



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95641 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

C07D 239/70 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 407/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ГІДРОКСИЛЬОВАНІ ПІРИМІДИЛЬНІ ЦИКЛОПЕНТАНИ ЯК ІНГІБІТОРИ АКТ ПРОТЕЇНКІНАЗИ

1

2

(21) а200900764

(22) 05.07.2007

(24) 25.08.2011

(86) РСТ/US2007/072885, 05.07.2007

(31) 60/818,718

(32) 06.07.2006

(33) US

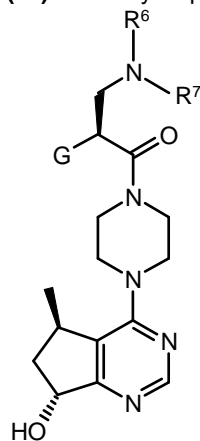
(46) 25.08.2011, Бюл.№ 16, 2011 р.

(72) МІТЧЕЛЛ ЯН С., GB/US, БЛЕЙК ДЖЕЙМС Ф., US, КСУ РУІ, СН/US, КАЛЛАН НІКОЛАС С., US, КСІАО ДЕНГМІНГ, CN/US, СПЕНСЕР КЕЙТ ЛІ, US, БЕНСІК ДЖОЗЕФ Р., CA/US, ЛІАНГ ДЖУН, CN/US, САФІНА БРАЯН, US, ЖАНГ БІРОНГ, US, ШАБО КРІСТІН, CA/US, ДО СТІВЕН, US, ВЕЛЛЕС ЕЛІ М., US, БАНКА АННА Л., US, ШЛАХТЕР СТІВЕН, US

(73) ЕРРЕЙ БІОФАРМА ІНК., US, ДЖЕНЕНТЕК, ІНК., US

(56) WO 2005/051304 A (ARRAY BIOPHARMA INC [US]; MITCHELL IAN S [US]; SPENCER KEITH L [US]; S), 09.06.2005

(57) 1. Сполука формули 1В:



1В

або її розчинені енантіомери, розчинені діастереомери та солі, в якій:

G є феніл, необов'язково заміщений від однієї до чотирьох групами R<sup>9</sup>, або 5-6-членний гетероарил, необов'язково заміщений галогеном;

R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> незалежно є H, OCH<sub>3</sub>, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл)-(CH<sub>2</sub>), (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл)-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), V-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>, де V є 5-6-членний гетероарил, W-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>, де W є феніл, необов'язково заміщений F, Cl, Br, I, OMe, CF<sub>3</sub> або Me, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл, необов'язково заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл або O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл), гідрокси-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл), фтор-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл), СН(СН<sub>3</sub>)СН(ОН)феніл, 4-6-членний гетероцикл, необов'язково заміщений F, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, циклопропілметил або C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл), або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно вибраними з OH, оксо, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу), CN, F, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу), N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу)<sub>2</sub>, циклопропілу, фенілу, імідазолілу, піперидинілу, піролідинілу, морфолінілу, тетрагідрофуранілу, оксетанілу або тетрагідропіранілу, або R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене однією або більше групами, незалежно вибраними з OH, галогену, оксо, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу), C(=O)CH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHMe, N(Me)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, циклопропілметилу та C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу; і

кожний R<sup>9</sup> незалежно є галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл), CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, 5-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл), CN, OCH<sub>2</sub>-феніл, CH<sub>2</sub>O-феніл, NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл), N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)<sub>2</sub>, піперидин, піролідин, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, OCHF<sub>2</sub>, OH, SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл) та C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)<sub>2</sub>.

2. Сполука за п. 1, в якій G є феніл, необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно

(13) C2

(11) 95641

(19) UA

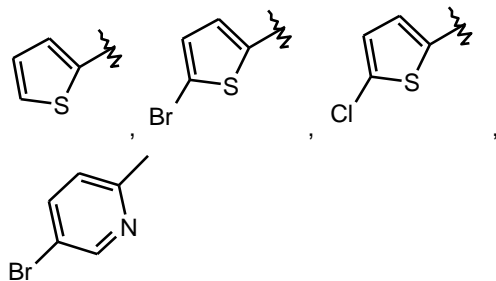
вибраними з F, Cl, Br, I, Me, етилу, ізопропілу, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SMe, OMe та OCH<sub>2</sub>Ph.

3. Сполука за п. п. 1 або 2, в якій G є феніл, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 4-фторфеніл, 4-бромфеніл, 4-метилфеніл, 4-етилфеніл, 4-ізопропілфеніл, 4-трифторметилфеніл, 4-ціанфеніл, 4-метоксифеніл, 4-етоксифеніл, 4-тіометилфеніл, 4-трифторметоксифеніл, 4-циклопропілфеніл, 4-хлор-3-фторфеніл, 3,4-дифторфеніл, 4-бром-3-фторфеніл, 3-фтор-4-метилфеніл, 3-фтор-4-метоксифеніл, 3-фтор-4-бромфеніл, 3-фтор-4-трифторметилфеніл, 4-ціан-3-фторфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 2,4-дифторфеніл, 2-хлор-4-фторфеніл, 2-фтор-4-хлорфеніл, 3,5-дихлорфеніл, 3,5-дифторфеніл, 3-хлор-5-фторфеніл, 3-хлор-4-фторфеніл, 3-бром-4-фторфеніл, 3,5-дифтор-4-хлорфеніл, 2,3-дифтор-4-хлорфеніл, 2,5-дифтор-4-хлорфеніл, 2,5-дифтор-4-бромфеніл, 2,3-дифтор-4-бромфеніл, 2,5-дифтор-4-бромфеніл або 4-(OCH<sub>2</sub>Ph)-феніл.

