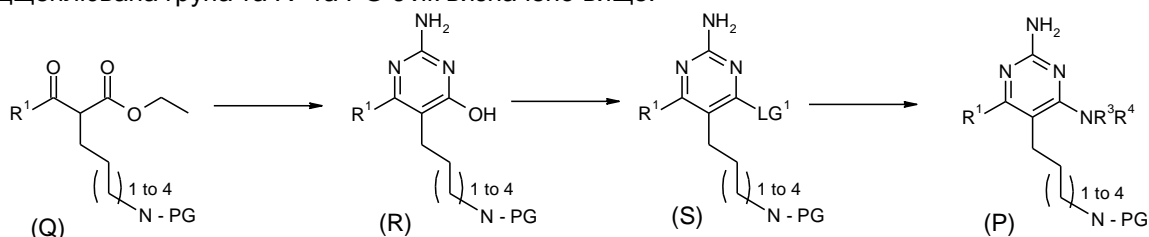


Схема 4

Сполуки формули (Q) та (R) можна отримувати способом, подібним показаному вище.

- 15      Сполуку формули (S) можна отримувати зі сполуки формули (R) активацією гідроксилу. Коли LG<sup>1</sup> – хлор, реакцію можна проводити реакцією сполуки формули (R) з фосфор оксихлоридом, при температурі, наприклад, 50 °C – 110 °C. Альтернативно, коли LG<sup>1</sup> – OSO<sub>2</sub>R<sup>41</sup> як визначено у формулі (VIII), сполуку формули (R) може реагувати зі сполукою формули 41RSO<sub>2</sub>Cl. Реакцію можна проводити в придатному розчиннику, як-то дихлорметан, та основи,
- 20      як-то триетиламін або основа Ханіга, при температурі, наприклад, 0 °C – 50 °C.

Сполуки формули (P) можна отримувати реакцією сполуки формули (S) з надлишком аміну формули R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>NH, де R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> є як визначено вище, у придатному розчиннику, як-то бутанол або 1,2-діоксан, при температурі, наприклад, 50°C – 150 °C. Альтернативно реакцію можна проводити в мікрохвильовій печі при температурі, наприклад, 50°C – 200 °C.

- 25      Сполуки формул (III), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIIIa), (XIIIb), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII) та подальші сполуки формули (II) є у продажу, добре відомі у літературі або їх можна легко отримувати, застосовуючи відомі способи.

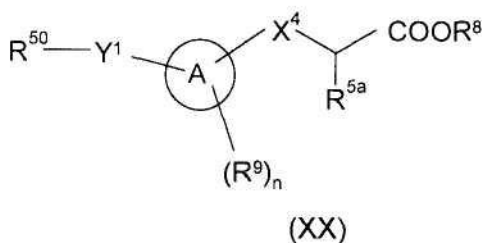
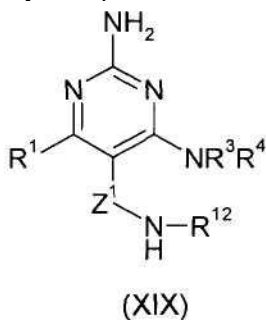
- 30      Сполуки формули (I) можна перетворювати до інших сполук формули (I), застосовуючи звичайні способи. Наприклад, сполуку формули (I), де R<sup>2</sup> – група формули (Ib), та X<sup>3</sup> – NH можна перетворювати до відповідних сполук формули (I), де X<sup>3</sup> – >NSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, реакцією зі сполукою формули R<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>Cl. Реакцію краще проводити в органічному розчиннику, як-то дихлорметан або ацетонітрил, у присутності основи, як-то піридин або триетиламін. Краще застосовувати температури в діапазоні 0°C – 80 °C.

- 35      Далі, сполуку формули (I), де R<sup>2</sup> – група формули (Ib), та X<sup>3</sup> – NH, можна перетворювати до відповідних сполук формули (I), де X<sup>3</sup> – >NCOR<sup>12</sup>, реакцією зі сполукою формули R<sup>12</sup>COCl. Реакцію краще проводити в органічному розчиннику, як-то дихлорметан або ацетонітрил, у присутності основи, як-то піридин або триетиламін. Краще застосовувати температури в діапазоні 0°C – 80 °C. Альтернативно реакцію можна проводити активацією кислоти формули R<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>H сполучувальним засобом, як-то HATU або PyBOP, в органічному розчиннику, як-то N-метилпіролідон, N, N-диметилформаїд, ацетонітрил або тетрагідрофуран, звичайно, у
- 40

присутності придатної основи (наприклад, триетиламіну, основи Ханіга) при температурі, наприклад, у діапазоні 0°C – 50 °C.

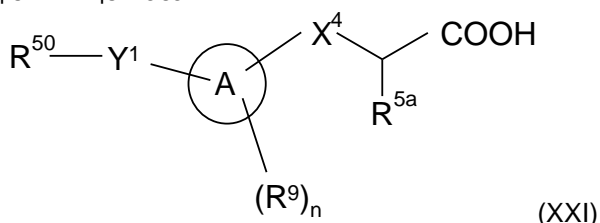
Крім того, далі сполуку формули (I), де  $R^2$  – група формули (Ib), та  $X^3$  – NH, можна перетворювати до відповідних сполук формули (I), де  $X^3$  –  $>NCOCH_2NR^{15}R^{16}$ , реакцією з хлорацетилхлоридом, а потім – аміном формули  $R^{15}R^{16}NH$ . Перший етап краще проводити в органічному розчиннику, як-то дихлорметан або ацетонітрил, із одним еквівалентом хлорацетилхлориду. Краще застосовувати температури в діапазоні 0°C – 30 °C. У другому етапі реакцію краще проводити в органічному розчиннику, як-то дихлорметан або ацетонітрил, з надлишком аміну  $R^{15}R^{16}NH$ . Краще застосовувати температури в діапазоні 0°C – 100 °C.

Сполуку формули (I), де  $R^2$  – група формули (Ib), та  $X^3$  –  $NR^{12}CO$  або  $NR^{12}SO_2$ , можна отримувати реакцією сполуки формули (XIX) зі сполукою формули (XX)



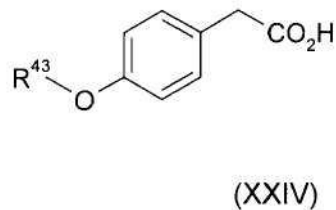
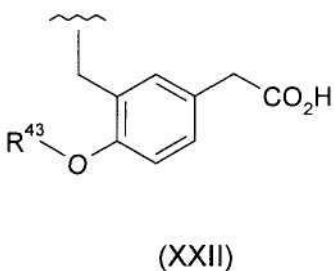
де  $R^{50}$  –  $SO_2-LG^2$  або  $CO-LG^2$ ,  $LG^2$  – придатна відщеплювана група, як-то хлор, та інші замісники є як визначено у формулі (I). Реакцію краще проводити в органічному розчиннику, як-то дихлорметан або ацетонітрил, у присутності основи, як-то піридин або триетиламін. Краще застосовувати температури в діапазоні 0°C – 80 °C. Альтернативно, коли  $R^{50}=CO_2H$ , реакцію можна проводити активацією сполучувальним засобом, як-то HATU,  $T_3P$  (циклічний ангідрид 1-пропанфосфонові кислоти) або PyBOP в органічному розчиннику, як-то N-метилпіролідон, N,N-диметилформамід, ацетонітрил або тетрагідрофуран, звичайно, у присутності придатної основи (наприклад, триетиламіну, основи Ханіга) при температурі, наприклад, у діапазоні 0°C – 50 °C.

Сполуку формули (IV), де  $R^2$  – група формули (Ib), та  $X^3$  –  $NR^{12}CO$  або  $NR^{12}SO_2$ , можна отримувати реакцією сполуки формули (XIX) зі сполукою формули (XXI), застосовуючи умови, подібні вищевказаним.



Сполуку формули (XIX) можна отримувати реакцією сполуки формули (VI) з альдегідом або кетоном у звичайних умовах відновлювального амінування.

Сполуку формули (II), де  $R^2$  – група формули (XXII) можна отримувати реакцією сполуки формули (XXIII) зі сполукою формули (XXIV)



де  $R^{43}$  – H або метил, та  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  є як визначено вище. Реакцію можна проводити в кислих умовах, наприклад, у водній хлоридній кислоті при підвищеній температурі.

Сполуку формули (XXIII) можна отримувати згідно зі схемою 5:



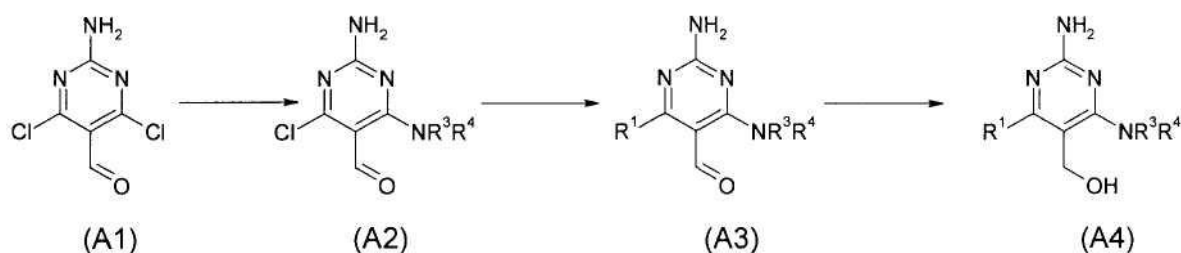


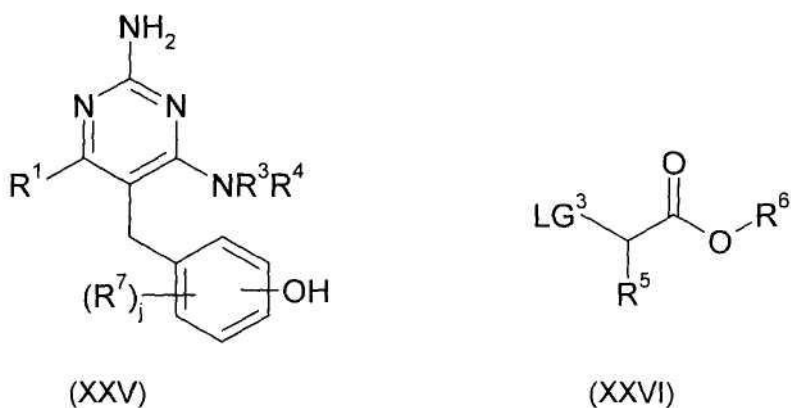
Схема 5

5      Сполуку формули (A2) можна отримувати реакцією сполуки формули (A1) з аміном формули  $R_3R_4NH$ . Реакцію можна проводити в присутності основи, як-то триетиламін, в органічному розчиннику, як-то метанол. Переважними є температури в діапазоні 50-100 °C.

10      Сполуку формули (A3), де  $R^1$  – метил, можна отримувати реакцією сполуки формули (A2) з тетраметилстанумом. Реакцію можна проводити в присутності каталізатору, як-то  $Pd(PPh_3)_4$ , в органічному розчиннику, як-то диметилформамід. Переважними є температури в діапазоні 50-120 °C. Сполуку формули (A3), де  $R^1$  – алкоксил або алкілтіол, можна отримувати реакцією сполуки формули (A2) з придатним спиртом або алкілтіолом у присутності основи, як-то натрій гідрид.

15      Сполуку формули (A4) можна отримувати реакцією сполуки формули (A3) з відновлювальним засобом, як-то натрій боргідрид. Реакцію можна проводити в органічному розчиннику, як-то метанол, при температурі в діапазоні 0-50 °C.

Сполуку формули (I), де  $R^2$  – група формули (Ia), де  $X^1$  –  $CH_2$ , та  $X^2$  – O можна отримувати реакцією сполуки формули (XXV) зі сполукою формули (XXVI)



20      де  $LG^3$  – відщеплювана група, як-то хлор, бром або мезилат, та  $j$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  та  $R^7$  є як визначено у формулі (I). Реакцію можна проводити в присутності основи, як-то калій карбонат, в органічному розчиннику, як-то диметилформамід, при температурі в діапазоні 20-100 °C.

Сполуку формули (XXV) можна отримувати згідно зі вказаною нижче схемою 6:

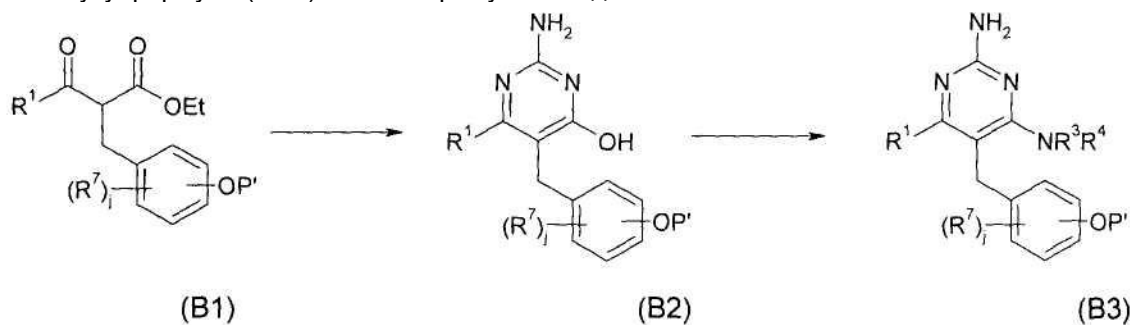


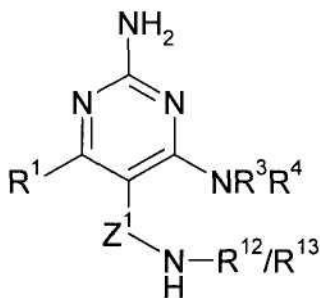
Схема 6

де  $j$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  та  $R^7$  є як визначено вище, та  $P''$  – гідроген або захисна група.

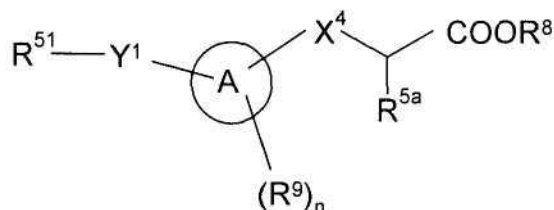
Сполуки формули (B2) можна отримувати реакцією сполуки формули (B1) з гуанідином або гуанідин карбонатом у придатному розчиннику, як-то метанол або етанол, при температурі, наприклад, у діапазоні 50°C – 150 °C.

Сполуки формули (B3) можна отримувати за два етапи реакцією сполуки формули (B2) зі сполукою формули  $^{41}\text{RSO}_2\text{Cl}$ , а потім – з аміном формули  $\text{R}_3\text{R}_4\text{NH}$ . Перший етап можна проводити в придатному розчиннику, як-то DCM, та основі, як-то триетиламін або основа Ханіга, при температурі, наприклад, 0 °C – 50 °C. Другий етап можна проводити в придатному розчиннику, як-то бутанол або 1,2-діоксан, при температурі, наприклад, 50°C – 150 °C. Альтернативно реакцію можна проводити в мікрохвильовій печі при температурі, наприклад, 50°C – 200 °C.

Сполуку формули (I), де  $\text{R}^2$  – група формули (Ib), де  $\text{X}^3$  –  $\text{NR}^{12}\text{CONR}^{13}$  або  $\text{NR}^{13}\text{CONR}^{12}$ , можна отримувати реакцією сполуки формули (XXVII) зі сполукою формули (XXVIII)



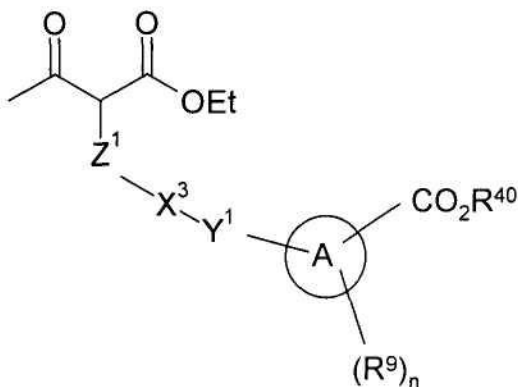
(XXVII)



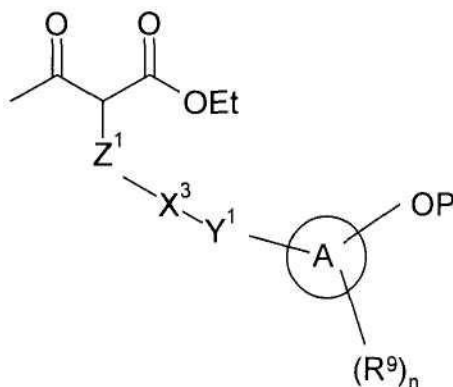
(XXVIII)

де  $\text{R}^{51}$  визначено як  $\text{Cl-C(O)NR}^{12}/\text{R}^{13}$ -, та  $n$ ,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$ ,  $\text{Z}^1$ ,  $\text{Y}^1$ ,  $\text{A}$ ,  $\text{X}^4$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{5a}$  та  $\text{R}^8$  є як визначено вище. Реакцію можна проводити в придатному розчиннику, як-то дихлорметан, та основі, як-то триетиламін або основа Ханіга, при температурі, наприклад, 0 °C – 50 °C.

Сполуку формули (I), де  $\text{R}^2$  – група формули (Ib), можна отримувати зі сполуки формули (XXIX) або (XXX), застосовуючи такі ж способи як у схемі 1 та вищезгадані хімічні способи. Цей шлях є придатним, наприклад, де  $\text{X}^3$  –  $\text{S(O)}_n$  або  $\text{O}$  у формулах (XXIX) та (XXX).



(XXIX)



(XXX)

Сполуки формул (XIX), (XX), (XXI), (XXII), (XXIII), (XXIV), (XXV), (XXVI), (XXVII), (XXVIII), (XXIX) та (XXX) є в продажу, добре відомі в літературі або їх можна легко отримувати, застосовуючи відомі способи.

Спеціалісту в рівні техніки слід розуміти, що в способах заявленого винаходу деякі функціональні групи в реагентах, як-то фенол, гідроксил або аміногрупи, можуть потребувати захисту захисними групами. Отже, отримання сполуки формули (I) може охоплювати на придатному етапі видалення одної або більше захисних груп.

Захист та зняття захисту функціональних груп описано в 'Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) та 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3<sup>rd</sup> edition, T.W. Greene та P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Вищезгадані сполуки формули (I) можна перетворювати на їх фармацевтично прийнятні солі, переважно додаванням солі, як-то хлоридна, бромідна, бензолсульфонат (бесилат),

сахарин (наприклад, моносахарин), трифлуорацетат, сульфат, фосфат, ацетат, фумарат, малеат, тартрат, лактат, цитрат, піруват, сукцинат, оксалат, 1-гідрокси-2-нафтоат (ксинафоат), метансульфонат або п-толуолсульфонат.

5 Сполуки формули (I) здатні до існування в стереоізомерних формах. Слід розуміти, що винахід охоплює застосування всіх геометричних та оптичних ізомерів (охоплюючи атропізомери) сполук формули (I) та їх суміші, охоплюючи рацемати. Застосування таутомерів та їх сумішей також утворює аспект заявленого винаходу. Енантімерно чисті форми є конкретно бажаними.

10 Сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі мають активність як фармацевтичні препарати, зокрема, як модулятори активності toll-подібного рецептору (особливо TLR7), та, отже, їх можна застосовувати в лікуванні наступного:

1. дихальні шляхи: обструктивні хвороби дихальних шляхів, охоплюючи наступне: астма, охоплюючи бронхіальну, алергічну, інфекційно-алергічну, набуту бронхіальну, обумовлену навантаженням, обумовлену ліками (охоплюючи аспірин та NSAID) та обумовлену пилом астму, переміжну та стійку, та всіх тяжкостей, та інші причини гіперчутливості дихального шляху; 15 хронічна обструктивна легенева хвороба (COPD); бронхіт, охоплюючи інфекційний та еозинофільний бронхіт; емфізему; бронхоектаз; кістозний фіброз; саркоїдоз; легені фермера та споріднені хвороби; гіперчутливий пневмоніт; фіброз легенів, охоплюючи наступне: криптогенний фіброзувальний альвеоліт, ідіопатична інтерстиціальна пневмонія, протипухлинна терапія ускладненого фіброзу та хронічні інфекції, охоплюючи наступне: туберкульоз та аспергільоз та інші грибові інфекції; ускладнення при трансплантації легенів; васкулітні та тромботичні розлади судинної мережі легенів та легенева гіпертензія; проти кашльова діяльність, охоплюючи лікування хронічного кашлю, асоційованого із запальними та секреторними станами дихальних шляхів, та ятрогенного кашлю; гострий та хронічний риніт, охоплюючи наступне: медикаментозний риніт та вазомоторний риніт; багаторічний та сезонний алергічний риніт, охоплюючи наступне: нервовий риніт (сінна лихоманка); поліпоз носа; гостра вірусна інфекція, охоплюючи наступне: застуда та інфекція, обумовлена респіраторно-синцитіальний вірус, грип, коронавірус (охоплюючи SARS) та аденовірус;

2. шкіра: псоріаз, atopічний дерматит, контактний дерматит або інші екзематозні дерматити, та гіперчутливі реакції вповільненого типу; фіто- та фотодерматит; себорейний дерматит, герпетиформний дерматит, плесканий лишай, лишай склерозний атрофічний, пустульозний виразковий токсико-алергічний дерматит, саркоїд шкіри, дискоїдна червона вовчанка, пемфігус, пемфігоїд, бульозний епідермоліз, кропив'янка, гігантська кропив'янка, васкулітід, токсична еритема, шкірний ацидоцитоз, гніздова alopecія, модель чоловічого облісіння, синдром Світа, синдром Вебера-Христіана, ексудативна багатоформна еритема; целюліт, інфекційний та неінфекційний; панікуліт; лімфоми шкіри, немеланомний рак шкіри та інші дисплазійні враження; обумовлені ліками розлади, охоплюючи фіксовані лікові висипки;

3. очі: блефарит; кон'юнктивіт, охоплюючи багаторічний та весняний алергічний кон'юнктивіт; ірит; передній та задній увеїт; хоріоїдит; автоімунні, дегенеративні або запальні розлади, які уражують сітківку; офтальміт, охоплюючи симпатичний офтальміт; саркоїдоз; інфекції, охоплюючи вірусні, грибові та бактеріальні;

4. сечостатевої: нефрит, охоплюючи інтерстиціальний, та гломерулонефрит; нефротичний синдром; цистит, охоплюючи гострий та хронічний (інтерстиціальний) цистит та виразку Ханера; гострий та хронічний уретрит, простатит, епідидиміт, оофорит та сальпінгіт; вульвовагініт; хвороба Пейроне; еректильна дисфункція (чоловіча та жіноча);

5. відторгнення алотрансплантату: гостре та хронічне, наприклад, після трансплантації нирки, серця, печінки, легенів, кісткового мозку, шкіри або рогівки або після переливання крові; або хронічна хвороба "трансплантат проти хазяїна";

6. інші автоімунні та алергічні розлади, охоплюючи наступне: ревматоїдний артрит, синдром подразненої товстої кишки, системна червона вовчанка, розсіяний склероз, тиреоїдит Хашимото, хвороба Граве, хвороба Адисона, цукровий діабет, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, еозинофільний фасцит, гіпер-IgE синдром, антифосфоліпідний синдром та синдром Цезарі;

7. онкологія: лікування загальних ракових пухлин, охоплюючи пухлини наступного: простата, молочна залоза, легені, яєчник, підшлункова залоза, кишечник та ободова кишка, шлунок, шкіра та мозок, злоякісне ураження кісткового мозку (охоплюючи лейкомію) та лімфопроліферативних систем, як-то лімфома Ходжкіна та не Ходжкіна, охоплюючи попередження та лікування метастатичної хвороби та рецидивів новоутворення, та паранеопластичні синдроми; та,

8. інфекційні хвороби: вірусні хвороби, як-то гострі кондиломи, звичайні бородавки, підшовні бородавки, гепатит В, гепатит С, вірус простого герпесу, контагіозний моллюск, віспа,

вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), вірус папіломи людини (HPV), цитомегаловірус (CMV), вірус вітряної віспи (VZV), риновірус, аденовірус, коронавірус, грип, парагрип; бактеріальні хвороби, як-то туберкульоз та мікобактеріальний "avian", лепра; інші інфекційні хвороби, як-то грибові хвороби, хламідіоз, кандидоз, аспергільоз, криптококовий менінгіт, пневмоцистна пневмонія, криптоспоридіоз, гістоплазмоз, токсоплазмоз, трипаносомозна інфекція та лейшманіоз.

Отже, згідно із заявленим винаходом запропоновано сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль як визначено вище для застосування в терапії.

Згідно із подальшим аспектом заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі як визначено вище у виготовленні медикаменту для застосування в терапії.

У контексті приведеного опису, термін "лікування" також охоплює "профілактику", якщо не вказано інакше. Терміни "терапевтичний" та "терапевтично" слід пояснювати таким же чином.

Уважається, що профілактика, є важливою для лікування осіб, які потерпали від попереднього приступу, або інакше розглядаються як особи зі збільшеним ризиком даної хвороби або стану. Особи зі збільшеним ризиком розвитку конкретної хвороби або стану, взагалі, охоплюють таких, що мають сімейний анамнез хвороби стану, або яких ідентифіковано генетичним тестуванням або, зокрема, скринінгом як сприйнятливих до розвитку хвороби або стану.

Зокрема, сполуки винаходу (охоплюючи фармацевтично прийнятні солі) можна застосовувати для лікування наступного: астма {як-то бронхіальна, алергічна, інфекційно-алергічна, набута бронхіальна або астма від пилу, зокрема, хронічна або подовжена астма (наприклад, пізня астма або гіперчутливість дихальних шляхів)}, хронічна обструктивна легенева хвороба (COPD) або алергічний риніт.

Зокрема, сполуки винаходу (охоплюючи фармацевтично прийнятні солі) можна застосовувати в лікуванні наступного: астма, COPD, алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт, atopічний дерматит, рак, гепатит В, гепатит С, ВІЛ, HPV, бактеріальні інфекції та дерматоз.

Також згідно із винаходом запропоновано спосіб лікування, або зменшення ризику хвороби або стану, що містить або виникає від росту аномальних клітин (наприклад, раку), котрий полягає в застосуванні до пацієнта, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі як вище визначено.

Згідно із винаходом запропоновано спосіб лікування, або зменшення ризику обструктивної хвороби дихальних шляхів або стану (наприклад, астми або COPD), котрий полягає в застосуванні до пацієнта, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі як вище визначено.

Для вищевказаних терапевтичних застосувань дозування, звичайно, слід змінювати залежно від застосованої сполуки, способу застосування, бажаного лікування та вказаного розладу. Наприклад, добове дозування сполуки винаходу при вдиханні може бути в діапазоні від 0,05 мікрограмів на кілограм маси тіла (мкг/кг) до 100 мікрограмів на кілограм маси тіла (мкг/кг). Альтернативно, якщо сполука застосовується перорально, то добове дозування сполуки винаходу може бути в діапазоні від 0,01 мікрограму на кілограм маси тіла (мкг/кг) до 100 міліграмів на кілограм маси тіла (мг/кг).

Сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі можна застосовувати як такі, але, взагалі, їх слід застосовувати у формі фармацевтичної композиції, у якій сполука формули (I) /сіль (активний інгредієнт) є в поєднанні з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм. Звичайні процедури для вибору та отримання придатних фармацевтичних композицій описано, наприклад, в "Pharmaceuticals-The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Залежно від способу застосування краще фармацевтична композиція повинна містити 0,05 – 99 мас. % (процент за масою), ще краще – 0,05 – 80 мас. %, навіть ще краще – 0,10 – 70 мас. %, та найкраще 0,10 – 50 мас. % активної складової, всі процент за масою базовано на загальній композиції.

Згідно із заявленим винаходом також запропоновано фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, як визначено вище, у поєднанні з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

Згідно із винаходом у подальшому запропоновано спосіб отримання фармацевтичної композиції винаходу, який полягає в змішуванні сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, як визначено вище, з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

Фармацевтичні композиції можна застосовувати місцево (наприклад, до шкіри або до легенів, та/або дихальних шляхів) у формах, наприклад, наступного: креми, розчини, суспензії,

аерозолі гептафлуоралкану (HFA) та сухий порошок, наприклад, композиції в інгаляторі, відомому як Turbuhaler®; або системно, наприклад, пероральним застосуванням у формі наступного: таблетки, капсули, сиропи, порошки або гранули; або парентеральним застосуванням у формі наступного: стерильний розчин, суспензія або емульсія для ін'єкції (охоплюючи внутрішньовенну, підшкірну, внутрішньом'язову, інтраваскулярну або вливанням); або ректальним застосуванням у формі супозиторіїв.

Композиції сухого порошку та герметичні аерозолі HFA сполук винаходу (охоплюючи їх фармацевтично прийнятні солі) можна застосовувати пероральною або назальною інгаляцією. Для інгаляції сполуку бажано тонко розподіляти. Краща тонко розподілена сполука має середній діаметр маси менший 10 мікрметрів (мкм), та може бути суспендованою в суміші аерозолевого балончику за допомогою диспергатору, як-то C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub> жирна кислота або її сіль, (наприклад, олеїнова кислота), сіль жовчної кислоти, фосфоліпід, алкілсахарид, перфторована або поліетоксифікована поверхнево-активна речовина або інший фармацевтично прийнятний диспергатор.

Сполуки винаходу також можна застосовувати способами інгаляції сухим порошком. Інгалятор може бути однодозовим або багатовдозовим, та може бути інгалятором для вдихання сухого порошку.

Одним із варіантів - змішування тонко розподіленої сполуки винаходу із субстанцією носію, наприклад, моно-, ди- або полісахаридом, цукровим спиртом, або ще одним високомолекулярним спиртом. Придатні носії - цукри, наприклад, лактоза, глюкоза, рафіноза, мелезитоза, лактитол, мальтитол, трегалоза, цукроза, манітол; та крохмаль. Альтернативно тонко розподілену сполуку можна покривати ще одною субстанцією. Порошкову суміш також можна розподіляти у тверді желатинові капсули, де кожна містить бажану дозу активної сполуки.

Ще одною варіантом є введення тонко розподіленого порошку в сфери, котрі руйнуються протягом процедури інгаляції. Цей порошок у вигляді сфер можна засипати в ємність для ліків багатовдозового інгалятора, наприклад, який відомий як Turbuhaler®, у котрому вимірюється одиничне дозування для вдихання пацієнтом. Із цієї системи активний інгредієнт із або без субстанції носія постачається пацієнту.

Для перорального застосування сполуку винаходу можна змішувати з ад'ювантом або носієм, наприклад, наступним: лактоза, цукроза, сорбітол, манітол; крохмаль, наприклад, картопляний крохмаль, кукурудзяний крохмаль або амілопектин; похідне целюлози; зв'язувач, наприклад, желатин або полівінілпіролідон; та/або змащувач, наприклад, магній стеарат, кальцій стеарат, поліетиленгліколь, віск, парафін та подібне, та, потім пресувати в таблетки. Якщо потрібні покриті таблетки, ядра, отримані як описано вище, можна покривати концентрованим цукровим розчином, що може містити, наприклад, камедь аравійської акації, желатин, тальк та титан діоксид. Альтернативно, таблетки можна покривати придатним полімером, розчинним у легко летючому органічному розчиннику.

Для отримання м'яких желатинових капсул сполуку винаходу можна змішувати, наприклад, з рослинною олією або поліетиленгліколем. Тверді желатинові капсули можуть містити гранули сполуки при застосуванні будь-якого з вищевказаних наповнювачів для таблеток. Також тверді желатинові капсули можна наповнювати рідкими або напівтвердими композиціями сполуки винаходу.

Рідкі препарати для перорального застосування можуть бути у формі сиропів або суспензій, наприклад, розчинів, що містять сполуку винаходу, баланс цукру та суміші етанолу, води, гліцерину та пропіленгліколю. Такі рідкі препарати необов'язково можуть містити барвники, ароматизатори, сахарин та/або карбоксиметилцелюлозу як загущувальний засіб або інші наповнювачі, відомі спеціалісту в рівні техніки.

Сполуки винаходу (сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі) також можна застосовувати в поєднанні з іншими сполуками, застосовуваними для лікування вищевказаних станів.

Винахід у подальшому стосується комплексного лікування, де сполуку винаходу або фармацевтичну композицію, або склад, що містить сполуку винаходу, застосовано одночасно або послідовно, або як препарати, комбіновані з іншим терапевтичним засобом або засобами, для лікування одного або більше з описаних станів.

Розкрите вище протиракове лікування можна застосовувати як єдине, або воно може залучати як додаток до сполуки винаходу звичайну хірургію або радіотерапію або хіміотерапію. Така хіміотерапія може охоплювати одну або більше з наступних категорій протиракових засобів:-

(i) інші антипроліферативні/антинеопластичні ліки та їх комбінації, які застосовують у медичній онкології, як-то алкілувальні засоби (наприклад, цис-платин, оксиплатин, карбоплатин, циклофосфамід, азотистий іприт, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, темозоламід та нітрозосечовина); антиметаболіти (наприклад, гемцитабін, та антифолати, як-то подібні флуоропіримідину 5-флуороурацил та тегафур, ралтитрексед, метотрексат, цитозинарабінозид та гідроксисечовина); протипухлинні антибіотики (наприклад, подібні антрацикліну адриаміцин, блеомицин, доксорубіцин, дауноміцин, епірубіцин, ідарубіцин, мітоміцин-С, дактиноміцин та мітраміцин); антимітотичні засоби (наприклад, подібні алкалоїду вінка вінкристин, вінбластин, віндезин та вінорелбін, та подібні таксоїдам таксол та такотер та інгібітори полокінази); та інгібітори топоізомерази (наприклад, подібні епідофілотоксину етопозид, теніпозид, амсакрин, топотекан та камптотецин);

(ii) цитостатичні засоби, як-то антиестрогени (наприклад, тамоксифен, фулвестрант, тореміфен, ралоксифен, дролоксифен та іодоксифен), антиандрогени (наприклад, бікалутамід, флутамід, нілутамід та ципротерон ацетат), антагоністи LHRH або агоністи LHRH (наприклад, гoserелін, лейпрорелін та бусерелін), прогестогени (наприклад, мегестрол ацетат), інгібітори ароматази (наприклад, як анастрозол, летрозол, vorазол та ексеместан) та інгібітори 5 $\alpha$ -редуктази, як-то фінастерид;

(iii) антиінвазивні засоби (наприклад, подібні інгібіторам сімейства c-Src-кінази 4-(6-хлоро-2,3-метилендіоксианалоно-7-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]-5-тетрагідропіран-4-ілоксихіназолін (AZD0530; International Patent Application WO 01/94341) та N-(2-хлоро-6-метилфеніл)-2-{6-[4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл]-2-метилпіримідин-4-іламіно}тіазол-5-карбоксамід (дасатиніб, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661), та подібний інгібіторам металопротеїнази маримастат, інгібітори функції рецептору активатору плазміногену урокінази або антитіла до гепаранази);

(iv) інгібітори функції фактору росту: наприклад, такі інгібітори охоплюють антитіла фактору росту та антитіла рецептору фактору росту (наприклад, anti-erbB2 антитіло трастузумаб [герцептин™], антитіло anti-EGFR панітумумаб, антитіло anti-erbB1 цетуксомаб [Erbitux, C225] та будь-який фактор росту або антитіла рецептору фактору росту, розкриті в Stern et al. Critical reviews у oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29); такі інгібітори також охоплюють інгібітори тирозинкінази, наприклад, інгібітори сімейства епідермального фактору росту (наприклад, інгібітори EGFR-сімейства тирозинкінази, як-то N-(3-хлоро-4-флуорофеніл)-7-метокси-6-(3-морфолінопропокси)хіназолін-4-амін (гефітініб, ZD1839), N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксіетоксил)хіназолін-4-амін (ерлотиніб, OSI-774) та 6-акриламід-N-(3-хлоро-4-флуорофеніл)-7-(3-морфолінопропокси)-хіназолін-4-амін (CI 1033), інгібітори тирозинкінази erbB2, як-то лапатиніб, інгібітори сімейства фактору росту гепатоциту, інгібітори сімейства тромбоцитарного фактору росту, як-то іматиніб, інгібітори серин/треонінкінази (наприклад, інгібітори сигналізації Ras/Raf, як-то інгібітори фарнезилтрансферази, наприклад, сорафеніб (BAY 43-9006)), інгібітори клітинної сигналізації через кінази MEK та/або АКТ, інгібітори сімейства факторів росту гепатоцитів, інгібітори c-kit, інгібітори abl-кінази, інгібітори IGF-рецептору кінази (інсулін-подібний фактор росту); інгібітори авроракінази (наприклад, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 та AX39459) та інгібітори циклін-залежної кінази, як-то інгібітори CDK2 та/або CDK4;

(v) антиангіогенні засоби, як-то ті, що інгібують дії васкулярного ендотеліального фактору росту [наприклад, антитіло антиваскулярного ендотеліального клітинного фактору росту бевацизумаб (авастин™) та інгібітори VEGF-рецептору тирозинкінази, як-то 4-(4-бромо-2-флуороаналано)-6-метокси-7-(1-метилпіперидин-4-ілметоксил)хіназолін (ZD6474; Приклад 2 у WO 01/32651), 4-(4-флуоро-2-метиліндол-5-ілокси)-6-метокси-7-(3-піролідін-1-ілпропокси)хіназолін (AZD2171; Приклад 240 у WO 00/47212), ваталаніб (PTK787; WO 98/35985) та SU11248 (сунітиніб; WO 01/60814), сполуки, як-то розкриті в International Patent Applications WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 та WO 98/13354, та сполуки, що працюють за іншими механізмами (наприклад, ліномід, інгібітори  $\alpha\text{v}\beta 3$ -функції інтегрину та ангіостатин)];

(vi) засоби проти ураження судин, як-то комбретастатин A4, або сполуки, розкриті в International Patent Applications WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 та WO 02/08213;

(vii) засіб, застосований в антисенсовій терапії, наприклад, спрямований до вищезгаданих цілей, як-то ISIS 2503, антисенс anti-ras.

(viii) способи генної терапії, охоплюючи, наприклад, способах заміщення аберантних генів, як-то аберантний p53 або аберантний BRCA1, або BRCA2, GDEPT (ген-спрямований фермент пролікової терапії), як-то ті, що застосовують цитозиндеаміназу, тимідинкіназу або бактеріальну

нітроредуктазу, та способи підвищення толерантності пацієнта до хіміотерапії або радіотерапії, як-то генна терапія резистентності до багатьох ліків; та

(ix) способи імунотерапії, охоплюючи, наприклад, способи ex-vivo та in vivo для підвищення імуногенності пухлинних клітин пацієнта, як-то трансфекція цитокінами, як-то інтерлейкін 2, інтерлейкін 4 або фактор стимулювання колонії гранулоциту-макрофагу, способи зменшення енергії Т-клітин, способи застосування трансфетованих імунних клітин, як-то цитокін-трансфетованих дендритних клітин, способи застосування ліній цитокін-трансфетованих пухлинних клітин та способи застосування анти-ідіотипічних антитіл.

Крім того, для лікування запальних хвороб COPD, астма, алергічний риніт, сполуки винаходу можна комбінувати із засобами, як-то інгібітори альфа-фактору некрозу пухлини (TNF-альфа), як-то анти-TNF моноклональні антитіла (наприклад, ремікад; CDP-870 та адалімумаб), та молекули TNF-рецептору імуноглобуліну (як-то енбрел); неселективні інгібітори цикло-оксигенази COX-1/COX-2, застосовані локально або системно (як-то піроксикам, диклофенак, пропіонові кислоти, як-то напроксен, флупіпрофен, фенпрофен, кетопрофен та ібупрофен, мефенамінат, як-то мефенамфенова кислота, індометацин, суліндак, азопропазон, піразолони, як-то фенілбутазон, саліцилати, як-то аспірин), інгібітори COX-2 (як-то мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, люмарококсиб, парекоксиб та еторикоксиб); глюкоадренокортикостероїди (застосовані місцевими, пероральними, внутрішньо-м'язовими, внутрішньовенними або внутрішньо-суглобовими шляхами); метотрексат; лефуномід; гідроксихлорохін; d-пеніциламін, ауранофін або інші парентеральні або пероральні препарати золота.

Заявлений винахід далі ще стосується комбінації сполуки винаходу та наступного: інгібітор біосинтезу лейкотриєну, інгібітор 5-ліпоксигенази (5-LO) або антагоніст активувального білку 5-ліпоксигенази (FLAP), як-то; зилеутон; ABT-761; фенлеутон; тепоксалін; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-заміщений)-тіофен-2-алкілсульфонамід; 2,6-ди-трет-бутилфенолгідрозони; метокситетрагідропірани, як-то Zeneca ZD-2138; сполука SB-210661; піридиніл-заміщений 2-ціанонафталін, як-то L-739,010; сполука 2-ціанохіноліну, як-то L-746,530; або сполука індолу або хіноліну, як-то MK-591, MK-886, та BAY x 1005.

Заявлений винахід далі стосується комбінації сполуки винаходу та антагоністу рецептору лейкотриєнів (LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, та LTE<sub>4</sub>, вибраних із наступної групи: фенотіазин-3-1s, як-то л-651,392; амідіно-сполуки, як-то CGS-25019c; бензоксаламіни, як-то онтазолас; бензолкарбоксимідаміди, як-то BIII 284/260; та сполуки, як-то зафірлукаст, аблукаст, монтелукаст, пранлукаст, верлукаст (MK-679), RG-12525, Ro-245913, іралукаст (CGP 45715A) та BAY x 7195.

Заявлений винахід також далі стосується комбінації сполуки винаходу та інгібітору фосфодіестерази (PDE), як-то метилксантанін, охоплюючи теофілін та амінофілін; селективного інгібітору ізоферменту PDE, охоплюючи інгібітор PDE4, інгібітор ізоформи PDE4D або інгібітор PDE5.

Заявлений винахід далі стосується комбінації сполуки винаходу та антагоністу рецептору гістаміну типу 1, як-то цетиризин, лоратадин, деслоратадин, фексофенадин, акривастин, терфенадин, астемізол, азеластин, левокабастин, хлорфенірамін, прометазин, циклізин або мізоластин; застосовані перорально, локально або парентерально.

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки винаходу та гастрозахисного антагоністу рецептору гістаміну типу 2.

Заявлений винахід далі стосується комбінації сполуки винаходу та антагоністу рецептору гістаміну типу 4.

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки винаходу та судинозвужувального симпатоміметичного засобу агоністу адреноміметичку альфа-1/альфа-2, як-то пропілгекседрин, фенілефрин, феніл-пропаноламін, ефедрин, псевдоефедрин, нафазолін гідрогенхлорид, оксиметазолін гідрогенхлорид, тетрагідрозолін гідрогенхлорид, ксилометазолін гідрогенхлорид, трамазолін гідрогенхлорид або етилнорепінефрин гідрогенхлорид.

Заявлений винахід далі стосується комбінації сполуки винаходу та антихолінергічного засобу, охоплюючи антагоністи мускаринового рецептору (M1, M2, та M3), як-то атропін, гіосцин, глікопіролат, іпратропіум бромід, тіопратропіум бромід, оксипратропіум бромід, піоензепін або телензепін.

Заявлений винахід далі ще стосується комбінації сполуки винаходу та агоністу бета-адреноміметичку (охоплюючи підтипи 1-4 бета-рецептору), як-то ізопреналін, салбутамол, формотерол, салметерол, тербуталін, орципреналін, бітолтерол месилат та пірбутерол.

Заявлений винахід далі стосується комбінації сполуки винаходу та хромону, як-то натрій хромоглікат або натрій недохроміл.

Заявлений винахід далі ще стосується комбінації сполуки винаходу та міметики інсулін-подібного фактору росту тип I (IGF-1).

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки винаходу та глюкокортикоїду, як-то флунізолід, триамцинолон ацетонід, беклометазон дипропіонат, будезонід, флутиказон пропіонат, циклезонід або мометазон фураат.

Заявлений винахід далі ще стосується комбінації сполуки винаходу з інгібітором металопротеази матриксу (MMP), тобто, стромелізинів, колагеназ та желатиназ, як-то агреканаза; головним чином, колагеназа-1 (MMP-1), колагеназа-2 (MMP-8), колагеназа-3 (MMP-13), стромелізин-1 (MMP-3), стромелізин-2 (MMP-10) та стромелізин-3 (MMP-11) та MMP-9 та MMP-12.

Заявлений винахід також ще стосується комбінації сполуки винаходу з модуляторами функції рецептору хемокіну, як-то антагоністи CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 та CCR11 (для сімейства C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 та CXCR5 (для сімейства C-X-C) та CX3CR1 для сімейства C-X3-C.

Заявлений винахід далі ще стосується комбінації сполуки винаходу разом із цитокіном або модулятором функції цитокіну, охоплюючи альфа-, бета-, та гама-інтерферон; інтерлейкіни (IL), охоплюючи IL1 – 15, та антагоністи або інгібітори інтерлейкіну, охоплюючи засоби, котрі діють на сигнальні шляхи цитокіну.

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки винаходу разом з імуноглобуліном (Ig) або отриманням Ig, або антагоністом, або антитілом, що модулюють функцію Ig, як-то анти-IgE (наприклад, омалізумаб).

Заявлений винахід далі стосується комбінації сполуки винаходу та іншого системно або локально застосованого протизапального засобу, як-то талідомід або його похідне, ретиноїд, дитранол або кальципотріол.

Заявлений винахід далі стосується комбінації сполуки винаходу разом із антибактеріальним засобом, як-то похідне пеніциліну, тетрациклін, макролід, бета-лактам, флуорохінолон, метронідазол, дихальний аміноглікозид; противірусний засіб, охоплюючи ацикловір, фамцикловір, валацикловір, ганцикловір, цидофовір, амантадин, римантадин, рибавірин, занамавір та озелтамавір; інгібітор протеази, як-то індинавір, нелфінавір, ритонавір та сакуїнавір; інгібітор нуклеозидної зворотної транскриптази, як-то диданозин, ламівудин, ставудин, залцитабін або зидовудин; або інгібітор ненуклеозидної зворотної транскриптази, як-то невірапін або ефавіренз.

Згідно із наступним аспектом заявленого винаходу запропоновано комбінацію (наприклад, для лікування COPD, астми або алергічного риніту) сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, як визначено вище, та одного або більше засобів незалежно вибраних із наступного:

- агоніст нестероїдного глюкокортикоїдного рецептору (GR-рецептору);
- агоніст селективного адренорецептору (2 (як-то метапротеренол, ізопротеренол, ізопреналін, албутерол, салбутамол, формотерол, салметерол, тербуталін, орципреналін, бітолтерол месилат, пірбутерол або індакатерол);
- інгібітор фосфодіестерази (як-то інгібітор PDE4);
- інгібітор протеази (як-то нейтрофілеластази або інгібітор металопротеази матриксу MMP-12);
- глюкокортикоїд;
- антихолінергічний засіб;
- модулятор функції рецептору хемокіну (як-то антагоніст рецептору CCR1); та
- інгібітор функції кінази (як-то кінази p38 або IKK).

Згідно із винаходом також запропоновано фармацевтичний продукт, що в сукупності містить отримання першого активного інгредієнту, котрий є сполукою формули (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю, як вище визначено, та отримання другого активного інгредієнту, котрий є наступним:

- агоніст нестероїдного глюкокортикоїдного рецептору (GR-рецептору);
- агоніст селективного адренорецептору (2;
- інгібітор фосфодіестерази;
- інгібітор протеази;
- глюкокортикоїд;
- антихолінергічний засіб;
- модулятор функції рецептору хемокіну; або
- інгібітор функції кінази;

для одночасного, послідовного або роздільного застосування в терапії.



Згідно із ще одним аспектом винаходу запропоновано комплект, що містить отримання першого активного інгредієнту, котрий є сполукою формули (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю, як вище визначено, та отримання другого активного інгредієнту, котрий є наступним:

- 5       - агоніст нестероїдного глюкокортикоїдного рецептору (GR-рецептору);  
       - агоніст селективного адренорецептору (2;  
       - інгібітор фосфодієстерази;  
       - інгібітор протеази;  
       - глюкокортикоїд;  
 10     - антихолінергічний засіб;  
       - модулятор функції рецептору хемокіну; або  
       - інгібітор функції кінази;  
       та інструкції для одночасного, послідовного або роздільного застосування препаратів до пацієнта, що їх потребує.
- 15     Заявлений винахід тепер слід пояснити посиланнями на наступні приклади для ілюстрації
- Якщо не встановлено інакше реакції проходили під азотом, та органічні розчини сушили над магній сульфатом. РФВЕРХ означає реверсно-фазову препаративну ВЕРХ із застосуванням колонок Waters Symmetry C8, Xterra, XBridge або Phenomenex Gemini, при застосуванні ацетонітрилу та водного амоній ацетату, аміаку, мурашиної кислоти або трифлуороцтової
- 20     кислоти як буферу, де це є придатним. Хроматографію на колонці проводили на силікагелі. Обробка SCX означає абсорбуванні суміші на SCX та елюювання придатним розчинником, як-то метанол або ацетонітрил, потім продукт вільної основи елюювали водним аміаком/метанолом.

У прикладах застосовували наступні скорочення:

EtOAc	етил ацетат
DCM	дихлорметан
NMP	N - метилпіролідон
NBS	N - бромсукцинімід
DMF	N,N - диметилформамід
DMCO	диметилсульфоксид
ТГФ	тетрагідрофуран
MeOH	метанол
EtOH	етанол
TFA	трифлуороцтова кислота
HCl	гідроген хлорид
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	калій карбонат
NaHCO <sub>3</sub>	натрій гідрогенкарбонат
TEA	триетиламін
MeCN	ацетонітрил
Pd/C	паладій на вугіллі
T <sub>3</sub> P	1-пропанфосфонові кислоти
	циклічний ангідрид
DMAP	4-диметиламінопіридин
PS-TBD	зв'язаний із полістиролом
	1,5,7-триазабі-
	цикло[4,4,0]дец-5-ен
MTBE	трет - бутилметил - етер
DIBAL-H	діізобутилалюміній гідрид
Pd- 118	1,1'-біс(di-трет-
	бутилфосфіно-
	фероценпаладій(II) хлорид
KOH	калій гідроксид
насич.	насичений
водн.	водний
Et <sub>2</sub> O	діетилетер
DMA	N,N - диметилацетамід
TMS -Cl	триметилсилілхлорид
конц.	концентрований
к.т.	кімнатна температура
год.	години

хвил.	хвилини
М	молярний
МС	мас - спектрометрія
PyVor	бензотриазол- 1-ілокситрипіролідінфосфоніум гексафлуорфосфат
HATU	O-(7-азабензотриазол- 1-іл)- N, N,N',N'-тетраметилуроніум гексафлуорфосфат
XIAT	спосіб хімічної іонізації атмосферного тиску
EPI	спосіб електронорозпилювальної іонізації
ЯМР	ядерний магнітний резонанс

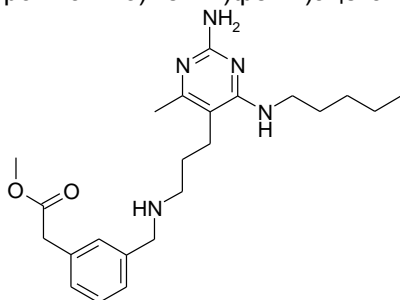
XRPD (рентгенівська дифракція на порошок) – пристрій PANalytical CubiX PRO у конфігурації Ø-Ø із діапазоном сканування 2° – 40° 2Θ із 100-секундною експозицією при зростанні на 0,02°. Рентгенограми генерували мідною довго-фокусною трубкою, що діє при 45 кВ та 40 мА. Довжина хвилі рентгенограми міді – 1,5418 Å. Дані збирали із тримачу з нульовим фоном, на якому розміщували приблизно 2 мг сполуки. Тримач зроблено з монокристалу оксиду силіцію, який розрізано вздовж недифракційної площини й потім поліровано до оптично матової поверхні. Інцидентне рентгенівське випромінювання від цієї поверхні відкидали гасінням Брега.

Приклад 1

Метил

2-(3-((3-(2-Аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-

іл)пропіламіно)метил)феніл)ацетат



(i) 6-Метил-N4-пентилпіримідин-2,4-діамін

2-Аміно-4-хлоро-6-метилпіримідин (10 г) та пентиламін (20 мл) комбінували в діоксані (100 мл) та нагрівали під дефлегматором протягом 42 год. Розчинники випаровували, продукт переміщали в DCM, промивали водою, насиченим розчином натрій гідрогенкарбонату, розсоллом, сушили, та розчинник випаровували, що дало підзаголовну сполуку 8,3 г.

PX-MC m/z 195 EPI

(ii) 5-Йодо-6-метил-N4-пентилпіримідин-2,4-діамін

Розчин йоду (11,92 г) у DCM (300 мл) додавали до перемішуваної суміші продукту з етапу (i) (8,3 г) та натрій гідроксиду (3,42 г) у воді (200 мл). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом ночі. Органічний шар відокремлювали та промивали розчином натрій метагідрогенсульфату, потім – розсоллом. Комбіновані органічні шари сушили, та розчинник випаровували під зниженим тиском. Продукт очищали хроматографією, елюючи DCM:MeOH; 95:5, що дало підзаголовну сполуку 11 г.

PX-MC m/z 321 EPI

(iii) трет-Бутил 3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)проп-2-інілкабамат

трет-Бутил проп-2-інілкабамат (7,27 г) розчиняли в ТГФ (50 мл), коротко очищали азотом, потім додавали купрум(I) йодид (0,298 г). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвил. потім продукт із етапу (ii) (5 г), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,903 г) та TEA (10 мл) додавали. Реакційну суміш нагрівали при 70 °C протягом 20 год., потім охолоджували до к.т. Органічний шар промивали водою й розсоллом, та розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок переміщали в MeOH та очищали через смолу SCX. Продукт далі очищали хроматографією, елюючи DCM:MeOH 95:5, що дало підзаголовну сполуку 3,7 г.

PX-MC m/z 348 EPI

(iv) трет-Бутил 3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропілкабамат

Продукт із етапу (iii) (3,7 г) розчиняли в EtOH (100 мл), потім додавали 5 % Pd/C (300 мг). Реакційну суміш гідрогенізували при 3 бар протягом 16 год. Каталізатор видаляли фільтруванням, та розчинник випаровували, що дало підзаголовну сполуку 3,8 г.

PX-MS m/z 352 EPI

5 (v) 5-(3-Амінопропіл)-6-метил-N4-пентилпіримідин-2,4-діамін

Продукт із етапу (iv) (3,8 г) розчиняли у DCM (100 мл) та TFA (35 мл), та реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 16 год. Розчинник випаровували, та залишок переміщали у MeOH. Продукт очищали через смола SCX, що дало підзаголовну сполуку 2,3 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,79-6,71 (m, 1H), 5,51-5,44 (m, 2H), 3,27-3,19 (m, 4H), 2,38-2,28 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,57-1,36 (m, 4H), 1,33-1,18 (m, 4H), 0,87 (t, 3H).

10 PX-MS m/z 252 EPI

(vi) Метил 2-(3-((3-(2-Аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіламіно)метил)феніл)ацетат

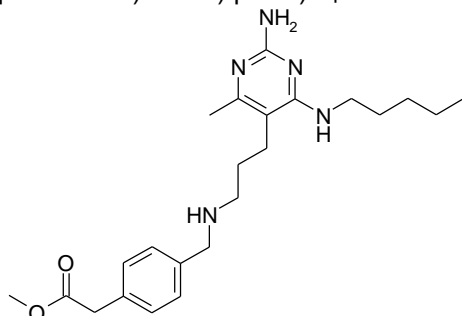
Продукт із етапу (v) (1 г) розчиняли у ТГФ (30 мл), потім додавали оцтову кислоту (0,239 г, 0,23 мл) та метил 2-(3-формілфеніл)ацетат (0,709 г), а потім – MeOH (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 72 год., потім додавали натрій боргідрид (0,1506 г). Через 2 год. додавали подальшу порцію натрій боргідриду (0,0452 г), та реакційну суміш перемішували протягом 16 год. Додавали подальшу порцію натрій боргідриду (0,1506 г) та перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш заливали у насичений розчин натрій гідрогенкарбонату та екстрагували EtOAc. Розчинники випаровували та продукт очищали хроматографією, елюючи DCM:MeOH 97:3 – 80:20, що дало заголовну сполуку 0,5 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,31-7,18 (m, 3H), 7,12 (d, 1H), 6,54 (t, 1H), 5,48 (d, 2H), 3,65 (d, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,27-3,17 (m, 2H), 2,49-2,44 (m, 2H), 2,35 (t, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,55-1,39 (m, 4H), 1,29-1,16 (m, 4H), 0,84 (t, 3H).

25 PX-MS m/z 414 EPI

Приклад 2

Метил 2-(4-((3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіламіно)метил)феніл)ацетат



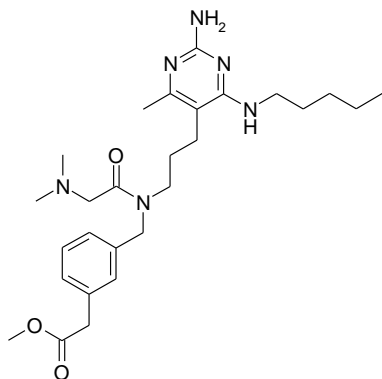
30 Продукт із прикладу 1 етапу (v) (0,3 г) та метил 2-(4-формілфеніл)ацетат (0,213 г) комбінували в ТГФ (20 мл), додавали оцтову кислоту (0,072 г), та реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 16 год. Додавали натрій боргідрид (0,0677 г) та MeOH (3 краплі), та реакційну суміш перемішували протягом 72 год. Розчинники випаровували, та продукт розчиняли в MeOH та очищали РФВЕРХ, що дало заголовну сполуку 0,3 г.

35 <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,28 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 6,58-6,54 (m, 1H), 5,50-5,45 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,61 (d, 2H), 3,29 (s, 4H), 3,25-3,18 (m, 2H), 2,47-2,40 (m, 2H), 2,38-2,30 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,54-1,39 (m, 4H), 1,28-1,18 (m, 3H), 0,85 (t, 3H).

PX-MS m/z 414 EPI

Приклад 3

40 Метил 2-(3-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-(диметиламіно)ацетамідо)метил)феніл)ацетат



(i) Метил 2-(3-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-хлороацетамідо)метил)феніл)ацетат

Продукт із прикладу 1 (0,1 г) розчиняли в MeCN (10 мл) та додавали хлорацетилхлорид (0,027 г). Реакційну суміш перемішували протягом 16 год., та розчинники випаровували, що дало підзаголовну сполуку, котру застосовували без подальшого очищення.

PX-MC m/z 490 EPI

(ii) Метил 2-(3-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-(диметиламіно)ацетамідо)метил)феніл)ацетат

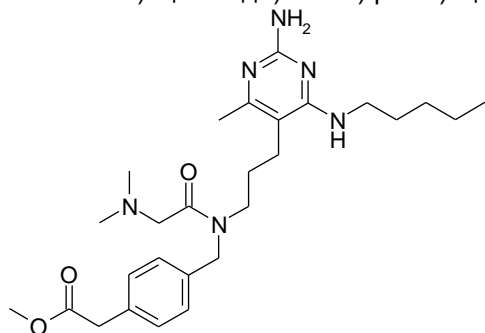
Продукт із етапу (i) (0,1 г) розчиняли в MeOH та додавали диметиламін (2М у MeOH, 0,61 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 72 год. при к.т., розчинники випаровували, та залишок очищали РФВЕРХ, що дало заголовну сполуку 24 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 7,35-7,21 (m, 1H), 7,21-7,03 (m, 3H), 6,21-6,09 (m, 1H), 5,54-5,47 (m, 2H), 4,46 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,63 (s, 5H), 3,59 (s, 4H), 3,30-3,21 (m, 2H), 3,05-3,02 (m, 2H), 2,30-2,19 (m, 2H), 2,16 (d, 6H), 2,02 (s, 2H), 1,98 (s, 1H), 1,66-1,54 (m, 1H), 1,54-1,42 (m, 3H), 1,34-1,19 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

PX-MC m/z 499 EPI

Приклад 4

Метил 2-(4-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-(диметиламіно)ацетамідо)метил)феніл)ацетат



Заголовну сполуку отримували способом із прикладу 3, застосовуючи продукт із прикладу 2 та придатний амін.

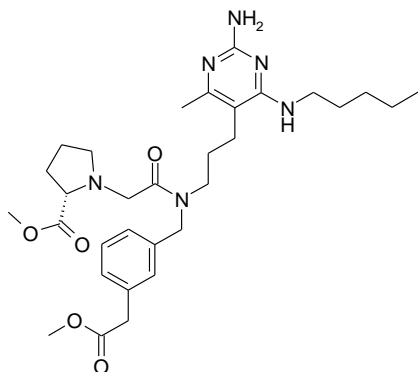
<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 7,22 (dd, 2H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,20-6,11 (m, 1H), 5,53-5,47 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,65 (d, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,27-3,20 (m, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,19-2,13 (m, 7H), 2,02 (s, 2H), 1,99 (s, 1H), 1,64-1,54 (m, 1H), 1,53-1,42 (m, 3H), 1,33-1,19 (m, 5H), 0,86 (t, 3H).

PX-MC m/z 499 EPI

Сполуку в прикладах 5-10 отримували, застосовуючи спосіб із прикладу 3 та придатний амін.

Приклад 5

(S)-Метил 1-(2-((3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)(3-(2-метокси-2-оксоетил)бензил)аміно)-2-оксоетил)піролідін-2-карбоксилат

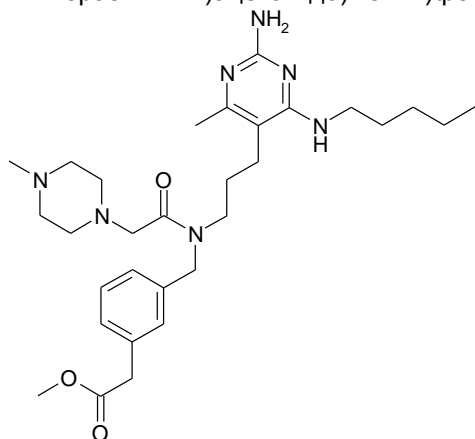


<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub> @90 °C; δ 7,33-7,19 (m, 1H), 7,19-7,03 (m, 3H), 5,80-5,70 (m, 1H), 5,21-5,12 (m, 2H), 3,68-3,51 (m, 6H), 3,45-3,21 (m, 5H), 2,98-2,92 (m, 6H), 2,33-2,22 (m, 2H), 2,00 (s, 4H), 1,84-1,71 (m, 3H), 1,59-1,45 (m, 4H), 1,34-1,22 (m, 6H), 0,86 (t, 3H).

5 PX-МС m/z 583 EPI

Приклад 6

Метил 2-(3-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-(4-метилпіперазин-1-іл)ацетамідо)метил)феніл)ацетат

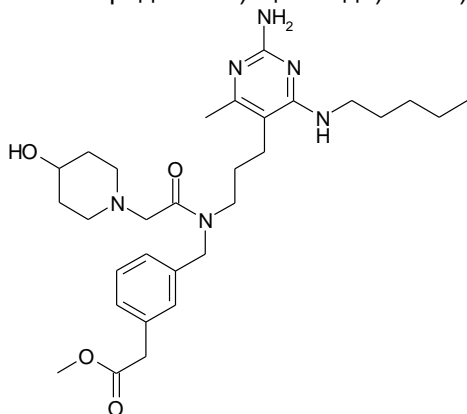


10 <sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub> @90 °C; δ 7,34-7,19 (m, 1H), 7,19-7,03 (m, 3H), 5,84-5,75 (m, 1H), 5,20-5,11 (m, 2H), 3,61 (s, 4H), 3,36-3,23 (m, 4H), 3,08 (s, 2H), 2,98-2,93 (m, 2H), 2,47-2,17 (m, 10H), 2,13 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,60-1,47 (m, 4H), 1,34-1,23 (m, 5H), 0,86 (t, 3H).

PX-МС m/z 554 EPI

Приклад 7

15 Метил 2-(3-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-(4-гідроксіпіперидин-1-іл)ацетамідо)метил)феніл)ацетат

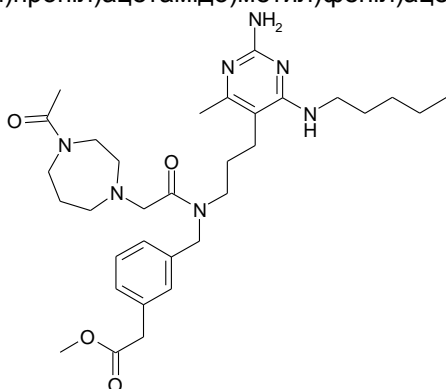


20 <sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,30-7,04 (m, 4H), 5,81-5,75 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,64-3,58 (m, 5H), 3,50-3,37 (m, 1H), 3,37-3,22 (m, 4H), 3,07 (s, 2H), 2,98-2,95 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 2H), 2,33-2,24 (m, 2H), 2,18-2,08 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,72-1,45 (m, 6H), 1,43-1,21 (m, 6H), 0,86 (t, 3H).

PX-МС m/z 555 EPI

Приклад 8

Метил 2-(3-((2-(4-ацетил-1,4-діазепан-1-іл)-N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)ацетамідо)метил)феніл)ацетат

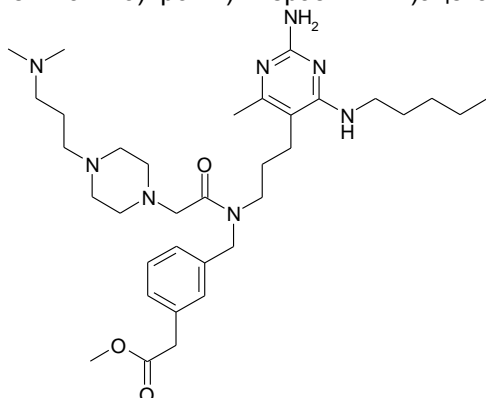


5  $^1\text{H}$  ЯМР ДМСО- $d_6$ :  $\delta$  7,40-7,02 (m, 4H), 6,23-6,13 (m, 1H), 5,57-5,46 (m, 2H), 4,68-4,44 (m, 2H), 3,71-3,62 (m, 4H), 3,60 (s, 4H), 3,48-3,36 (m, 4H), 3,30-3,23 (m, 5H), 2,68 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,31-2,19 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 4H), 1,52-1,42 (m, 2H), 1,32-1,19 (m, 6H), 0,89-0,82 (m, 3H).

PX-MC m/z 596 EPI

Приклад 9

10 Метил 2-(3-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-(4-(3-диметиламіно)пропіл)піперазин-1-іл)ацетамідо)метил)феніл)ацетат

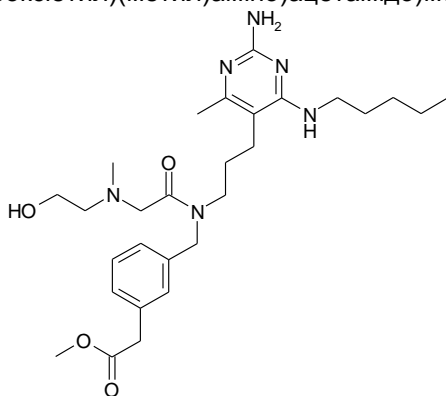


15  $^1\text{H}$  ЯМР ДМСО- $d_6$ :  $\delta$  7,37-6,98 (m, 4H), 6,23-6,08 (m, 1H), 5,57-5,44 (m, 2H), 4,66 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,70-3,56 (m, 5H), 3,42-3,34 (m, 2H), 3,29-3,21 (m, 4H), 3,11-2,99 (m, 2H), 2,40-2,14 (m, 12H), 2,10 (s, 5H), 2,09-1,97 (m, 3H), 1,69-1,38 (m, 6H), 1,34-1,18 (m, 5H), 0,93-0,77 (m, 3H).

PX-MC m/z 625 EPI

Приклад 10

Метил 2-(3-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-((2-гідроксіетил)(метил)аміно)ацетамідо)метил)феніл)ацетат

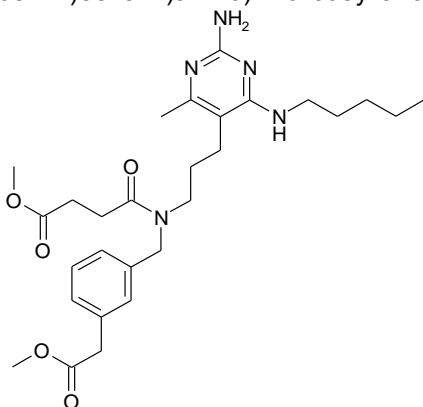


20  $^1\text{H}$  ЯМР ДМСО- $d_6$ :  $\delta$  7,37-6,99 (m, 4H), 6,22-6,09 (m, 1H), 5,59-5,44 (m, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,56-4,32 (m, 3H), 3,69-3,56 (m, 5H), 3,27-3,21 (m, 4H), 3,20-3,14 (m, 2H), 2,29-2,18 (m, 5H), 2,01 (d, 4H), 1,64-1,42 (m, 5H), 1,34-1,14 (m, 5H), 0,86 (t, 3H).

PX-MC m/z 529 EPI

## Приклад 11

Метил 4-((3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)(3-(2-метокси-2-оксоетил)бензил)аміно)-4-оксобутаноат



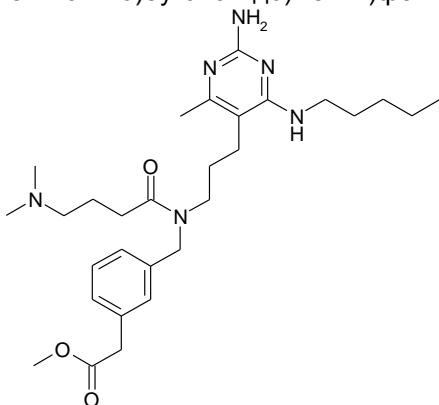
5 Продукт із прикладу 1 (61 мг), моно-метил сукцинат (23,4 мг) та TEA (0,062 мл) розчиняли в DCM (15 мл), потім HATU (61,7 мг) додавали. Отриманий розчин перемішували при к.т. протягом 16 год. Розчинники випаровували, залишок переміщали в MeOH та сирий продукт очищали РФВЕРХ, що дало заголовну сполуку як безбарвну смолу 32 мг.

10  $^1\text{H}$  ЯМР ДМСО- $d_6$ :  $\delta$  7,36-7,02 (m, 4H), 6,24-6,09 (m, 1H), 5,55-5,46 (m, 2H), 4,63-4,42 (m, 2H), 3,71-3,51 (m, 8H), 3,29-3,19 (m, 4H), 2,71-2,62 (m, 2H), 2,32-2,17 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,60-1,42 (m, 4H), 1,34-1,18 (m, 5H), 0,89-0,80 (m, 4H).

PX-MS m/z 528 EPI

## Приклад 12

15 Метил 2-(3-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-4-(диметиламіно)бутанамідо)метил)феніл)ацетат



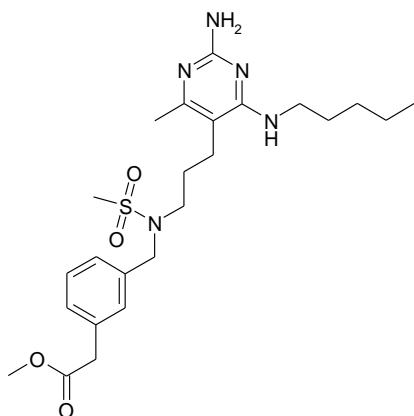
20 До перемішуваного розчину в DCM (15 мл) продукту із прикладу 1 (58 мг), 4-(диметиламіно)масляної кислоти гідрогенхлориду (28,2 мг) та TEA (0,059 мл) додавали HATU (58,7 мг) під азотом. Отриманий розчин перемішували при к.т. протягом 16 год. Розчинник випаровували, та залишок переміщали в MeOH, та сирий продукт очищали РФВЕРХ, що дало заголовну сполуку 5 мг.

25  $^1\text{H}$  ЯМР ДМСО- $d_6$ :  $\delta$  7,37-7,21 (m, 1H), 7,19-7,10 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,22-6,11 (m, 1H), 5,54-5,46 (m, 2H), 4,59-4,44 (m, 2H), 3,70-3,61 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,29-3,20 (m, 2H), 2,39-2,30 (m, 2H), 2,30-2,14 (m, 4H), 2,09 (s, 4H), 2,04 (s, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,72-1,57 (m, 2H), 1,57-1,42 (m, 4H), 1,33-1,18 (m, 6H), 0,86 (t, 3H).

PX-MS m/z 527 EPI

## Приклад 13

Метил 2-(3-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)метилсульфонамідо)метил)феніл)ацетат



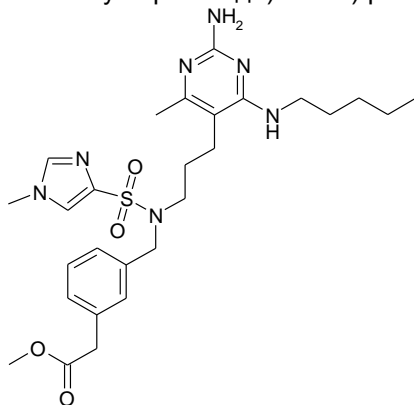
До перемішаного розчину продукту із прикладу 1 (70 мг), розчиненого в DCM, додавали метансульфонілхлорид (16 мкл) та TEA (28,3 мкл) під азотом. Отриманий розчин перемішували при к.т. протягом 16 год. Розчинники випаровували, залишок знов розчиняли в MeOH, та сирий продукт очищали РФВЕРХ, що дало заголовну сполуку 32 мг.

$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО- $d_6$ :  $\delta$  7,33-7,27 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 3H), 6,14-6,07 (m, 1H), 5,52-5,47 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,28-3,20 (m, 2H), 3,19-3,12 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,20-2,13 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,51-1,40 (m, 4H), 1,32-1,19 (m, 5H), 0,86 (t, 3H).

PX-MS m/z 492 EPI

Приклад 14

Метил 2-(3-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-1-метил-1H-імідазол-4-сульфонамідо)метил)феніл)ацетат



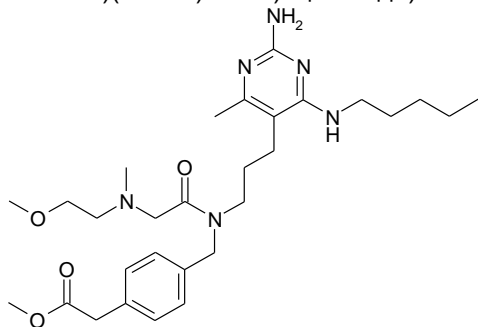
До перемішаного розчину продукту із прикладу 1 (80 мг), розчиненого в DCM, (5 мл) додавали 1-метилімідазол-4-сульфоніл хлорид (38,4 мг) та TEA (0,032 мл) під азотом. Отриманий розчин перемішували при к.т. протягом 16 год., розчинники випаровували, та залишок знов розчиняли в MeOH, та сирий продукт очищали РФВЕРХ, що дало заголовну сполуку 69 мг.

$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО- $d_6$ :  $\delta$  7,83-7,81 (m, 1H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,33-7,10 (m, 4H), 6,07-6,02 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,25-3,11 (m, 4H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,49-1,39 (m, 2H), 1,40-1,17 (m, 6H), 0,85 (t, 3H).

PX-MS m/z 558 ES+

Приклад 15

Метил 2-(4-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-((2-метоксіетил)(метил)аміно)ацетамідо)метил)феніл)ацетат





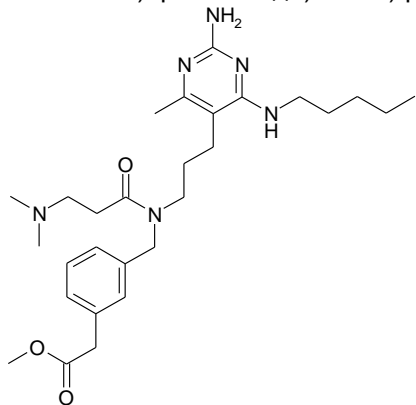
Заголовну сполуку отримували способом із прикладу 3, застосовуючи продукт із прикладу 2 та N-(2-метоксіетил)метиламін.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,27-7,10 (m, 4H), 6,18-6,10 (m, 1H), 5,54-5,46 (m, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,67-3,61 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,41 (t, 1H), 3,29-3,20 (m, 8H), 3,16 (s, 1H), 3,12 (s, 1H), 2,59-2,53 (m, 1H), 2,30-2,17 (m, 5H), 2,01 (d, 3H), 1,62-1,41 (m, 4H), 1,33-1,18 (m, 5H), 0,86 (t, 3H).

PX-MC m/z 543 EPI

Приклад 16

Метил 2-(3-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-3-(диметиламіно)пропанамідо)метил)феніл)ацетат



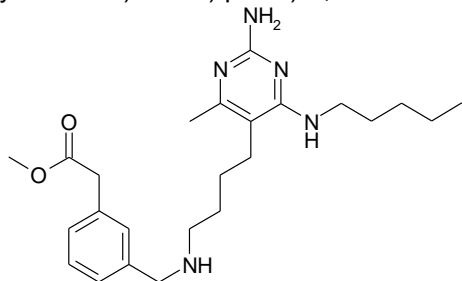
Продукт із прикладу 1 (80 мг) та 3-(диметиламіно)пропіонова кислота гідрогенхлорид (45 мг) комбінували в DCM (5 мл), потім додавали TEA (73 мг) та HATU (101 мг). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 16 год. Розчинники випаровували, залишок розчиняли в MeOH та очищали РФВЕРХ, що дало заголовну сполуку 32 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,37-7,02 (m, 4H), 6,24-6,11 (m, 1H), 5,55-5,45 (m, 2H), 4,62-4,39 (m, 2H), 3,69-3,62 (m, 2H), 3,59 (s, 4H), 3,27-3,18 (m, 4H), 2,47-2,34 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,08-1,95 (m, 6H), 1,57-1,44 (m, 4H), 1,32-1,19 (m, 5H), 0,86 (t, 3H).

PX-MC m/z 513 EPI

Приклад 17

Метил 2-(3-((4-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)бутиламіно)метил)феніл)ацетат



(i) Бензил 4-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)бут-3-інілкабамат

Бензил бут-3-інілкабамат (0,666 г) розчиняли в ТГФ (20 мл), коротко очищали азотом та додавали купрум(I) йодид (0,042 г). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвил., додавали продукт із прикладу 1 етапу (ii) (0,7 г), тетракіс(трифенілфосфін) паладій(0) (0,126 г) та TEA (5 мл). Реакційну суміш нагрівали до 70 °C протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до к.т., та органічний шар промивали водою і розсоллом. Органічний шар випаровували під зниженим тиском, MeOH додавали та тверде відфільтровували. Фільтрат очищали через смолу SCX потім очищали хроматографією, елюючи DCM:MeOH (95:5), що дало підзаголовну сполуку 0,4 г.

PX-MC m/z 396 EPI

(ii) 5-(4-Амінобутил)-6-метил-N4-пентилпіримідин-2,4-діамін

Продукт із етапу (i) (0,2 г) розчиняли в EtOH (20 мл), потім додавали 5 % Pd/C (100 мг) у EtOH (5 мл). Реакційну суміш гідрогенізували при 4 бар протягом ночі. Каталізатор відфільтровували, потім додавали 20 % Pd(OH)<sub>2</sub>/C (100 мг) у EtOH (5 мл), та реакційну суміш гідрогенізували при 4 бар протягом 3 год. Каталізатор відфільтровували, та розчинники випаровували, що дало підзаголовну сполуку 0,06 г.

PX-MC m/z 266 EPI

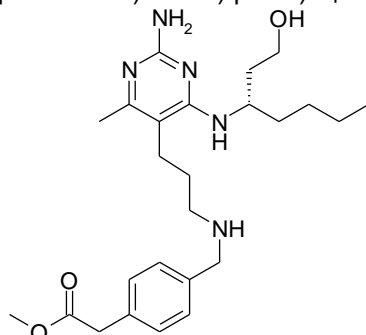
(iii) Метил 2-(3-((4-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)бутиламіно)метил)феніл)ацетат

До продукту із етапу (ii) (0,06 г), метил 2-(3-формілфеніл)ацетату (0,0403 г) та оцтової кислоти (0,0136 г) у ТГФ (10 мл) додавали натрій триацетоксиборгідрид (0,1102 г). Реакційну суміш перемішували протягом 72 год., розчинники випаровували, та залишок розчиняли в MeOH, підкисляли та очищали через смоли SCX, потім РФВЕРХ, що дало заголовну сполуку 6 мг.

PX-MC m/z 428 EPI

Приклад 18

(S)-Метил 2-(4-((3-(2-аміно-4-(1-гідроксигептан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)пропіламіно)метил)феніл)ацетат



(i) (E)-трет-Бутил гепт-2-еноат

До розчину валеральдегіду (5,81 г) в ТГФ (100 мл) додавали трет-бутоксикарбонілметилентрифенілфосфоран (25,4 г), та реакційну суміш перемішували протягом 16 год. при к.т. Розчинники випаровували, залишок суспендували в диетилетері та фільтрували. Фільтрат випаровували, та залишок очищали хроматографією, елюючи 3 % EtOAc в ізогексані, що дало підзаголовну сполуку 8,5 г.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  6,86 (dt, 1H), 5,73 (dt, 1H), 2,25-2,09 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,47-1,27 (m, 4H), 0,90 (t, 3H).