4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, в якій G є 4-хлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 3-хлор-4-фторфеніл, 3,4-дифторфеніл, 4-хлор-3-фторфеніл, 3-фтор-4-бромфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 4-метоксифеніл, 4-фторфеніл, 4-бромфеніл, 4-ціанофеніл, 4-трифторметилфеніл, 4-тіометилфеніл або 4-метилфеніл.

5. Сполука за п. 1, в якій G є тіофен або піридин, необов'язково заміщений галогеном.

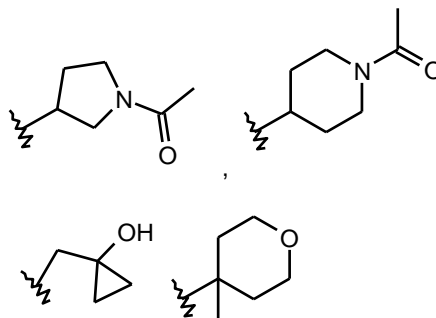
6. Сполука за будь-яким із пп. 1 і 5, в якій G вибирають зі структур:



7. Сполука за будь-яким із пп. 1-6, в якій R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> незалежно вибирають з H, -OCH<sub>3</sub>, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл)-(CH<sub>2</sub>), (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл)-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-, V-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>, де V є 5-6-членний гетероарил, що має від одного до двох кільцевих гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S, W-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>, де W є феніл, необов'язково заміщений F, Cl або Me, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл, необов'язково заміщений OCH<sub>3</sub>, гідро-

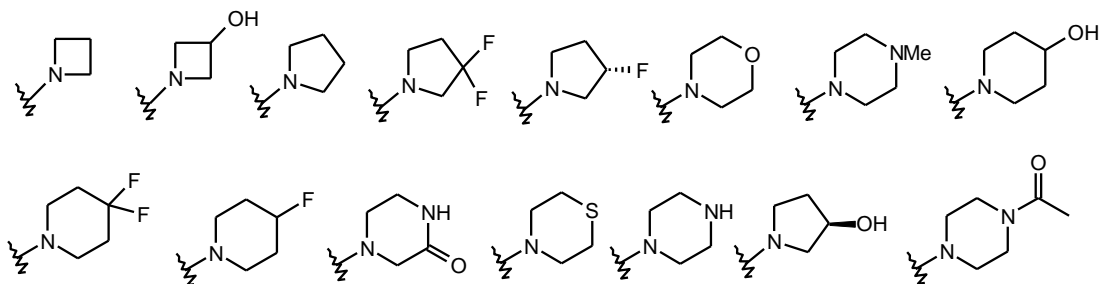
кси-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл), фтор-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл), CH(CH<sub>3</sub>)CH(OH)феніл, 5-6-членний гетероцикл, необов'язково заміщений CH<sub>3</sub> або C(=O)CH<sub>3</sub>, або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно вибраними з OH, оксо, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу), CN, F, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу), N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу)<sub>2</sub>, фенілу, імідазолілу, піперидинілу, піролідинілу, морфолінілу і тетрагідропіранілу.

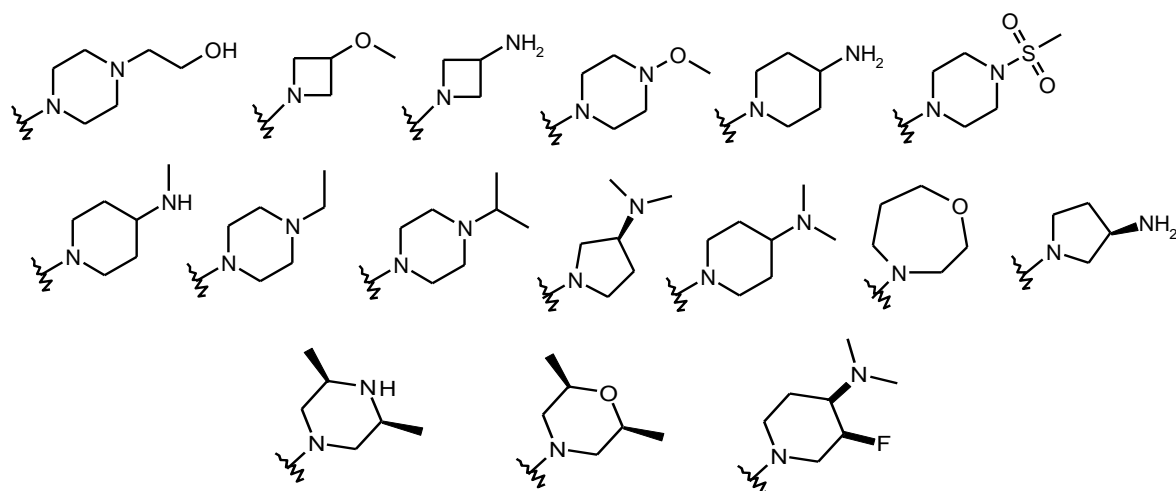
8. Сполука за будь-яким із пп. 1-7, в якій R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> незалежно вибирають з H, метилу, етилу, ізопропілу, ізобутилу, трет-бутилу, 3-пентилу, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, -CH<sub>2</sub>CH(CF<sub>3</sub>)OH, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(=O)NH(CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(=O)NH(iPr), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-циклопропілу, -CH<sub>2</sub>-циклопентилу, -CH<sub>2</sub>-tBu(неопентилу), циклопропілу, циклопентилу, циклогексилу, 4-метоксициклогексилу, 4,4-диметилциклогексилу, 3,3-диметилциклогексилу, -CH<sub>2</sub>-(пірид-3-илу), 4-гідроксициклогекс-1-илу, -CH(CH<sub>3</sub>)CH(OH)фенілу, -CH(феніл)CH<sub>2</sub>OH, -CH(тетрагідропіраніл)CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(імідазолілу), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(морфолінілу), -CH<sub>2</sub>(тетрагідропіранілу), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(тетрагідропіранілу), піролідинілу, піперидинілу, тетрагідропіранілу, тетрагідрофуранілу,



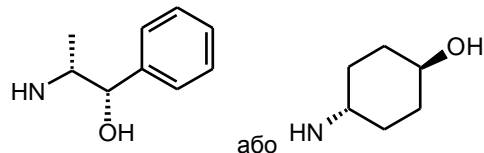
9. Сполука за будь-яким із пп. 1-6, в якій R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членне гетероциклічне кільце, де згадане гетероциклічне кільце необов'язково заміщене однією або більше групами, незалежно вибраними з OH, галогену, оксо, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, C(=O)CH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHMe, N(Me)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> і (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу.

10. Сполука за будь-яким із пп. 1-6 і 9, в якій NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> вибирають з таких структур:





11. Сполука за будь-яким із пп. 1-8, в якій  $\text{NR}^6\text{R}^7$  є  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHMe}$ ,  $\text{NH}^t\text{Pr}$ ,  $\text{NH}^i\text{Pr}$ ,  $\text{NH}^t\text{Bu}$ ,  $\text{NH}(\text{CH}_2\text{-}^t\text{Bu})$ ,  $\text{NH}(\text{CH}_2\text{-циклопропіл})$ ,  $\text{NH}(\text{CH}_2\text{-циклобутил})$ ,  $\text{NH}(\text{циклопентил})$ ,  $\text{NH}(\text{CH}_2\text{-піридил})$ ,  $\text{NH}(\text{циклогексил})$ ,  $\text{NH}(3\text{-пентил})$ ,  $\text{NHCH}(\text{ізопропіл})_2$ ,  $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ ,  $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ ,  $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})$ ,  $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})$ ,  $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CN})$ ,  $\text{NMe}_2$ ,  $\text{NMeEt}$ ,  $\text{NMe}^i\text{Pr}$ ,  $\text{NMe}^t\text{Pr}$ ,  $\text{NMe}(\text{і}^i\text{Pr})$ ,  $\text{NMe}(\text{CH}_2\text{-циклопропіл})$ ,  $\text{NMe}(\text{CH}_2\text{-циклобутил})$ ,  $\text{NMe}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ ,  $\text{NMe}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ ,  $\text{NEt}_2$ ,  $\text{NEt}^i\text{Pr}$ ,  $\text{NEt}^t\text{Pr}$ ,  $\text{NEt}(\text{CH}_2\text{-циклопропіл})$ ,  $\text{NEt}(\text{CH}_2\text{-циклобутил})$ ,  $\text{NEt}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ ,  $\text{NEt}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ ,



12. Сполука Формули 1В за п. 1, вибрана з групи:  
 (S)-3-амін-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он;  
 (S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он;  
 (S)-3-амін-2-(3,4-дихлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он;  
 (S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(метил(тетрагідро-2H-піран-4-іл)амін)пропан-1-он;  
 (S)-2-(5-хлортіофен-2-іл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он;  
 (S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(циклопропілметиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он;  
 (S)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)-2-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-1-он;

(S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(циклопропіламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он;  
 (S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(3-гідроксіязетидин-1-іл)пропан-1-он;  
 (S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-((R)-піролідін-3-іламін)пропан-1-он;  
 (S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-((S)-піролідін-3-іламін)пропан-1-он;  
 (S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-тіоморфолінпропан-1-он;  
 (S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(піперазин-1-іл)пропан-1-он;  
 (S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(4-фторпіперидин-1-іл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он;  
 (S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(3-метоксіязетидин-1-іл)пропан-1-он;  
 (S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он;  
 (S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(диметиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он;  
 (S)-2-(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он;  
 (S)-2-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он;





дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он; або її солі.  
 21. Сполука за п. 1, яка являє собою (S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(диметиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он; або її солі.  
 22. Сполука за п. 1, яка являє собою (S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіл(метил)амін)пропан-1-он; або її солі.  
 23. Сполука за п. 1, яка являє собою (S)-2-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-

іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он; або її солі.  
 24. Сполука за п. 1, яка являє собою (S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-метоксициклогексиламін)пропан-1-он; або її солі.  
 25. Сполука за п. 1, яка являє собою (S)-2-(4-бромфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідро-2Н-піран-4-іламін)пропан-1-он; або її солі.  
 26. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким із пп. 1-25.  
 27. Сполука за будь-яким із пп. 1-25 або її сіль для застосування при лікуванні раку.