(ii) (S)-трет-Бутил 3-(бензил((S)-1-фенілетил)аміно)гептаноат

н-Бутиллітій (2,5M у гексанах, 27,66 мл) додавали до перемішаного розчину (S)-N-бензил-1-фенілетанамін (15,59 г) у ТГФ (150 мл) при  $-78^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвил. потім продукт із етапу (i) (8,5 г) у ТГФ (50 мл) додавали, та реакційну суміш перемішували протягом 2 год. при  $-78^\circ\text{C}$ . Суміш гасили насич. розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  та нагрівали до к.т. Продукт розподіляли між EtOAc та водою, органічну фазу промивали водою, сушили, та випаровували. Залишок очищали хроматографією на колонці, елюючи 5 % EtOAc в ізогексані, що дало підзаголовну сполуку 12,7 г.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  7,49-7,15 (m, 10H), 3,87-3,70 (m, 2H), 3,48 (d, 1H), 3,35-3,21 (m, 1H), 1,99-1,78 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,36-1,14 (m, 6H), 0,88 (t, 3H).

PX-MC m/z 396 EPI

(iii) (S)-3-(Бензил((S)-1-фенілетил)аміно)гептанова кислота

Продукт із етапу (ii) (12 г) розчиняли в DCM, (40 мл) та TFA (2 мл), та реакційну суміш перемішували протягом 24 год. Розчинники випаровували, що дало підзаголовну сполуку 17 г.

PX-MC m/z 340 EPI

(iv) (S)-3-(Бензил((S)-1-фенілетил)аміно)гептан-1-ол

Продукт із етапу (iii) (12 г) розчиняли в ТГФ (120 мл) та краплями додавали комплекс боран-тетрагідрофуран (1M у ТГФ, 132,3 мл). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом ночі, потім додавали MeOH, а потім – 2M HCl (20 мл). Суміш випаровували, та залишок переміщали в MeOH та очищали через смоли SCX, та залишок далі очищали хроматографією на колонці, елюючи 10-20 % EtOAc в ізогексані, що дало підзаголовну сполуку 6 г.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  7,45-7,13 (m, 10H), 4,00-3,91 (m, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,56-3,43 (m, 1H), 3,27-3,15 (m, 1H), 2,84-2,71 (m, 1H), 2,61 (s, 1H), 1,77-1,63 (m, 1H), 1,55 (s, 2H), 1,47-1,20 (m, 8H), 0,93 (t, 3H)

PX-MC m/z 326 EPI

(v) (S)-3-Аміногептан-1-ол

Розчин продукту із етапу (iv) (5 г) та 5 % Pd/C (0,5 г) у EtOH (25 мл) гідрогенізували під 5 бар при к.т. протягом 5 діб. Додавали подальшу порцію 5 % Pd/C (1,5 г), та реакційну суміш гідрогенізували під 5 бар при к.т. протягом подальшої 1 доби. Реакційну суміш фільтрували, та розчинник випаровували, що дало підзаголовну сполуку 1,8 г.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  3,89-3,74 (m, 2H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,79-2,41 (m, 3H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,55-1,38 (m, 2H), 1,39-1,19 (m, 5H), 0,96-0,83 (m, 3H).

(vi) трет-Бутил 3-(2-аміно-4-хлоро-6-метилпіримідин-5-іл)проп-2-інілкабамат  
 трет-Бутил проп-2-інілкабамат (3,11 г), 4-хлоро-5-йодо-6-метилпіримідин-2-амін (1,8 г) та  
 біс(трифенілфосфін)паладій(II) хлорид (0,469 г) комбінували в ТЕА (100 мл). Реакційну суміш  
 очищали азотом протягом 3 хвил. потім додавали купрум(I) йодид (0,254 г). Отриману суміш  
 5 перемішували при 70 °С протягом 16 год., потім охолоджували до к.т. та фільтрували. Фільтрат  
 промивали водою й розсоллом, сушили, та розчинники випаровували. Сирий матеріал розчиняли  
 в MeOH (20 мл), підкисляли оцтовою кислотою (1 мл) та очищали SCX, далі очищали  
 хроматографією, елюючи 10 % MeOH та 0,25 % аміаком (7N) у DCM, що дало підзаголовну  
 сполуку 0,93 г.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,33 (s, 2H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

PX-MC m/z 297 EPI

(vii) (S)-трет-Бутил 3-(2-аміно-4-(1-гідроксигептан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)проп-2-інілкабамат

Продукт із етапу (vi) (200 мг), та продукт із етапу (v) (177 мг) комбінували в бутан-1-олі (5 мл)  
 15 та піддавали реакції в мікрохвильовій печі СЕМ при 120 °С протягом 1 год. Розчинники  
 випаровували, та сирий продукт очищали хроматографією, елюючи 5 % MeOH у EtOAC, що  
 дало підзаголовну сполуку 170 мг.

PX-MC m/z 392 EPI

(viii) (S)-трет-Бутил 3-(2-аміно-4-(1-гідроксигептан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)пропілкабамат

Продукт із етапу (vii) (100 мг) та Pd/C (30 мг) у EtOH (5 мл) гідрогенізували під 3 бар при к.т.  
 протягом 16 год. Каталізатор відфільтровували, та розчинник випаровували, що дало  
 підзаголовну сполуку 76 мг.

PX-MC m/z 396 EPI

(ix) (S)-3-(2-Аміно-5-(3-амінопропіл)-6-метилпіримідин-4-іламіно)гептан-1-ол

Продукт із етапу (viii) (76 мг) розчиняли в DCM (5 мл) та TFA (5 мл) та суміш перемішували  
 при к.т. протягом 1 год. Розчинник випаровували, та сирий матеріал розчиняли в MeOH (5 мл)  
 та очищали SCX. Продукт розчиняли в ТГФ (10 мл), потім додавали літій гідроксид (12,2 мг) у  
 воді (5 мл). Реакційну суміш нагрівали під дефлегматором протягом 1 год., розчинники  
 30 випаровували, та сирий продукт очищали РФВЕРХ, що дало підзаголовний продукт 40 мг.

PX-MC m/z 297 EPI

(x) (S)-Метил 2-(4-((3-(2-аміно-4-(1-гідроксигептан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)пропіламіно)метил)феніл)ацетат

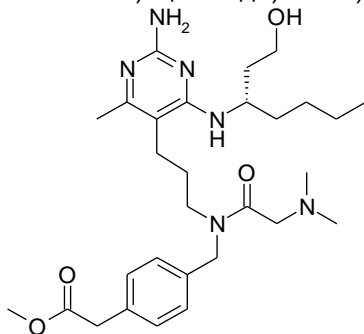
До розчину продукту із етапу (ix) (57 мг) у ТГФ (5 мл) додавали (4-формілфеніл)оцтової  
 35 кислоти метил-естер (51 мг) та оцтову кислоту (0,011 мл). Отриману суміш перемішували  
 протягом 5 год., додавали натрій триацетоксиборгідрид (90 мг), та отриманий розчин  
 перемішували при к.т. протягом 16 год. Додавали ТЕА (0,013 мл), та реакційну суміш  
 перемішували протягом подальших 2 год. Розчинники випаровували, залишок знов розчиняли в  
 MeOH та очищали РФВЕРХ, що дало заголовну сполуку 2,7 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,28 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 6,09-6,03 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,53-4,43 (m, 1H),  
 4,19-4,09 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,42-3,35 (m, 2H), 3,30-3,28 (m, 2H), 2,40-2,31 (m, 2H),  
 2,06 (s, 3H), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,56-1,39 (m, 4H), 1,31-1,18 (m, 5H), 0,84 (s, 3H).

PX-MC m/z 458 EPI

Приклад 19

(S)-Метил 2-(4-((N-(3-(2-аміно-4-(1-гідроксигептан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)пропіл)-2-  
 45 (диметиламіно)ацетамідо)метил)феніл)ацетат



Продукт із прикладу 18 (5,7 мг) розчиняли в ацетонітрилі (2 мл) та додавали  
 хлорацетилхлорид (0,991 мкл). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 16 год.  
 50 Розчинник випаровували та додавали диметиламін (2M у MeOH, 0,016 мл) у MeOH (1 мл).

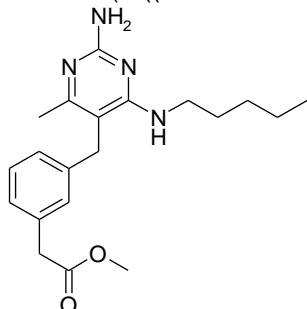
Реакційну суміш перемішували протягом 5 год., потім додавали більше диметиламіну (2М у MeOH, 0,016 мл), та реакційну суміш перемішували протягом подальших 16 год. Додавали подальшу аліквоту диметиламіну (0,039 мл), та реакційну суміш перемішували протягом 16 год. Розчинники випаровували, та залишок очищали РФВЕРХ, що дало заголовну сполуку 1,5 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub> @90 °C: δ 7,21 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 5,48-5,42 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,60 (s, 5H), 3,49-3,38 (m, 2H), 3,36-3,25 (m, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,99-2,95 (m, 2H), 2,33-2,28 (m, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,02 (s, 3H), 1,72-1,46 (m, 6H), 1,33-1,20 (m, 6H), 0,84 (t, 3H).

PX-МС m/z 543 EPI

Приклад 20

Метил 2-(3-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат



(i) [3-(2-Аміно-4-гідрокси-6-метил-піримідин-5-ілметил)]-бензойної кислоти етил-естер

Гуанідин карбонат (2,71 г) додавали до перемішаного розчину 3-(2-етоксикарбоніл-3-оксобутил)-бензойної кислоти метил-естеру (2,12 г) у EtOH (40 мл). Реакційну суміш нагрівали під дефлегматором протягом 6 год. та дозволяли охолотитися. Розчинник випаровували під зниженим тиском, та залишок суспендували у воді (30 мл). Отриманий осад збирали фільтруванням та тверде суспендували в EtOAc (30 мл). Тверде збирали фільтруванням, що дало підзаголовну сполуку як безбарвну тверду речовину 2,12 г, яку застосовували без подальшого очищення.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,77-7,73 (m, 2H), 7,46-7,36 (m, 2H), 6,50 (s, 2H), 4,29 (q, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,30 (t, 3H).

(ii) [3-(2-Аміно-4-хлоро-6-метил-піримідин-5-ілметил)]-бензойної кислоти етил-естер

Продукт із етапу (i) (1,9 г) додавали до фосфороксихлориду (30 мл), та суміш нагрівали при 100°C протягом 15 год. Суміші дозволяли охолотитися, та фосфороксихлорид випаровували під зниженим тиском. Залишок розбавляли водою (10 мл), та pH суміші регулювали до pH ~7, застосовуючи натрій гідрокарбонат. Потім суміш нагрівали при 50°C протягом 2 год. та водну складову екстрагували EtOAc. Комбіновану органічну фазу сушили та випаровували під зниженим тиском, що дало підзаголовну сполуку як блідо-жовту тверду речовину 1,65 г, яку застосовували без подальшого очищення.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,80 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,49-7,34 (m, 2H), 6,92 (s, 2H), 4,30 (q, 2H), 4,04 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,30 (t, 3H).

(iii) [3-(2-Аміно-4-метил-6-пентиламіно-піримідин-5-ілметил)]-бензойної кислоти етил-естер

Пентиламін (2,5 мл) додавали до перемішаного розчину продукту із етапу (ii) (1,65 г) у NMP (3 мл). Суміш нагрівали при 150°C протягом 15 год. та дозволяли охолотитися. Розчин розбавляли EtOAc (50 мл), та додавали насичений водний NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Водну фазу відокремлювали, та органічну фазу промивали водою, сушили та випаровували під зниженим тиском. Залишок очищали хроматографією, елюючи 2 % – 5 % MeOH у DCM, що дало підзаголовну сполуку як оранжеву тверду речовину. 0,7 г.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,79-7,71 (m, 2H), 7,45-7,32 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,29 (q, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,29-3,22 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,49-1,38 (m, 2H), 1,28-1,07 (m, 4H), 0,79 (t, 3H).

(iv) [3-(2-Аміно-4-метил-6-пентиламіно-піримідин-5-ілметил)-феніл]-метанол

Розчин продукту із етапу (iii) (0,7 г) у ТГФ (10 мл) додавали до розчин літій алюміній гідриду (1М у ТГФ, 4,1 мл) у ТГФ (10 мл) при 0°C. Суміш перемішували при к.т. протягом 2 год., додавали натрій сульфат декагідрат (10 г), та суспензію перемішували протягом 1 год. Суспензію фільтрували, та фільтрат розбавляли насиченим водним амоній хлоридом (20 мл). Водну фазу відокремлювали, та органічну фазу сушили й випаровували під зниженим тиском, що дало підзаголовну сполуку 0,60 г, котру застосовували без подальшого очищення.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,19 (t, 1H), 7,12-7,05 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,34-6,27 (m, 1H), 5,81 (s, 2H), 5,15-5,08 (m, 1H), 4,43 (d, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,26 (q, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,45 (квінтет, 2H), 1,28-1,10 (m, 4H), 0,82 (t, 3H).

(v) 5-(3-Хлорометил-бензил)-6-метил-N4-пентил-піримідин-2,4-діамін

Тіонілхлорид (0,17 мл) додавали до перемішаного розчину продукту із етапу (iv) (0,60 г) у DCM (10 мл) при к.т. Суміш перемішували протягом 1 год., та розчинник випаровували під зниженим тиском, що дало підзаголовну сполуку як жовту олію 0,62 г, яку застосовували без подальшого очищення.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 8,03-7,94 (m, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,34-7,26 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,37 (q, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,47 (квінтет, 2H), 1,26-1,17 (m, 2H), 1,15-1,06 (m, 2H), 0,80 (t, 3H).

(vi) [3-(2-Аміно-4-метил-6-пентиламіно-піримідин-5-ілметил)-феніл]-ацетонітрил

Калій ціанід (0,61 г) додавали до перемішаного розчину продукту із етапу (v) (0,62 г) у ДМСО (5 мл) та ДМФ (5 мл), та суміш перемішували при к.т. протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним NaHCO<sub>3</sub> (10 мл), та водну фазу екстрагували EtOAc. Комбіновану органічну фазу промивали водою, сушили й випаровували під зниженим тиском, що дало підзаголовну сполуку як жовту олію 0,59 г, яку застосовували без подальшого очищення.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,27 (t, 1H), 7,15-7,04 (m, 3H), 6,17 (t, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,24 (q, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,49-1,39 (m, 2H), 1,27-1,09 (m, 4H), 0,82 (t, 3H).

(vii) Метил 2-(3-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат

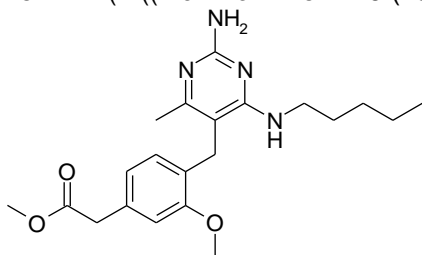
5M Водний розчин калій гідроксиду (5 мл) додавали до перемішаного розчину продукту із етапу (vi) (0,59 г) у MeOH (10 мл). Суміш перемішували при 65°C протягом 15 год. та дозволяли охолотитися. Органічний розчинник видаляли під зниженим тиском, та водну фазу підкислювали до pH 7 концентрованою HCl. Водну фазу екстрагували EtOAc, та комбіновану органічну фазу сушили й випаровували під зниженим тиском. Залишок розчиняли в MeOH (10 мл), та додавали концентровану сульфатну кислоту (5 мл). Суміш нагрівали при 70°C протягом 2 год. та дозволяли охолотитися. Суміш заливали в насичений водний NaHCO<sub>3</sub> (30 мл), та водну фазу екстрагували EtOAc. Комбіновану органічну фазу сушили й випаровували під зниженим тиском. Залишок очищали хроматографією, елюючи 5 % MeOH у DCM, що дало заголовну сполуку 0,24 г.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,36 (s, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,11-6,98 (m, 3H), 6,77 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,30-3,26 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,47 (квінтет, 2H), 1,29-1,06 (m, 4H), 0,81 (t, 3H).

PX-MS m/z 357 EPI

Приклад 21

Метил 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетат



(i) Метил 4-(2-(етоксикарбоніл)-3-оксобутил)-3-метоксибензоат

Натрій гідрид (60 % у мінеральному маслі; 1,45 г) додавали поміркованими порціями протягом 10 хвил. до розчину етилацетацетату (4,4 мл) у ТГФ (60 мл) при 0°C. Отриману суспензію перемішували при 0°C протягом 10 хвил., та поміркованими порціями додавали розчин метил 4-(бромометил)-3-метоксибензоат (7,5 г) у ТГФ (40 мл) протягом 10 хвил. Суміш нагрівали до 70 °C та перемішували протягом 15 год. Суміші дозволяли охолоджуватися, і потім заливали обережно в лід/воду (300 мл) та перемішували протягом 30 хвил. Водну фазу екстрагували EtOAc, та комбіновану органічну фазу сушили, фільтрували та випаровували, що дало сирий продукт. Реакцію повторювали тим же способом, та дві партії сирого продукту комбінували та очищали хроматографією, елюючи 20-30 % EtOAc в ізогексані, що дало підзаголовну сполуку як безбарвну олію 14,70 г.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,48 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 4,05 (q, 2H), 3,95 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,10 (dd, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,09 (t, 3H).

(ii) Метил 4-((2-аміно-4-гідрокси-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксибензоат

Гуанідин карбонат (8,73 г) додавали в одній порції до розчину продукту із етапу (i) (14,7 г) у MeOH (200 мл). Отриману суміш перемішували при 65 °C протягом 16 год. та дозволяли охолотитися. Осад збирали фільтруванням та суспендували у воді (50 мл). Тверде збирали фільтруванням, промивали MeOH (20 мл) та EtOAc (20 мл), що дало підзаголовну сполуку як безбарвну тверду речовину 8,60 г, яку застосовували без подальшого очищення.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 10,78 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,45 (s, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,34 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 1,93 (s, 3H).

PX-MC m/z 304 EPI

(iii) Метил 4-((2-аміно-4-хлоро-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксибензоат

5 Продукт із етапу (ii) (8,6 г) додавали до фосфороксихлориду (50 мл) та отриману суспензію перемішували при 100 °C протягом 15 год. Реакційній суміші дозволяли охолоджуватися, та фосфороксихлорид випаровували під зниженим тиском. Залишок розбавляли водою (100 мл), та суспензію регулювали NaHCO<sub>3</sub> до pH 7. Суміш нагрівали при 50°C протягом 1 год. та дозволяли охолодитися. Тверде збирали фільтруванням, промивали водою, EtOAc та сушили під вакуумом, що дало підзаголовну сполуку 9,05 г.

10 <sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,50 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,81 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 2,16 (s, 3H).

(iv) Метил 4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)-3-метоксибензоат

15 Пентиламін (7,2 мл) додавали до розчину продукту із етапу (iii) (5 г) у NMP (80 мл). Отриманий розчин перемішували при 150 °C протягом 15 год. Реакційній суміші дозволяли охолодитися, розбавляли EtOAc та промивали водою й розсоллом. Органічну фазу сушили й випаровували під зниженим тиском. Залишок суспендували в диетилетері (20 мл), та тверде збирали фільтруванням, що дало підзаголовну сполуку як безбарвну тверду речовину 1,2 г, яку застосовували без подальшого очищення.

20 <sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,48 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,07 (t, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,25-3,20 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,47-1,38 (m, 2H), 1,27-1,08 (m, 4H), 0,81 (t, 3H).

PX-MC m/z 374 EPI

(v) 4-((2-Аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)метанол

25 Розчин продукту із етапу (iv) (2,4 г) у ТГФ (50 мл) додавали поміркованими порціями протягом 10 хвил. до перемішаного розчину літій алюміній гідриду (1M у ТГФ; 12,89 мл) у ТГФ (50 мл) при 0 °C під азотом. Отриману суміш перемішували при 0 °C протягом 10 хвил. і потім при к.т. протягом 1 год. Поміркованими порціями додавали EtOAc (20 мл) протягом 10 хвил., та отриману суміш перемішували протягом подальших 20 хвил. Суміш додавали поміркованими порціями до 2M NaOH (300 мл) та перемішували протягом 30 хвил. Отриману суспензію фільтрували через прокладку целіту, та отриманий двофазовий фільтрат розділяли. Водну фазу екстрагували EtOAc (200 мл), та комбіновану органічну фазу сушили, фільтрували та випаровували. Сирий продукт очищали хроматографією, елюючи 5 – 10 % MeOH у DCM., що дало підзаголовну сполуку як безбарвну смолу 0,94 г.

35 <sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 6,94 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,03-5,96 (m, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,10 (t, 1H), 4,44 (d, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,25-3,19 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,43 (квінтет, 2H), 1,30-1,10 (m, 4H), 0,82 (t, 3H).

PX-MC m/z 345 EPI

(vi) 5-(4-(Хлорометил)-2-метоксибензил)-6-метил-N4-пентилпіримідин-2,4-діамін

40 Тіонілхлорид (0,239 мл) додавали поміркованими порціями до розчину продукту із етапу (v) (0,94 г) у DCM (20 мл) під азотом. Отриманий розчин перемішували при к.т. протягом 1 год. Розчинник випаровували під зниженим тиском, що дало підзаголовну сполуку як безбарвну смолу 0,99 г, яку застосовували без очищення.

45 <sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,88 (t, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,38-3,33 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,48 (квінтет, 2H), 1,30-1,11 (m, 4H), 0,83 (t, 3H).

PX-MC m/z 363 ES+

(vii) 2-(4-((2-Аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетонітрил

50 Калій ціанід (0,53 г) додавали до розчину продукту із етапу (vi) (0,99 г) у ДМСО (10 мл) та ДМФ (10 мл) під азотом. Отриману суміш перемішували при к.т. протягом 20 год. та розбавляли насиченим водним NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Суміш екстрагували EtOAc, та комбіновану органічну фазу промивали водою й розсоллом, сушили, фільтрували та випаровували. Сирий продукт очищали хроматографією, елюючи 5 % MeOH у DCM, що дало підзаголовну сполуку як оранжеву тверду речовину 0,6 г.

55 <sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 6,97 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,10 (t, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,25-3,20 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,43 (квінтет, 2H), 1,28-1,10 (m, 4H), 0,82 (t, 3H).

(viii) 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)оцтова кислота

60

5М Водний розчин калій гідроксиду (5 мл) додавали до розчину продукту із етапу (vii) (0,60 г) у MeOH (10 мл). Отриману суміш перемішували при 65 °С протягом 15 год. Суміші дозволяли охолотитися, та розчинник випаровували під зниженим тиском. Отриману водну суміш нейтралізували 2М HCl та екстрагували EtOAc. Комбіновану органічну фазу сушили, фільтрували та випаровували, що дало підзаголовну сполуку як безбарвну тверду речовину 0,329 г, яку застосовували без подальшого очищення.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 6,88 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,30-6,21 (m, 1H), 5,99 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,27-3,18 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,44 (квінтет, 2H), 1,30-1,09 (m, 4H), 0,82 (t, 3H).

(ix) Метил 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетат

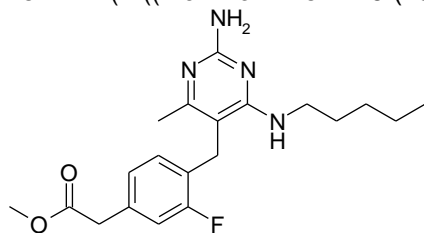
Продукт із етапу (vii) (0,329 г) додавали в одній порції до суміші сульфатної кислоти (2 мл) та MeOH (4 мл). Отриманий розчин перемішували при 70 °С протягом 2 год. Суміші дозволяли охолоджуватися та заливали в насичений водний NaHCO<sub>3</sub> (20 мл). Водну складову екстрагували EtOAc, та комбіновану органічну фазу сушили, фільтрували та випаровували. Сирий продукт очищали РФВЕРХ, що дало безбарвну смолу, яку розтирали до порошку з гексаном (5 мл). Тверде збирали фільтруванням, що дало заголовну сполуку як безбарвну тверду речовину 0,089 г.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 6,89 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 5,98 (t, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,26-3,18 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,43 (квінтет, 2H), 1,29-1,10 (m, 4H), 0,82 (t, 3H).

PX-MS m/z 387 EPI

Приклад 22

Метил 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)-3-флуорофеніл)ацетат



(i) Метил 4-(2-(етоксикарбоніл)-3-оксобутил)-3-флуоробензоат

Дисперсію натрій гідриду (60 % у мінеральному маслі; 2,45 г) додавали поміркованими порціями протягом 10 хвил. до розчину етилацетацетату (7,5 мл) у ТГФ (60 мл) при 0°С під азотом. Отриману суміш перемішували при 0°С протягом 10 хвил., та додавали розчин метил 4-(бромометил)-3-флуоробензоату (12,1 г) у ТГФ (40 мл) протягом 10 хвил. Суміш нагрівали до 65 °С протягом 15 год. та дозволяли охолотитися. Суміш заливали обережно в лід/воду (300 мл), та водну складову екстрагували EtOAc. Комбіновану органічну фазу сушили, фільтрували та випаровували. Сирий продукт очищали хроматографією, елюючи 10 – 20 % EtOAc в ізогексані, що дало підзаголовну сполуку як безбарвну олію 11,10 г.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,73 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 4,11-4,00 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,22-3,04 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,10 (t, 3H).

(ii) Метил 4-((2-аміно-4-гідрокси-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-флуоробензоат

Гуанідин карбонат (6,86 г) додавали до перемішаного розчину продукту із етапу (i) (11,1 г) у MeOH (200 мл). Отриману суміш перемішували при 70 °С протягом 15 год. Суміші дозволяли охолоджуватися до к.т., та отриманий осад збирали фільтруванням. Тверде суспендували у воді (50 мл), збирали фільтруванням та промивали MeOH, що дало підзаголовну сполуку як безбарвну тверду речовину 6,60 г, яку застосовували без подальшого очищення.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 10,83 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,39 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 2,00 (s, 3H).

PX-MS m/z 292 EPI

(iii) Метил 4-((2-аміно-4-хлоро-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-флуоробензоат

Продукт із етапу (ii) (6,6 г) додавали до фосфороксихлориду (40 мл) під азотом. Отриману суміш перемішували при 90 °С протягом 15 год. Фосфор оксихлорид випаровували під зниженим тиском, та залишок обережно розбавляли водою (50 мл). Водну фазу нейтралізували із NaHCO<sub>3</sub> та нагрівали при 50°С протягом 1 год. Суміші дозволяли охолоджуватися, та осад збирали фільтруванням. Тверде суспендували в MeCN (40 мл) та збирали фільтруванням, що дало підзаголовну сполуку як кремову тверду речовину 3,70 г, яку застосовували без подальшого очищення.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,72 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,95 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

PX-MC m/z 310 EPI

(iv) Метил 4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)-3-флуоробензоат

5 Пентиламін (5,82 мл) додавали до розчину продукту із етапу (iii) (3,1 г) у діоксані (50 мл). Отриману суміш перемішували при 100 °C протягом 50 год. Суміші дозволяли охолоджуватися, і потім розчинник випаровували під зниженим тиском. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на діоксиді силіцію, елюючи 2 – 5 % MeOH у DCM., що дало підзаголовну сполуку як жовту тверду речовину 1,52 г.

10 <sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,70-7,63 (m, 2H), 6,95 (dd, 1H), 6,31 (t, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,28-3,20 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,51-1,36 (m, 2H), 1,31-1,10 (m, 4H), 0,81 (t, 3H).

(v) 4-((2-Аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)-3-флуорофеніл)метанол

15 Розчин продукту із етапу (iv) (1,52 г) у ТГФ (30 мл) додавали поміркованими порціями до перемішуваного розчину літій алюміній гідриду (1М у ТГФ; 8,43 мл) у ТГФ (30 мл) при 0°C під азотом. Отриману суміш перемішували при к.т. протягом 2 год. До реакційної суміші додавали обережно EtOAc (10 мл), та суміш додавали поміркованими порціями до 2М NaOH (100 мл). Суміш перемішували протягом 30 хвил., та водну складову розчину екстрагували EtOAc. Комбіновану органічну фазу сушили, фільтрували та випаровували. Сирий продукт очищали хроматографією, елюючи 2 – 5 % MeOH в ацетонітрилі, що дало підзаголовну сполуку як жовту олію 0,85 г.

20 <sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,22-6,90 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,28 (s, 2H), 5,36-5,09 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,29-3,12 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,57-1,39 (m, 2H), 1,37-1,15 (m, 4H), 0,94-0,78 (m, 3H).

(vi) 5-(4-(Хлорометил)-2-флуоробензил)-6-метил-N4-пентилпіримідин-2,4-діамін

25 Тіонілхлорид (0,224 мл) додавали до розчину продукту із етапу (v) (0,85 г) у DCM (15 мл) під азотом. Отриману суміш перемішували при к.т. протягом 2 год. Реакційну суміш випаровували до сухого стану під зниженим тиском, що дало підзаголовну сполуку як жовту тверду речовину 0,85 г, яку застосовували без очищення.

30 <sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 12,24 (s, 1H), 8,02 (t, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,30 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,39-3,32 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,54-1,41 (m, 2H), 1,32-1,08 (m, 4H), 0,82 (t, 3H).

(vii) 2-(4-((2-Аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)-3-флуорофеніл)ацетонітрил

35 Калій ціанід (0,473 г) додавали до перемішуваного розчину продукту із етапу (vi) (0,85 г) у ДМСО (10 мл) та ДМФ (10 мл). Суміш перемішували при к.т. протягом 15 год., розбавляли EtOAc, промивали насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, насиченим розсолем сушили, фільтрували та випаровували. Сирий продукт очищали хроматографією, елюючи 0 – 5 % MeOH у DCM, що дало підзаголовну сполуку як жовту тверду речовину 0,530 г.

40 <sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,17 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,34-6,25 (m, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,27-3,22 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,45 (квінтет, 2H), 1,30-1,11 (m, 4H), 0,83 (t, 3H).

(viii) 2-(4-((2-Аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)-3-флуорофеніл)оцтова кислота

45 5М Водний розчин калій гідроксиду (3,10 мл) додавали до розчину продукту етапу (vii) (0,53 г) у MeOH (6 мл). Суміш перемішували при 65 °C протягом 15 год. та дозволяли охолодитися. Розчинник випаровували під зниженим тиском, та отриманий водний розчин регулювали конц. HCl, приблизно, до pH 7. Водну фазу екстрагували DCM та EtOAc, комбіновану органічну фазу випаровували під зниженим тиском, що дало підзаголовну сполуку як безбарвну тверду речовину 0,547 г.

50 <sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,08 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,52-6,42 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,28-3,24 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,50-1,43 (m, 2H), 1,29-1,11 (m, 4H), 0,83 (t, 3H).

(ix) Метил 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)-3-флуорофеніл)ацетат

55 Сульфатну кислоту (3 мл) додавали до розчину продукту із етапу (viii) (0,54 г) у MeOH (6 мл). Суміш нагрівали до 70 °C протягом 2 год. та дозволяли охолодитися. Суміш розбавляли холодною водою (10 мл), та pH регулювали, приблизно, до 7, застосовуючи NaHCO<sub>3</sub>. Водну фазу екстрагували EtOAc, та комбіновану органічну фазу сушили, фільтрували та випаровували. Сирий продукт очищали РФВЕРХ, що дало заголовну сполуку як безбарвну тверду речовину 0,08 г.

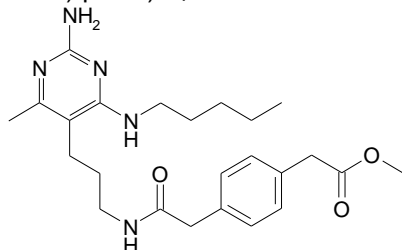


<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,08 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,25 (t, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,27-3,22 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,45 (квінтет, 2H), 1,29-1,11 (m, 4H), 0,83 (t, 3H).

РХ-МС m/z 375 EPI

5 Приклад 23

Метил 2-(4-(2-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіламіно)-2-оксоетил)феніл)ацетат



(i) {4-[2-({3-[2-Аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл]пропіл}аміно)-2-оксоетил]феніл}оцтова кислота

10 Розчин Т<sub>3</sub>Р (1,591 мл, 1,57М у ТГФ) додавали до суміші продукту із прикладу 1 етапу (v) (0,2 г), ТЕА (0,333 мл) та 2,2'-(1,4-фенілен)діоцтової кислоти (0,463 г) у ТГФ (15 мл), та суміш перемішували при к.т. протягом ночі. Реакцію розбавляли EtOAc, промивали водою, сушили й випаровували під зниженим тиском. Сирий продукт застосовували в наступному етапі.

15 РХ-МС m/z 428 ХІАТ+

(ii) Метил 2-(4-(2-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіламіно)-2-оксоетил)феніл)ацетат

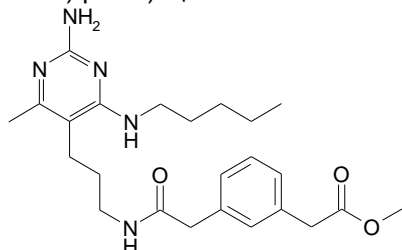
20 Продукт із етапу (i) розчиняли в MeOH (20 мл), потім додавали розчин HCl у діоксані (4М, 0,3 мл) та перемішували протягом ночі. Розчинник видаляли, та залишок очищали РФВЕРХ, що дало заголовну сполуку, 0,032 г.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 8,06-7,98 (m, 1H), 7,23-7,14 (m, 5H), 6,19-6,12 (m, 1H), 5,52-5,45 (m, 2H), 3,67-3,57 (m, 7H), 3,13-3,02 (m, 2H), 2,32-2,20 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,55-1,37 (m, 4H), 1,33-1,22 (m, 4H), 0,85 (t, 3H).

РХ-МС m/z 442 багаторежимний+

25 Приклад 24

Метил 2-(3-(2-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіламіно)-2-оксоетил)феніл)ацетат



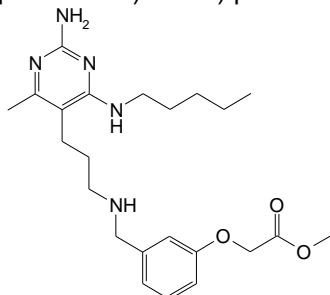
Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб із прикладу 23.

30 <sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 8,05-7,98 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 3H), 6,18-6,13 (m, 1H), 5,52-5,47 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,60-3,58 (m, 3H), 3,39 (s, 2H), 3,29-3,22 (m, 2H), 3,12-3,04 (m, 2H), 2,30-2,22 (m, 2H), 1,97 (s, 1H), 1,53-1,41 (m, 4H), 1,35-1,19 (m, 4H), 0,86 (t, 3H).

РХ-МС m/z 442 багаторежимний+

Приклад 25

35 Метил 2-(3-((3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіламіно)метил)фенокси)ацетат



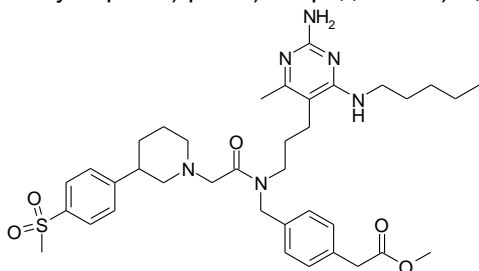
Продукт із прикладу 1 етапу (v) (0,2 г) розчиняли в ТГФ (10 мл), потім додавали метил 2-(3-формілфенокси)ацетат (0,154 г) та перемішували при к.т. протягом ночі. Додавали натрій боргідрид (0,0301 мг) та перемішували протягом 3 год. Реакцію гасили водою та екстрагували EtOAc, сушили, та розчинник видаляли під зниженим тиском. Залишок очищали РФВЕРХ, що

дало заголовну сполуку 0,038 г.  
<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 6,98-6,89 (m, 2H), 6,82-6,72 (m, 1H), 6,67-6,58 (m, 1H), 5,61-5,52 (m, 2H), 4,81-4,70 (m, 2H), 3,71-3,67 (m, 3H), 3,68-3,65 (m, 2H), 3,27-3,18 (m, 2H), 2,48-2,41 (m, 2H), 2,38-2,31 (m, 2H), 2,07-2,04 (m, 3H), 1,57-1,42 (m, 4H), 1,30-1,17 (m, 4H), 0,85 (t, 3H).

РХ-МС m/z 429 багаторежимний+

Приклад 26

Метил 2-(4-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-(3-(4-(метилсульфоніл)феніл)піперидин-1-іл)ацетамідо)метил)феніл)ацетат



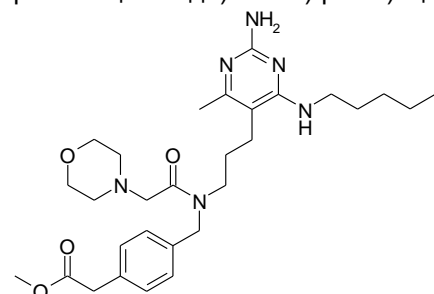
Заголовну сполуку отримували способом із прикладу 3, застосовуючи продукт із прикладу 2 та придатний амін.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,88-7,79 (m, 2H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 7,14-7,08 (m, 1H), 6,21-6,11 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,77-4,59 (m, 1H), 4,56-4,35 (m, 1H), 3,70-3,56 (m, 5H), 3,29-3,19 (m, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,14-3,04 (m, 1H), 2,86-2,78 (m, 2H), 2,77-2,63 (m, 1H), 2,38-2,07 (m, 4H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,85-1,54 (m, 5H), 1,55-1,40 (m, 5H), 1,32-1,18 (m, 5H), 0,84 (секстет, 3H).

РХ-МС m/z 693 багаторежимний+

Приклад 27

Метил 2-(4-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-морфоліноацетамідо)метил)феніл)ацетат



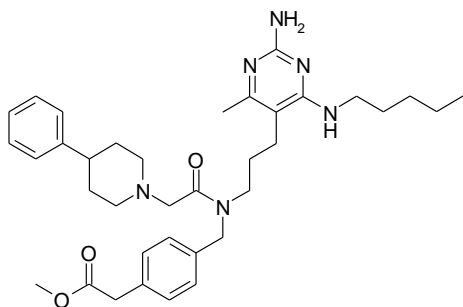
Заголовну сполуку отримували способом із прикладу 3, застосовуючи продукт із прикладу 2 та придатний амін.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,29-7,08 (m, 4H), 6,23-6,11 (m, 1H), 5,56-5,44 (m, 2H), 4,64 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,68-3,63 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,56-3,45 (m, 4H), 3,30-3,21 (m, 4H), 3,11 (s, 1H), 3,05 (s, 2H), 2,41-2,30 (m, 4H), 2,02 (s, 2H), 1,98 (s, 1H), 1,66-1,57 (m, 1H), 1,52-1,43 (m, 3H), 1,33-1,19 (m, 5H), 0,88-0,82 (m, 3H).

РХ-МС m/z 541 багаторежимний+

Приклад 28

Метил 2-(4-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-(4-фенілпіперидин-1-іл)ацетамідо)метил)феніл)ацетат



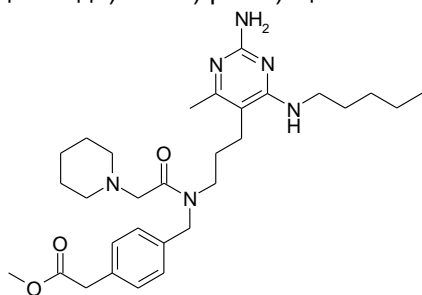
Заголовну сполуку отримували способом із прикладу 3, застосовуючи продукт із прикладу 2 та придатний амін.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,34-7,09 (m, 9H), 6,23-6,12 (m, 1H), 5,54-5,46 (m, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,70-3,62 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,29-3,22 (m, 4H), 3,18-3,05 (m, 2H), 2,94-2,75 (m, 2H), 2,38-2,18 (m, 3H), 2,17-1,97 (m, 5H), 1,79-1,42 (m, 8H), 1,33-1,18 (m, 5H), 0,90-0,79 (m, 3H).

PX-МС m/z 615 багаторежимний+

Приклад 29

Метил 2-(4-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-(піперидин-1-іл)ацетамідо)метил)феніл)ацетат



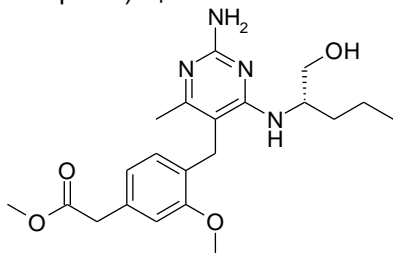
Заголовну сполуку отримували способом із прикладу 3, застосовуючи продукт із прикладу 2 та придатний амін.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,28-7,07 (m, 4H), 6,16 (t, 1H), 5,50 (d, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,68-3,57 (m, 4H), 3,28-3,13 (m, 5H), 3,07-2,95 (m, 2H), 2,37-2,25 (m, 6H), 2,05-1,94 (m, 3H), 1,66-1,38 (m, 7H), 1,39-1,18 (m, 7H), 0,86 (t, 3H)

PX-МС m/z 539 багаторежимний+

Приклад 30

(S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксипентан-2-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетат



(i) 4-((2-Аміно-4-хлоро-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)метанол

Розчин діізобутилалюміній гідриду (1M у гексанах, 5,44 мл) додавали протягом 10 хвил. до суспензії продукту із прикладу 21 етапу (iii) (0,5 г) у ТГФ (10 мл) при 0°C. Суміші дозволяли нагріватися до к.т. та перемішували протягом 1 год. Обережно додавали EtOAc (10 мл), і потім реакційну суміш додавали до льоду/води (100 мл). Суміш перемішували протягом 30 хвил., і потім розбавляли EtOAc (50 мл). Органічну фазу відокремлювали, та водну складову екстрагували EtOAc. Комбіновану органічну фазу сушили, фільтрували та випаровували, що дало підзаголовну сполуку, 0,39 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>); δ 6,96 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 5,13 (t, 1H), 4,45 (d, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 2,15 (s, 3H).

(ii) 4-Хлор-5-(4-(хлорометил)-2-метоксибензил)-6-метилпіримідин-2-амін

Тіонілхлорид (0,12 мл) додавали до розчину продукту із етапу (i) (0,39 г) у DCM (10 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 1 год., і потім розчинник випаровували під зниженим тиском, що дало підзаголовну сполуку (0,40 г), котру застосовували без очищення.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,09 (1H, s), 6,92 (1H, d), 6,66 (1H, d), 4,72 (2H, s), 3,92-3,73 (5H, m), 2,17 (3H, s).

(iii) 2-(4-((2-Аміно-4-хлоро-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетонітрил

Калій ціанід (0,17 г) додавали до перемішаного розчину продукту із етапу (ii) (0,40 г) у ДМСО (5 мл) та ДМФ (5 мл). Суміш перемішували при к.т. протягом 15 год., розбавляли водою, і потім екстрагували EtOAc. Комбіновану органічну фазу сушили, фільтрували та випаровували, що дало підзаголовну сполуку, 0,20 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 6,98 (1H, d), 6,86 (2H, s), 6,83 (1H, dd), 6,66 (1H, d), 3,98 (2H, s), 3,85 (3H, s), 3,82 (2H, s), 2,16 (3H, s).

(iv) (S)-2-(4-((2-Аміно-4-(1-гідроксипентан-2-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетонітрил

(S)-2-Амінопентан-1-ол (0,136 г) додавали до розчину продукту із етапу (iii) у NMP (2 мл). Отриману суміш перемішували при 140 °C протягом 50 год., потім розбавляли EtOAc та промивали насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> та насиченим розсолем. Органічну фазу сушили, фільтрували та випаровували. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці, градієнт елювання 5 – 10 % MeOH у DCM, що дало підзаголовну сполуку, 0,095 г.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 6,98 (1H, s), 6,84-6,78 (2H, m), 4,62 (1H, t), 4,21-4,12 (1H, m), 3,97 (2H, s), 3,86 (3H, s), 3,65 (2H, s), 3,41-3,33 (2H, m), 2,06 (3H, s), 1,55-1,41 (1H, m), 1,35-1,21 (1H, m), 1,15-1,00 (2H, m), 0,78 (3H, t).

(v) (S)-2-(4-((2-Аміно-4-(1-гідроксипентан-2-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)оцтова кислота

5М Водний розчин калій гідроксиду (0,5 мл) додавали до перемішаного розчину продукту із етапу (iv) (0,095 г) у MeOH (1 мл). Суміш перемішували при 70 °C протягом 15 год., і потім розчинник випаровували під зниженим тиском. Отриманий водний розчин регулювали, приблизно, до pH 7, застосовуючи концентровану HCl. Водну складову екстрагували EtOAc, та комбіновану органічну фазу сушили, фільтрували та випаровували, що дало підзаголовну сполуку, 0,09 г.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 6,87 (1H, s), 6,66 (2H, s), 5,65 (2H, s), 5,45 (1H, d), 4,13-4,05 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,58 (2H, s), 3,33 (2H, s), 3,42-3,34 (1H, m), 3,27-3,22 (1H, m), 3,17-3,11 (1H, m), 2,03 (3H, s), 1,53-1,41 (1H, m), 1,39-1,20 (1H, m), 1,20-1,05 (2H, m), 0,78 (3H, t)

(vi) (S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксипентан-2-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетат

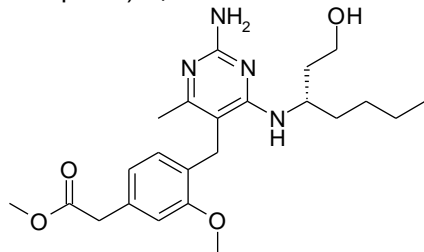
Концентровану сульфатну кислоту (0,3 мл) додавали до розчину продукту із етапу (v) (0,09 г) у MeOH (1 мл). Розчин нагрівали при 70 °C протягом 3 год., і потім заливали в насичений водний розчин NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Водну складову екстрагували EtOAc, та комбіновані органічні фази сушили, фільтрували та випаровували. Сирий продукт очищали РФВЕРХ, що дало заголовну сполуку, 0,007 г.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 6,89 (1H, s), 6,74-6,69 (2H, m), 5,62 (2H, s), 5,44 (1H, d), 4,59-4,53 (1H, m), 4,13-4,04 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,62 (2H, s), 3,59 (3H, s), 3,30-3,23 (4H, m), 2,03 (3H, s), 1,52-1,41 (1H, m), 1,33-1,21 (1H, m), 1,17-0,99 (2H, m), 0,77 (3H, t).

PX-МС m/z 403 багаторежимний+

Приклад 31

(S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксипентан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетат



(i) (S)-2-(4-((2-Аміно-4-(1-гідроксипентан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)оцтова кислота

(S)-3-Амінопентан-1-ол (108 мг) додавали до суспензії продукту із прикладу 30 етап (iii) (0,1 г) у бутан-1-олі (2 мл). Отриману суміш перемішували при 180 °C протягом 3 год. у мікрохвильовій печі СЕМ. Суміш потім розбавляли 5М водним калій гідроксидом (0,5 мл) та нагрівали при 150 °C протягом 3 год. у мікрохвильовій печі СЕМ. Суміш регулювали, приблизно, до pH 7 конц. HCl, та органічну фазу відокремлювали. Водну складову екстрагували бутан-1-олом, та

комбіновану органічну фазу випаровували під зниженим тиском, що дало підзаголовну сполуку, 0,124 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 6,88 (1H, s), 6,70 (1H, d), 6,67 (1H, d), 5,90 (2H, s), 5,70 (1H, d), 4,23-4,12 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,60 (2H, s), 3,46 (2H, s), 3,35-3,27 (2H, m), 2,00 (3H, s), 1,65-1,52 (1H, m), 1,50-1,29 (3H, m), 1,27-0,97 (4H, m), 0,77 (3H, t).

(ii) (S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигептан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксибеніл)ацетат

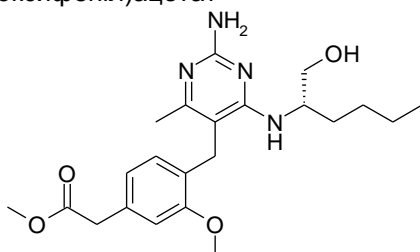
Концентровану HCl (1 мл) додавали до розчину продукту із етапу (i) (0,1 г) у MeOH (2 мл). Суміш нагрівали при 70 °C протягом 2 год., заливали в насичений водний розчин NaHCO<sub>3</sub> (10 мл), та водну складову регулювали, приблизно, до pH 7 додаванням NaHCO<sub>3</sub>. Водну складову екстрагували EtOAc, та комбіновану органічну фазу сушили, фільтрували та випаровували. Сирий продукт очищали РФВЕРХ, що дало заголовну сполуку, 0,018 г.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 6,89 (1H, s), 6,71 (1H, d), 6,69 (1H, d), 5,66 (2H, s), 5,57 (1H, d), 4,37 (1H, t), 4,21-4,11 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,62 (2H, s), 3,60 (2H, s), 3,59 (3H, s), 3,29-3,26 (2H, m), 2,00 (3H, s), 1,62-1,52 (1H, m), 1,48-1,30 (3H, m), 1,27-1,01 (4H, m), 0,77 (3H, t).

PX-MS m/z 431 багаторежимний+

Приклад 32

(S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигексан-2-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксибеніл)ацетат



(i) (S)-2-(4-((2-Аміно-4-(1-гідроксигексан-2-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксибеніл)оцтова кислота

(S)-2-Аміногексан-1-ол (0,077 г) додавали до суспензії продукту із прикладу 30 етапу (iii) (0,1 г) у бутан-1-олі (2 мл). Отриману суміш перемішували при 180 °C протягом 2 год. у мікровхвильовій печі СЕМ. Суміш потім розбавляли 5М водним калій гідроксидом (0,5 мл) та нагрівали при 100 °C протягом 15 год. Суміш регулювали, приблизно, до pH 7 конц. HCl, та органічну фазу відокремлювали. Водну складову екстрагували бутан-1-олом, та комбіновану органічну фазу випаровували під зниженим тиском, що дало підзаголовну сполуку, 0,1 г.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 6,88 (1H, s), 6,69 (2H, s), 5,67 (2H, s), 5,45 (1H, d), 4,11-4,03 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,59 (2H, s), 3,43 (2H, s), 3,39-3,33 (1H, m), 3,28-3,22 (1H, m), 2,04 (3H, s), 1,58-1,46 (1H, m), 1,31-0,99 (3H, m), 0,90-0,82 (2H, m), 0,77 (3H, t).

(ii) (S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигексан-2-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксибеніл)ацетат

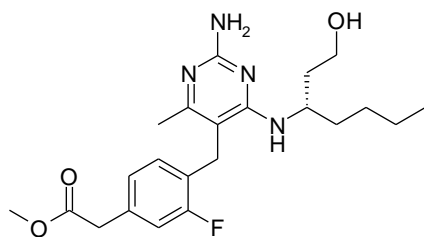
Концентровану хлоридну кислоту (1 мл) додавали до перемішаного розчину продукту із етапу (i) (0,1 г) у MeOH (2 мл), та суміш нагрівали при 70 °C протягом 2 год. Суміші дозволяли охолоджуватися, і потім заливали в насичений водний розчин NaHCO<sub>3</sub> (5 мл). Суміш регулювали, приблизно, до pH 7 додаванням NaHCO<sub>3</sub>, та водну складову екстрагували EtOAc. Комбіновану органічну фазу сушили, фільтрували та випаровували. Сирий продукт очищали РФВЕРХ, що дало заголовну сполуку, 0,014 г.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 6,89 (1H, s), 6,74-6,69 (2H, m), 5,62 (2H, s), 5,43 (1H, d), 4,56 (1H, t), 4,12-4,02 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,61 (2H, s), 3,59 (5H, s), 3,39-3,33 (1H, m), 3,29-3,22 (1H, m), 2,03 (3H, s), 1,58-1,47 (1H, m), 1,30-0,99 (5H, m), 0,76 (3H, t).

PX-MS m/z 417 багаторежимний+

Приклад 33

(S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигептан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-флуоробеніл)ацетат



(i) (4-((2-Аміно-4-хлоро-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-флуорофеніл)метанол

Розчин діізобутиллалюміній гідриду (1М у гексанах, 8,8 мл) додавали краплями протягом 10 хвил. до суспензії продукту із прикладу 22 етапу (iii) (0,78 г) у ТГФ (10 мл) при 0 °С. Суміші дозволяли нагріватися до к.т. та перемішували протягом 1 год. Додавали EtOAc (10 мл), і потім суміш перемішували протягом 10 хвил. перед додаванням до льоду/води (100 мл). Суміш перемішували протягом 30 хвил., і потім розбавляли EtOAc (50 мл). Органічну фазу відокремлювали, та водну складову екстрагували EtOAc. Комбіновану органічну фазу сушили, фільтрували та випаровували, що дало підзаголовну сполуку, 0,3 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,11 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,84 (dd, 2H), 5,27 (t, 1H), 4,46 (d, 2H), 3,92 (s, 2H), 2,21 (s, 3H).

(ii) 4-Хлор-5-(4-(хлорометил)-2-флуоробензил)-6-метилпіримідин-2-амін

Тіонілхлорид (0,078 мл) додавали до перемішуваного розчину продукту із етапу (i) (0,30 г) у DCM (5 мл). Суміш перемішували при к.т. протягом 1 год., і потім розчинник випаровували під зниженим тиском. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці, що дало підзаголовну сполуку, 0,13 г.

<sup>1</sup>H ЯМР DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,29 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,96-6,87 (m, 3H), 4,73 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 2,22 (s, 3H).

(iii) 2-(4-((2-Аміно-4-хлоро-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-флуорофеніл) ацетонітрил

Калій ціанід (0,056 г) додавали до перемішуваного розчину продукту із етапу (ii) (0,13 г) у DMSO (1 мл) та ДМФ (1 мл). Суміш перемішували при к.т. протягом 15 год., і потім розбавляли EtOAc (10 мл). Органічну фазу промивали водою й розсоллом, потім сушили, фільтрували та випаровували, що дало підзаголовну сполуку, 0,12 г.

<sup>1</sup>H ЯМР DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,20 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,97-6,88 (m, 3H), 4,03 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 2,22 (s, 3H).

(iv) (S)-2-(4-((2-Аміно-4-(1-гідроксигептан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-флуорофеніл)ацетонітрил

(S)-3-Аміногептан-1-ол (0,135 г) додавали до перемішуваного розчину продукту із етапу (iii) (0,12 г) у NMP (2 мл). Суміш нагрівали при 150 °С протягом 48 год., і потім – при 170°C протягом подальших 8 год. Суміші дозволяли охолотитися, розбавляли водою (10 мл), та водну складову екстрагували EtOAc. Комбіновану органічну фазу сушили та випаровували. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці, що дало підзаголовну сполуку, 0,11 г.

<sup>1</sup>H ЯМР DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,17 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,38 (t, 1H), 4,26-4,16 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,37-3,33 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,65-1,36 (m, 4H), 1,31-1,05 (m, 4H), 0,79 (t, 3H).

(v) (S)-2-(4-((2-Аміно-4-(1-гідроксигептан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-флуорофеніл)оцтова кислота

5М Водний розчин калій гідроксиду (0,58 мл) додавали до перемішуваного розчину продукту із етапу (iv) (0,11 г) у MeOH (1,5 мл). Суміш нагрівали при 70°C протягом 15 год. Розчинник випаровували під зниженим тиском, та водний залишок регулювали, приблизно, до pH 7 концентрованою HCl. Водну складову екстрагували EtOAc, та комбіновану органічну фазу сушили, фільтрували та випаровували, що дало підзаголовну сполуку, 0,102 г.

<sup>1</sup>H ЯМР DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,03 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,75-6,68 (m, 1H), 5,78-5,66 (m, 3H), 4,25-4,14 (m, 1H), 3,82-3,70 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,45-3,37 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,62-1,53 (m, 1H), 1,51-1,37 (m, 3H), 1,30-1,08 (m, 4H), 0,80 (t, 3H).

(vi) (S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигептан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-флуорофеніл)ацетат

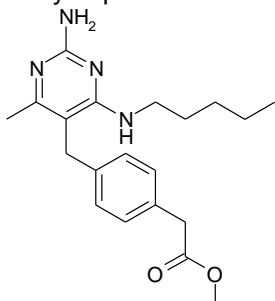
Концентровану сульфатну кислоту (0,3 мл) додавали до перемішуваного розчину продукту із етапу (v) (0,08 г) у MeOH (1 мл), та суміш нагрівали до 70 °С протягом 2 год. Суміші дозволяли охолотитися, розбавляли водою (2 мл) та нейтралізували NaHCO<sub>3</sub>. Водну складову екстрагували EtOAc, та комбіновану органічну фазу сушили та випаровували. Сирий продукт очищали РФВЕРХ, що дало заголовну сполуку, 0,005 г.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,09 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 5,83 (d, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,39 (t, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,37-3,33 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,65-1,54 (m, 2H), 1,53-1,35 (m, 2H), 1,30-1,04 (m, 4H), 0,79 (t, 3H).

PX-MC m/z 419 багаторежимний+

5 Приклад 34

Метил 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл) ацетат, сіль бензолсульфонової кислоти



(i) Етил 3-оксо-2-(4-((тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)метил)бензил)бутаноат

10 Етилацетат (11,7 мл) додавали до перемішуваної суспензії натрій гідриду (60 % дисперсія в олії, 3,8 г) у ТГФ (200 мл) при 0 °C під азотом. Через 1 год. додавали розчин 2-(4-(хлорометил)бензилокси)тетрагідро-2H-пірану (22,2 г) у ТГФ (50 мл), суміш нагрівали до к.т., потім додавали калій йодид (16 г) та нагрівали під дефлегматором протягом 48 год. Суміш розподіляли між водою та етером, органічні складові відокремлювали, промивали водою, сушили й випаровували під зниженим тиском. Залишок очищали хроматографією на колонці, елюючи 20 % EtOAc в ізогексані, що дало підзаголовну сполуку, 15,66 г.

PX-MC m/z 333 XIAT-

(ii) 2-Аміно-6-метил-5-(4-((тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)метил)бензил)піримідин-4-ол

20 Суміш продукту із етапу (i) (15,66 г) та гуанідин карбонат (8,7 г) у EtOH (150 мл) нагрівали під дефлегматором протягом 48 год. Суміш охолоджували, розчинник видаляли під зниженим тиском, та залишок розтирали до порошку з водою. Тверде фільтрували, промивали водою, потім діетилетером, та сушили, що дало підзаголовну сполуку, 11,58 г.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,18 (d, 2H); 7,14 (d, 2H); 4,64 (t, 1H); 4,61-4,35 (m, 2H); 3,81-3,75 (m, 1H); 3,62 (s, 2H); 3,48-3,43 (m, 1H); 1,96 (s, 3H); 1,74-1,60 (m, 2H); 1,53-1,43 (m, 4H).

25 PX-MC m/z 330 XIAT+

(iii) 2-Аміно-6-метил-5-(4-((тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)метил)бензил)піримідин-4-іл 2,4,6-триметилбензолсульфонат

30 2-Мезитиленсульфонілхлорид (3,65 г) додавали до перемішуваної суміші продукту із етапу (ii) (5 г), TEA (4,2 мл) та DMAP (0,2 г) у DCM (100 мл) при к.т. під азотом. Суміш перемішували при к.т. протягом 4 год., потім розподіляли між DCM та водою. Органічні складові розділяли, промивали водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, водою, сушили й випаровували під зниженим тиском, що дало підзаголовну сполуку, 6,49 г.

PX-MC m/z 512 XIAT+

35 (iv) 6-Метил-N4-пентил-5-(4-((тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)метил)бензил)піримідин-2,4-діамін

40 Суміш продукту із етапу (iii) (6,49 г) та н-пентиламіну (7,34 мл) у 1-бутанолі нагрівали під дефлегматором протягом 24 год. Розчинник випаровували, та залишок розподіляли між EtOAc та вод. Органічні складові відокремлювали, сушили й випаровували під зниженим тиском. Залишок очищали хроматографією на колонці, елюючи 8 % MeOH/DCM, що дало підзаголовну сполуку, 3,4 г.

PX-MC m/z 399 XIAT+

(v) 4-((2-Аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)метанол

45 2M HCl (10 мл) додавали до перемішуваного розчину продукту із етапу (iv) (3,4 г) у MeOH (30 мл). Суміш перемішували при к.т. протягом 3 діб, потім розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок розподіляли між DCM/водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, органічні складові відокремлювали, сушили й випаровували під зниженим тиском, що дало підзаголовну сполуку, 2,38 г.

PX-MC m/z 315 XIAT+

(vi) 5-(4-(Хлорометил)бензил)-6-метил-N4-пентилпіримідин-2,4-діамін

Тіонілхлорид (1 мл) додавали до суміші продукту із етапу (v) (1,2 г) у DCM (20 мл) та перемішували при к.т. протягом 2 год. Розчинник випаровували під зниженим тиском, та залишок сирого продукту застосовували в наступному етапі.

(vii) 2-(4-((2-Аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетонітрил

5 Калій ціанід (0,75 г) додавали до розчину сирого продукту із етапу (vi) у ДМСО (10 мл) та ДМФ (10 мл). Суміш перемішували при к.т. протягом 18 год., потім розподіляли між EtOAc/водою. Органічні складові відокремлювали, промивали із водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, сушили й випаровували під зниженим тиском, що дало підзаголовну сполуку, 1,2 г.

PX-MS m/z 324 XIAT+

10 (viii) 2-(4-((2-Аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)оцтова кислота

Суміш продукту із етапу (vii) (1,2 г) та КОН (5М у вод, 5 мл) у MeOH (15 мл) нагрівали під дефлегматором протягом 18 год. Розчинник випаровували під зниженим тиском, та залишок розчиняли у воді (15 мл). Розчин регулювали до pH 7 з 2М HCl, потім тверде фільтрували, промивали водою, потім – етером, що дало підзаголовну сполуку, 1,13 г.

15 PX-MS m/z 343 багаторежимний+

(ix) Метил 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл) ацетат, сіль бензолсульфонової кислоти

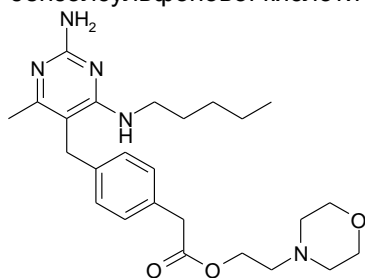
2М HCl в етері (2 мл) додавали до суміші продукту із етапу (viii) (0,1 г) у MeOH (5 мл), та суміш перемішували при к.т. протягом 18 год. Розчинник випаровували, та залишок очищали РФВЕРХ. Смолу (0,06 г) розчиняли в MeCN (2 мл), потім додавали бензолсульфову кислоту (0,027 г), та розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок розтирали до порошку з етером та фільтрували, що дало заголовну сполуку, 0,069 г.

25 <sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 11,87 (s, 1H); 7,93 (t, 1H); 7,62-7,59 (m, 2H); 7,41-7,25 (m, 4H); 7,18 (d, 2H); 7,09 (d, 2H); 3,82 (s, 2H); 3,63 (s, 2H); 3,59 (s, 3H); 3,39-3,34 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 1,51-1,44 (m, 2H); 1,27-1,07 (m, 4H); 0,81 (t, 3H).

PX-MS m/z 357 багаторежимний+

Приклад 35

2-Морфоліноетил 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат, сіль бензолсульфонової кислоти



30 Розчин Т<sub>3</sub>Р (1,57М у ТГФ, 0,28 мл) додавали до суміші продукту із прикладу 34 етапу (viii) (0,1 г), 4-(2-гідроксіетил)морфоліну (0,06 г), TEA (0,14 мл) та DMAP (0,01 г) у ДМФ (5 мл) та перемішували при к.т. протягом 24 год. Суміш розподіляли між DCM/водою, органічні складові відокремлювали, промивали водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, розсоллом, сушили й випаровували під зниженим тиском. Залишок очищали РФВЕРХ, що дало смолу, 0,06 г. Смолу розчиняли в MeCN (4 мл) та додавали бензолсульфову кислоту (0,021 г), розчин випаровували під зниженим тиском, та залишок розтирали до порошку з етером/EtOAc, та тверде відфільтровували та сушили, що дало заголовну сполуку, 0,042 г.

40 <sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 11,85 (brs, 1H); 7,94 (brs, 1H); 7,60 (m, 2H); 7,40-7,26 (brm, 4 год.); 7,20 (d, 2H); 7,09 (d, 2H); 4,14 (s, 2H); 3,82 (s, 2H); 3,62 (s, 2H); 3,52 (s, 4H); 3,37-3,31 (m, 2H); 2,37 (brs, 4 год.); 1,50-1,45 (m, 2H); 1,26-1,11 (m, 4H); 0,81 (t, 3H).

PX-MS m/z 456 багаторежимний+

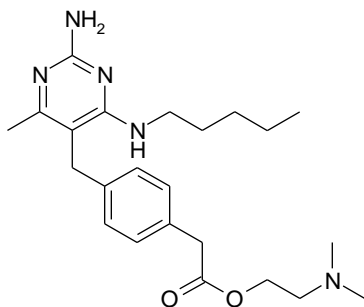
Приклад 36

2-(Диметиламіно)етил

2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-

45 іл)метил)феніл)ацетат





Розчин Т<sub>3</sub>Р (1,57М у ТГФ, 0,42 мл) додавали до суміші продукту із прикладу 34 етапу (viii) (0,15 г), N, N-диметилетаноламіну (0,08 мл), TEA (0,3 мл) та DMAP (0,02 г) у ДМФ (5 мл) та перемішували при к.т. протягом 24 год. Суміш розподіляли між DCM/водою, органічні складові відокремлювали, промивали водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, розсоллом, сушили й випаровували під зниженим тиском. Залишок очищали РФВЕРХ, потім продукт розчиняли в MeCN (10 мл) та додавали PS-TBD (0,1 г) та залишали на 2 год. Суміш фільтрували, розчинник випаровували під зниженим тиском, та залишок розтирали до порошку з ізогексаном та фільтрували, що дало заголовну сполуку, 0,034 г.

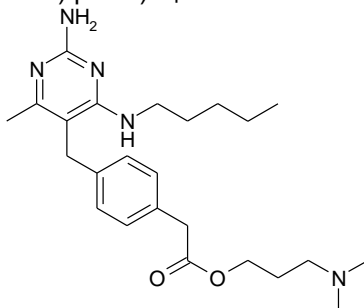
<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,14 (d, 2H); 7,04 (d, 2H); 6,14 (t, 1H); 5,63 (s, 2H); 4,08 (t, 2H); 3,71 (s, 2H); 3,58 (s, 2H); 3,26-3,22 (m, 2H); 2,43 (t, 2H); 2,12 (s, 6H); 1,99 (s, 3H); 1,47-1,40 (m, 2H); 1,27-1,13 (m, 4H); 0,82 (t, 3H).

PX-МС m/z 414 багаторежимний+

Приклад 37

3-(Диметиламіно)пропіл  
іл)метил)феніл)ацетат

2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-



Заголовну сполуку отримували, застосовуючи такий самий спосіб як у прикладі 36.

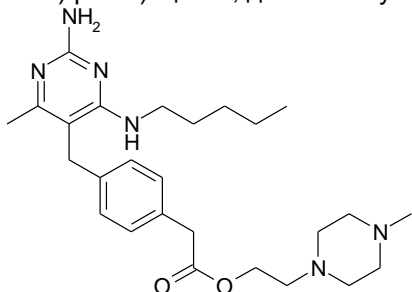
<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,13 (s, 2H); 7,04 (s, 2H); 6,14 (t, 1H); 5,63 (s, 2H); 4,02 (t, 2H); 3,71 (s, 2H); 3,58 (s, 2H); 3,26-3,22 (m, 2H); 2,18 (t, 2H); 2,06 (s, 6H); 2,00 (s, 3H); 1,69-1,62 (m, 2H); 1,47-1,40 (m, 2H); 1,27-1,12 (m, 4H); 0,82 (t, 3H).

PX-МС m/z 428 багаторежимний+

Приклад 38

2-(4-Метилпіперазин-1-іл)етил  
іл)метил)феніл)ацетат, дибензолсульфонова кислота

2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-



Заголовну сполуку отримували, застосовуючи такий самий спосіб як у прикладі 36.

Сіль дибензолсульфонової кислоти отримували розчиненням продукту (0,098 г) в MeCN (4 мл), потім додавали бензолсульфову кислоту (0,066 г), та розчин випаровували під зниженим тиском, що дало заголовну сполуку.

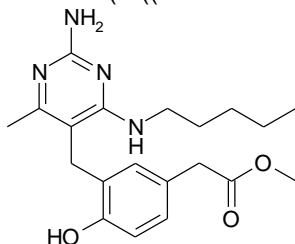
<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub> (широкий спектр, наведено головні піки): δ 11,89 (s, 1H); 9,31 (s, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,61-7,30 (m, 12 год.); 7,19 (d, 2H); 7,10 (d, 2H); 4,15 (s, 2H); 3,82 (s, 2H); 3,63 (s, 2H); 3,37

(brs, 4 год.); 3,00 (brs, 4 год.); 2,79 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 1,49-1,45 (m, 2H); 1,23-1,07 (m, 4H); 0,81 (t, 3H).

РХ-МС m/z 469 багаторежимний+

Приклад 39

5 Метил 2-(3-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)-4-гідроксифеніл)ацетат



(i) 2-Аміно-4-хлоро-6-(пентиламіно)піримідин-5-карбальдегід

Суміш 2-аміно-4,6-дихлоропіримідин-5-карбальдегіду (30 г), пентиламіну (18,5 мл) та ТЕА (22 мл) у MeOH (600 мл) нагрівали під дефлегматором протягом 3 год., потім розподіляли між EtOAc/водою. Органічні складові відокремлювали, промивали водою, сушили й випаровували під зниженим тиском. Залишок розтирали до порошку з етером/ізо-гексаном, що дало підзаголовну сполуку, 20 г.

РХ-МС m/z 243/5 XIAT+

(ii) 2-Аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-карбальдегід

15 Суміш продукту із етапу (i) (20 г), тетраметилстануму (20 мл) та тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (2 г) у ДМФ (200 мл) нагрівали при 100 °С протягом 16 год., потім випаровували під зниженим тиском. Залишок розподіляли між EtOAc/розсоллом, органічні складові відокремлювали, сушили й випаровували під зниженим тиском. Залишок очищали хроматографією на діоксиді силіцію, елюючи 50-60 % EtOAc/ізогексаном, що дало підзаголовну сполуку, 14,4 г.

РХ-МС m/z 223 XIAT+

(iii) (2-Аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метанол

25 Натрій боргідрид (0,6 г) додавали до розчину продукту із етапу (ii) (2 г) у MeOH (30 мл) при 0-5°C. Суміш нагрівали до к.т., перемішували протягом 3 год., потім розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок розподіляли між EtOAc та розсоллом, органічні складові відокремлювали, сушили й випаровували під зниженим тиском, що дало підзаголовну сполуку, 1,78 г.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 6,14 (t, 1H); 5,73 (s, 2H); 4,64 (t, 1H); 4,30 (d, 2H); 3,30-3,25 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 1,54-1,47 (m, 2H); 1,34-1,24 (m, 4H); 0,87 (t, 3H).

30 (iv) Метил 2-(3-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)-4-гідроксифеніл)ацетат

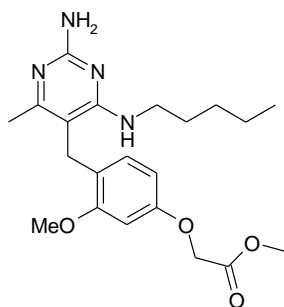
35 Суміш продукту із етапу (iii) (1,5 г) та 4-гідроксифенілоцтову кислоту (1,02 г) у воді (35 мл) та 2M HCl (5 мл) нагрівали при 100°C протягом 48 год., охолоджували та випаровували під зниженим тиском. Залишок азеотропували з толуолом, та залишок розчиняли в MeOH (20 мл). Додавали конц. HCl (1 мл), та суміш перемішували при к.т. протягом 4 год., потім випаровували під зниженим тиском. Залишок розподіляли між EtOAc/водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, органічні складові відокремлювали, сушили й випаровували під зниженим тиском. Залишок очищали хроматографією на колонці, елюючи 8 % MeOH/DCM, що дало тверду речовину, котру потім очищали РФВЕРХ, що дало заголовну сполуку, 0,23 г.

40 <sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 9,66 (s, 1H); 6,87 (d, 1H); 6,76 (d, 1H); 6,66 (s, 1H); 6,05 (brs, 1H); 5,61 (s, 2H); 3,56 (s, 2H); 3,54 (s, 3H); 3,43 (s, 2H); 3,25-3,20 (m, 2H); 2,07 (s, 3H); 1,48-1,40 (m, 2H); 1,28-1,14 (m, 4H); 0,83 (t, 3H).

РХ-МС m/z 373 багаторежимний+

Приклад 40

45 Метил 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)-3-метоксифенокси)ацетат



(i) Етил 2-(4-(бензилокси)-2-метоксибензиліден)-3-оксобутаноат

Розчин 4-(бензілокси)-2-метоксибензалдегіду (28,3 г), етилацетатату (18 мл), оцтової кислоти (1,74 мл) та піперидину (0,56 мл) у толуолі (400 мл) нагрівали під дефлегматором протягом 48 год. Додавали розчин оцтової кислоти (1,74 мл) та піперидину (0,56 мл) у толуолі (10 мл), та розчин нагрівали під дефлегматором протягом подальших 48 год. Розчинник випаровували під зниженим тиском, та залишок розподіляли між EtOAc та розсолем. Органічні складові відокремлювали, промивали водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , 1M HCl, розсолем, сушили й випаровували під зниженим тиском, що дало підзаголовну сполуку, 40 г (сирий продукт застосовували в наступному етапі).

(ii) Етил 2-(4-гідрокси-2-метоксибензил)-3-оксобутаноат

Суміш продукту із етапу (i) (40 г) та 5 % Pd-C (3 г) у EtOAc гідрогенізували при 3 бар протягом 48 год. Суміш фільтрували через целіт та випаровували під зниженим тиском. Залишок очищали хроматографією на колонці, елюючи 30 % EtOAc/ізо-гексаном, що дало підзаголовну сполуку, 23.35 г.

PX-MC m/z 265 XIAT-

(iii) 2-Аміно-5-(4-гідрокси-2-метоксибензил)-6-метилпіримідин-4-ол

Суміш продукту із етапу (ii) (23,35 г) та гуанідин карбонату (15,9 г) у EtOH (300 мл) нагрівали під дефлегматором протягом 24 год. Суміш охолоджували, та тверде відфільтровували та промивали EtOH, водою, EtOH, потім диетилетером та сушили, що дало підзаголовну сполуку, 11,36 г.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 9,10 (s, 1H); 6,61 (d, 1H); 6,35 (s, 1H); 6,27 (s, 2H); 6,20 (d, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,42 (s, 2H); 1,92 (s, 3H).

(iv) 4-((2-Аміно-4-(метилсульфонілокси)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл-6-триметилбензолсульфонат

2-Мезитиленсульфоніл хлорид (5,25 г) додавали до суміші продукту із етапу (iii) (5 г), TEA (7 мл) та DMAP (120 мг) у DCM (100 мл) та перемішували при к.т. протягом 24 год. Додавали ДМФ (10 мл), та суміш нагрівали під дефлегматором протягом 12 год. Додавали ще одну порцію 2-мезитиленсульфонілхлориду (2 г) та нагрівали під дефлегматором протягом подальших 24 год. Суміш розподіляли між DCM/водою, органічні складові відокремлювали, промивали водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , розсоллом, сушили й випаровували під зниженим тиском. Залишок розтирали до порошку з етером/ізогексаном та фільтрували, що дало підзаголовну сполуку, 9,515 г.

PX-MC m/z 626 XIAT+

(v) 4-((2-Аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)-3-метоксифенол

Суміш продукту із етапу (iv) (9,51 г) та пентиламіну (12 мл) у діоксані (100 мл) нагрівали під дефлегматором протягом 48 год. Розчинник випаровували, та залишок розподіляли між EtOAc/водою. Органічні складові відокремлювали, промивали водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , водою, сушили й випаровували під зниженим тиском. Залишок розчиняли в MeOH (200 мл), потім додавали водний NaOH (2M, 40 мл), та суміш нагрівали під дефлегматором протягом 6 год. Суміш підкисляли до pH 7 водною 2M HCl, розчинник випаровували під зниженим тиском, та залишок розподіляли між DCM/водою. Органічні складові відокремлювали, промивали водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , розсолон, сушили й випаровували під зниженим тиском. Залишок розтирали до порошку з етилацетатом та фільтрували, що дало підзаголовну сполуку, 2,43 г.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 9,24 (s, 1H); 6,56-6,54 (m, 2H); 6,43 (s, 1H); 6,29 (s, 2H); 6,23 (d, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,51 (s, 2H); 3,27 (q, 2H); 2,04 (s, 3H); 1,48-1,40 (m, 2H); 1,29-1,11 (m, 4H); 0,83 (t, 3H).

PX-MC m/z 331 XIAT+

(vi)	Метил метоксифенокси)ацетат	2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)-3-
------	--------------------------------	--

Метилбромацетат (57 мкл) додавали до суміші продукту із етапу (v) (0,2 г) та  $K_2CO_3$  (0,251 г) у ДМФ (10 мл), та суміш перемішували при к.т. протягом 24 год. Суміш розподіляли між

EtOAc/водою, органічні складові відокремлювали, сушили й випаровували під зниженим тиском. Залишок очищали РФВЕРХ, що дало заголовну сполуку, 0,057 г.

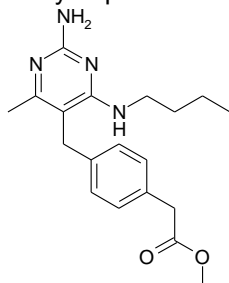
$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО- $d_6$ :  $\delta$  6,60-6,58 (m, 2H); 6,35 (dd, 1H); 5,92 (t, 1H); 5,62 (s, 2H); 4,73 (s, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,68 (s, 3H); 3,52 (s, 2H); 3,22 (m, 2H); 1,97 (s, 3H); 1,46-1,39 (m, 2H); 1,27-1,09 (m, 4H); 0,83 (t, 3H).

5

PX-MS m/z 403 багаторежимний+

Приклад 41

Метил 2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл) ацетат, бензолсульфонова кислота



10

(i) 2-Аміно-5-(4-(гідроксиметил)бензил)-6-метилпіримідин-4-ол

Конц. HCl (4 мл) додавали до суміші продукту із прикладу 34 етапу (ii) (5,2 г) у MeOH (100 мл) при к.т. та перемішували протягом 30 хвил. Розчинник випаровували під зниженим тиском, та залишок розчиняли у воді (150 мл). Насичений водний розчин  $\text{NaHCO}_3$  додавали до лужності, потім тверде фільтрували, промивали водою, етер та сушили, що дало підзаголовну сполуку, 3,48 г.

15

PX-MS m/z 246 XIAT+

(ii) 2-Аміно-5-(4-(хлорометил)бензил)-6-метилпіримідин-4-ол, гідрогенхлорид

Тіонілхлорид (6 мл) додавали до суміші продукту із етапу (i) (2,38 г) у DCM (80 мл), та суміш перемішували при к.т. під азотом протягом 18 год. Суміш випаровували під зниженим тиском, що дало підзаголовну сполуку, сирий продукт застосовували в наступному етапі.

20

PX-MS m/z 264/266 XIAT+

(iii) 2-(4-((2-Аміно-4-гідрокси-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл)ацетонітрил

Калій ціанід (2 г) додавали до розчину продукту із етапу (ii) у ДМФ (20 мл) та ДМСО (10 мл), і суміш перемішували при к.т. протягом 18 год. Суміш промивали азотом протягом 20 хвил., потім розбавляли розсолем (80 мл), перемішували протягом 10 хвил. та осад фільтрували, промивали водою, потім – етером та сушили, що дало підзаголовну сполуку, 2,46 г.

25

$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО- $d_6$ :  $\delta$  10,92 (s, 1H); 7,22-7,17 (m, 4H); 6,41 (s, 2H); 3,95 (s, 2H); 3,63 (s, 2H); 1,99 (s, 3H).

30

(iv) 2-Аміно-5-(4-(ціанометил)бензил)-6-метилпіримідин-4-іл 2,4,6-триметилбензолсульфонат

Суміш продукту із етапу (iii) (3,4 г), 2-мезитилсульфоніл хлорид (3,51 г), TEA (5,59 мл) та DMAP (82 мг) перемішували при к.т. протягом 18 год. Суміш розподіляли між DCM/водою, органічні складові відокремлювали, промивали водним  $\text{NaHCO}_3$ , водою, сушили й випаровували під зниженим тиском. Залишок розтирали до порошку з етером/етилацетатом та фільтрували, що дало підзаголовну сполуку, 5,08 г.

35

PX-MS m/z 437 XIAT+

(v) 2-(4-((2-Аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл) ацетонітрил

Суміш продукту із етапу (iv) (0,3 г) та бутиламіну (1 мл) у 1,4-діоксані (6 мл) закривали в мікрохвильовій трубці, та реакцію проводили в мікрохвильовій печі СЕМ при 160°C та 100 Вт протягом 1 год. Розчинник випаровували під зниженим тиском, та залишок сирого продукту застосовували в наступному етапі.

40

(vi) 2-(4-((2-Аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл)оцтова кислота

Продукт із етапу (v) у MeOH (10 мл) та 5М КОН у воді (3 мл) нагрівали під дефлегматором протягом 18 год. Суміш нейтралізували оцтовою кислотою потім очищали РФВЕРХ, що дало підзаголовну сполуку, 0,168 г.

45

$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО- $d_6$ :  $\delta$  7,06 (d, 2H); 6,91 (d, 2H); 6,11 (t, 1H); 5,64 (s, 2H); 3,67 (s, 2H); 3,27-3,22 (m, 2H); 3,15 (s, 2H); 2,00 (s, 3H); 1,47-1,40 (m, 2H); 1,26-1,17 (m, 2H); 0,84 (t, 3H).