### Пріоритет винаходу

У цій заявці заявлений пріоритет попередньої заявки США № 60/818,718, поданої 6 липня 2006 р., повний зміст якої включений до цієї заявки як посилання.

### Галузь винаходу

Даний винахід стосується нових інгібіторів серин/треонін протеїн кіназ (наприклад, АКТ та споріднених кіназ), фармацевтичних композицій, які містять ці інгібітори, та способів приготування цих інгібіторів. Ці інгібітори є корисними, наприклад, для лікування гіперпроліферативних захворювань, таких як рак та запалення, у ссавців.

### Опис попереднього рівня техніки

Протеїн кінази (РК) є ензимами, що каталізують фосфорилювання гідрокси груп на тирозинових, серинових і треонінових залишках білків шляхом перенесення кінцевого (гама) фосфату з АТФ. Через шляхи сигнальної трансдукції ці ензими модулюють ріст, диференціацію та проліферацію клітин, тобто по суті всі аспекти життя клітини тим чи іншим шляхом залежать від активності РК (Hardie, G. та Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book*. I та II, Academic Press, Сан-Дієго, штат Каліфорнія). Крім того, аномальна активність РК була пов'язана з хазяїном порушень, починаючи від захворювань, які відносно не становлять загрози для життя, таких як псоріаз, до надзвичайно небезпечних захворювань, таких як гліобластома (рак мозку). Протеїн кінази є важливим класом-мішенню для терапевтичного модулювання (Cohen, P. (2002) *Nature Rev. Drug Discovery* 1:309).

Важливим є той факт, що часто повідомляють, що атипове фосфорилювання та/або експресія білка є одним з причинних ефектів аномальної клітинної проліферації, метастазу та виживання клітин при раку. Аномальне регулювання та/або експресія різних кіназ, у тому числі Akt, VEGF, ILK, ROCK, P70S6K, Bcl, PKA, PKC, Raf, Src, PDK1, ErbB2, MEK, IKK, Cdk, EGFR, BAD, CHK1, CHK2 та GSK3 серед багатьох інших, особливо пов'язано з раком.

Протеїн кінази мають два класи: протеїн тирозинкінази (PTK) і серин-треонін кінази (STK). Ен-

зими протеїн кінази B/Akt є групою серин/треонін кіназ, які надмірно експресуються у низці пухлин людини. Однією з найкраще охарактеризованих мішеней ліпідних продуктів PI3K є 57 KD серин/треонін протеїн кіназа Akt, розташована нижче від PI3K у шляху сигнальної трансдукції (Hemmings, B.A. (1997) *Science* 275:628; Hay N. (2005) *Cancer Cell* 8:179-183). Akt є людським гомологом протоонкогену v-akt ретровірусу AKT8, який різко перетворюється. Завдяки своїй високо послідовній гомології із протеїн кіназами A та C Akt також називають Протеїн Кіназа B (PKB) та Споріднена з A та C (RAC). Відомо про існування трьох ізоформ Akt, а саме Akt1, Akt2 та Akt3, які проявляють 80% загальної гомології (Staal, S.P. (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 84:5034; Nakatani, K. (1999) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 257:906; Li та ін. (2002) *Current Topics in Med. Chem.* 2:939-971; WO 2005/113762). Ізоформи Akt мають спільну організацію доменів, яка складається з домену гомології плекстрину на кінці N, каталітичного домену кінази та короткої регулятивної ділянки на кінці C. Крім того, обидва Akt2 і Akt3 демонструють зрощені варіанти. Після рекрутингу до клітинної мембрани за допомогою PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub> Akt фосфорилюється (активується) PDK1 при T308, T309 та T305 для ізоформів Akt1 (PKB $\alpha$ ), Akt2 (PKB $\beta$ ) та Akt3 (PKB $\gamma$ ) відповідно, і при S473, S474 та S472 для ізоформів Akt1, Akt2 та Akt3 відповідно. Таке фосфорилювання відбувається за допомогою досі невідомої кінази (яка, вірогідно, має назву PDK2), хоча PDK1 (Balendran, A., (1999) *Curr. Biol.* 9:393), автофосфорилювання (Toker, A. (2000) *J. Biol. Chem.* 275:8271) та інтегрин-зв'язана кіназа (ILK) (Delcommenne, M. (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95:11211) були залучені до цього процесу. Активування Akt потребує її фосфорилювання на осаді Ser 473 у гідрофобному фрагменті C-кінця (Brodbeck та ін. (1999) *J. Biol. Chem.* 274:9133-9136; Coffey та ін. (1991) *Eur. J. Biochem.* 201:475-481; Alessi та ін. (1997) *Curr. Biol.* 7:261-269). Хоча монофосфорилювання Akt активує кіназу, для максимальної активності кінази необхідне біс(фосфорилювання).

Вважають, що Akt забезпечує свою дію на рак шляхом пригнічування апоптозу та підсилювання як ангіогенезу, так і проліферації (Toker та ін. (2006) *Cancer Res.* 66(8):3963-3966). Akt надмірно експресується у багатьох формах раку людини, включаючи, але не обмежуючись цим, карциноми товстої кишки (Zinda та ін. (2001) *Слін. Cancer Res.* 7:2475), яєчників (Cheng та ін. (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:9267), мозку (Haas Kogan та ін. (1998) *Curr. Biol.* 8:1195), легенів (Brognard та ін. (2001) *Cancer Res.* 61:3986), підшлункової залози (Bellacosa та ін. (1995) *Int. J. Cancer* 64:280-285; Cheng та ін. (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93:3636-3641), простати (Graff та ін. (2000) *J. Biol. Chem.* 275:24500) та шлунку (Staal та ін. (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:5034-5037).

Шлях мішені рапаміцину PI3K/Akt/ссавець (mTOR) досліджували для цільової терапії низькомолекулярних інгібіторів (Georgakis, G. та Younes, A. (2006) *Expert Rev. Anticancer Ther.* 6(1):131-140; Granville та ін. (2006) *Слін. Cancer Res.* 12(3):679-689). Інгібування сигналювання PI3K/Akt індукує апоптоз та інгібує ріст клітин пухлини, що мають підвищені рівні Akt (Kim та ін. (2005) *Current Opinion in Investig. Drugs* 6(12):1250-1258; Luo та ін. (2005) *Molecular Cancer Ther.* 4(6):977-986).

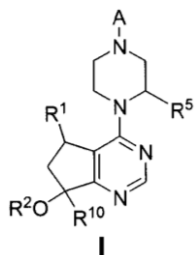
Розробка інгібіторів кінази, які націлені на аномально регульовані шляхи та врешті-решт призводять до захворювання, становлять величезний етичний та комерційний інтерес для медичної та фармацевтичної спільноти. Сполука, яка інгібує (1) рекрутинг Akt до клітинної мембрани, (2) активування за допомогою PDK1 або PDK2, (3) фосфорилування субстрату або (4) одну зі спрямованих вниз мішеней Akt, могла би бути цінним протираковим агентом чи у вигляді окремої терапії, чи у поєднанні з іншими прийнятими процедурами.

У публікації патентної заявки США 2005/0130954 розкрито, серед іншого, низку сполук, що діють як інгібітори AKT. Вважають, що ці сполуки є корисними у лікуванні гіперпроліферативних захворювань, таких як рак.

Суть винаходу

Даний винахід забезпечує нові сполуки, що інгібують AKT протеїн кінази. Сполуки за даним винаходом є корисними як терапевтичні агенти проти захворювань та станів, які можна лікувати інгібуванням AKT протеїн кіназ.

Більш конкретно, даний винахід має у своєму складі сполуки, що мають загальну формулу I:



та їх таутомери, розчинені енантіомери, розчинені діастереомери, сольвати, метаболіти, солі

та фармацевтично прийнятні проліки, де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^{10}$  та A є такими, як визначено тут.

Винахід також забезпечує фармацевтичні композиції, які містять сполуку формули I або її енантіомер, сольват, метаболіт або фармацевтично прийнятну сіль чи проліки.

В іншому аспекті даний винахід забезпечує спосіб лікування захворювань або медичних станів у ссавця, опосередкованих AKT протеїн кіназами, який полягає у введенні згаданому ссавцеві однієї або більше сполук формули I або їх енантіомеру, сольвату, метаболіту або фармацевтично прийнятної солі чи проліків у кількості, ефективній для лікування або запобігання згаданому порушенню. Стани, опосередковані AKT протеїн кіназою, які можна лікувати відповідно до способів за даним винаходом, включають, але не обмежуються цим, запальні, гіперпроліферативні, серцево-судинні, нейродегенеративні, гінекологічні і дерматологічні захворювання та порушення.

В іншому аспекті даний винахід забезпечує спосіб інгібування виробництва AKT протеїн кіназ у ссавця, який полягає у введенні згаданому ссавцеві сполуки формули I або її енантіомеру, сольвату, метаболіту або фармацевтично прийнятної солі чи проліків у кількості, ефективній для інгібування виробництва AKT протеїн кінази.

В іншому аспекті даний винахід забезпечує способи інгібування активності AKT протеїн кіназ, які полягають у контактуванні згаданої кінази зі сполукою формули I.

Сполуки за винаходом можуть бути використані переважно у поєднанні з іншими відомими терапевтичними агентами. Відповідно, даний винахід також забезпечує фармацевтичні композиції, які містять сполуку формули I або її енантіомер, сольват, метаболіт або фармацевтично прийнятну сіль чи проліки у поєднанні з другим терапевтичним агентом.

Даний винахід також забезпечує сполуки формули I та її енантіомери, сольвати, метаболіти та фармацевтично прийнятні солі і проліки для використання як медикаментів у лікуванні станів, опосередкованих AKT протеїн кіназою.

Додатковим аспектом даного винаходу є застосування сполуки формули I або її енантіомеру, сольвату, метаболіту або фармацевтично прийнятної солі чи проліків для терапевтичного лікування. В одному втіленні терапевтичне лікування полягає у лікуванні стану, опосередкованого AKT протеїн кіназою.

Даний винахід також забезпечує набори для лікування захворювання або порушення, опосередкованого AKT протеїн кіназою, причому згаданий набір містить сполуку формули I або її енантіомер, сольват, метаболіт або фармацевтично прийнятну сіль чи проліки, контейнер і необов'язково вкладиш до упаковки або етикетку із зазначенням лікування. Набори можуть додатково мати у своєму складі другу сполуку або композицію, що містить другий фармацевтичний агент, корисний у лікуванні згаданого захворювання або порушення.

Даний винахід додатково має у своєму складі способи приготування, способи відокремлення та способи очищення сполук за даним винаходом.