(vii) Метил 2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл) ацетат, бензолсульфонова кислота

50

Суміш продукту із етапу (vi) (0,146 г) та 4М HCl у діоксані (3 мл), у MeOH (7 мл) перемішували при к.т. протягом 18 год. Розчинник випаровували, та залишок очищали РФВЕРХ, що дало естер, 0,098 г. Естер розчиняли в MeCN (4 мл), потім додавали бензолсульфову

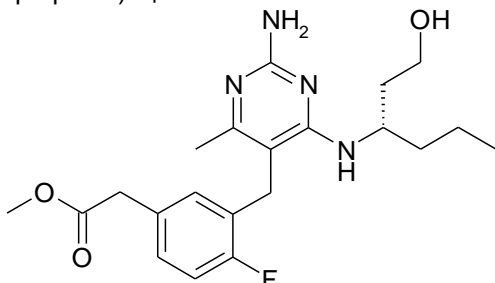
кислоту (0,045 г). Розчинник випаровували, що дало твердий продукт, котрий розтирали до порошку з етером та фільтрували, що дало заголовну сполуку, 0,111 г.

$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО- $d_6$ :  $\delta$  11,88 (s, 1H); 7,93 (t, 1H); 7,62-7,59 (m, 2H); 7,37-7,28 (m, 4H); 7,18 (d, 2H); 7,09 (d, 2H); 3,82 (s, 2H); 3,63 (s, 2H); 3,59 (s, 3H); 3,39-3,34 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 1,49-1,42 (m, 2H); 1,21-1,11 (m, 2H); 0,82 (t, 3H).

PX-MC m/z 343 багаторежимний+

Приклад 42

(S)-Метил 2-(3-((2-аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-4-флуорофеніл)ацетат



(i) Метил 4-флуоро-3-метилбензоат

Тіонілхлорид (5,68 мл) додавали краплями до розчину 4-флуоро-3-метилбензойної кислоти (10 г) у MeOH (150 мл) при 0°C протягом 10 хвил. під азотом. Отриману суміш перемішували при к.т. протягом 24 год. Розчинник видаляли, та залишок розбавляли EtOAc, промивали насич.  $\text{NaHCO}_3$ , розсоллом, сушили, фільтрували та випаровували, що дало підзаголовну сполуку, 9,85 г.

PX-MC m/z 169 EPI

(ii) Метил 3-(бромометил)-4-флуоробензоат

NBS (14,60 г) та AIBN (2,89 г) додавали до розчину продукту із етапу (i) (9,85 г) у EtOAc (200 мл). Отриману суміш перемішували при 80°C протягом 20 год. Після охолодження суміш промивали насич. натрій тіосульфатом, розсоллом, сушили, фільтрували, та розчинник видаляли. Сирий продукт очищали, застосовуючи хроматографію, що дало підзаголовну сполуку, 5,30 г.

PX-MC m/z 248 EPI

(iii) Метил 3-((2-аміно-4-хлоро-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-4-флуоробензоат

Підзаголовну сполуку отримували, застосовуючи продукт етапу (ii) та спосіб із прикладу 22 етапів (i)-(iii).

$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО- $d_6$ :  $\delta$  7,92-7,87 (m, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,37 (dd, 1H), 6,98 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

PX-MC m/z 310 EPI

(iv) 2-(3-((2-Аміно-4-хлоро-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-4-флуорофеніл)ацетонітрил

Підзаголовну сполуку отримували, застосовуючи продукт етапу (iii) та спосіб із прикладу 30, етапи (i)-(iii).

$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО- $d_6$ :  $\delta$  7,27-7,20 (m, 2H), 6,95-6,87 (m, 3H), 3,97 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 2,22 (s, 3H).

PX-MC m/z 291 EPI.

(v) (S)-2-(3-((2-Аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-4-флуорофеніл)ацетонітрил

(S)-3-Аміногексан-1-ол (101 мг) додавали до перемішаного розчину продукту із етапу (iv) (100 мг) у бутан-1-олі (2 мл). Реакцію проводили в мікрохвильовій печі при 180 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли, та сирий продукт очищали, застосовуючи хроматографію, що дало підзаголовну сполуку, 70 мг.

$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО - $d_6$ :  $\delta$  6,99 (s, 1H), 6,93-6,77 (m, 5H), 4,70 (t, 1H), 4,26-4,17 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,43-3,33 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,39-1,27 (m, 2H), 1,15-1,03 (m, 2H), 0,79 (t, 3H).

PX-MC m/z 370 EPI

(vi) (S)-Метил 2-(3-((2-аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-4-флуорофеніл)ацетат

Водн. 5M KOH (0,5 мл) додавали до перемішаного розчину продукту із етапу (v) (70 мг) у бутан-1-олі (1 мл) та нагрівали до 100 °C протягом 15 год. Суміші дозволяли охолотитися, розбавляли водою (2 мл), і потім регулювали, приблизно, до pH 7 конц. HCl. Органічну фазу відокремлювали, та водну складову екстрагували бутан-1-олом (5 мл). Комбіновані органічні екстракти випаровували, залишок розчиняли в MeOH та конц. HCl (0,3 мл) додавали, та суміш

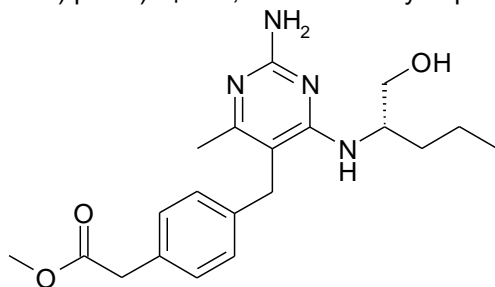
нагрівали до 70 °C протягом 1 год. Після охолодження реакцію заливали в насич.  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) та екстрагували  $\text{EtOAc}$ , сушили, та розчинник видаляли. Сирий продукт очищали РФВЕРХ, що дало заголовну сполуку як безбарвну смолу, 22 мг.

$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО  $d_6$ :  $\delta$  7,12-7,06 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,38 (t, 1H), 4,30-4,17 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,58-3,51 (m, 5H), 3,39-3,34 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,68-1,33 (m, 4H), 1,30-1,11 (m, 2H), 0,80 (t, 3H).

PX-MC m/z 405 багаторежимний+

Приклад 43

(S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксипентан-2-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат, сіль бензолсульфонової кислоти



(i) (S)-2-(4-((2-Аміно-4-(1-гідроксипентан-2-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл)ацетонітрил

До продукт із прикладу 41 етап (iv) (300 мг) у бутанол (2 мл), (S)-(+)-2-аміно-1-пентанол (213 мг) додавали, та реакційну суміш нагрівали в мікrohrильовій печі при 180 °C протягом 2 год. Розчинник випаровували під зниженим тиском, та сирий продукт очищали, застосовуючи хроматографію, що дало підзаголовну сполуку, 150 мг.

$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО -  $d_6$ :  $\delta$  7,26 (, 2H), 7,20-7,15 (m, 2H), 6,74 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 4,67 (t, 1H), 4,25-4,16 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,87 (d, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,44-3,33 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,56-1,46 (m, 1H), 1,40-1,28 (m, 1H), 1,12-1,00 (m, 2H), 0,78 (t, 3H).

PX-MC m/z 340 EPI

(ii) (S)-2-(4-((2-Аміно-4-(1-гідроксипентан-2-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл)оцтова кислота

Водн. 5M KOH (1 мл) додавали до перемішаного розчину продукту із етапу (i) (0,15 г) у бутан-1-олі (2 мл). Суміш нагрівали при 100 °C протягом 15 год., і потім дозволяли охолотитися. Регулювали pH, приблизно, до 7, застосовуючи конц. HCl, та органічну фазу відокремлювали. Водну складову екстрагували бутанолом (5 мл), і потім комбіновані органічні складові випаровували під зниженим тиском. Сирий продукт очищали РФВЕРХ, що дало підзаголовну сполуку як безбарвну тверду речовину, 0,041 г.

PX-MC m/z 359 багаторежимний+

(iii) (S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксипентан-2-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат, сіль бензолсульфонової кислоти

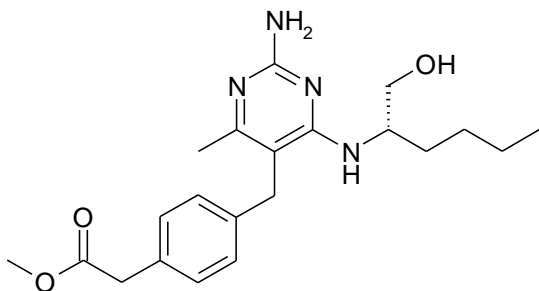
Конц. HCl (0,5 мл) додавали до перемішаного розчину продукту із етапу (ii) (40 мг) у MeOH (1 мл), та суміш нагрівали при 70 °C протягом 2 год. Суміш заливали в насич. водн.  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл), і потім регулювали pH, приблизно, до 7 твердим натрій гідрогенкарбонатом. Водну складову екстрагували  $\text{EtOAc}$  та комбіновані органічні складові сушили, фільтрували та випаровували під зниженим тиском. Сирий продукт очищали РФВЕРХ, що дало смолу. Сіль формували як у прикладі 41 етапі (vii) як білу тверду речовину, 12 мг.

$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО  $d_6$ :  $\delta$  11,83 (s, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,41-7,24 (m, 4H), 7,18 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,79-4,67 (m, 1H), 4,33-4,21 (m, 1H), 3,90 (d, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,43-3,37 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,59-1,20 (m, 2H), 1,13-1,01 (m, 2H), 0,78 (t, 3H)

PX-MC m/z 373 багаторежимний+

Приклад 44

(S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигексан-2-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат, сіль бензолсульфонової кислоти



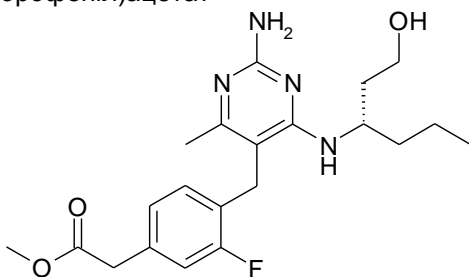
Заголовну сполуку отримували способом із прикладу 43, застосовуючи (S)-2-аміно-1-гексанол. Сіль формували як у прикладі 41 етапі (vii), як білу тверду речовину, 15 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО - d<sub>6</sub>: δ 7,24 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,23-6,02 (m, 3H), 4,61 (t, 1H), 4,17-4,05 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,82 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,43-3,35 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,60-1,48 (m, 1H), 1,37-0,97 (m, 5H), 0,77 (t, 3H).

PX-МС m/z 387 багаторежимний+

Приклад 45

(S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-флуорофеніл)ацетат



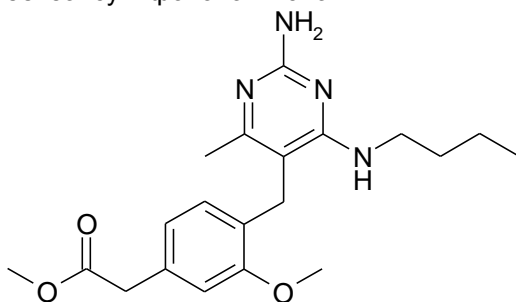
Заголовну сполуку отримували способом із прикладу 33, застосовуючи (S)-3-аміногексан-1-ол як білу тверду речовину, 102 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО - d<sub>6</sub>: δ 7,08 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,78 (dd, 1H), 5,83 (d, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,39 (t, 1H), 4,28-4,17 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,36-3,32 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,65-1,54 (m, 1H), 1,53-1,32 (m, 3H), 1,22-1,08 (m, 2H), 0,79 (t, 3H).

PX-МС m/z 405 багаторежимний+

Приклад 46

Метил 2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетат, сіль бензолсульфонової кислоти.



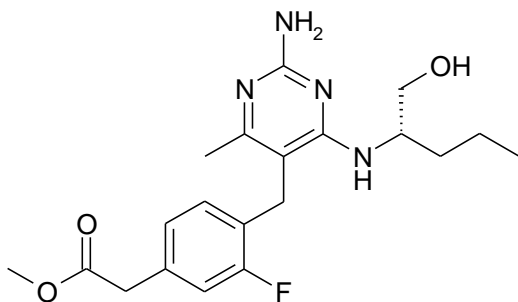
Заголовну сполуку отримували способом із прикладу 30, застосовуючи бутиламін. Сіль формували як у прикладі 41 етапі (vii) як білу тверду речовину, 140 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 6,85 (s, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 5,90 (t, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,25-3,20 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,42 (q, 2H), 1,22 (секстет, 2H), 0,85 (t, 3H).

PX-МС m/z 373 багаторежимний+

Приклад 47

(S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксипентан-2-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-флуорофеніл)ацетат, сіль бензолсульфонової кислоти



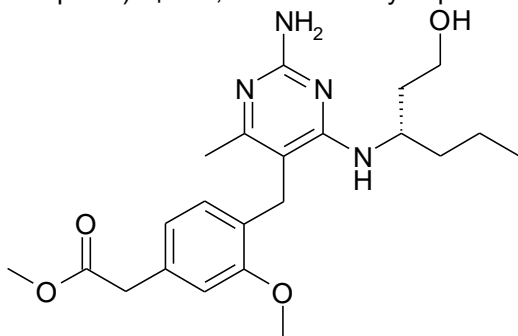
Заголовну сполуку отримували способом із прикладу 33 та (S)-2-амінопентан-1-олу. Сіль формували як у прикладі 41 етапі (vii) як білу тверду речовину, 34 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 11,88 (s, 1H), 7,61-7,57 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,35-7,27 (m, 4H), 7,13 (dd, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 4,72 (t, 1H), 4,35-4,25 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,44-3,35 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,59-1,46 (m, 1H), 1,44-1,32 (m, 1H), 1,28-1,06 (m, 2H), 0,80 (t, 3H).

PX-МС m/z 390 багаторежимний+

Приклад 48

(S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетат, сіль бензолсульфонової кислоти



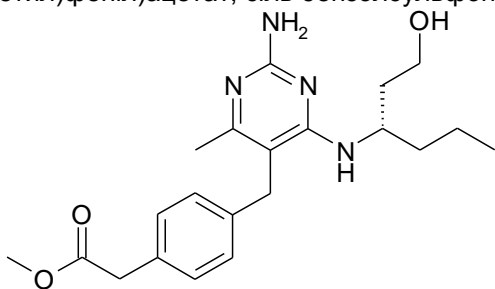
Заголовну сполуку отримували способом із прикладу 30, застосовуючи (S)-3-аміногексан-1-ол. Сіль формували як у прикладі 41 етапі (vii) як білу тверду речовину, 76 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 11,82 (s, 1H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,34-7,26 (m, 5H), 6,93 (s, 1H), 6,78-6,74 (m, 2H), 4,42-4,32 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,36-3,27 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,65-1,59 (m, 2H), 1,48-1,39 (m, 2H), 1,19-1,05 (m, 2H), 0,80 (t, 3H).

PX-МС m/z 417 багаторежимний+

Приклад 49

(S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат, сіль бензолсульфонової кислоти



Заголовну сполуку отримували способом із прикладу 43, застосовуючи (S)-3-аміногексан-1-ол. Сіль формували як у прикладі 41 етапі (vii) як білу тверду речовину, 56 мг.

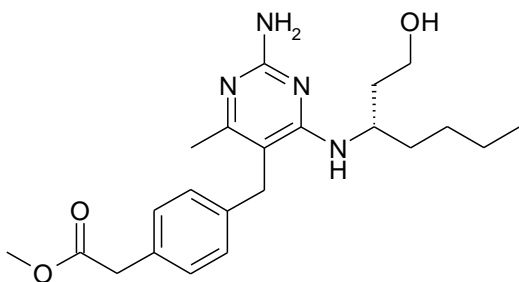
<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 7,61-7,56 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 4,40-4,23 (m, 2H), 3,84-3,75 (m, 2H), 3,65-3,55 (m, 5H), 2,11 (s, 3H), 2,05-1,93 (m, 1H), 1,64-1,54 (m, 2H), 1,47-1,36 (m, 2H), 1,13-1,02 (m, 2H), 0,77 (t, 3H).

PX-МС m/z 387 багаторежимний+

Приклад 50

(S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигептан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат, сіль бензолсульфонової кислоти





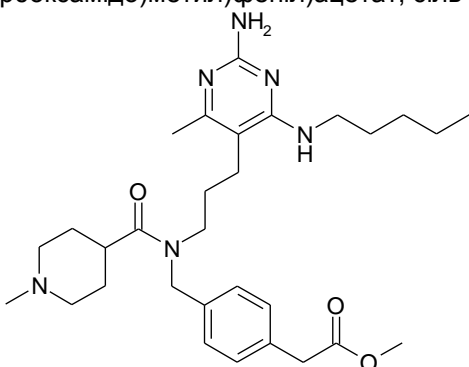
Заголовну сполуку отримували способом із прикладу 43, застосовуючи (S)-3-аміногептан-1-ол. Сіль формували як у прикладі 41 етапі (vii) як білу тверду речовину, 51 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 11,86-11,78 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 3H), 7,18 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 4,39-4,28 (m, 2H), 3,87-3,80 (m, 2H), 3,61 (d, 5H), 2,17 (s, 3H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,50-1,39 (m, 2H), 1,26-1,10 (m, 3H), 1,07-0,99 (m, 2H), 0,77 (t, 3H).

PX-МС m/z 401 багаторежимний +

Приклад 51

Метил 2-(4-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-1-метилпіперидин-4-карбоксамідо)метил)феніл)ацетат, сіль бензолсульфонової кислоти



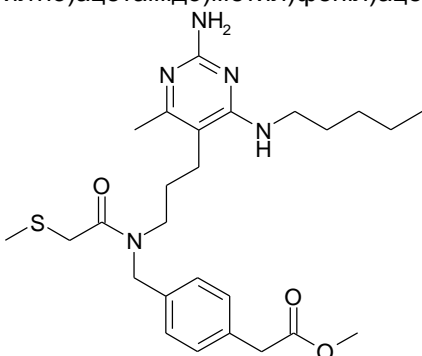
До продукту із прикладу 2 (50 мг) у ДМФ (4 мл) та ТЕА (0,118 мл) додавали 1-метилпіперидин-4-карбонову кислоту гідрогенхлорид (23,89 мг), а потім – ТЗР (1,57М у ТГФ, 0,092 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. Розчинники випаровували, сирий продукт очищали РФВЕРХ. Отриману смолу розчиняли в MeCN, додавали бензолсульфову кислоту, та розчинник видаляли, що дало заголовну сполуку як білу тверду речовину, 15 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО - d<sub>6</sub> δ 7,65-7,59 (m, 1H), 7,32-7,18 (m, 5H), 7,16-7,08 (m, 2H), 4,60-4,42 (m, 2H), 3,66-3,57 (m, 5H), 3,41-3,23 (m, 4H), 2,40-2,16 (m, 9H), 2,11 (s, 3H), 1,82-1,43 (m, 9H), 1,35-1,18 (m, 5H), 0,87 (t, 3H).

PX-МС m/z 539 багаторежимний +

Приклад 52

Метил 2-(4-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-(метилтіо)ацетамідо)метил)феніл)ацетат



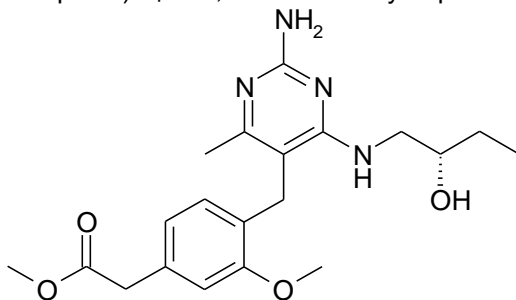
Заголовну сполуку отримували способом із прикладу 51 та 2-(метилтіо)оцтової кислоти, що дало смолу, 27 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 7,32-7,11 (m, 4H), 6,27-6,13 (m, 1H), 5,60-5,45 (m, 2H), 4,64-4,44 (m, 2H), 3,76-3,55 (m, 5H), 3,44-3,37 (m, 2H), 2,34-2,20 (m, 3H), 2,18-1,97 (m, 8H), 1,66-1,41 (m, 4H), 1,35-1,20 (m, 5H), 0,86 (t, 3H).

PX-МС m/z 502 багаторежимний +

## Приклад 53

(S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(2-гідроксибутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетат, сіль бензолсульфонової кислоти



5 (i) (S)-2-(2-Гідроксибутил)ізоіндолін-1,3-діон

До 1,2-бензолдикарбоксиміду (4,29 г) у ДМФ (10 мл), додавали (S)-(-)-1,2-епоксибутан (2,1 г), а потім –  $K_2CO_3$  (4,03 г) та нагрівали при 60 °C протягом 48 год. Реакцію розбавляли водою, екстрагували EtOAc, сушили, та розчинник видаляли, що дало підзаголовну сполуку як білу

10 PX-MC m/z 220 EPI

(ii) (S)-1-Амінобутан-2-ол

До продукту із етапу (i) (0,8 г) у MeOH (30 мл), додавали гідразин гідрат (60 % у воді, 0,6 мл), та суміш перемішували при к.т. протягом 48 год. Суміш підкисляли оцтовою кислотою, фільтрували, та розчинник видаляли. Продукт очищали на смолі SCX, що дало підзаголовну

15 сполуку як смолу, 0,31 г.

$^1H$  ЯМР ДМСO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  5,54-5,28 (m, 3H), 3,45-3,32 (m, 1H), 2,52-2,39 (m, 2H), 1,46-1,20 (m, 2H), 0,85 (t 3H).

(iii) (S)-2-(трет-Бутилдиметилсилілокси)бутан-1-амін

До продукт із етапу (ii) (310 мг) у ДМФ (10 мл) додавали трет-бутилхлориддиметилсилан (734 мг), а потім – імідазол (474 мг), та перемішували при к.т. протягом 24 год. Суміш промивали водою та екстрагували EtOAc, сушили, та розчинник видаляли, що дало підзаголовну сполуку

20 PX-MC m/z 204 EPI

25 (iv) (S)-2-(4-((2-Аміно-4-(2-гідроксибутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетонітрил, гідрогенхлорид

Продукт етапу (iii) (605 мг) додавали до продукту із прикладу 30 етапу (iii) (300 мг) у бутан-1-олі (3 мл) та перемішували при 180 °C протягом 6 год. у мікрохвильовій печі. Розчинник видаляли, та залишок розчиняли в EtOAc промивали водою, сушили, та розчинник видаляли. Продукт очищали, застосовуючи хроматографію, що дало захищену сполуку (105 мг) як білу

30 тверду речовину. (PX-MC m/z 470 EPI). Це розчиняли в MeOH (5 мл) та додавали 2M HCl (1 мл) і перемішували протягом ночі, розчинник видаляли, що дало підзаголовну сполуку як жовту смолу, 80 мг.

PX-MC m/z 356 EPI

35 (v) (S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(2-гідроксибутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетат, сіль бензолсульфонової кислоти

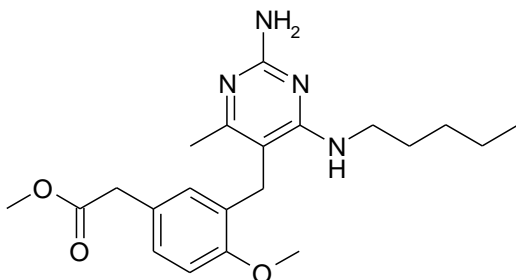
Заголовну сполуку отримували, застосовуючи продукт етапу (iv) (80 мг) та спосіб із прикладу 42 етап (vi). Сіль бензолсульфонової кислоти отримували як білу тверду речовину, 15 мг.

$^1H$  ЯМР ДМСO- d<sub>6</sub>:  $\delta$  11,91-11,87 (m, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,57-3,51 (m, 1H), 3,41-3,25 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,36-1,17 (m, 2H), 0,89-0,81 (m, 3H).

40 PX-MC m/z 389 багаторежимний +

## Приклад 54

Метил 2-(3-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)-4-метоксифеніл)ацетат



(i) 2-Аміно-4-хлоро-6-(пентиламіно)піримідин-5-карбальдегід

До 2-аміно-4,6-дихлоропіримідин-5-карбальдегіду (30 г) у MeOH (600 мл) та TEA (22 мл) додавали пентиламін (18,5 мл) та нагрівали під дефлегматором протягом 3 год. Розчинник видаляли, та залишок розподіляли між EtOAc та водою, органічний шар сушили, та розчинник випаровували. Залишок розтирали до порошку з етером/ізогексаном, що дало підзаголовну сполуку як тверду речовину, 20,2 г.

PX-MC m/z 243 XIAT +

(ii) 2-Аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-карбальдегід

До продукт із етапу (i) (20 г) у ДМФ (200 мл) додавали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2 г), а потім – SnMe<sub>4</sub> (20 мл), та суміш нагрівали при 100 °C протягом 16 год. Розчинник випаровували, та залишок розподіляли між EtOAc та розсолем, органічні складові сушили, та розчинник видаляли. Продукт очищали хроматографією на діоксиді силіцію, що дало підзаголовну сполуку, 14,4 г.

PX-MC m/z 233 XIAT +

(iii) (2-Аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метанол

До продукту із етапу (ii) (4 г) у MeOH (50 мл) поміркованими порціями додавали натрій боргідрид (0,7 г) протягом 5 хвил. Суміш перемішували при к.т. протягом 1 год., потім розчинник видаляли під зниженим тиском. Залишок розподіляли між EtOAc та водою, органічні складові відокремлювали, сушили й випаровували під зниженим тиском, що дало підзаголовну сполуку, 3,89 г.

PX-MC m/z 225 XIAT+

(iv) 2-(3-((2-Аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)-4-метоксифеніл)оцтова кислота

До продукту із етапу (iii) (0,8 г) у 1М водн. HCl (20 мл) додавали 4-метоксифенілоцтову кислоту (1,8 г) та нагрівали під дефлегматором протягом 48 год. Розчинник випаровували, та залишок очищали SCX потім – РФВЕРХ, що дало підзаголовну сполуку, 164 мг.

PX-MC m/z 373 XIAT+

(v) Метил 2-(3-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)-4-метоксифеніл)ацетат

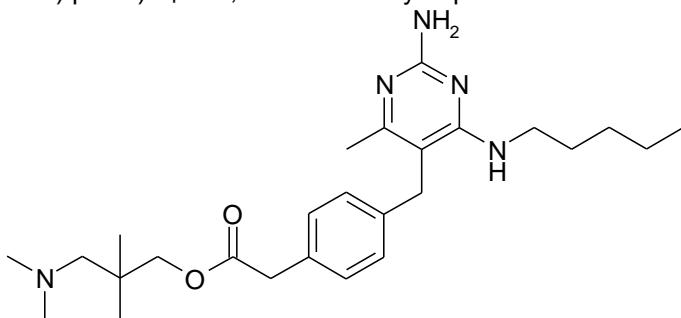
Розчин продукту із етапу (iv) (135 мг) у MeOH (5 мл) та 4М HCl у діоксані (0,5 мл) перемішували при к.т. протягом 18 год. Розчинник випаровували, та залишок очищали РФВЕРХ, що дало заголовну сполуку як тверду речовину, 31 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 7,05 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,97 (t, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,26-3,19 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,48-1,38 (m, 2H), 1,29-1,14 (m, 4H), 0,83 (t, 3H).

PX-MC m/z 387 багаторежимний +

Приклад 55

3-(Диметиламіно)-2,2-диметилпропіл 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат, сіль бензолсульфонової кислоти



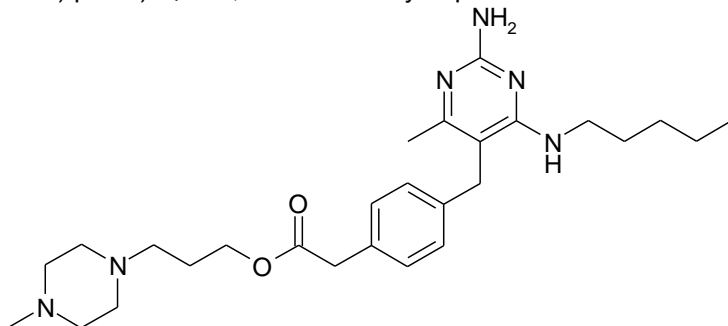
Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб із прикладу 35 та 3-(диметиламіно)-2,2-диметилпропан-1-ол, що дало білу тверду речовину, 65 мг.

$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО-  $d_6$ :  $\delta$  7,62-7,55 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,22-7,13 (m, 2H), 7,12-6,91 (m, 3H), 3,84-3,73 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 2,22-1,93 (m, 11H), 1,54-1,40 (m, 3H), 1,29-1,08 (m, 6H), 0,88-0,74 (m, 8 год.).

РХ-МС  $m/z$  456 багаторежимний +

5 Приклад 56

3-(4-Метилпіперазин-1-іл)пропіл 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат, сіль бензолсульфонової кислоти



Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб із прикладу 35 та 3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропан-1-ол, що дало білу тверду речовину, 63 мг.

10

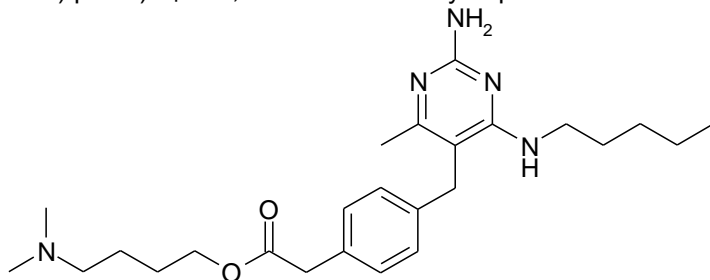
$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО-  $d_6$ :  $\delta$  7,64-7,53 (m, 2H), 7,38-7,25 (m, 3H), 7,17 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,95-6,81 (m, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,48-3,36 (m, 2H), 3,36-3,27 (m, 4H), 2,65-2,54 (m, 2H), 2,40-2,28 (m, 6H), 2,13 (s, 3H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,51-1,41 (m, 2H), 1,28-1,17 (m, 3H), 1,16-1,05 (m, 2H), 0,81 (t, 3H).

15

РХ-МС  $m/z$  483 багаторежимний +

Приклад 57

4-(Диметиламіно)бутил 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат, біс-сіль бензолсульфонової кислоти



20

Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб із прикладу 35 та 4-диметиламіно-1-бутанол, що дало піну, 131 мг.

$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО-  $d_6$ :  $\delta$  7,94-7,30 (m, 10H); 7,18 (d, 2H); 7,09 (d, 2H); 4,03 (s, 2H); 3,82 (s, 2H); 3,63 (s, 2H); 3,37-3,32 (m, 2H); 3,04-3,01 (m, 2H); 2,75 (s, 6H); 2,18 (s, 3H); 1,61-1,44 (m, 6H); 1,23-1,10 (m, 4H); 0,80 (t, 3H).

25

РХ-МС  $m/z$  442 багаторежимний+

4-(Диметиламіно)бутил 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат, сіль моносахарину

До перемішуваної суспензії 4-(диметиламіно)бутан-1-олу (1,54 г), продукту із прикладу 34 етапу (viii) (1,5 г) та основи Ханіга (2,295 мл) у ДМФ (30 мл) додавали НАТУ (1,666 г). Після 4 год. додавали подальшу порцію НАТУ (250 мг), та перемішування продовжували протягом 2 год. Розчин розбавляли EtOAc та промивали розсолом, сушили та концентрували, що дало коричневу олію, 2 г. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці, елюючи DCM; MeCN; Et<sub>3</sub>N (90:10:10 – 70:20:20), потім – РФВЕРХ. Залишок розчиняли в EtOAc, промивали насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, сушили та концентрували, що дало чисту олію 0,45 г. Олію розчиняли в MeCN та додавали сахарин (0,18 г). Випаровування розчинника дало піну, котру розтирали до порошку під етером протягом 60 год., що дало білу тверду речовину, котру збирали, промивали етером та сушили у вакуумі при 40 °C, вихід 0,5 г.

35

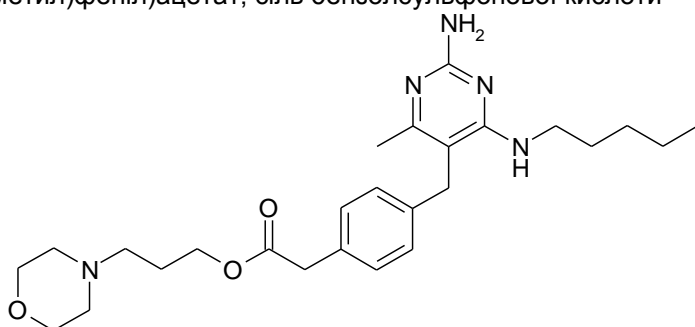
$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО-  $d_6$ :  $\delta$  7,66-7,56 (m, 4H), 7,2-7,18 (d, 2H), 7,17-7,06 (m 3H), 6,56 (s, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,33-3,28 (m, 2H), 2,69-2,64 (m, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,60-1,40 (m, 6H), 1,30-1,20 (m, 4H), 0,81 (t, 3H).

40

РХ-МС  $m/z$  442 багаторежимний+

Приклад 58

3-Морфолінопропіл 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат, сіль бензолсульфонової кислоти



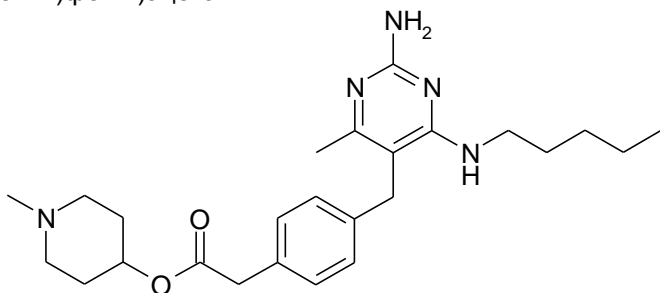
Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб із прикладу 35 та 3-морфолінопропан-1-ол, що дало білу тверду речовину, 115 мг.

$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО- $d_6$ :  $\delta$  7,84 (s, 1H), 7,61-7,59 (m, 2H), 7,34-7,2 (m, 4H), 7,18 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 4,04 (t, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,55 (brs, 4H), 3,38-3,33 (m, 2H), 2,33 (brs, 6H), 2,17 (s, 3H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,51-1,44 (m, 2H), 1,27-1,08 (m, 4H), 0,81 (t, 3H).

PX-MS  $m/z$  470 багаторежимний+

Приклад 59

1-Метилпіперидин-4-іл 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат



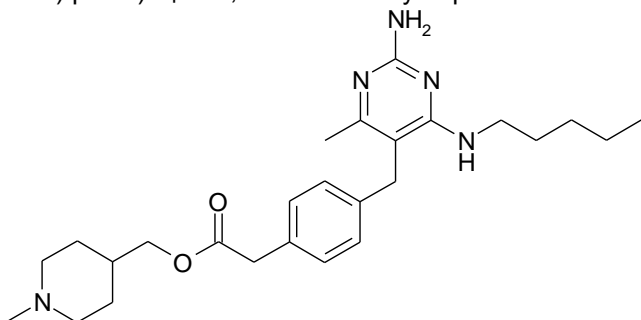
Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб із прикладу 35 та 1-метилпіперидин-4-ол, що дало білу тверду речовину, 25 мг.

$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО- $d_6$ :  $\delta$  7,14 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,15 (t, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,68-4,61 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,27-3,21 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,12-2,07 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,80-1,70 (brm, 2H), 1,59-1,39 (m, 4H), 1,27-1,13 (m, 4H), 0,82 (t, 3H).

PX-MS  $m/z$  440 багаторежимний+

Приклад 60

(1-Метилпіперидин-4-іл)метил 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат, сіль бензолсульфонової кислоти



Розчин Т<sub>3</sub>Р (1,57М у ТГФ, 0,56 мл) додавали до суміші продукту із прикладу 34 етапу (viii) (0,15 г), (1-метилпіперидин-4-іл)метанолу (114 мг) та TEA (0,3 мл) у ДМФ (5 мл) та перемішували при к.т. протягом 24 год. Суміш розподіляли між DCM/водою, органічні складові відокремлювали, промивали водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, розсолем, сушили й випаровували під зниженим тиском. Залишок очищали РФВЕРХ, що дало смолу, 100 мг. Смолу розчиняли в MeCN (5 мл), потім додавали бензолсульфову кислоту (35 мг), та розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок розтирали до порошку з етером та фільтрували, 103 мг.

$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО-  $d_6$ :  $\delta$  7,61-7,59 (m, 2H); 7,34-7,28 (m, 3H); 7,16 (d, 2H); 7,08-7,06 (m, 3H); 6,54 (s, 2H); 3,90 (d, 2H); 3,77 (s, 2H); 3,62 (s, 2H); 3,33-3,27 (m, 2H); 3,07-3,04 (m, 2H); 2,45 (s, 3H); 2,45-2,34 (m, 2H); 2,09 (s, 3H); 1,71-1,65 (m, 3H); 1,50-1,42 (m, 2H); 1,33-1,09 (m, 6H); 0,82 (t, 3H).

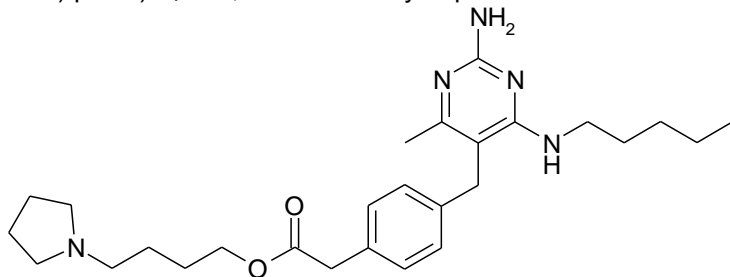
РХ-МС  $m/z$  454 багаторежимний+

5 Приклад 61

4-(Піролідин-1-іл)бутил

2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-

іл)метил)феніл)ацетат, сіль бензолсульфонової кислоти



Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб із прикладу 35 та 4-(піролідин-1-іл)бутан-1-ол, що дало білу тверду речовину, 26 мг.

$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО-  $d_6$ :  $\delta$  7,59 (dd, 2H), 7,34-7,28 (m, 3H), 7,16 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,95-2,76 (m, 5H), 2,07 (d, 4H), 2,03-1,91 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,64-1,51 (m, 5H), 1,49-1,39 (m, 2H), 1,29-1,19 (m, 4H), 1,18-1,09 (m, 2H), 0,82 (t, 3H).

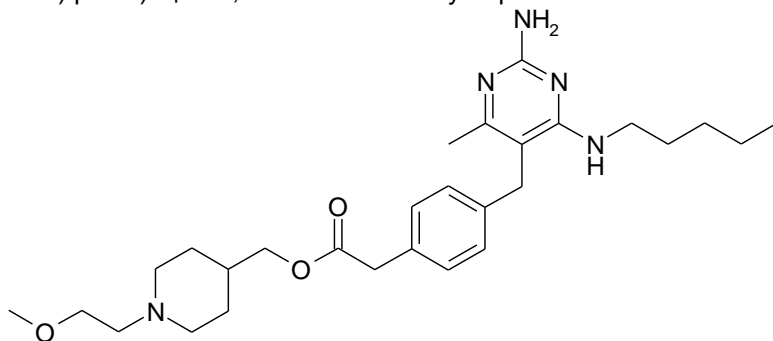
РХ-МС  $m/z$  468 багаторежимний+

15 Приклад 62

(1-(2-Метоксіетил)піперидин-4-іл)метил

2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-

іл)метил)феніл)ацетат, біс-сіль бензолсульфонової кислоти



Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб із прикладу 35 та (1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іл) метанол, що дало піну, 168 мг.

$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО-  $d_6$ :  $\delta$  11,94 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,60 (d, 4H), 7,43 (brs, 2H), 7,34-7,27 (m, 6H), 7,19 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 3,90 (d, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,66-3,61 (m, 4H), 3,49 (d, 2H), 3,39-3,33 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,27-3,18 (m, 2H), 2,98-2,89 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,89-1,78 (m, 3H), 1,52-1,42 (m, 4H), 1,25-1,07 (m, 4H), 0,81 (t, 3H).