Додаткові переваги та нові ознаки даного винаходу частково будуть викладені у подальшому описі, а частково будуть очевидними спеціалістам у цій галузі після вивчення наведеного далі опису, або про них можна буде дізнатись шляхом практичного застосування винаходу. Переваги винаходу можуть бути реалізовані й досягнуті за допомогою засобів, комбінацій, композицій і способів, які конкретно вказані у доданій формулі винаходу.

Докладний опис показових втілень

Тепер буде здійснене докладне посилання на конкретні втілення винаходу, приклади яких проілюстровані у супроводжувальних структурах і формулах. Хоча винахід буде описаний у зв'язку з пронумерованими втіленнями, має бути зрозумілим, що ці втілення не призначені для обмеження винаходу лише ними. Навпаки, метою винаходу є охопити всі альтернативи, модифікації та еквіваленти, які можуть бути включені до обсягу даного винаходу, як це визначено у формулі винаходу. Спеціаліст у цій галузі упізнає багато способів і матеріалів, подібних або еквівалентних до описаних тут, які можуть бути використані у практичному застосуванні даного винаходу. Даний винахід жодним чином не обмежується описаними способами та матеріалами. У разі, якщо один або більше із включених тут літератури, патентів та подібних матеріалів відрізняються від або суперечать цій заявці, включаючи, але не обмежуючись цим, визначені терміни, використання термінів, описані техніки або подібне, ця заявка має переважну силу.

Визначення

Використаний тут термін «алкіл» стосується насиченого лінійного або з розгалуженим ланцюгом одновалентного радикалу вуглеводню, що має від одного до дванадцяти атомів вуглецю, де радикал алкілу може бути необов'язково заміщений незалежно одним або більше замісниками, описаними нижче. Приклади алкільних груп включають, але не обмежуються цим, метил (Me,  $-\text{CH}_3$ ), етил (Et,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1-пропіл (n-Pr, n-пропіл,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-пропіл (i-Pr, i-пропіл,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1-бутил (n-Bu, n-бутил,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-метил-1-пропіл (i-Bu, i-бутил,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2-бутил (s-Bu, s-бутил,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-метил-2-пропіл (t-Bu, t-бутил,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1-пентил (n-пентил,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-пентил ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-пентил ( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 2-метил-2-бутил ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-метил-2-бутил ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3-метил-1-бутил ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2-метил-1-бутил ( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1-гексил ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-гексил ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-гексил ( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ), 2-метил-2-пентил ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-метил-2-пентил ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4-метил-2-пентил ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3-метил-3-пентил ( $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 2-метил-3-пентил ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,3-диметил-2-бутил ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,3-диметил-2-бутил ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1-гептил, 1-октил і подібні.

Використаний тут термін «алкілен» стосується лінійного або розгалуженого насиченого двовале-

нтного радикалу вуглеводню, що має від одного до дванадцяти атомів вуглецю, де радикал алкілену може бути необов'язково заміщений незалежно одним або більше описаними тут замісниками. Приклади включають, але не обмежуються цим, метилен, етилен, пропілен, 2-метилпропілен, пентилен і подібні.

Використаний тут термін «алкеніл» стосується лінійного або з розгалуженим ланцюгом одновалентного радикалу вуглеводню, що має від двох до дванадцяти атомів вуглецю з принаймні одним сайтом ненасичення, тобто вуглець-вуглець, подвійний зв'язок  $\text{sp}^2$ , де радикал алкенілу може бути необов'язково заміщений незалежно одним або більше описаними тут замісниками, та включає радикали, що мають орієнтації «цис» і «транс» або, альтернативно, орієнтації «E» і «Z». Приклади включають, але не обмежуються цим, етиленіл або вініл ( $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), аліл ( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1-пропеніл, 1-бутен-1-іл, 1-бутен-2-іл та подібні.

Використаний тут термін «алкініл» стосується лінійного або розгалуженого одновалентного радикалу вуглеводню, що має від двох до дванадцяти атомів вуглецю з принаймні одним сайтом ненасичення, тобто вуглець-вуглець, потрійний зв'язок  $\text{sp}$ , де радикал алкінілу може бути необов'язково заміщений незалежно одним або більше описаними тут замісниками. Приклади включають, але не обмежуються цим, етиніл ( $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ) та пропініл (пропаргіл,  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ).

Використані тут терміни «циклоалкіл», «карбоцикл», «карбоцикліл» і «карбоциклічне кільце» застосовують поперемінно і стосуються насиченого або частково ненасиченого циклічного радикалу вуглеводню, що має від трьох до дванадцяти атомів вуглецю. Термін «циклоалкіл» включає моноциклічні та поліциклічні (наприклад, біциклічні і трициклічні) циклоалкільні структури, де поліциклічні структури необов'язково містять насичене або частково ненасичене циклоалкільне кільце, конденсоване до насиченого, частково ненасиченого або ароматичного циклоалкільного або гетероциклічного кільця. Приклади циклоалкільних груп включають, але не обмежуються цим, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і подібні. Біциклічні карбоцикли включають такі, що мають від 7 до 12 кільцевих атомів, розміщених, наприклад, як біцикло [4,5], [5,5], [5,6] або [6,6] система, або як місткові системи, такі як біцикло [2.2.1]гептан, біцикло [2.2.2]октан та біцикло [3.2.2]нонан. Циклоалкіл може бути необов'язково заміщений незалежно одним або більше описаними тут замісниками.