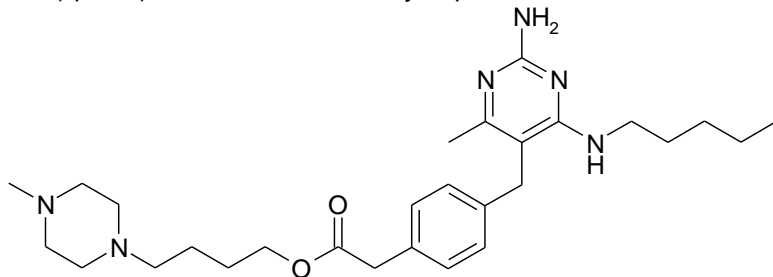
РХ-МС  $m/z$  498 багаторежимний+

Приклад 63

4-(4-Метилпіперазин-1-іл)бутил

2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-

іл)метил)феніл)ацетат, сіль бензолсульфонової кислоти



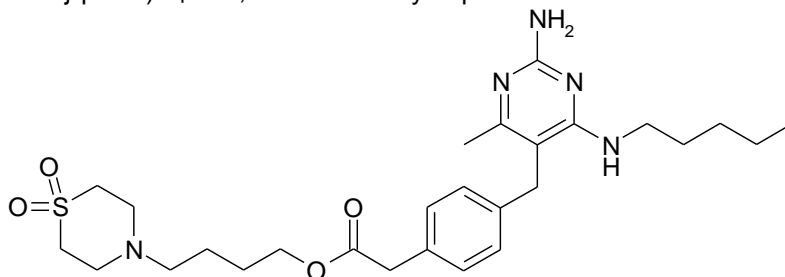
Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб із прикладу 35 та 4-(4-метилпіперазин-1-іл)бутан-1-ол, що дало білу тверду речовину, 151 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 7,62-7,57 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 3H), 7,16 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 4,01 (t, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,34-2,28 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,07 (s, 2H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,61-1,50 (m, 2H), 1,50-1,37 (m, 4H), 1,27-1,18 (m, 4H), 1,17-1,09 (m, 2H), 0,81 (t, 3H).

PX-МС m/z 497 багаторежимний+

5 Приклад 64

4-(1,1-Діоксидотіоморфолін-4-іл)бутил(4-{[2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл]метил}феніл)ацетат, сіль бензолсульфонової кислоти



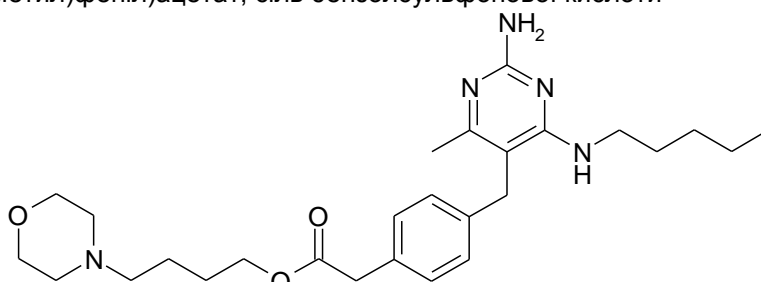
Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб із прикладу 35 та 4-(4-гідроксибутил)тіоморфолін-1,1-діоксид, що дало білу тверду речовину, 98 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 7,95-7,88 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 3H), 7,20-7,16 (m, 2H), 7,12-7,07 (m, 2H), 4,06-3,99 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,40-3,34 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 4H), 2,85-2,79 (m, 4H), 2,46-2,39 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,59-1,50 (m, 1H), 1,50-1,36 (m, 4H), 1,26-1,17 (m, 2H), 1,15-1,06 (m, 2H), 0,81 (t, 3H).

15 PX-МС m/z 532 багаторежимний+

Приклад 65

4-Морфолінобутил 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат, сіль бензолсульфонової кислоти



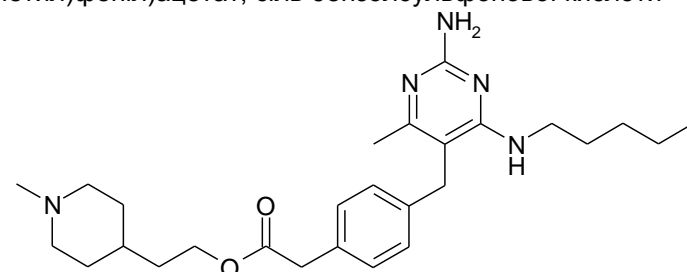
20 Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб із прикладу 35 та 4-морфолінобутан-1-ол, що дало білу тверду речовину, 30 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 7,60-7,55 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 3H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,09-7,04 (m, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,62-3,51 (m, 5H), 3,31 (2H, m) 2,35-2,20 (m, 6H), 2,11 (s, 3H), 1,59-1,51 (m, 2H), 1,50-1,36 (m, 4H), 1,27-1,17 (m, 3H), 1,17-1,07 (m, 2H), 0,81 (t, 3H).

25 PX-МС m/z 484 багаторежимний+

Приклад 66

2-(1-Метилпіперидин-4-іл)етил 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат, сіль бензолсульфонової кислоти



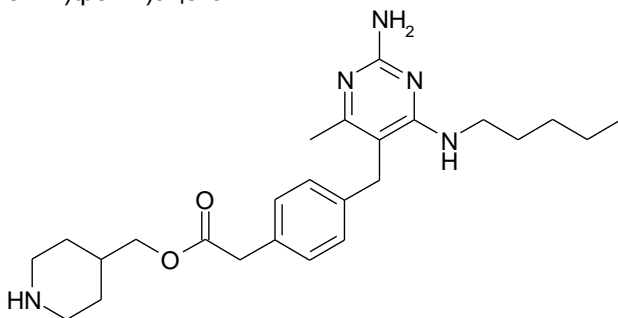
30 Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб із прикладу 35 та 2-(1-метилпіперидин-4-іл) етанол, що дало смолу, 90 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 7,61-7,58 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 3H), 7,15 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,32-3,27 (m, 2H), 3,13-3,05 (m, 2H), 2,54-2,50 (m, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,73-1,67 (m, 2H), 1,53-1,37 (m, 6H), 1,29-1,05 (m, 7H), 0,82 (t, 3H).

35 PX-МС m/z 468 багаторежимний+

Приклад 67  
Піперидин-4-ілметил  
іл)метил)феніл)ацетат

2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-



5 (i) трет-Бутил 4-((2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетокси)метил)піперидин-1-карбоксилат

Підзаголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб із прикладу 60 та трет-бутил 4-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилат, що дало сиру тверду речовину, 237 мг.

PX-MS m/z 540 XIAT +ve

10 (ii) Піперидин-4-ілметил 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат

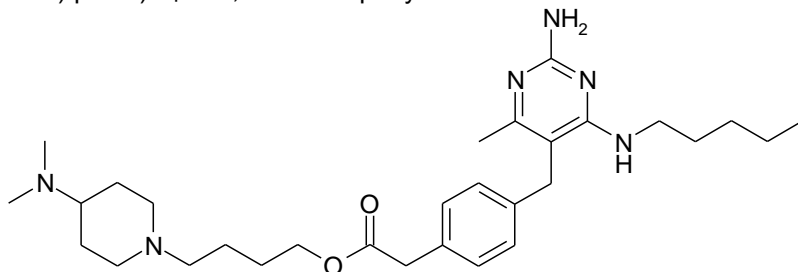
До продукту із етапу (i) (237 мг) у DCM (7 мл), TFA (2 мл) додавали та перемішували при к.т. протягом 7 год. Розчинник видаляли, та сирий продукт розподіляли між DCM / NaHCO<sub>3</sub> (водн.), сушили й випаровували під зниженим тиском. Залишок очищали РФВЕРХ, що дало білу тверду речовину, 54 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 7,13 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,14 (t, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,83 (d, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,27-3,22 (m, 2H), 2,90-2,84 (m, 2H), 2,41-2,33 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,66-1,55 (m, 1H), 1,51-1,40 (m, 4H), 1,27-0,95 (m, 6H), 0,82 (t, 3H).

PX-MS m/z 440 багаторежимний+

20 Приклад 68

4-(4-(Диметиламіно)піперидин-1-іл)бутил 2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат, сіль сахарину



25 До продукту із прикладу 34 етапу (viii) (250 мг) у ДМФ (7 мл) додавали 4-(4-(диметиламіно)піперидин-1-іл)бутан-1-ол (292 мг), а потім – основу Ханіга та НАТУ (278 мг), та перемішували при к.т. протягом 3 год. Продукт потім очищали РФВЕРХ, що дало смолу (193 мг), це розчиняли в MeCN (6 мл), потім додавали сахарин (67 мг), та розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок розтирали до порошку з етером, фільтрували та сушили під високим вакуумом, що дало заголовну сполуку як білу тверду речовину, 156 мг.

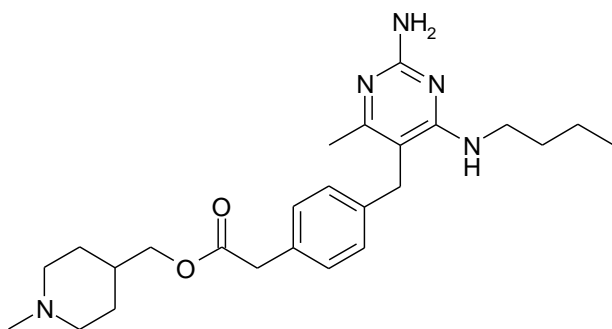
30 <sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 7,66-7,55 (m, 4H), 7,16 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,32-3,27 (m, 2H), 2,95 (d, 2H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,33 (brs, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,97 (brs, 2H), 1,84 (d, 2H), 1,57-1,39 (m, 8H), 1,26-1,09 (m, 4H), 0,81 (t, 3H).

PX-MS m/z 525 багаторежимний+

Приклад 69

35 (1-Метилпіперидин-4-іл)метил 2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат, сіль сахарину





До продукту із прикладу 41 етап (vi) (140 мг) у ДМФ (5 мл) додавали (1-метилпіперидин-4-іл)метанол (0,11 г), DMAP (5 мг) та TEA (0,2 мл), а потім – HATU (195 мг). Суміш перемішували протягом 18 год., потім очищали РФВЕРХ, що дало смолу (75 мг). Смолу розчиняли в MeCN (5

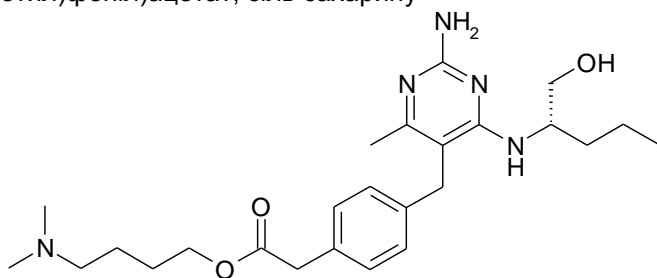
мл), додавали сахарин (31 мг), та розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок розтирали до порошку з етером, та тверде відфільтровували й сушили, що дало заголовну сполуку, 80 мг.

$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО-  $d_6$ :  $\delta$  7,66-7,55 (m, 4H), 7,16 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,57 (s, 2H), 3,90 (d, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,34-3,29 (m, 2H), 3,09-3,06 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,46-2,36 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,70-1,67 (m, 2H), 1,48-1,41 (m, 2H), 1,33-1,13 (m, 4H), 0,83 (t, 3H).

PX-MS m/z 440 багаторежимний+

Приклад 70

(S)-4-((Диметиламіно)бутил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксипентан-2-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат, сіль сахарину



(i) 2-(4-((2-Аміно-4-хлоро-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл)ацетонітрил

Продукт із прикладу 41 етапу (iii) (3,7 г) та  $\text{POCl}_3$  (30 мл) нагрівали при  $100^\circ\text{C}$  протягом 18 год., потім випаровували під зниженим тиском. Залишок розбавляли холодною водою, та нейтралізували водним 5М розчином NaOH, та нагрівали при  $50^\circ\text{C}$  протягом 2 год. Підзаголовну сполуку фільтрували, промивали водою та сушили під вакуумом при  $45^\circ\text{C}$ , 1,81 г.

$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО-  $d_6$ :  $\delta$  7,27 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 6,88 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 2,21 (s, 3H).

PX-MS m/z XIAT +273

(ii) (S)-2-(4-((2-Аміно-4-(1-гідроксипентан-2-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл)оцтова кислота

До продукту із етапу (i) (0,4 г) у бутан-1-олі (3 мл), (S)-(+)-2-аміно-1-пентанол (0,5 г) додавали та реакцію нагрівали в мікрохвильовій печі при  $160^\circ\text{C}$  при 100 Вт протягом 1,5 год. Після охолодження, додавали водн. 5М KOH (1 мл), та суміш нагрівали при  $100^\circ\text{C}$  протягом 48 год. Суміш охолоджували, та розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок очищали РФВЕРХ, що дало сіль TFA, котру очищали SCX, елюючи MeCN, потім – 10 % водним  $\text{NH}_3/\text{MeCN}$ , що дало підзаголовну сполуку, 174 мг.

PX-MS m/z XIAT +372

(iii) (S)-4-((Диметиламіно)бутил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат, 1,75 сіль сахарину

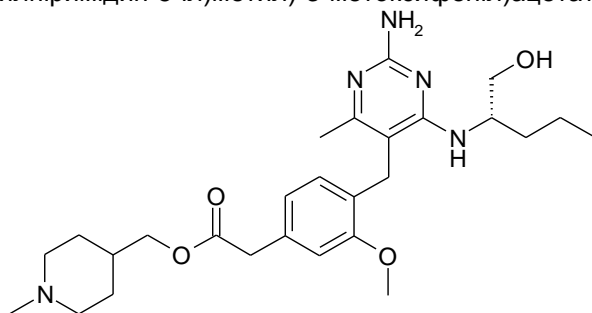
Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб із прикладу 68, та продукт етапу (ii) з 4-(диметиламіно)бутан-1-олом, вихід 145 мг.

$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО-  $d_6$ :  $\delta$  7,68-7,58 (m, 8H), 7,19 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,37-4,30 (m, 1H), 4,04 (t, 2H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,37-3,29 (m, 2H), 3,06-3,02 (m, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 1,66-1,58 (m, 6H), 1,46-1,40 (m, 2H), 1,09-1,04 (m, 2H), 0,77 (t, 3H).

PX-MS m/z 458 багаторежимний+

Приклад 71

(S)-(1-Метилпіперидин-4-іл)метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксипентан-2-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетат, сіль бензолсульфонової кислоти



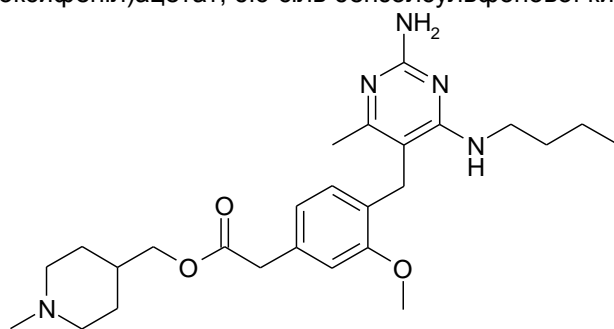
До продукту із прикладу 30 етапу (v) (100 мг) у ДМФ (3 мл) додавали (1-метилпіперидин-4-іл)метанол (90 мг), TEA (0,17 мл) та DMAP (6,3 мг), а потім – ТЗР (1,57М у ТГФ, 0,24 мл), та перемішували при к.т. протягом 15 год. Реакцію розбавляли EtOAc (10 мл), промивали водою, сушили, фільтрували та випаровували під зниженим тиском. Сирий продукт очищали РФВЕРХ, що дало продукт як смолу, це розчиняли в MeCN (0,5 мл), та додавали бензолсульфову кислоту (6,33 мг), та розчинник випаровували. Залишок розтирали до порошку з Et<sub>2</sub>O, що дало заголовну сполуку як білу тверду речовину, 25 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 7,61-7,58 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,70-4,62 (m, 1H), 4,22-4,13 (m, 1H), 3,91 (d, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,41-3,35 (m, 4H), 3,13-3,01 (m, 2H), 2,49-2,44 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,74-1,66 (m, 3H), 1,55-1,43 (m, 1H), 1,37-1,22 (m, 4H), 1,09 (t, 3H), 0,78 (t, 3H).

PX-МС m/z 500 багаторежимний+

Приклад 72

(1-Метилпіперидин-4-іл)метил 2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетат, біс-сіль бензолсульфонової кислоти



(i) 2-(4-((2-Аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)оцтова кислота

До продукту із прикладу 30 етапу (iii) (400 мг) у бутан-1-олі (3 мл) додавали бутиламін (0,39 мл), та реакцію нагрівали в мікрохвильовій печі при 180°C протягом 1 год. Реакцію повторювали тим же способом, та дві партії комбінували. Додавали 5М водн. КОН (1 мл), та суміш нагрівали при 100°C протягом 36 год. Після охолодження, розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок розбавляли водою (5 мл) та pH регулювали, приблизно, до 7, застосовуючи конц. HCl. Отриманий осад збирали фільтруванням, та тверде суспендували в MeCN (10 мл) протягом 10 хвил. Суспензію фільтрували, та зібране тверде сушили під вакуумом, що дало підзаголовну сполуку як білу тверду речовину, 560 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 6,88 (d, 1H), 6,70 (dd, 1,4 Гц, 2H), 6,64 (d, 2H), 6,23-6,18 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,27-3,21 (m, 8H), 1,98 (s, 3H), 1,42 (q, 2H), 1,25-1,16 (m, 3H), 0,84 (t, 3H).

PX-МС m/z 359 багаторежимний+

(ii) (1-Метилпіперидин-4-іл)метил 2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетат, біс-сіль бензолсульфонової кислоти

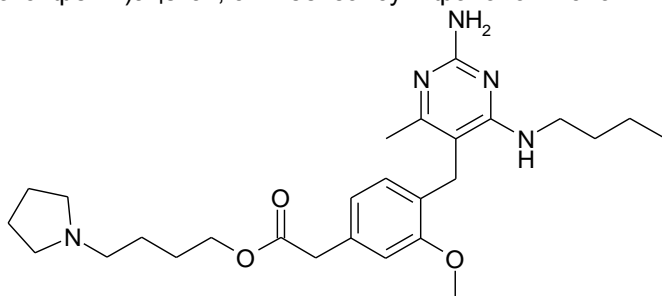
Заголовну сполуку отримували, застосовуючи продукт із етапу (i) та спосіб із прикладу 71, що дало білу тверду речовину, 35 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 11,90 (s, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 4H), 7,35-7,26 (m, 6H), 6,92 (s, 1H), 6,76-6,72 (m, 2H), 3,92 (d, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,46-3,32 (m, 4H), 2,97-2,85 (m, 2H), 2,79-2,73 (m, 2H), 2,52-2,51 (m, 3H), 2,10 (s, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,52-1,30 (m, 4H), 1,28-1,15 (m, 4H), 0,85 (t, 3H).

PX-МС m/z 470 багаторежимний+

Приклад 73

4-(Піролідин-1-іл)бутан-1-ол 2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксибеніл)ацетат, сіль бензолсульфонової кислоти



5

Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб із прикладу 72 та 4-(піролідин-1-іл)бутан-1-ол, що дало смолу, 64 мг.

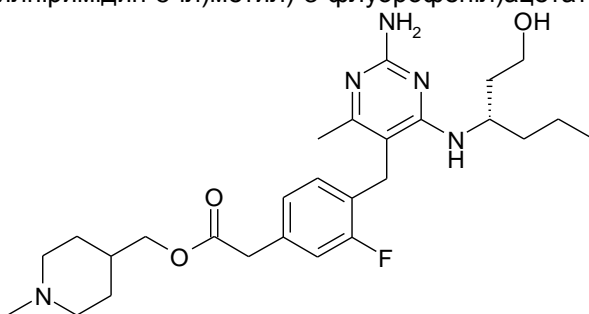
<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 7,60-7,57 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,04 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,92-2,78 (m, 2H), 2,58-2,50 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,85-1,75 (m, 4H), 1,65-1,50 (m, 4H), 1,48-1,38 (m, 4H), 1,31-1,14 (m, 4H), 0,84 (t, 3H).

10

PX-МС m/z 484 багаторежимний+

Приклад 74

(S)-(1-Метилпіперидин-4-іл)метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-флуоробеніл)ацетат, сіль сахарину



15

(i) (S)-2-(4-((2-Аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-флуоробеніл)ацетонітрил

(S)-3-Аміногексан-1-ол (0,966 г) додавали до суспензії продукту із прикладу 33 етапу (iii) (1,2 г) у бутан-1-олі (9 мл). Реакцію проводили в мікрохвильовій печі СЕМ, при 180 °С протягом 2 год. Розчинник випаровували під зниженим тиском, та сирий продукт очищали флеш-хроматографією на діоксиді силіцію, що дало підзаголовну сполуку як оранжеву тверду речовину, 0,98 г.

20

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 7,17 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,01 (d, 1H), 5,91 (s, 2H), 4,44-4,36 (m, 1H), 4,30-4,19 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,41-3,23 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,65-1,32 (m, 2H), 1,30-1,05 (m, 4H), 0,79 (t, 3H).

25

PX/MC m/z 372 XIAT+

(ii) (S)-2-(4-((2-Аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-флуоробеніл)оцтова кислота

5M KOH (3 мл) додавали до перемішаного розчину продукту із етапу (i) (0,98 г) у бутан-1-олі (3 мл). Розчин нагрівали до 100 °С протягом 15 год., і потім дозволяли охолотитися. Розчинник випаровували під зниженим тиском, та залишок розбавляли водою (5 мл). Регулювали pH, приблизно, до 7, застосовуючи конц. HCl, та водну складову екстрагували DCM/MeOH (9:1). Комбіновану органічні складові випаровували до сухого стану. Водну складову також випаровували до сухого стану, та залишок суспендували в MeOH (10 мл). Тверді речовини видаляли фільтруванням, та фільтрат комбінували із залишками від органічних екстрактів та випаровували до сухого стану, що дало підзаголовну сполуку як світло-коричневу тверду речовину, 0,830 г.

30

35

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,13-6,93 (m, 5H), 6,90-6,82 (m, 1H), 4,41-4,24 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,41-3,29 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,67-1,54 (m, 1H), 1,48-1,07 (m, 5H), 0,81 (t, 3H).

40

PX/MC m/z 391 XIAT+

(iii) (S)-(1-Метилпіперидин-4-іл)метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-флуоробеніл)ацетат, сіль сахарину

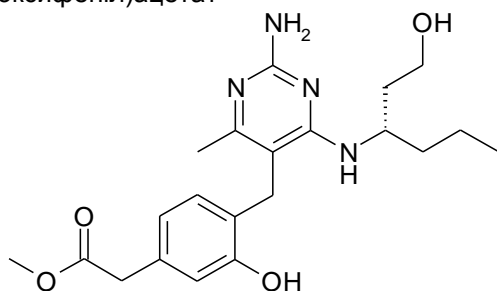
До продукту із етапу (ii) (157 мг) у DCM (1,5 мл)/ДМФ (1,5 мл) додавали TEA (0,067 мл), DMAP (4,9 мг) та (1-метилпіперидин-4-іл)метанол (156 мг), а потім – HATU (183 мг), і потім перемішували при к.т. протягом 1 год. Реакцію розбавляли водою (5 мл) та DCM (5 мл). Органічну фазу відокремлювали та випаровували під зниженим тиском. Сирий продукт очищали РФВЕРХ. Отриманий залишок розбавляли метанолом (0,5 мл), та додавали сахарин (12,82 мг), і розчинник випаровували. Залишок розтирали до порошку з диетилетером (0,5 мл), що дало заголовну сполуку як безбарвну піну, 45 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 7,66-7,54 (m, 4H), 7,11 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 4,42-4,25 (m, 2H), 3,92 (d, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,44-3,33 (m, 2H), 3,18-3,03 (m, 4H), 2,52-2,52 (m, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,77-1,66 (m, 4H), 1,65-1,50 (m, 2H), 1,49-1,38 (m, 1H), 1,36-1,21 (m, 2H), 1,21-1,11 (m, 2H), 0,80 (t, 3H).

PX-MC m/z 502 багаторежимний+

Приклад 75

(S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-гідроксифеніл)ацетат



(i) Метил 2-(бензилокси)-4-йодбензоат

Суміш метил 2-гідрокси-4-йодбензоату (22,8 г), бензилброміду (10,3 мл) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (22,67 г) у ДМФ (200 мл) перемішували при к.т. протягом 72 год. Суміш розподіляли між диетилетером та водою, органічні складові відокремлювали, промивали водою, сушили й випаровували під зниженим тиском, що дало білу тверду речовину, 29,5 г.

<sup>1</sup>H ЯМР CDCl<sub>3</sub>: δ 7,54-7,30 (m, 8H), 5,14 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).

PX-MC m/z 369 XIAT +

(ii) (2-(Бензилокси)-4-йодофеніл)метанол

Розчин DIBAL-H (179 мл, 1M) додавали до розчину продукту із етапу (i) (26,4 г) у ТГФ (400 мл) при к.т. Суміш перемішували протягом 3 год., потім додавали подальші 10 мл DIBAL-H та перемішували протягом подальшої 1 год. Суміш гасили обережно EtOAc, і потім – 2M водн. HCl. Суміш розподіляли між етером/ 2M HCl, органічні складові відокремлювали, промивали водою, сушили й випаровували під зниженим тиском. Залишок розтирали до порошку з ізогексаном та фільтрували, що дало підзаголовну сполуку як тверду речовину, 21 г.

PX-MC m/z 341 XIAT +

(iii) Метил 3-(бензилокси)-4-(гідроксиметил)бензоат

До розчину продукту із етапу (ii) (21 г) у MeOH (150 мл) додавали основу Ханіга (53,9 мл) та дихлоро[1,1'-біс(дифенілфосфін)фероцен]паладій (II) адукт дихлорметану (2,54 г). Отриману суміш перемішували при 90 °C протягом 16 год. під карбон монооксидом (4 бар) у карбоніляторі. Після охолодження, реакційну суміш фільтрували через диск для фільтрування, випаровували та очищали, застосовуючи хроматографію, що дало підзаголовну сполуку як білу тверду речовину, 10 г.

PX-MC m/z 273 XIAT +

(iv) Метил 3-(бензилокси)-4-(хлорометил)бензоат

Продукт етапу (iii) (9,5 г) розчиняли в DCM (200 мл), охолоджували до 0 °C та додавали тіонілхлорид (3,57 мл) і перемішували при к.т. протягом 2 год. Розчинники випаровували, та залишок переміщали в DCM і промивали водним NaHCO<sub>3</sub>. Комбіновані органічні складові сушили, фільтрували та випаровували, що дало підзаголовну сполуку як коричневу олію, 9,60 г.

PX-MC m/z 291 XIAT +

(v) Метил 3-(бензилокси)-4-(2-(етоксикарбоніл)-3-оксобутил)бензоат

Підзаголовну сполуку отримували, застосовуючи продукт із етапу (iv) (9,6 г) та спосіб із прикладу 34 етапу (i), що дало олію, 8,6 г.

PX-MC m/z 385 XIAT +

(vi) Метил 4-((2-аміно-4-гідрокси-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-(бензилокси)бензоат

Підзаголовну сполуку отримували, застосовуючи продукт із етапу (v) (8,6 г) та спосіб із прикладу 34 етап (ii), що дало тверду речовину, 5,87 г.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 7,59-7,37 (m, 7H), 7,37-7,28 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,48-6,33 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 1,90 (s, 3H).

PX-MC m/z 380 XIAT +

(vii) Метил 4-((2-аміно-4-хлоро-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-(бензилокси)бензоат

5 POCl<sub>3</sub> (25 мл) додавали до продукту із етапу (vi) (4,8 г) та перемішували при 80°C протягом 18 год. Після охолодження, реакцію випаровували до сухого стану, та залишок розбавляли водою (100 мл) та нейтралізували твердим NaHCO<sub>3</sub>. Суміш нагрівали при 50°C протягом 30 хвил. та залишали охолотитися. Підзаголовну сполуку збирали фільтруванням як тверду речовину, 3,78 г.

10 <sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 7,63-7,29 (m, 8H), 6,93-6,77 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

PX-MC m/z 398 XIAT +

(viii) (4-((2-Аміно-4-хлоро-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-(бензилокси)феніл)метанол

15 Розчин DIBAL-H (28,5 мл, 1M у ТГФ) поміркованими порціями додавали протягом 30 хвил. до перемішаного розчину продукту із етапу (vii) (3,78 г) у ТГФ (40 мл) при -20°C. Суміші дозволяли нагріватися до 0°C протягом 2 год., і потім додавали EtOAc (30 мл) та ізопропанол (10 мл). Реакцію заливали в насич. розчин натрій сульфату та перемішували протягом 1 год. Органічні складові відокремлювали, сушили, фільтрували, та розчинник випаровували під зниженим тиском. Сирий продукт очищали, застосовуючи хроматографію, що дало підзаголовну сполуку як білу тверду речовину, 2,60 г.

PX-MC m/z 370 XIAT +

(ix) 5-(2-(Бензилокси)-4-(хлорометил)бензил)-4-хлоро-6-метилпіримідин-2-амін

25 Тіонілхлорид (0,513 мл) додавали до перемішаного розчину продукту із етапу (viii) (2,6 г) у DCM (120 мл) при 0°C. Суміші дозволяли нагріватися до к.т. та перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш заливали в насич. розчин натрій гідрогенкарбонату (100 мл) та екстрагували EtOAc, комбіновані органічні складові сушили фільтрували, та розчинник випаровували під зниженим тиском, що дало підзаголовну сполуку як жовту тверду речовину, 2,78 г.

PX-MC m/z 389 XIAT +

(x) 2-(4-((2-Аміно-4-хлоро-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-(бензилокси)феніл)ацетонітрил

30 Підзаголовну сполуку отримували, застосовуючи продукт із етапу (ix) (2,78 г) та спосіб із прикладу 20 етапу (vi), що дало тверду речовину, 2,1 г.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 7,53-7,29 (m, 5H), 7,10 (d, 1H), 6,89-6,80 (m, 3H), 6,68 (d, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,14 (s, 3H)

PX-MC m/z 379 XIAT +

35 (xi) (S)-2-(4-((2-Аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-(бензилокси)феніл)оцтова кислота

Підзаголовну сполуку отримували, застосовуючи продукт етапу (x) (250 мг) та спосіб із прикладу 72 етапу (i) з (S)-3-аміногексан-1-олом, що дало тверду речовину, 250 мг.

PX-MC m/z 479 XIAT +

40 (xii) (S)-2-(4-((2-Аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-гідроксифеніл)оцтова кислота

50 Продукт із етапу (xi) (250 мг) розчиняли в EtOH (25 мл) та додавали Pd/C (200 мг) у EtOH (5 мл), потім суміш перемішували під воднем (4 бар) при к.т. протягом 16 год. Каталізатор відфільтровували, та розчинник випаровували. Сирий продукт очищали РФВЕРХ, що дало підзаголовну сполуку як білу тверду речовину, 70 мг.

PX-MC m/z 460 XIAT +

(xiii) (S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-гідроксифеніл)ацетат

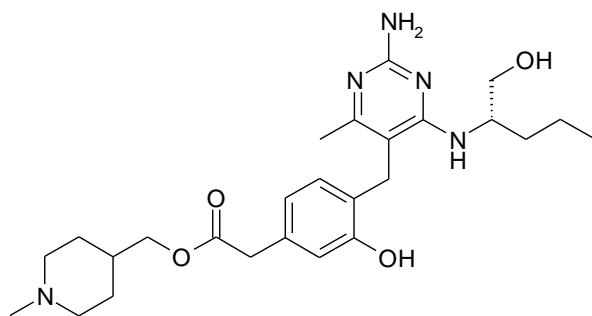
50 Продукт із етапу (xii) (70 мг) розчиняли в MeOH (5 мл) та TMSCl (2 мл) додавали та перемішували протягом 1 год. Розчинники випаровували. Залишок очищали на РФВЕРХ, що дало заголовну сполуку як білу тверду речовину, 50 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 6,76-6,67 (m, 2H), 6,57-6,48 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,22-4,08 (m, 1H), 3,59-3,46 (m, 6H), 2,11 (s, 3H), 1,65-1,51 (m, 1H), 1,51-1,18 (m, 4H), 1,16-1,01 (m, 2H), 0,76 (t, 3H).

PX-MC m/z 403 багаторежимний+

55 Приклад 76

(S)-(1-Метилпіперидин-4-іл)метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксипентан-2-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-гідроксифеніл)ацетат



(i) (S)-2-(4-((2-Аміно-4-(1-гідроксипентан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-(бензилокси)феніл)оцтова кислота

Підзаголовну сполуку отримували, застосовуючи продукт із прикладу 75 етапу (x) (200 мг) та (S)-(+)-2-аміно-1-пентанол (188 мг), способом із прикладу 72 етапу (i), що дало жовту тверду речовину, 100 мг.

PX-MC m/z 479 XIAT +

(ii) (S)-(1-Метилпіперидин-4-іл)метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксипентан-2-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-(бензилокси)феніл)ацетат

Підзаголовну сполуку отримували, застосовуючи продукт із етапу (i) (260 мг) та спосіб із прикладу 71, що дало білу тверду речовину, 100 мг.

PX-MC m/z 576 XIAT +

(iii) (S)-(1-Метилпіперидин-4-іл)метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксипентан-2-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-гідроксифеніл)ацетат

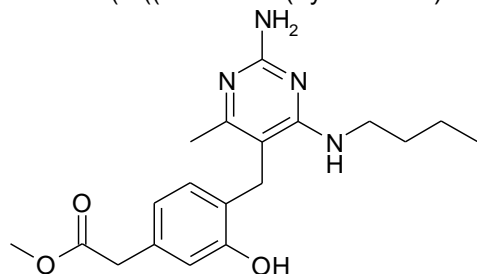
Продукт із етапу (ii) (100 мг) розчиняли в EtOAc (10 мл) та додавали Pd/C (73,9 мг) у EtOAc (1 мл), та реакцію перемішували під воднем (4 бар) при к.т. протягом 16 год. Каталізатор відфільтровували, та розчинники випаровували. Сирий продукт очищали РФВЕРХ, що дало заголовну сполуку як білу тверду речовину, 22 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 6,74-6,70 (m, 2H), 6,56 (d, 1H), 5,62-5,54 (m, 3H), 4,14-3,99 (m, 1H), 3,86 (d, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,24-3,19 (m, 1H), 2,75-2,62 (m, 2H), 2,15-2,04 (m, 6H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,59-1,43 (m, 4H), 1,34-0,98 (m, 6H), 0,77 (t, 3H).

PX-MC m/z 486 багаторежимний+

Приклад 77

Метил 2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-гідроксифеніл)ацетат



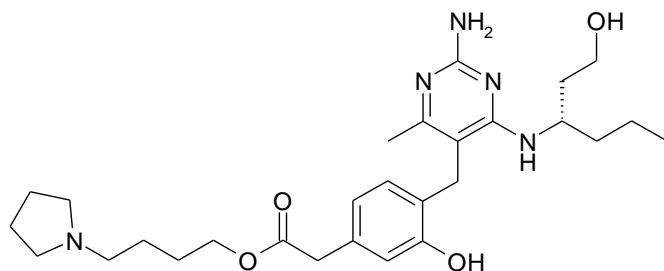
До продукту із прикладу 72 етап (i) (550 мг) у DCM (20 мл) додавали краплями BBr<sub>3</sub> (0,29 мл), та реакційну суміш перемішували протягом 5 год. Додавали MeOH (4 мл), а потім – 4М HCl у діоксані (0,5 мл) та перемішували протягом 16 год., і розчинники випаровували. Залишок очищали РФВЕРХ, що дало заголовну сполуку як білу тверду речовину, 8 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 6,73 (d, 1H), 6,69-6,65 (m, 1H), 6,58-6,53 (m, 1H), 6,12-5,98 (m, 1H), 5,59 (d, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,24-3,17 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,47-1,35 (m, 2H), 1,26-1,15 (m, 3H), 0,84 (t, 3H).

PX-MC m/z 359 багаторежимний+

Приклад 78

(S)-4-(Піролідин-1-іл)бутил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-гідроксифеніл)ацетат



(i) (S)-2-(4-((2-Аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-(бензилокси)феніл)оцтова кислота

Підзаголовну сполуку отримували, застосовуючи продукт із прикладу 75 етапу (x) та (S)-3-аміногексан-1-ол, способом із прикладу 72 етапу (i), як білу тверду речовину, 300 мг.

PX-MC m/z 479 XIAT +

(ii) (S)-4-(Піролідин-1-іл)бутил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-(бензилокси)феніл)ацетат, сіль бістрифлуорацетату

Підзаголовну сполуку отримували, застосовуючи продукт етапу (i) (154 мг) та 4-(піролідин-1-іл)бутан-1-ол (18 мг), способом із прикладу 74 етапу (iii). Продукт очищали РФВЕРХ, що дало продукт як сіль TFA, 170 мг.

PX-MC m/z 603 XIAT +

(iii) (S)-4-(Піролідин-1-іл)бутил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-гідроксифеніл)ацетат

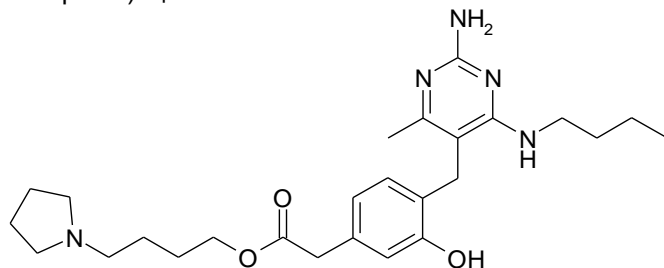
Заголовну сполуку отримували, застосовуючи продукт із етапу (ii) (170 мг) та спосіб із прикладу 76 етапу (iii), як білу тверду речовину, 50 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 6,76-6,68 (m, 2H), 6,59-6,54 (m, 1H), 5,69-5,58 (m, 3H), 4,19-4,10 (m, 1H), 4,04-3,95 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,42-3,34 (m, 1H), 2,39-2,27 (m, 6H), 2,08 (s, 3H), 1,69-1,49 (m, 7H), 1,47-1,21 (m, 6H), 1,12-1,01 (m, 2H), 0,81-0,70 (m, 3H).

PX-MC m/z 514 багаторежимний+

Приклад 79

4-(Піролідин-1-іл)бутил 2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-гідроксифеніл)ацетат



(i) 2-(4-((2-Аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-гідроксифеніл)оцтова кислота

До продукту із прикладу 77 (100 мг) у ТГФ (5 мл) додавали LiOH (35,1 мг) у воді (5 мл) та перемішували протягом 16 год. при к.т. Розчинник випаровували, залишок знов розчиняли у воді та додавали АсОН. Осад фільтрували й сушили, що дало підзаголовну сполуку як білу тверду речовину, 50 мг.

PX-MC m/z 345 XIAT +

(ii) 4-(Піролідин-1-іл)бутил 2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-гідроксифеніл)ацетат

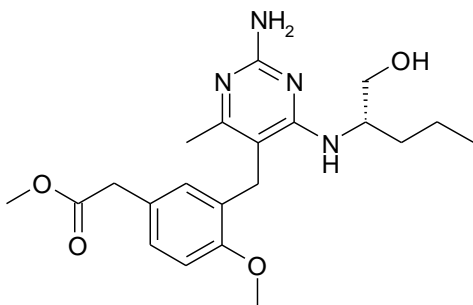
Заголовну сполуку отримували, застосовуючи продукт етапу (i) (50 мг), 4-(піролідин-1-іл)бутан-1-ол (64,2 мг) та спосіб із прикладу 74 етапу (iii), що дало жовто-коричневу тверду речовину, 9 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 6,75-6,64 (m, 2H), 6,57-6,51 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,01 (t, 2H), 3,58-3,51 (m, 2H), 3,52-3,45 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 2H), 2,38-2,24 (m, 6H), 2,05 (s, 3H), 1,68-1,50 (m, 5H), 1,51-1,33 (m, 4H), 1,29-1,11 (m, 3H), 0,84 (t, 3H).

PX-MC m/z 470 багаторежимний+

Приклад 80

(S)-Метил 2-(3-((2-аміно-4-(1-гідроксипентан-2-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-4-метоксифеніл)ацетат, сіль бензолсульфонової кислоти



(i) 2-(3-(Бромометил)-4-метоксифеніл)оцтова кислота

NBS (2,72 г) та AIBN (0,136 г) додавали в одній порції до розчину 2-(4-метокси-3-метилфеніл)оцтової кислоти (2,99 г) у EtOAc (50 мл) та перемішували при 80°C протягом 2 год. Додавали ще одну порцію AIBN (0,136 г), та суспензію перемішували протягом подальших 2 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали насич. розчином натрій тіосульфату, 2М HCl, водою, та насич. розсоллом. Органічну фазу сушили, фільтрували та випаровували, що дало підзаголовну сполуку, 4,10 г.

PX-MC m/z 260 XIAT +

(ii) Метил 2-(3-(бромометил)-4-метоксифеніл)ацетат

Тіонілхлорид (1,359 мл) додавали краплями до розчину продукту із етапу (i) (4,02 г) у MeOH (50 мл), отриману суспензію перемішували при 0°C протягом 10 хвил., потім нагрівали до к.т. протягом 18 год. Розчинник випаровували, та залишок розбавляли EtOAc, промивали насич. NaHCO<sub>3</sub> та насич. розсоллом. Органічну фазу сушили, фільтрували та випаровували. Сирий продукт очищали хроматографією, що дало підзаголовну сполуку як жовту олію, 1,47 г.

PX-MC m/z 274 XIAT +

(iii) Етил 2-(2-метокси-5-(2-метокси-2-оксоетил)бензил)-3-оксобутаноат

Заголовну сполуку отримували, застосовуючи продукт етапу (ii) (1,2 г) та спосіб із прикладу 34 етапу (i), що дало тверду речовину, 0,52 г.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 7,09 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,08-3,99 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,03 (dd 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,10 (t, 3H).

PX-MC m/z 323 XIAT +

(iv) Метил 2-(3-((2-аміно-4-гідрокси-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-4-метоксифеніл)ацетат

Гуанідин карбонат (0,443 г) додавали до розчину продукту із етапу (iii) (0,52 г) у MeOH (10 мл) та перемішували при 50°C протягом 15 год. Розчинник випаровували, та залишок перемішували в EtOAc (10 мл) та воді (10 мл), отримане тверде відфільтровували. Подальший продукт збирали випаровуванням фільтрату, тверді речовини комбінували, що дало підзаголовну сполуку як жовту тверду речовину, 0,607 г.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 7,01 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,33 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 1,92 (s, 3H).

PX-MC m/z 318 XIAT +

(v) Метил 2-(3-((2-аміно-4-(метилсульфонілокси)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-4-метоксифеніл)ацетат

Підзаголовну сполуку отримували, застосовуючи продукт із етапу (iv) (0,55 г) та спосіб із прикладу 34 етапу (iii), що дало тверду речовину, 0,6 г.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 7,08-7,06 (m, 3H), 6,90 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,46 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 2,47 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

PX-MC m/z 500 XIAT +

(vi) (S)-2-(3-((2-Аміно-4-(1-гідроксипентан-2-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-4-метоксифеніл)оцтова кислота

(S)-(+)-2-Аміно-1-пентанол (100 мг) додавали до суспензії продукту із етапу (v) (243 мг) у бутан-1-олі (2 мл). Реакцію нагрівали в мікрохвильовій печі при 160°C протягом 2 год. Додавали 5М KOH (0,5 мл), та суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 100°C протягом 1 год. Розчинник випаровували під зниженим тиском, та залишок очищали РФВЕРХ, що дало підзаголовну сполуку як білу тверду речовину, 60 мг.

PX-MC m/z 389 XIAT +

(vii) (S)-Метил 2-(3-((2-аміно-4-(1-гідроксипентан-2-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-4-метоксифеніл)ацетат, сіль бензолсульфонової кислоти

Заголовну сполуку отримували, застосовуючи продукт із етапу (vi) (50 мг) та спосіб із прикладу 34 етапу (ix), як білу тверду речовину, 36 мг.

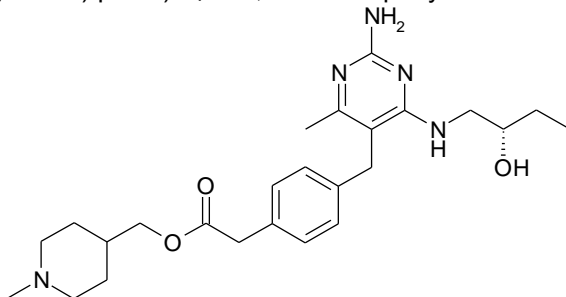


$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО-  $d_6$ :  $\delta$  7,62-7,56 (m, 2H), 7,36-7,22 (m, 6H), 7,11 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,74 (t, 1H), 4,33-4,21 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,44-3,33 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,59-1,44 (m, 1H), 1,42-1,29 (m, 1H), 1,17-1,04 (m, 2H), 0,79 (t, 3H).

PX-MC m/z 403 багаторежимний+

5 Приклад 81

(S)-(1-Метилпіперидин-4-іл)метил 2-(4-((2-аміно-4-(2-гідроксибутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат, сіль сахарину



(i) Метил 2-(4-(ціанометил)бензил)-3-оксобутаноат

10 Перемішувану суміш метил 3-гідрокси-2-метиленбутаноату (19,5 г), 2-(4-бромфеніл)ацетонітрилу (40 г),  $\text{PdOAc}_2$  (2 г), тетрабутиламоній броміду (40 г) та  $\text{NaHCO}_3$  (31,5 г) у ТГФ (300 мл) нагрівали під  $\text{N}_2$  із дефлегматором протягом 24 год. Суміш охолоджували, розбавляли етером (500 мл) та фільтрували через целіт. Фільтрат промивали водою, сушили й випаровували під зниженим тиском, що дало олію, сирий продукт застосовували в наступному етапі.

PX-MC m/z 244 XIAT -

(ii) 2-(4-((2-Аміно-4-гідрокси-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл)ацетонітрил

20 Суміш сирого продукту із етапу (i) та гуанідину (16 г) у EtOH (350 мл) нагрівали під дефлегматором протягом 5 год. Суміш охолоджували, нейтралізували оцтовою кислотою, та тверде відфільтровували й сушили, 22,1 г.

$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО-  $d_6$   $\delta$  10,91 (brs, 1H), 7,20-7,17 (m, 4H), 6,38 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,00 (s, 3H).

PX-MC m/z 255 XIAT +

(iii) 2-(4-((2-Аміно-4-хлоро-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл)ацетонітрил

25 Підзаголовну сполуку отримували, застосовуючи продукт із етапу (ii) (4 г) та спосіб із прикладу 75 етап (vii), що дало тверду речовину, 3,2 г.

PX-MC m/z 274 XIAT +

(E)-N'-(4-хлор-5-(4-(ціанометил)бензил)-6-метилпіримідин-2-іл)-N, N-диметилформамід

30 (iv) N, N-Диметилформамід диметилацеталь (0,147 мл) додавали до перемішуваної суспензії продукту із етапу (iii) (200 мг, ) у толуолі (3 мл). Суміш нагрівали при 110 °C протягом 3 год., і потім розчинник випаровували під зниженим тиском, що дало підзаголовну сполуку як коричневу олію, 240 мг.

$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО-  $d_6$ :  $\delta$  8,58 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,32 (s, 4H), 3,14 (s, 6H), 3,02 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

PX-MC m/z 328 XIAT +

(v) (S)-5-Етилоксазолідин-2-он

40 4-Нітробензойну кислоту (0,348 г) додавали до перемішovanого розчину (R, R)-(-)-N, N'-біс(3,5-ди-*t*-бутилсаліцилід-ен)-1,2-циклогександіамінокобальт(II) (0,628 г) у МТВЕ (10 мл). Додавали уретан (3,09 г, ) та 2-етилоксиран (6,02 мл), та суміш перемішували протягом 18 год. при к.т. Потім розчин додавали поміркованими порціями до суспензії натрій гідриду (2,77 г) у ТГФ (50 мл) та перемішували протягом 3 год., і потім додавали насич.  $\text{NH}_3\text{Cl}$ . Органічну фазу промивали розсоллом, сушили, фільтрували та випаровували під зниженим тиском. Сирий продукт очищали, застосовуючи хроматографію, що дало підзаголовну сполуку як білу тверду речовину, 1 г.

45  $^1\text{H}$  ЯМР ДМСО-  $d_6$ :  $\delta$  5,34 (s, 1H), 4,66-4,53 (m, 1H), 3,67 (dd, 1H), 3,25 (dd, 1H), 1,88-1,65 (m, 2H), 1,02 (t, 3H).

(vi) (S, E)-N'-(5-(4-(Ціанометил)бензил)-4-(5-етил-2-оксооксазолідин-3-іл)-6-метилпіримідин-2-іл)-N, N-диметилформідамід

50 Паладій(II) ацетат (8,22 мг) та 9,9-диметил-4,5-біс(дифенілфосфін)ксантен (42,4 мг) додавали до діоксану (3 мл), та розчин перемішували при к.т. протягом 10 хвил. Додавали продукт із етапу (iv) (240 мг), (S)-5-етилноксазолідин-2-он (169 мг) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (202 мг), та суміш

нагрівали при 100 °C протягом 1 год. Розчинник випаровували під зниженим тиском, та сирий продукт очищали, застосовуючи хроматографію, що дало підзаголовну сполуку як білу тверду речовину, 136 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 8,59 (s, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 4,49-4,37 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,54-1,42 (m, 2H), 0,84 (t, 3H).

PX-MC m/z 407 XIAT +

(vii) (S)-2-(4-((2-Аміно-4-(2-гідроксибутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл)оцтова кислота

До перемішаного розчину продукту із етапу (vi) (136 мг) у бутан-1-олі (2 мл) додавали водн. 5М КОН (1 мл). Розчин нагрівали при 100°C протягом 15 год., та розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок розбавляли MeOH (2 мл), та pH регулювали, приблизно, до 7, застосовуючи оцтову кислоту. Розчин очищали РФВЕРХ, що дало підзаголовну сполуку як білу тверду речовину, 55 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 7,06 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 5,94 (t, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,41-3,29 (m, 2H), 3,18-3,06 (m, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,38-1,17 (m, 2H), 0,83 (t, 3H).

PX-MC m/z 345 XIAT +

(viii) (S)-((1-Метилпіперидин-4-іл)метил 2-(4-((2-аміно-4-(2-гідроксибутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат, сіль сахарину

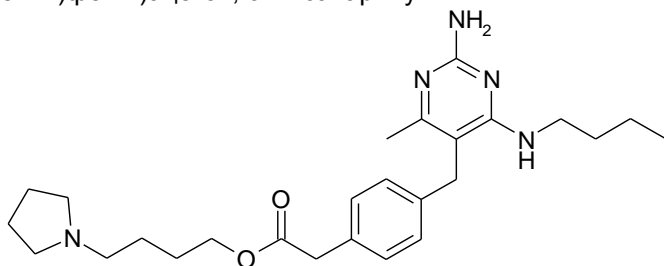
Заголовну сполуку отримували, застосовуючи продукт із етапу (vii) та спосіб із прикладу 74 етап (iii) як білу тверду речовину, 20 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 7,65-7,61 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 3H), 7,15 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 4,78-4,72 (m, 1H), 3,90 (d, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,52-3,45 (m, 2H), 3,23-3,16 (m, 2H), 3,06-2,93 (m, 2H), 2,43-2,36 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,71-1,60 (m, 4H), 1,35-1,14 (m, 5H), 0,82 (t, 3H).

PX-MC m/z 454 багаторежимний+

Приклад 82

4-(Піролідин-1-іл)бутил 2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат, сіль сахарину



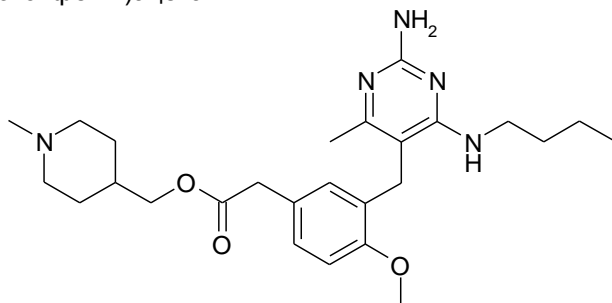
До суміші продукту із прикладу 41 етапу (vi) (240 мг) у ДМФ (10 мл) додавали 4-(піролідин-1-іл)бутан-1-ол (209 мг) та основу Ханіга (0,4 мл), а потім – НАТУ (278 мг), та суміш перемішували протягом 24 год., потім очищали РФВЕРХ. Продукт розчиняли в MeCN (5 мл) та додавали сахарин (80 мг), розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок розтирали до порошку з етером та фільтрували, що дало заголовну сполуку як тверду речовину, 195 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ 7,66-7,56 (m, 4H), 7,16 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,34 (s, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,32-3,28 (m, 2H), 2,96-2,80 (m, 6H), 2,08 (s, 3H), 1,92 (s, 4H), 1,82 (s, 4H), 1,48-1,40 (m, 2H), 1,23-1,14 (m, 2H), 0,83 (t, 3H).

PX-MC m/z 454 багаторежимний+

Приклад 83

(1-Метилпіперидин-4-іл)метил 2-(3-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-4-метоксибензил)ацетат



(i) Метил 2-(5-(ціанометил)-2-метоксибензил)-3-оксобутаноат

N,N-диметилацетамід (200 мл) додавали до Pd-118 (1,009 г) та тетрабутиламонійхлорид гідрату (0,916 г), а потім – 2-(3-бромо-4-метоксифеніл)ацетонітрил (7 г). Додавали метил 3-гідрокси-2-метиленбутират (5,64 мл) та дициклогексиламін (9,25 мл), і розчин нагрівали при 80°C протягом 3 діб. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (200 мл) та екстрагували водою.

Органічну фазу сушили, фільтрували та випаровували під зниженим тиском. Сирий продукт очищали хроматографією, що дало підзаголовну сполуку як оранжеву олію, 5,01 г.

PX-MC m/z 276 XIAT +

(ii) 2-(3-((2-Аміно-4-гідрокси-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-4-метоксифеніл)ацетонітрил

Гуанідин карбонат (5 г) додавали до перемішаного розчину продукту із етапу (i) (5,01 г) у MeOH (80 мл). Суспензію нагрівали при 50°C протягом 15 год., і потім розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок розбавляли водою (20 мл) та диетилетером (20 мл). Отриманий осад збирали фільтруванням, та тверде сушили під вакуумом, що дало підзаголовну сполуку як оранжеву тверду речовину, 2,8 г.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ7,11 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,46 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 1,93 (s, 3H).

PX-MC m/z 285 XIAT +

(iii) 2-(3-((2-Аміно-4-хлоро-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-4-метоксифеніл)ацетонітрил

Продукт із етапу (ii) (2,8 г) додавали до POCl<sub>3</sub> (25 мл) та нагрівали при 90°C протягом 15 год., і потім випаровували під зниженим тиском. Залишок розбавляли льодом/водою (20 мл), та суміш регулювали, приблизно, до pH 7 натрій гідрогенкарбонатом. Суміш нагрівали при 50°C протягом 1 год., та осад збирали фільтруванням. Тверде сушили під вакуумом, що дало підзаголовну сполуку як коричневу тверду речовину, 2,88 г.

PX-MC m/z 303 XIAT +

(iv) 2-(3-((2-Аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-4-метоксифеніл)оцтова кислота

Бутиламін (0,393 мл) додавали до перемішаної суспензії продукту із етапу (iii) (0,4 г) у бутан-1-олі (3 мл) та нагрівали в мікрохвильовій печі при 150°C протягом 1 год. Реакцію повторювали тим же способом, та дві партії комбінували. Додавали 5M KOH (3 мл), та суміш нагрівали при 100°C протягом 48 год. Розчинник випаровували під зниженим тиском, та залишок розбавляли водою (5 мл). Регулювали pH, приблизно, до 7, застосовуючи конц. HCl, та осад збирали фільтруванням потім сушили під вакуумом, що дало підзаголовну сполуку, 0,7 г.

PX-MC m/z 359 XIAT +

(v) Метил 2-(3-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-4-метоксифеніл)ацетат 4M HCl у діоксані (1 мл) додавали до перемішаної суспензії продукту із етапу (iv) (650 мг) у MeOH (2 мл). Суспензію нагрівали при 60°C протягом 2 год. Розчинник випаровували під зниженим тиском, що дало підзаголовну сполуку як коричневу тверду речовину, 630 мг.

PX-MC m/z 373 XIAT +

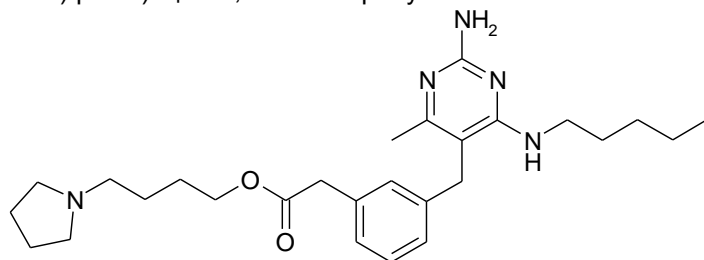
(vi) (1-Метилпіперидин-4-іл)метил 2-(3-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-4-метоксифеніл)ацетат 4M HCl у діоксані (1,5 мл) додавали до суміші продукту із етапу (v) (300 мг) та (1-метилпіперидин-4-іл)метанолі (520 мг). Суспензію нагрівали при 80°C протягом 24 год., та розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок очищали РФВЕРХ, що дало заголовну сполуку як смолу, 10 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ7,05 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,98 (t, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,84-3,79 (m, 5H), 3,60 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,76-2,71 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,57-1,35 (m, 5H), 1,26-1,04 (m, 4H), 0,84 (t, 3H).

PX-MC m/z 470 багаторежимний+

Приклад 84

4-(Піролідин-1-іл)бутил 2-(3-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат, сіль сахарину



(i) Метил 2-(3-(ціанометил)бензил)-3-оксобутаноат

Перемішувану суміш метил 3-гідрокси-2-метиленбутаноату (11,37 мл), 2-(3-бромовеніл)ацетонітрилу (22 г)  $\text{PdOAc}_2$  (3,15 г), тетрабутиламонійброміду (30,1 г) та  $\text{NaHCO}_3$  (19,64 г) у ТГФ (40 мл) нагрівали при дефлегматором протягом 24 год. Суміш розподіляли між етером та водою, органічні складові відокремлювали, промивали водою, сушили й випаровували під зниженим тиском, що дало підзаголовну сполуку, 22 г.

PX-MC m/z 244 XIAT -

(ii) 2-(3-((2-Аміно-4-гідрокси-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл)ацетонітрил

Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб із прикладу 83 етапу (ii), та продукт етапу (i) (22 г), що дало заголовну сполуку як смолу, 16,2 г.

PX-MC m/z 255 XIAT +

(iii) 2-(3-((2-Аміно-4-хлоро-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл)ацетонітрил

Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб із прикладу 83 етапу (iii), та продукт етапу (ii) (3 г), що дало заголовну сполуку як тверду речовину, 1,76 г.

PX-MC m/z 273 XIAT +

(iv) 2-(3-((2-Аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетонітрил

Продукт із етапу (iii) (1 г) комбінували із бутан-1-олом (25 мл), та додавали пентан-1-амін (4 мл). Реакційну суміш нагрівали до  $110^\circ\text{C}$  протягом 18 год. Розчинники випаровували, та продукт очищали, застосовуючи хроматографію, що дало підзаголовну сполуку як оранжеву олію, 600 мг.

PX-MC m/z 324 XIAT +

(v) 2-(3-((2-Гідрокси-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)оцтова кислота

Продукт із етапу (iv) (600 мг) розчиняли в бутан-1-олі (50 мл), та додавали водн. 5М КОН (2 мл). Реакцію нагрівали в мікрохвильовій печі протягом 8 год. при  $160^\circ\text{C}$ . Розчинники випаровували, та продукт очищали РВЕРХ, що дало підзаголовну сполуку як тверду речовину, 252 мг.

$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО-  $d_6$ :  $\delta$ 7,20-7,12 (m, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,81 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,28-3,18 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,49-1,39 (m, 2H), 1,29-1,19 (m, 2H), 1,20-1,09 (m, 2H), 0,82 (t, 3H).

PX-MC m/z 343 XIAT +

(vi) 4-(Піролідин-1-іл)бутил 2-(3-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат, сіль сахарину

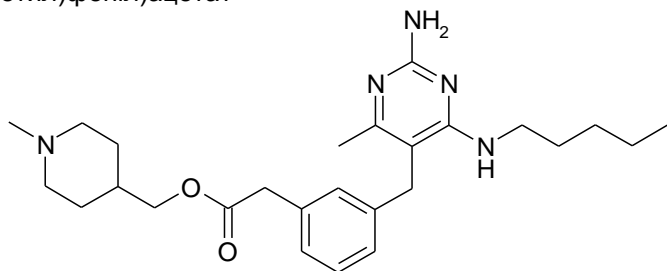
Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб із прикладу 82, та продукт із етапу (v) (115 мг) та 4-(піролідин-1-іл)бутан-1-ол (96 мг), що дало білу тверду речовину, 29 мг.

$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО-  $d_6$ :  $\delta$ 7,66-7,53 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 4H), 7,11-7,06 (m, 1H), 7,05-6,99 (m, 1H), 4,07-3,98 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,61 (d, 3H), 3,11-3,02 (m, 4H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,13 (d 4H), 1,88 (s, 4H), 1,66-1,54 (m, 4H), 1,52-1,41 (m, 2H), 1,30-1,19 (m, 2H), 1,19-1,07 (m, 2H), 0,82 (t, 3H).

PX-MC m/z 468 багаторежимний+

Приклад 85

(1-Метилпіперидин-4-іл)метил 2-(3-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат



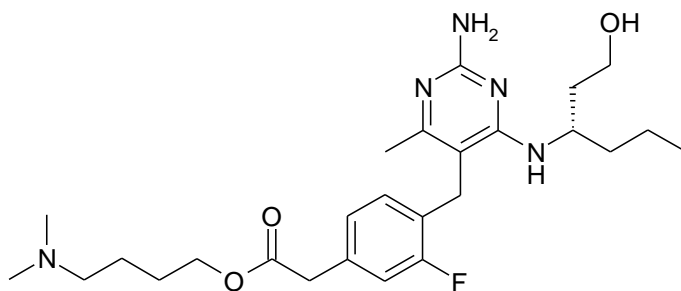
Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб із прикладу 82, застосовуючи продукт із прикладу 84 етапу (v) (115 мг) та (1-метилпіперидин-4-іл)метанол (87 мг), що дало тверду речовину, 19 мг.

$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО-  $d_6$ :  $\delta$ 7,22-7,17 (m, 1H), 7,07-6,96 (m, 3H), 6,17-6,11 (m, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,88-3,83 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,27-3,21 (m, 2H), 2,74-2,67 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,81-1,73 (m, 2H), 1,57-1,40 (m, 5H), 1,27-1,11 (m, 6H), 0,82 (t, 3H).

PX-MC m/z 454 багаторежимний+

Приклад 86

(S)-4-(Диметиламіно)бутил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-флуорофеніл)ацетат, сіль сахарину



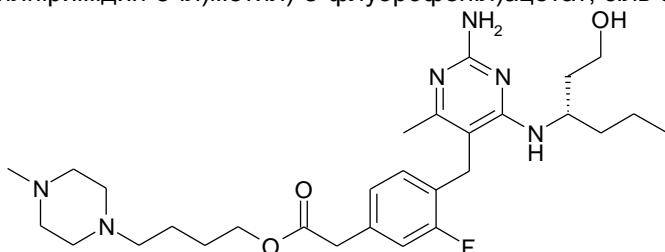
Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб із прикладу 74 та 4-(диметиламіно)бутан-1-ол, що дало білу тверду речовину, 9 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ7,67-7,54 (m, 5H), 7,10 (dd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,44-4,33 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,46-3,38 (m, 2H), 2,36 (s, 6H), 1,99 (s, 3H), 1,66-1,34 (m, 10 год.), 1,21-1,10 (m, 2H), 0,80 (t, 3H).

PX-МС m/z 490 багаторежимний+

Приклад 87

(S)-4-(4-Метилпіперазин-1-іл)бутил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-флуорофеніл)ацетат, сіль сахарину



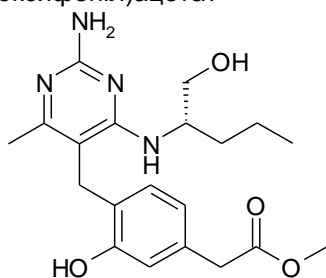
Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб із прикладу 74 та 4-(4-метилпіперазин-1-іл)бутан-1-ол, що дало піну, 63 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ7,65-7,55 (m, 4H), 7,11 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,77-6,62 (m, 2H), 4,42-4,27 (m, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,53-3,36 (m, 2H), 2,65-2,54 (m, 2H), 2,40-2,29 (m, 11H), 2,05 (s, 3H), 1,65-1,50 (m, 4H), 1,50-1,35 (m, 4H), 1,22-1,07 (m, 2H), 0,80 (t, 3H).

PX-МС m/z 545 багаторежимний+

Приклад 88

(S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксипентан-2-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-гідроксифеніл)ацетат



(i) (S)-2-(4-((2-Аміно-4-(1-гідроксипентан-2-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-гідроксифеніл)оцтова кислота

До продукту із прикладу 30 етапу (v) (250 мг) у ДМФ (20 мл) додавали натрій тіометоксид (180 мг) та перемішували при 100°C протягом 16 год. Розчинники випаровували, та сирий продукт очищали РФВЕРХ, що дало підзаголовну сполуку як безбарвну смолу, 120 мг.

PX/МС m/z 375 XIAT+

(ii) (S)-Метил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксипентан-2-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-гідроксифеніл)ацетат

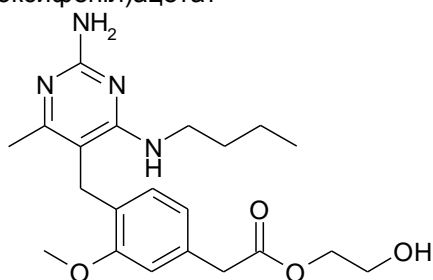
Продукт із етапу (i) (120 мг) розчиняли в MeOH (10 мл), та додавали TMS-Cl (0,205 мл) і перемішували при к.т. протягом ночі. Сирий продукт очищали РФВЕРХ, що дало заголовну сполуку як білу тверду речовину, 35 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО- d<sub>6</sub>: δ6,74-6,70 (m, 2H), 6,56 (dd, 1H), 5,62-5,54 (m, 3H), 4,11-4,01 (m, 1H), 3,59-3,53 (m, 5H), 3,52-3,48 (m, 2H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,30-3,17 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,33-1,21 (m, 2H), 1,15-0,99 (m, 2H), 0,76 (t, 3H).

PX-МС m/z 389 багаторежимний +

Приклад 89  
2-Гідроксіетил  
метоксифеніл)ацетат

2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-



5 (i) Метил 4-((2-аміно-4-хлоро-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксибензоат

Продукт із прикладу 21 етапу (ii) (7 г) додавали поміркованими порціями до  $\text{POCl}_5$  (32 мл) протягом 5 хвил. та нагрівали при  $100^\circ\text{C}$  протягом 20 год., і потім дозволяли охолонути. Розчинник видаляли під зниженим тиском, та залишок обережно розбавляли льодяною водою (100 мл) та регулювали, приблизно, до pH 7, застосовуючи  $\text{NaHCO}_3$ , і потім нагрівали при  $50^\circ\text{C}$  протягом 1 год. Осад збирали фільтруванням та сушили під вакуумом, що дало підзаголовну сполуку як кремову тверду речовину, 3 г.

PX/MC m/z 322 XIAT+

(ii) Метил 4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксибензоат

Перемішували суміш продукту із етапу (i) (8 г) та бутиламіну (7,40 мл) у діоксані (100 мл) нагрівали при  $90^\circ\text{C}$  протягом 72 год. Додавали більше бутиламіну (7,40 мл), та реакційну суміш перемішували протягом подальших 70 год. Розчинник випаровували, та сирій продукт очищали хроматографією (5 %  $\text{MeOH}/\text{DCM}$ ), що дало підзаголовну сполуку як жовто-коричневу тверду речовину, 4,5 г.

$^1\text{H}$  ЯМР  $\text{DMSO}-d_6$ :  $\delta$  7,51-7,45 (m, 2H), 7,39-7,22 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,87-6,70 (m, 2H), 3,91 (d, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,51-1,38 (m, 2H), 1,27-1,13 (m, 2H), 0,84 (t, 3H).

PX/MC m/z 359 XIAT+

(iii) 4-((2-Аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)метанол

Розчин DIBAL-H (80 мл, 1M у гексанах) додавали поміркованими порціями протягом 20 хвил. до перемішаного розчину продукту із етапу (ii) (3,8 г) у ТГФ (25 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Суміші дозволяли нагріватися до к.т., перемішували протягом 2 год., потім охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ . Додавали ізопропанол (2 мл), перемішували протягом 10 хвил., і потім додавали до насиченого розчину натрій сульфату (50 мл). Суміш розбавляли  $\text{DCM}$  (100 мл), і потім перемішували протягом 1 год. Органічну фазу відокремлювали, та водну складову екстрагували  $\text{DCM}$ . Комбіновані органічні екстракти сушили та фільтрували. Сирій продукт очищали хроматографією на діоксиді силіцію (10 %  $\text{MeOH}/\text{DCM}$ ), що дало підзаголовну сполуку як кремову тверду речовину, 2,2 г.

PX/MC m/z 331 XIAT+

(iv) N4-Бутил-5-(4-(хлорометил)-2-метоксибензил)-6-метилпіримідин-2,4-діамін

Продукт із етапу (iii) (2,2 г) у  $\text{DCM}$  (100 мл) охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  та краплями додавали  $\text{SOCl}_2$  (0,486 мл). Реакції дозволяли нагріватися до к.т. протягом 1 год., та заливали обережно у насич.  $\text{NaHCO}_3$ , водну фазу відокремлювали. Органічну фазу сушили, фільтрували, та розчинник випаровували під зниженим тиском, що дало підзаголовну сполуку як жовту тверду речовину, 2,260 г.

PX/MC m/z 349 XIAT+

(v) 2-(4-((2-Аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетонітрил

$\text{KCN}$  (0,844 г) додавали до перемішаного розчину продукту із етапу (iv) (2,78 г) у ДМФ (10 мл) та  $\text{DMSO}$  (10 мл). Суміш перемішували при к.т. протягом 15 год. Реакційну суміш розбавляли  $\text{EtOAc}$  (100 мл) та насич.  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл). Органічну фазу відокремлювали, сушили, та розчинник видаляли, що дало підзаголовну сполуку як тверду речовину, 2,2 г.

PX/MC m/z 340 XIAT+

45 (vi) 2-(4-((2-Аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)оцтова кислота

Продукт із етапу (v) (2,1 г) розчиняли в бутан-1-олі (20 мл) та додавали водн. 5M  $\text{KOH}$  (3,71 мл), та суміш нагрівали при  $100^\circ\text{C}$  протягом 36 год. Суміші дозволяли охолонути, та розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок розбавляли водою (5 мл) та pH регулювали, приблизно, до 7, застосовуючи конц.  $\text{HCl}$ . Отриманий осад збирали фільтруванням та тверде потім суспендували в  $\text{MeCN}$  (10 мл) протягом 10 хвил. Суспензію фільтрували, та

тверде сушили під вакуумом протягом ночі, що дало підзаголовну сполуку як білу тверду речовину, 2,60 г.

PX/MC m/z 359 XIAT+

(vii) 2-Гідроксіетил

2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетат

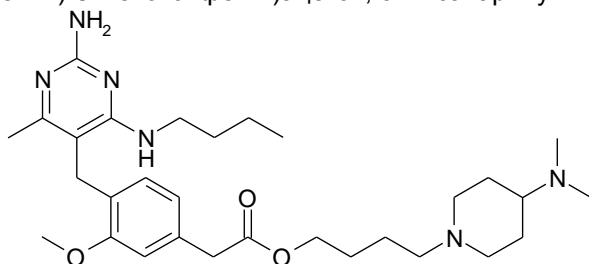
Продукт із етапу (vi) (100 мг), етан-1,2-діол (0,031 мл) та основу Ханіга (0,146 мл) комбінували в ДМФ (5 мл), додавали НАТУ (106 мг) та перемішували при к.т. протягом 1 год. Реакційну суміш очищали РФВЕРХ, що дало заголовну сполуку як тверду речовину, 6 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО - d<sub>6</sub>: δ 6,91 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,02-5,92 (m, 1H), 5,69-5,57 (m, 2H), 4,80 (t, 1H), 4,04 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,62 (s, 1H), 3,59-3,54 (m, 3H), 3,26-3,18 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,50-1,33 (m, 2H), 1,28-1,09 (m, 4H), 0,84 (t, 3H).

PX-MC m/z 403 багаторежимний +

Приклад 90

4-(4-(Диметиламіно)піперидин-1-іл)бутил 2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетат, сіль сахарину



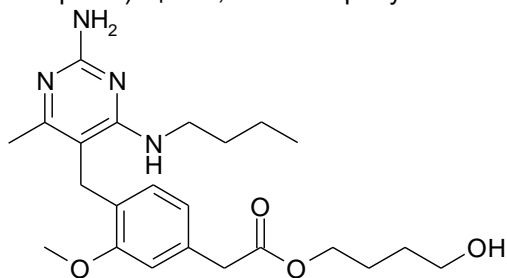
Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб із прикладу 89 етапу (vii), застосовуючи продукт із прикладу 89 етапу (vi) (150 мг) та 4-(4-(диметиламіно)піперидин-1-іл)бутан-1-ол (168 мг). Отримували сіль сахарину, що дало заголовну сполуку як білу тверду речовину, 43 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО - d<sub>6</sub>: δ 7,66-7,54 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 6,75-6,66 (m, 2H), 6,64-6,49 (m, 1H), 6,28-6,13 (m, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,31-3,23 (m, 2H), 2,96-2,87 (m, 2H), 2,44 (s, 5H), 2,35-2,26 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 2H), 1,49-1,37 (m, 6H), 1,27-1,13 (m, 3H), 0,84 (t, 3H).

PX-MC m/z 541 багаторежимний +

Приклад 91

4-Гідроксибутил 2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетат, сіль сахарину



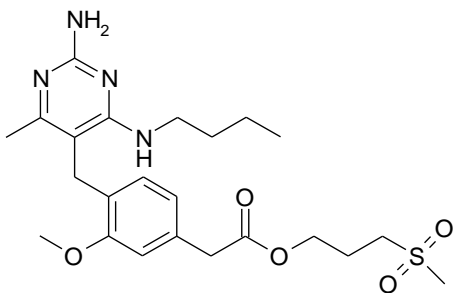
Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб із прикладу 89 етапу (vii), та продукт із прикладу 89 етапу (vi) (150 мг) та бутан-1,4-діол (75 мг). Сіль сахарину отримували з одного еквіваленту сахарину в MeCN, що дало заголовну сполуку, 30 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО - d<sub>6</sub>: δ 11,93-11,81 (m, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,68-7,54 (m, 5H), 7,43-7,28 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,44-4,38 (m, 1H), 4,07-3,98 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,69-3,58 (m, 4H), 3,41-3,35 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,64-1,53 (m, 2H), 1,52-1,38 (m, 4H), 1,26-1,14 (m, 2H), 0,85 (t, 3H).

PX-MC m/z 431 багаторежимний +

Приклад 92

3-(Метилсульфоніл)пропіл 2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетат



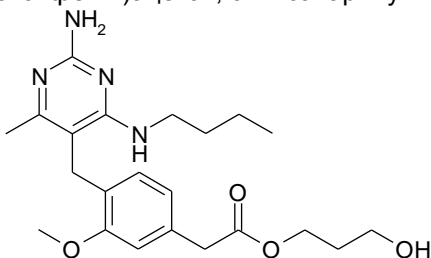
Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб із прикладу 89 етапу (vii), застосовуючи продукт із прикладу 89 етапу (vi) (150 мг) та 3-(метилсульфоніл)пропан-1-ол (116 мг), що дало заголовну сполуку як смолу, 6,3 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО - d<sub>6</sub>: δ 6,90 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,02-5,95 (m, 1H), 5,66-5,61 (m, 2H), 4,15-4,08 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,26-3,19 (m, 2H), 3,17-3,09 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,46-1,34 (m, 2H), 1,26-1,14 (m, 2H), 0,84 (t, 3H).

PX-МС m/z 479 багаторежимний +

Приклад 93

3-Гідроксипропіл 2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетат, сіль сахарину



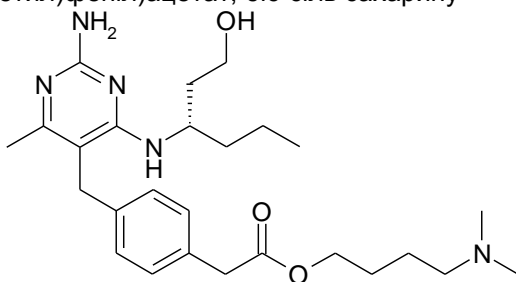
Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб із прикладу 89 (етап vii), та продукт із прикладу 89 етапу (vi) (150 мг) та пропан-1,3-діол (63 мг). Сіль сахарину отримували з одного еквіваленту сахарину в MeCN, що дало заголовну сполуку, 30,6 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО - d<sub>6</sub>: δ 11,84 (s, 1H), 7,93-7,85 (m, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,60-7,53 (m, 4H), 7,39-7,32 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,53-4,46 (m, 1H), 4,10-4,03 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,47-3,35 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 2H), 1,24-1,13 (m, 2H), 0,85 (t, 3H).

PX-МС m/z 417 багаторежимний +

Приклад 94

(S)-4-(Диметиламіно)бутил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат, біс-сіль сахарину



(i)

(S)-2-(4-((2-Аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл)оцтова кислота

Суміш продукту із прикладу 81 етапу (iii) (0,4 г) та (S)-3-аміногексан-1-ол (0,5 г) у бутан-1-олі (3 мл) герметизували в мікрохвильовій трубці. Реакцію проводили в мікрохвильовій печі СЕМ, при 160°C та 100 Вт протягом 1,5 год. Додавали водн. 5М КОН (1 мл), та суміш нагрівали при 100°C протягом 48 год. Суміш охолоджували, та розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок очищали РФВЕРХ, що дало підзаголовну сполуку, 174 мг.

PX/МС m/z 373 ХІАТ+

(ii) (S)-4-(Диметиламіно)бутил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат, біс-сіль сахарину



НАТУ (0,193 г) додавали до перемішаного розчину продукту із етапу (i) (0,172 г), 4-(диметиламіно)бутан-1-олу (0,216 г) та основи Ханіга (0,25 мл) у ДМФ (6 мл) при к.т. Суміш перемішували при к.т. протягом 3 год., потім очищали РФВЕРХ, що дало смолу, 130 мг. Смолу розчиняли в MeCN (4 мл) та додавали сахарин (100 мг), розчинник випаровували під зниженим тиском, що дало заголовну сполуку як тверду речовину, 230 мг.

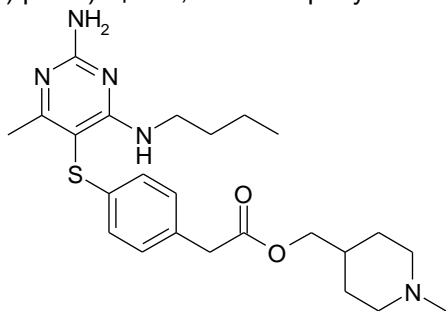
$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО- $d_6$ /D $_2$ O:  $\delta$  7,68-7,58 (m, 8H), 7,19 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,37-4,30 (m, 1H), 4,04 (t, 2H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,37-3,29 (m, 2H), 3,06-3,02 (m, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 1,66-1,58 (m, 6H), 1,46-1,40 (m, 2H), 1,09-1,04 (m, 2H), 0,77 (t, 3H).

PX-МС m/z 472 багаторежимний +

Приклад 95

(1-Метилпіперидин-4-іл)метил  
ілтіо)феніл)ацетат, сіль сахарину

2-(4-(2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-



(i) 2-Аміно-5-(4-(гідроксиметил)фенілтіо)-6-метилпіримідин-4-ол

Перемішувану суміш (4-меркаптофеніл)метанолу (6,72 г), 2-аміно-5-бромо-6-метилпіримідин-4-олу (10,76 г) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (7,29 г) у етиленгліколі (120 мл) нагрівали при 155°C протягом 9 год. Після охолодження суміш заливали у воду (500 мл) та нейтралізували конц. HCl. Осад фільтрували, промивали водою, потім – 50 % EtOH/етером та сушили, що дало підзаголовну сполуку як тверду речовину, 6,7 г.

$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО- $d_6$ :  $\delta$  11,07 (brs, 1H); 7,18 (d, 2H); 6,99 (d, 2H); 6,87 (brs, 2H); 5,09 (s, 1H); 4,41 (s, 2H); 2,24 (s, 3H)

PX/MC m/z 264 XIAT+

(ii) 2-Аміно-5-(4-(хлорометил)фенілтіо)-6-метилпіримідин-4-ол

$\text{SOCl}_2$  (20 мл) повільно додавали до перемішаної суміші продукту із етапу (i) (6,7 г) у DCM (50 мл) та перемішували при к.т. протягом 24 год. Розчинник випаровували під зниженим тиском, що дало заголовну сполуку, 8,7 г.

PX/MC m/z 282 XIAT+

(iii) 2-(4-(2-Аміно-4-гідрокси-6-метилпіримідин-5-ілтіо)феніл)ацетонітрил

Суміш продукту із етапу (ii) (8,7 г) та KCN (8,28 г) у ДМФ (20 мл) та ДМСО (20 мл) перемішували при к.т. протягом 2 год., потім – при 50°C протягом 2 год. Додавали воду (150 мл) та перемішували протягом 30 хвил. Отримане тверде відфільтровували та додавали до MeOH (150 мл), нагрівали під дефлегматором протягом 5 хвил. потім гаряче фільтрували та дозволяли охолотитися до к.т. Осад фільтрували й сушили під високим вакуумом при 45 °C, що дало підзаголовну сполуку як коричневу тверду речовину, 2,3 г.