Термін « $(\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкіл})\text{-}(\text{CH}_2)$ » включає циклопропіл- $\text{CH}_2$ , циклопентил- $\text{CH}_2$  і циклогексил- $\text{CH}_2$ .

Використаний тут термін «арил» означає одновалентний радикал ароматичного вуглеводню, що має 6-20 атомів вуглецю, виведених шляхом видалення одного атому водню з одного атому вуглецю материнської системи ароматичного кільця. Арил включає біциклічні радикали, які містять ароматичне кільце, конденсоване на насичене, частково ненасичене кільце, або ароматичне карбоциклічне або гетероциклічне кільце. Типові ари-

льні групи включають, але не обмежуються цим, радикали, виведені з бензолу, заміщених бензолів, нафталену, антрацену, біфенілу, індену, індану, 1,2-дигідронафталену, 1,2,3,4-тетрагідронафталену, та подібні. Арильні групи можуть бути необов'язково заміщені незалежно одним або більше замісниками, описаними тут.

Використані тут терміни «гетероцикл», «гетероциклі» і «гетероциклічне кільце» використані тут взаємно замісними і стосуються насиченого або частково ненасиченого карбоциклічного радикалу, що має від 3 до 8 кільцевих атомів, у якому принаймні один кільцевий атом є гетероатомом, незалежно вибраним з-поміж азоту, кисню та сірки, причому кільцеві атоми, що залишаються, є С, де один або більше кільцевих атомів можуть бути необов'язково заміщені незалежно одним або більше описаними нижче замісниками. Радикал може бути радикалом вуглецю або радикалом гетероатому. Термін «гетероцикл» включає гетероциклоалкокси. «Гетероциклі» також включає радикали, де радикали гетероциклу конденсовані з насиченим, частково ненасиченим або ароматичним карбоциклічним або гетероциклічним кільцем. Приклади гетероциклічних кілець включають, але не обмежуються цим, піролідиніл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідротієніл, тетрагідропіраніл, дигідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, піперидино, морфоліно, тіоморфоліно, тіоксаніл, піперазиніл, гомопіперазиніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, гомопіперидиніл, оксепаніл, тіепаніл, оксазепініл, діазепініл, тіазепініл, 2-піролініл, 3-піролініл, індолініл, 2Н-піраніл, 4Н-піраніл, діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, піразолініл, дитіаніл, дитіоланіл, дигідропіраніл, дигідротієніл, дигідрофураніл, піразолідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексаніл, 3-азабіцикло[4.1.0]гептаніл, азабіцикло[2.2.2]гексаніл, 3Н-індоліл хінолізініл та N-піридил сечовини. Спіро частки також входять до обсягу цього визначення. Гетероцикл може бути С-прикріплений або N-прикріплений, де це можливо. Наприклад, групою, виведеною з піролу, може бути пірол-1-іл (N-прикріплений) або пірол-3-іл (С-прикріплений). Крім того, групою, виведеною з імідазолу, може бути імідазол-1-іл (N-прикріплений) або імідазол-3-іл (С-прикріплений). Прикладами гетероциклічних груп, де 2 кільцеві атоми вуглецю заміщені оксо (=О) частками, є ізоіндолін-1,3-діоніл та 1,1-діоксо-тіоморфолініл. Тут гетероциклічні групи необов'язково заміщені незалежно одним або більше замісниками, описаними тут.

Використаний тут термін «гетероарил» стосується одновалентного ароматичного радикалу 5-, 6- або 7-членного кільця і включає конденсовані кільцеві системи (принаймні одна з яких є ароматичною), що мають 5-10 атомів, які містять принаймні один гетероатом, незалежно вибраний з азоту, кисню та сірки. Приклади гетероарильних груп включають, але не обмежуються цим, піридиніл, імідазоліл, імідазопіридиніл, піримідиніл, піразоліл, тріазоліл, піразиніл, тетразоліл, фурил, тієніл, ізоксазоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, піроліл, хінолініл, ізохінолініл, індоліл, бензіміда-

золіл, бензофураніл, цинолініл, індазоліл, індолізиніл, фталазиніл, піридазиніл, тріазиніл, ізоіндоліл, птеридиніл, пуриніл, оксадіазоліл, тріазоліл, тіадіазоліл, тіадіазоліл, фуразаніл, бензофуразаніл, бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл та фуропіридиніл. Спіро частки також входять до обсягу цього визначення. Гетероарильні групи можуть бути необов'язково заміщені незалежно одними або більше замісниками, описаними тут.

Як приклад, а не обмеження, зв'язані вуглецем гетероцикли та гетероарили зв'язані у положенні 2, 3, 4, 5 або 6 піридину, положенні 3, 4, 5 або 6 піридазину, положенні 2, 4, 5 або 6 піримідину, положенні 2, 3, 5 або 6 піразину, положенні 2, 3, 4 або 5 фурану, тетрагідрофурану, тіофурану, тіофену, піролу або тетрагідропіролу, положенні 2, 4 або 5 оксазолу, імідазолу або тіазолу, положенні 3, 4 або 5 ізоксазолу, піразолу або ізотіазолу, положенні 2 або 3 азиридину, положенні 2, 3 або 4 азеїдину, положенні 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 хіноліну або положенні 1, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 ізохіноліну. Додатковими прикладами зв'язаних вуглецем гетероциклів є 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 5-піридил, 6-піридил, 3-піридазиніл, 4-піридазиніл, 5-піридазиніл, 6-піридазиніл, 2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 5-піримідиніл, 6-піримідиніл, 2-піразиніл, 3-піразиніл, 5-піразиніл, 6-піразиніл, 2-тіазоліл, 4-тіазоліл або 5-тіазоліл.