PX/MC m/z 273 XIAT+

(iv) 2-(4-(2-Аміно-4-хлоро-6-метилпіримідин-5-ілтіо)феніл)ацетонітрил

Суміш продукту із етапу (iii) (2,3 г) та  $\text{POCl}_3$  (25 мл) нагрівали під дефлегматором протягом 8 год. Суміш випаровували під зниженим тиском, та до залишку додавали лід/воду. Суміш перемішували при к.т. протягом 15 хвил. потім нейтралізували водн. 2M розчином NaOH та нагрівали при 40°C протягом 2 год., потім екстрагували DCM. Органічні складові сушили, випаровували під зниженим тиском, та залишок очищали хроматографією на колонці (2 % MeOH/DCM), що дало підзаголовну сполуку як тверду речовину, 530 мг.

$^1\text{H}$  ЯМР  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  7,22 (d, 2H); 7,07 (d, 2H); 5,36 (s, 2H); 3,70 (s, 2H); 2,50 (s, 3H).

PX/MC m/z 291 XIAT+

(v) 2-(4-(2-Аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-ілтіо)феніл)ацетонітрил

Суміш продукту із етапу (iv) (525 мг) та бутиламін (3 мл) у BuOH (14 мл) нагрівали під дефлегматором протягом 5 год. Розчинник випаровували під зниженим тиском, та залишок розподіляли між EtOAc/водою. Органічні складові відокремлювали, сушили й випаровували під зниженим тиском, що дало підзаголовну сполуку як смолу, 610 мг.

PX/MC m/z 328 XIAT+

(vi) 2-(4-(2-Аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-ілтіо)феніл)оцтова кислота

Суміш продукту із етапу (v) (610 мг) та водн. 5М КОН (2 мл) у EtOH (8 мл) нагрівали під дефлегматором протягом 18 год. Суміш очищали РФВЕРХ, що дало підзаголовну сполуку як тверду речовину, 392 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,09 (d, 2H); 6,87 (d, 2H); 6,54 (t, 1H); 6,30 (s, 2H); 3,29-3,24 (m, 2H); 3,20 (s, 2H); 2,19 (s, 3H); 1,45-1,38 (m, 2H); 1,23-1,13 (m, 2H); 0,82 (t, 3H).

PX/MC m/z 347 XIAT+

(vii) (1-Метилпіперидин-4-іл)метил 2-(4-(2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-ілтіо)феніл)ацетат, сіль сахарину

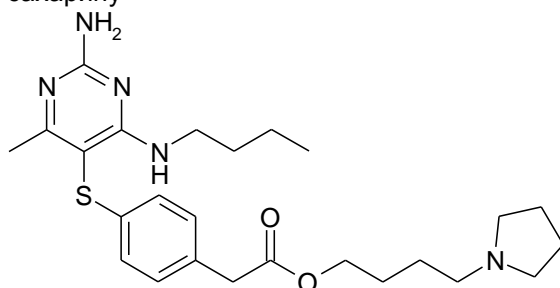
НАТУ (0,209 г) додавали до перемішуваної суміші продукту із етапу (vi) (0,19 г), (1-метилпіперидин-4-іл)метанолу (0,142 г), та основи Ханіга (0,3 мл) у ДМФ (6 мл) при к.т. Суміш перемішували протягом 24 год., потім очищали РФВЕРХ, що дало смолу (130 мг). Смолу розчиняли в MeCN (5 мл) та додавали сахарин (52 мг), розчин випаровували під зниженим тиском, розтирали до порошку з етером та фільтрували, що дало заголовну сполуку як тверду речовину, 173 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,65-7,56 (m, 4H); 7,17 (d, 2H); 6,98 (d, 2H); 6,70 (s, 1H); 6,43 (s, 2H); 3,93 (d, 2H); 3,62 (s, 2H); 3,31-3,23 (m, 2H); 2,91-2,81 (brm, 2H); 2,71 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 1,85-1,75 (m, 3H); 1,45-1,33 (m, 4H); 1,20-1,11 (m, 2H); 0,81 (t, 3H).

PX-MC m/z 458 багаторежимний +

Приклад 96

20 4-(Піролідин-1-іл)бутил 2-(4-(2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-ілтіо)феніл)ацетат, сіль сахарину



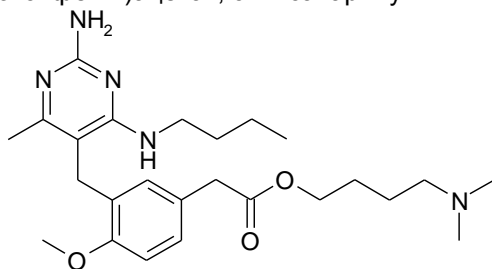
Заголовну сполуку отримували способом із прикладу 95, застосовуючи продукт етапу (vi) (180 мг) та 4-(піролідин-1-іл)бутан-1-ол (149 мг), що дало тверду речовину, 189 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,65-7,55 (m, 4H); 7,17 (d, 2H); 6,97 (d, 2H); 6,66 (s, 1H); 6,41 (s, 2H); 4,04 (t, 2H); 3,61 (s, 2H); 3,27 (m, 2H); 3,08 (brm, 2H); 2,20 (s, 3H); 1,91 (s, 4H); 1,65-1,58 (m, 4H); 1,44-1,37 (m, 2H); 1,20-1,07 (m, 2H); 0,81 (t, 3H).

PX-MC m/z 472 багаторежимний +

Приклад 97

30 4-(Диметиламіно)бутил 2-(3-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-4-метоксифеніл)ацетат, сіль сахарину



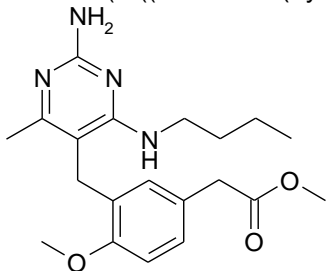
НАТУ (382 мг) додавали до перемішуваного розчину продукту із прикладу 83 етапу (iv) (300 мг), 4-(диметиламіно)-1-бутанолу (196 мг) та триетиламіну (0,233 мл) у ДМФ (3 мл). Суміш перемішували при к.т. протягом 1 год., і потім розбавляли MeCN (2 мл) та очищали через РФВЕРХ. Очищений продукт розчиняли в MeCN (1 мл), та додавали сахарин (14,84 мг), та розчин перемішували протягом 10 хвил. Розчинник випаровували під зниженим тиском, та залишок розтирали до порошку з диетилетером, що дало заголовну сполуку як білу тверду речовину, 31 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 7,66-7,55 (m, 7H); 7,10 (dd, 1H); 6,96 (d, 1H); 6,72 (d, 1H); 4,00 (t, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,68 (s, 2H); 3,53 (s, 2H); 3,42-3,33 (m, 2H); 3,02-2,93 (m, 2H); 2,71 (s, 6H); 2,10 (s, 3H); 1,68-1,51 (m, 4H); 1,47 (q, 2H); 1,27-1,15 (m, 2H); 0,85 (t, 3H).

PX-MC m/z 458 багаторежимний +

Приклад 98

Метил 2-(3-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-4-метоксифеніл)ацетат



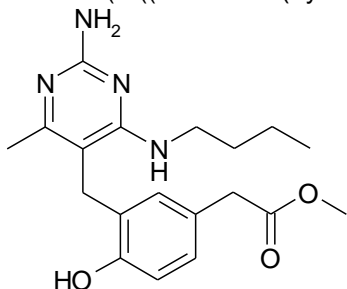
Розчин бор триброміду (13,95 мл, 1М у DCM) додавали поміркованими порціями протягом 30 хвил. до перемішуваної суспензії продукту із прикладу 83 етапу (iv) (1 г) у DCM (15 мл) при 0°C. Суспензію дозволяли нагріватися до к.т. та перемішували протягом 5 год. Суспензію охолоджували до 0°C, і потім додавали MeOH (10 мл) та 4М HCl у діоксані (2 мл), та суміш перемішували протягом 1 год. Розчинник випаровували під зниженим тиском, та залишок очищали флеш-хроматографією на діоксиді силіцію (5 % MeOH/DCM), що дало заголовну сполуку (малу кількість продукту) як білу тверду речовину, 51 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 9,81 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,92 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,38-3,33 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,53-1,41 (m, 2H), 1,28-1,16 (m, 2H), 0,85 (t, 3H).

PX-МС m/z 373 багаторежимний +

Приклад 99

Метил 2-(3-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-4-гідроксифеніл)ацетат



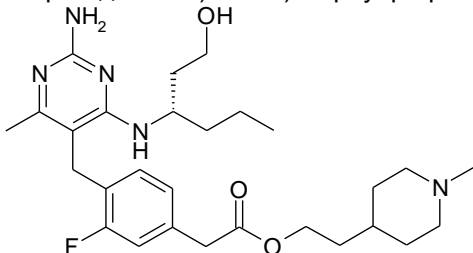
Розчин бор триброміду (2,51 мл, 1М у DCM) додавали поміркованими порціями over 30 хвил. до перемішуваної суспензії продукту із прикладу 83 етапу (iv) (300 мг) у DCM (5 мл) при 0°C. Суспензію дозволяли нагріватися до к.т. та перемішували протягом 3 год. Додавали подальшу порцію бор триброміду (1,674 мл, 1М у DCM), та суміш перемішували при к.т. протягом подальших 2 год. Додавали MeOH (2 мл) та 4М HCl у діоксані (2 мл), та суміш перемішували протягом 1 год. Розчинник випаровували під зниженим тиском, та залишок очищали РФВЕРХ, що дало заголовну сполуку як білу тверду речовину, 27 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 9,65 (s, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,05 (t, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,26-3,20 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,43 (q, 2H), 1,21 (секстет, 2H), 0,84 (t, 3H).

PX-МС m/z 359 багаторежимний +

Приклад 100

(S)-2-(1-Метилпіперидин-4-іл)етил 2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-флуорофеніл)ацетат, сіль сахарину



НАТУ (175 мг) додавали до перемішуваного розчину продукту із прикладу 74 етап (ii) (150 мг), 2-(1-метилпіперидин-4-іл)етанол (110 мг) та триетиламін (0,107 мл) у ДМФ (2 мл). Суміш перемішували при к.т. протягом 1 год., і потім розбавляли із MeCN (3 мл). Розчин очищали РФВЕРХ, отриману смолу розчиняли в MeCN (0,5 мл) та сахарин (11,72 мг) додавали, та

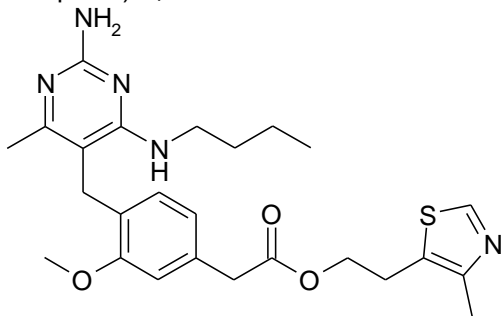
розчинник випаровували. Залишок розтирали до порошку з диетилетером, що дало заголовну сполуку як тверду речовину, 22 мг.

$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО- $d_6$ :  $\delta$  7,67-7,55 (m, 5H), 7,12 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,92-6,82 (m, 3H), 4,41-4,29 (m, 2H), 4,11-4,04 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,42-3,37 (m, 2H), 2,80-2,69 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,67-1,49 (m, 6H), 1,48-1,38 (m, 2H), 1,37-1,06 (m, 6H), 0,81 (t, 3H).

PX-МС m/z 516 багаторежимний +

Приклад 101

2-(4-Метилтіазол-5-іл)етил 2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетат



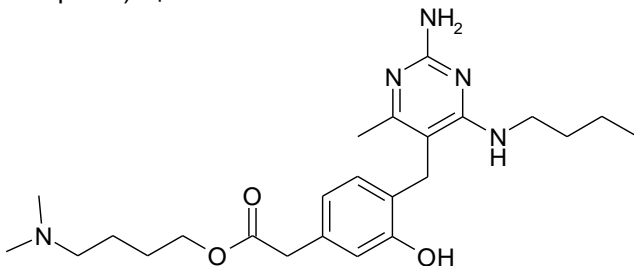
Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб із прикладу 89 етапу (vii), застосовуючи продукт із прикладу 89 етапу (vi) (150 мг) та 2-(4-метилтіазол-5-іл)етанол (60 мг), що дало заголовну сполуку як смолу, 10 мг.

$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО- $d_6$ :  $\delta$  8,80 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,69-6,58 (m, 2H), 5,98 (t, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,59 (d, 4H), 3,27-3,16 (m, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,99 (d, 3H), 1,44-1,34 (m, 2H), 1,28-1,11 (m, 2H), 0,83 (t, 3H).

PX-МС m/z 484 багаторежимний +

Приклад 102

4-(Диметиламіно)бутил 2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-гідроксифеніл)ацетат



Заголовну сполуку отримували, застосовуючи продукт із прикладу 79 етапу (i) (80 мг) та 4-(диметиламіно)бутан-1-ол, застосовуючи звичайний спосіб сполучення із прикладу 74 етапу (iii).

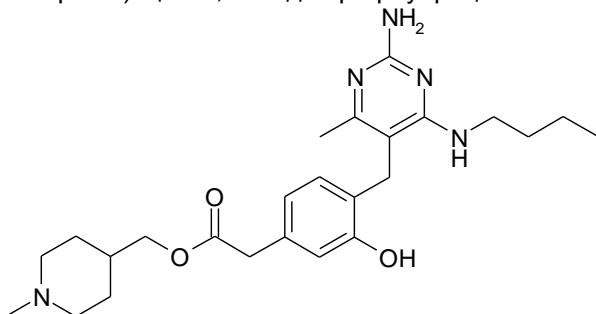
Продукт очищали РФВЕРХ, що дало продукт, 25 мг.

$^1\text{H}$  ЯМР ДМСО- $d_6$ :  $\delta$  6,73-6,64 (m, 2H), 6,54-6,46 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,49-3,40 (m, 2H), 3,26-3,16 (m, 4H), 2,19-2,11 (m, 2H), 2,07 (s, 6H), 1,60-1,48 (m, 2H), 1,47-1,28 (m, 4H), 1,26-1,14 (m, 3H), 0,83 (t, 3H).

PX-МС m/z 444 XIAT +

Приклад 103

(1-Метилпіперидин-4-іл)метил 2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-гідроксифеніл)ацетат, сіль ди-трифлуороцтової кислоти



Заголовну сполуку отримували, застосовуючи продукт із прикладу 79 етапу (i) (90 мг) та (1-метилпіперидин-4-іл)метанол, застосовуючи звичайний спосіб сполучення із прикладу 74 етапу (iii). Продукт очищали РФВЕРХ, що дало продукт, 15,4 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР ДМСО-d<sub>6</sub>: δ 12,32-12,11 (m, 1H), 10,04-9,86 (m, 1H), 9,40-9,18 (m, 1H), 7,92-7,78 (m, 1H), 7,57-7,42 (m, 2H), 6,80-6,69 (m, 2H), 6,65-6,54 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,45-3,29 (m, 4H), 2,97-2,79 (m, 3H), 2,79-2,70 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,90-1,76 (m, 2H), 1,52-1,29 (m, 4H), 1,27-1,14 (m, 2H), 0,85 (t, 3H).

PX-MS m/z 456 XIAT +

Біологічний аналіз

10 Аналіз TLR7 людини

Рекомбінантну TLR7 людини стабільно експресували в клітинну лінію HEK293, що вже стабільно експресувала репортерну плазмиду рNiFty2-SEAP; інтегрування репортерного гену підтримували селекцією антибіотиком зеоцином. Найбільш загальний варіант послідовності TLR7 людини (представлений EMBL-послідовністю AF240467) клонували в рUNO вектор експресії клітини ссавця та трансфектували в цю клітинну лінію репортеру. Вибирали трансфектанти зі стабільною експресією, застосовуючи антибіотик бластицидин. У цій клітинній лінії репортеру експресію секретованої лужної фосфатази (SEAP) контролювали промотором композиту NFκB/ELAM-1, що містить п'ять ділянок NFκB, комбінованих із проксимальним промотором ELAM-1. Сигналізація TLR призводить до транслокації NFκB та активації промотору, що має результатом експресію гену SEAP. TLR7-специфічну активацію оцінювали визначеним рівнем продукованого SEAP після інкубації клітин зі стандартною сполукою в присутності 0,1 % (об'ємна частка) диметилсульфоксиду (ДМСО). протягом ночі при 37 °C Залежну від концентрації індукцію продукування SEAP сполуками виражали як концентрацію сполуки, котра продукує половину максимального рівня індукції SEAP для цієї сполуки (pEC50).  
25 Отримані результати показано в наступній таблиці 1.

Таблиця 1

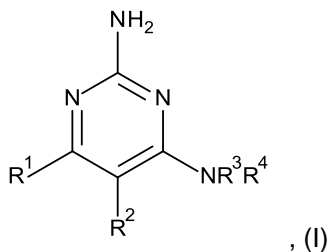
Сполука з прикладу No.	pEC50	Сполука з прикладу No.	pEC50
1	6,3	2	6,0
3	6,2	4	6,4
5	6,2	6	5,9
7	5,6	8	5,6
9	5,4	10	5,8
11	6,0	12	5,8
13	5,6	14	5,9
15	6,4	16	5,8
17	6,0	18	5,8
19	5,6	20	5,7
21	7,8	22	6,2
23	6,0	24	6,0
25	6,1	26	6,1
27	5,7	28	5,9
29	6,1	30	7,5
31	8,2	32	7,3
33	7,3	34	6,4
35	6,6	36	6,6
37	6,9	38	6,9
39	7,0	40	6,9
41	6,0	42	6,2
43	6,1	44	6,2
45	7,3	46	7,6
47	6,3	48	8,7
49	6,7	50	6,8
51	6,1	52	6,2
53	7,4	54	7,1
55	6,9	56	6,6
57	6,9	58	6,9
59	6,9	60	6,7

Таблиця 1

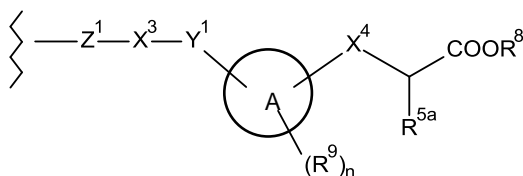
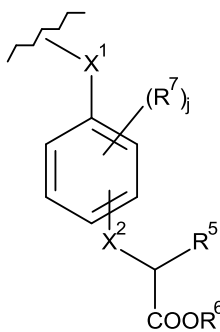
Сполука з прикладу No.	pEC50	Сполука з прикладу No.	pEC50
61	6,9	62	6,7
63	6,8	64	5,6
65	6,5	66	6,8
67	6,1	68	6,2
69	6,9	70	5,9
71	7,7	72	7,8
73	8,3	74	7,4
75	8,2	76	6,2
77	7,2	78	7,3
79	6,9	80	7,7
81	6,0	82	7,0
83	7,7	84	6,5
85	6,3	86	6,7
87	7,6	88	7,0
89	7,3	90	7,6
91	7,7	92	7,7
93	7,7	94	6,9
95	7,2	96	7,3
97	7,5	98	7,3
99	7,1	100	7,5
101	7,4	102	7,0
103	6,9		

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

## 5 1. Сполука формули (I)

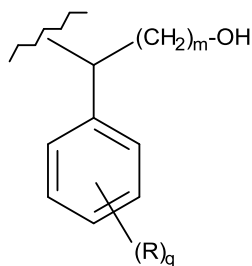


де  
 $R^1$  -  $C_1$ - $C_6$ алкіл,  $C_1$ - $C_6$ алкоксил або  $C_1$ - $C_6$ алкілтію;  
 $R^2$  -



10  $R^3$  - атом гідрогену або  $C_1$ - $C_3$ алкіл;  
 $R^4$  -

15 (i)  $C_3$ - $C_8$ циклоалкіл,  $C_1$ - $C_8$ алкіл,  $C_2$ - $C_8$ алкеніл або  $C_2$ - $C_8$ алкініл, кожний із них необов'язково може бути заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, гідроксил,  $C_1$ - $C_6$ алкоксил,  $C_1$ - $C_6$ алкілтію та  $C_3$ - $C_6$ циклоалкіл, або  
(ii) група



де  $m$  дорівнює 1 або 2,  $q$  дорівнює 0, 1 або 2, та кожне  $R$  незалежно - галоген або гідроксил, метил, ціано, трифлуорметил,  $S(O)_h$ -метил або метоксил;

$X^1$  - оксиген або сульфур, або група  $NH$ , або  $CH_2$ ;

5  $X^2$  та  $X^4$  кожне незалежно - зв'язок або оксисен, або сульфур;

$R^5$  та  $R^{5a}$  кожне незалежно - гідроген або  $C_1$ - $C_3$ алкіл;

$R^6$  -  $C_1$ - $C_6$ алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, ціано, гідроксил,  $C_1$ - $C_3$ алкоксил, метилсульфоніл, метилтіазоліл та  $NR^{10}R^{11}$ , або  $R^6$  - насичене гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене  $C_1$ - $C_6$ алкілом;

10  $j$  дорівнює 1 або 2;

кожне  $R^7$  незалежно - гідроген, галоген або гідроксил, метил, ціано, галогенметоксил або метоксил;

$Z^1$  -  $C_2$ - $C_6$ алкілен або  $C_3$ - $C_8$ циклоалкілен;

15  $X^3$  -  $NR^{12}$ ,  $>N-COR^{12}$ ,  $CONR^{12}$ ,  $NR^{12}CO$ ,  $SO_2NR^{12}$ ,  $>N-SO_2R^{12}$ ,  $NR^{12}SO_2$ ,  $NR^{12}CONR^{13}$  або  $NR^{13}CONR^{12}$ ,  $S(O)_p$  або  $O$ ;

$p$  дорівнює 0, 1 або 2;

$Y^1$  - одинарний зв'язок або  $C_1$ - $C_6$ алкілен;

$A$  - моноциклічний чи біциклічний  $C_6$ - $C_{10}$ арил або моноциклічний чи біциклічний  $C_5$ - $C_{12}$ гетероарил, що містить 1-3 кільцеві гетероатоми;

20  $R^8$  -  $C_1$ - $C_6$ алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, ціано, гідроксил,  $NR^{10}R^{11}$  та  $C_1$ - $C_3$ алкоксил;

$n$  дорівнює 0, 1 або 2;

кожне  $R^9$  незалежно - галоген, ціано, гідроксил, тіол,  $C_1$ - $C_3$ алкіл,  $C_1$ - $C_3$ гідроксіалкіл,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкіл,  $C_1$ - $C_3$ алкоксил,  $C_1$ - $C_3$ галогеналкоксил,  $C_1$ - $C_3$ алкілтіо,  $C_1$ - $C_3$ алкілсульфоніл або  $C_1$ - $C_3$ алкілсульфініл;

25  $R^{10}$  та  $R^{11}$  кожне незалежно - гідроген,  $C_1$ - $C_6$ алкіл або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкіл, або  $R^{10}$  та  $R^{11}$  разом з атомом нітрогену, до котрого вони приєднані, формують 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що необов'язково може містити подальший кільцевий гетероатом, вибраний із наступного: оксиген,  $S(O)_v$  або  $NR^{36}$ , гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене наступним:  $C_1$ - $C_6$ алкіл (котрий сам необов'язково заміщений  $C_1$ - $C_6$ алкоксилем) або ді- $C_1$ - $C_6$ алкіламіно;

30  $R^{12}$  - гідроген, 3-8-членне насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, що містить принаймні одну кільцеву групу  $O$ ,  $S(O)_t$ ,  $N$  або  $NR^{14}$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкіл або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкіл, останні дві групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з  $NR^{15}R^{16}$  та  $R^{17}$ , або

35  $R^{12}$  -  $C_1$ - $C_6$ алкілен, що може зв'язуватися з атомом карбону  $C_2$ - $C_6$ алкілену в  $Z^1$  з утворенням насиченого 4-7-членного кільця, що містить нітроген;

$R^{14}$ ,  $R^{22}$  та  $R^{35}$  кожне незалежно - гідроген,  $CO_2R^{18}$ ,  $S(O)_wR^{18}$ ,  $COR^{19}$  або  $C_1$ - $C_6$ алкіл,  $C_2$ - $C_6$ алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ алкініл або  $C_3$ - $C_8$ циклоалкіл, кожний із них необов'язково може бути заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними із наступного: галоген, ціано,  $OR^{20}$  та  $NR^{20}R^{21}$ ;

40  $R^{15}$  та  $R^{16}$  кожне незалежно - гідроген, 3-8-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить принаймні одну кільцеву групу  $O$ ,  $S(O)_z$  або  $NR^{22}$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкіл або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкіл, останні дві групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, ціано,  $S(O)_aR^{23}$ ,  $OR^{24}$ ,  $CO_2R^{24}$ ,  $OC(O)R^{24}$ ,  $SO_2NR^{24}R^{25}$ ,  $CONR^{24}R^{25}$ ,  $NR^{24}R^{25}$ ,  $NR^{24}SO_2R^{26}$ ,  $NR^{24}COR^{25}$ , або 3-8-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить принаймні одну кільцеву групу  $O$ ,  $S(O)_b$  або  $NR^{25}$ , або

45  $R^{15}$  та  $R^{16}$  разом з атомом нітрогену, до котрого вони приєднані, формують 3-8-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить кільцевий атом нітрогену та необов'язково один або більше подальших кільцевих гетероатомів, незалежно вибраних з наступного: нітроген, оксиген, сульфур та сульфоніл, гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене одним або більше замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, ціано,  $S(O)_gR^{27}$ ,  $OR^{27}$ ,  $CO_2R^{27}$ ,  $COR^{27}$ ,  $OC(O)R^{27}$ ,  $SO_2NR^{27}R^{28}$ ,  $CONR^{27}R^{28}$ ,  $NR^{27}R^{28}$ ,  $NR^{27}SO_2R^{29}$ ,  $NR^{27}COR^{28}$ ,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкіл,  $C_3$ -

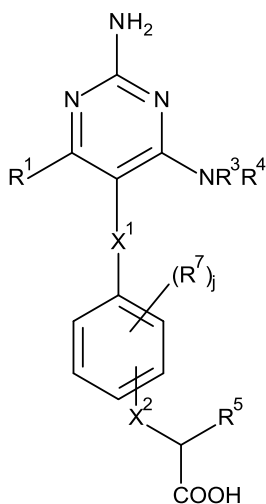
- С<sub>8</sub>циклоалкіл, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкіл, арил та гетероарил, останні чотири групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, ціано, S(O)<sub>i</sub>R<sup>30</sup>, OR<sup>30</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>30</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, CONR<sup>30</sup>R<sup>31</sup> та NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>;
- R<sup>17</sup> - галоген, ціано, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>галогеналкоксил, CO<sub>2</sub>R<sup>32</sup>, S(O)<sub>g</sub>R<sup>32</sup>, OR<sup>32</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>32</sup>R<sup>34</sup>, CONR<sup>32</sup>R<sup>34</sup>, NR<sup>32</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>33</sup>, NR<sup>32</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>33</sup>, NR<sup>32</sup>COR<sup>34</sup> або 3-8-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить кільцеву групу NR<sup>35</sup>;
- a, b, d, f, g, h, t, v, w та z кожне незалежно дорівнює 0, 1 або 2;
- R<sup>18</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>29</sup> та R<sup>33</sup> кожне незалежно - С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкіл або С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкіл;
- R<sup>13</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup> та R<sup>34</sup> кожне незалежно - гідроген або С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкіл, або С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкіл; та
- R<sup>36</sup> - атом гідрогену або С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл;
- або її фармацевтично прийнятна сіль.
2. Сполука за п. 1, де R<sup>1</sup> - С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкіл.
3. Сполука за п. 1 або п. 2, де R<sup>3</sup> - атом гідрогену.
4. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де R<sup>4</sup> - С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з наступного: галоген, гідроксил, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкоксил, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілтіо та С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкіл.
5. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де R<sup>2</sup> - група формули (Ia).
6. Сполука за п. 5, де X<sup>1</sup> - CH<sub>2</sub>, X<sup>2</sup> - зв'язок та R<sup>5</sup> - атом гідрогену.
7. Сполука за п. 5 або п. 6, де j дорівнює 1 та R<sup>7</sup> - гідроген, гідроксил, флуор або метоксил.
8. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, де R<sup>2</sup> - група формули (Ib).
9. Сполука за п. 8, де Z<sup>1</sup> - С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкілен.
10. Сполука за п. 8 або п. 9, де X<sup>3</sup> - NR<sup>12</sup>, >N-COR<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>CO або >N-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>.
11. Сполука за будь-яким із пп. 8 - 10, де Y<sup>1</sup> - С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілен.
12. Сполука за будь-яким із пп. 8 - 11, де A - моноциклічний чи біциклічний С<sub>6</sub>-С<sub>10</sub>арил, вибраний з фенілу.
13. Сполука за будь-яким із пп. 8 - 12, де R<sup>8</sup> - С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкіл.
14. Сполука за п. 1, вибрана з групи:
- метил-2-(3-((3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіламіно)метил)феніл)ацетат,
- метил-2-(4-((3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіламіно)метил)феніл)ацетат,
- метил-2-(3-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-(диметиламіно)ацетамідо)метил)феніл)ацетат,
- метил-2-(4-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-(диметиламіно)ацетамідо)метил)феніл)ацетат,
- (S)-метил-1-(2-((3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)(3-(2-метоксі-2-оксоетил)бензил)аміно)-2-оксоетил)піролідин-2-карбоксилат,
- метил-2-(3-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-(4-метилпіперазин-1-іл)ацетамідо)метил)феніл)ацетат,
- метил-2-(3-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-(4-гідроксипіперидин-1-іл)ацетамідо)метил)феніл)ацетат,
- метил-2-(3-((2-(4-ацетил-1,4-діазепан-1-іл)-N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)ацетамідо)метил)феніл)ацетат,
- метил-2-(3-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-(4-(3-(диметиламіно)пропіл)піперазин-1-іл)ацетамідо)метил)феніл)ацетат,
- метил-2-(3-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-((2-гідроксіетил)(метил)аміно)ацетамідо)метил)феніл)ацетат,
- метил-4-((3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)(3-(2-метоксі-2-оксоетил)бензил)аміно)-4-оксобутаноат,
- метил-2-(3-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-4-(диметиламіно)бутанамідо)метил)феніл)ацетат,
- метил-2-(3-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)метилсульфонамідо)метил)феніл)ацетат,
- метил-2-(3-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-1-метил-1Н-імідазол-4-сульфонамідо)метил)феніл)ацетат,
- метил-2-(4-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-2-((2-метоксіетил)(метил)аміно)ацетамідо)метил)феніл)ацетат,
- метил-2-(3-((N-(3-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)пропіл)-3-(диметиламіно)пропанамідо)метил)феніл)ацетат,
- метил-2-(3-((4-(2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)бутиламіно)метил)феніл)ацетат,



- [illegible]

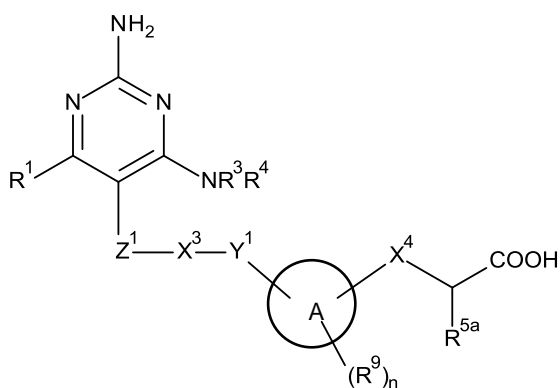
[illegible]

- (S)-4-(диметиламіно)бутил-2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-флуорофеніл)ацетат,  
 (S)-4-(4-метилпіперазин-1-іл)бутил-2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-флуорофеніл)ацетат,  
 5 (S)-метил-2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксипентан-2-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-гідроксифеніл)ацетат,  
 2-гідроксіетил-2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетат,  
 4-(4-(диметиламіно)піперидин-1-іл)бутил-2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетат,  
 10 4-гідроксибутил-2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетат,  
 3-(метилсульфоніл)пропіл-2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетат,  
 15 3-гідроксипропіл-2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетат,  
 (S)-4-(диметиламіно)бутил-2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат,  
 (1-метилпіперидин-4-іл)метил-2-(4-(2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-ілтїо)феніл)ацетат,  
 20 4-(піролідин-1-іл)бутил-2-(4-(2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-ілтїо)феніл)ацетат,  
 4-(диметиламіно)бутил-2-(3-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-4-метоксифеніл)ацетат,  
 метил-2-(3-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-4-метоксифеніл)ацетат,  
 25 метил-3-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-4-гідроксифеніл)ацетат,  
 (S)-2-(1-метилпіперидин-4-іл)етил-2-(4-((2-аміно-4-(1-гідроксигексан-3-іламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-флуорофеніл)ацетат,  
 2-(4-метилтіазол-5-іл)етил-2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-метоксифеніл)ацетат,  
 30 (1-метилпіперидин-4-іл)метил-2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-гідроксифеніл)ацетат,  
 4-(диметиламіно)бутил-2-(4-((2-аміно-4-(бутиламіно)-6-метилпіримідин-5-іл)метил)-3-гідроксифеніл)ацетат,  
 або фармацевтично прийнятна сіль будь-якого з них.  
 35 15. Сполука за п. 1, якою є 4-(диметиламіно)бутил-2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат або його фармацевтично прийнятна сіль.  
 16. Сполука за п. 1, якою є 4-(диметиламіно)бутил-2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат.  
 17. Сполука за п. 1, якою є фармацевтично прийнятна сіль 4-(диметиламіно)бутил-2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетату.  
 40 18. Сполука за п. 1, якою є 4-(диметиламіно)бутил-2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат, біс-сіль бензолсульфонової кислоти.  
 19. Сполука за п. 1, якою є 4-(диметиламіно)бутил-2-(4-((2-аміно-4-метил-6-(пентиламіно)піримідин-5-іл)метил)феніл)ацетат, сіль моносахарину.  
 45 20. Спосіб отримання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі за п. 1, за яким:  
 (a) коли R<sup>2</sup> - група формули (Ia), здійснюють реакцію сполуки формули (II)



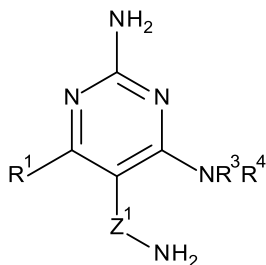
, (II)  
де  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  та  $R^7$  є такими, як визначено у формулі (I),  
зі сполукою формули (III)  
 $R^6$  - OH, (III)

- 5 де  $R^6$  є таким, як визначено у формулі (I); або  
(b) коли  $R^2$  - група формули (Ib), здійснюють реакцію сполуки формули (IV)



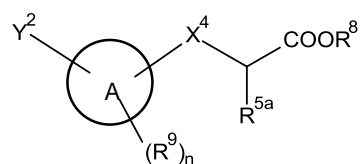
, (IV)  
де  $n$ ,  $A$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $Y^1$ ,  $Z^1$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{5a}$  та  $R^9$  є такими, як визначено у формулі (I),  
зі сполукою формули (V)

- 10  $R^8$ -OH, (V)  
де  $R^8$  є такий, як визначено у формулі (I); або  
(c) коли  $R^2$  - група формули (Ib), де  $X^3$  - NH та  $Y^1$  -  $C_1$ - $C_6$ алкілен, здійснюють реакцію сполуки формули (VI)



, (VI)

- 15 де  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  та  $Z^1$  є такими, як визначено у формулі (I),  
зі сполукою формули (VII)



, (VII)

де  $Y^2$  -  $-(C_1-C_5\text{алкіл})_j-CHO$ ,  $j$  дорівнює 0 або 1, та  $A$ ,  $n$ ,  $X^4$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^8$  та  $R^9$  є такими, як визначено у формулі (I);

та необов'язково після (a), (b) або (c) здійснюють одну або більше з наступних операцій:

- перетворення сполуки формули (I) одна в одну,

5 - видалення будь-якої захисної групи,

- утворення фармацевтично прийнятної солі.

21. Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I) за будь-яким із пп. 1-14 або її фармацевтично прийнятну сіль або сполуку за будь-яким із пп. 15-19 у композиції з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

10 22. Сполука формули (I) за будь-яким із пп. 1-14 або її фармацевтично прийнятна сіль або сполука за будь-яким із пп. 15-19 для застосування у лікуванні наступного: астма, хронічна обструктивна легенева хвороба (COPD), алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт, atopічний дерматит, рак, гепатит В, гепатит С, ВІЛ, вірус папіломи людини (HPV), бактеріальні інфекції або дерматоз.

15 23. Застосування сполуки формули (I) за будь-яким із пп. 1-14 або її фармацевтично прийнятної солі або сполуки за будь-яким із пп. 15-19 у виготовленні медикаменту для застосування у лікуванні наступного: астма, хронічна обструктивна легенева хвороба (COPD), алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт, atopічний дерматит, рак, гепатит В, гепатит С, ВІЛ, вірус папіломи людини (HPV), бактеріальні інфекції або дерматоз.

20 24. Спосіб лікування обструктивної хвороби дихальних шляхів у пацієнта, що потерпає або є при ризику названої хвороби, котрий полягає в тому, що пацієнтові вводять терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) за будь-яким із пп. 1-14 або її фармацевтично прийнятної солі або сполуки за будь-яким із пп. 15-19.

25 25. Комбінація сполуки формули (I) за будь-яким із пп. 1-14 або її фармацевтично прийнятної солі або сполуки за будь-яким із пп. 15-19 та одного або більше засобів, незалежно вибраних з наступного:

- агоніст нестероїдного глюкокортикоїдного рецептора;

- агоніст селективного адренорецептора  $\beta_2$ ;

- інгібітор фосфодіестерази;

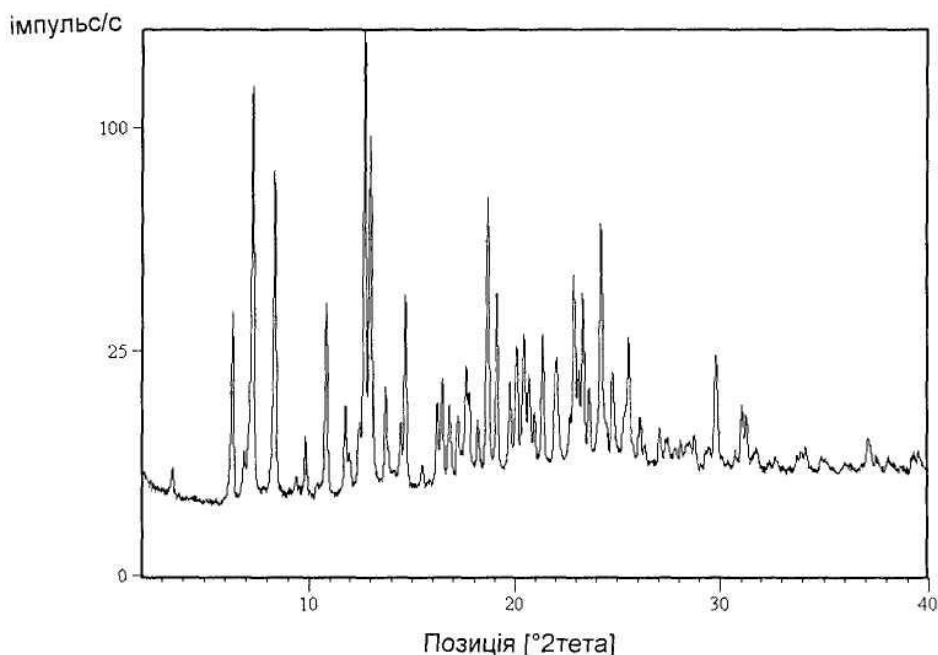
30 - інгібітор протеази;

- глюкокортикоїд;

- антихолінергічний засіб;

- модулятор функції рецептора хемокіну; та

- інгібітор функції кінази.



ФІГ.1А (МОНОСІЛЬ САХАРИНУ)

XRPD моносолі сахарину із прикладу 57				XRPD моносолі сахарину з прикладу 57			
		d інтервал				d інтервал	
2 $\theta$ (°)	(Å)			2 $\theta$ (°)	(Å)		
6,3591	13,89953			19,7576	4,49356		
6,9124	12,78817			20,0967	4,41851		
7,3269	12,06562			20,4436	4,34431		
8,3939	10,53409			20,6797	4,29524		
9,8676	8,96393			20,9564	4,23914		
10,8454	8,15784			21,3643	4,15912		
11,7549	7,52861			22,0341	4,03418		
12,4448	7,11275			22,8587	3,89049		
12,7113	6,96421			23,0919	3,85172		
12,9682	6,82685			23,2947	3,81865		
13,6976	6,46492			23,6138	3,76776		
14,4166	6,14407			24,1901	3,6793		
14,6521	6,04582			24,7329	3,59976		
16,2142	5,4667			25,5475	3,4868		
16,4918	5,37531			26,0651	3,41873		
16,7975	5,27818			27,0187	3,30019		
17,224	5,14843			28,7768	3,10244		
17,6001	5,03925			29,788	2,99938		
17,7692	4,99165			31,0299	2,88212		
18,1766	4,88069			31,2805	2,8596		
18,6503	4,75779			37,1333	2,42123		
19,1041	4,64577						
				Точність - +/- 0,1° 2 $\theta$			

ФІГ. 1В

Комп'ютерна верстка Л.Литвиненко

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