Як приклад, а не обмеження, зв'язані з азотом гетероцикли та гетероарили зв'язані у положенні 1 азиридину, діазетидину, піролу, піролідину, 2-піроліну, 3-піроліну, імідазолу, імідазолідину, 2-імідазоліну, 3-імідазоліну, піразолу, піразоліну, 2-піразоліну, 3-піразоліну, піперидину, піперазину, індолу, індолину, 1Н-індазолу, положенні 2 ізоіндолу або ізоіндоліну, положенні 4 морфоліну та положенні 9 карбазолу або β-карболіну. Крім того, більш типово, зв'язані з азотом гетероцикли включають 1-азиридил, 1-азетедил, 1-піроліл, 1-імідазоліл, 1-піразоліл та 1-піперидиніл.

Використаний тут термін «галоген» означає фтор, хлор, бром або йод.

Використані тут терміни в однині означають один або більше.

Використані тут терміни «сполука за даним винаходом», «сполуки за даним винаходом» та «сполуки формули I» включають сполуки формули I та їх таутомери, розчинені енантіомери, розчинені діастереомери, рацемічні суміші, Мсольвати, метаболіти, солі (включаючи фармацевтично прийнятні солі) та фармацевтично прийнятні проліки.

Має бути зрозумілим, що у прикладах, де два або більше радикалів використовують підряд для визначення замісника, прикріпленого до структури, названий першим радикал вважається кінцевим і названий останнім радикал вважається прикріпленим до даної структури. Отже, наприклад, радикал арилалкілу прикріплений до даної структури алкільною групою.

АКТ інгібітори

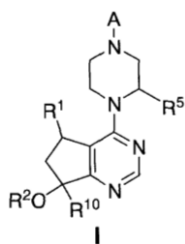
Сполуки формули I за винаходом є корисними для інгібування АКТ протеїн кіназ. Такі сполуки є корисними як терапевтичні агенти проти захворювань, які можна лікувати шляхом інгібування сиг-

нального шляху АКТ протеїн кінази та рецепторних шляхів тирозин і серин/треонін кінази.

Зокрема, було виявлено, що окремі сполуки формули I, в яких  $OR^2$  є OH, є щонайменше у 50 разів більш селективними для АКТ порівняно з протеїн кіназою А (РКА). Наприклад, щонайменше у 100 разів та, як додатковий приклад, щонайменше у 150 разів більш селективними для АКТ порівняно з РКА. Вибірковість відносно РКА є бажаною, оскільки РКА залучена до багатьох клітинних процесів, важливих для нормального функціонування та фізіології багатьох типів клітин. Крім того, не вважають, що інгібування РКА робить внесок до анти-проліферативних та про-апоптичних ефектів АКТ інгібування. Отже, інгібування РКА може спричинити несприятливі події, не пов'язані з АКТ інгібуванням, без сприяння перевагам АКТ інгібування, що змінюють захворювання.

Сполуки формули I можуть також бути корисними як інгібітори тирозин кіназ, а також серин і треонін кіназ на додаток до АКТ.

Загалом, один аспект винаходу включає сполуки формули I:

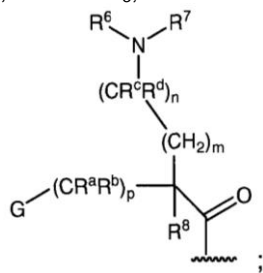


та їх таутомери, розчинені енантіомери, розчинені діастереомери, сольвати, метаболіти, солі та фармацевтично прийнятні проліки, де:

$R^1$  є H, Me, Et, вініл,  $CF_3$ ,  $CHF_2$  або  $CH_2F$ ;

$R^2$  є H або Me;

$R^5$  є H, Me, Et або  $CF_3$ ;



$A \in A'$

G є феніл, необов'язково заміщений від однієї до чотирьох  $R^9$  групами, або 5-6-членний гетероарил, необов'язково заміщений галогеном;

$R^6$  та  $R^7$  незалежно є H,  $OCH_3$ ,  $(C_3-C_6$  циклоалкіл)- $(CH_2)$ ,  $(C_3-C_6$  циклоалкіл)- $(CH_2CH_2)$ ,  $V-(CH_2)_{0-1}$ , де V є 5-6-членний гетероарил, що має від одного до двох кільцевих гетероатомів, незалежно вибраних з N, O та S,  $W-(CH_2)_{1-2}$ , де W є феніл, необов'язково заміщений F, Cl, Br, I, OMe,  $CF_3$  або Me,  $C_3-C_6$ -циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_1-C_3$  алкілом або  $O(C_1-C_3$  алкілом), гідрокси- $(C_3-C_6$ -циклоалкіл), фтор- $(C_3-C_6$ -циклоалкіл),  $CH(CH_3)CH(OH)$ феніл, 4-6-членний гетероцикл, необов'язково заміщений F, OH,  $C_1-C_3$ -алкілом, циклопропілметилом або  $C(=O)(C_1-C_3$  алкілом),

або  $C_1-C_6$ -алкіл, необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно вибраними з OH, оксо,  $O(C_1-C_6$ -алкілу), CN, F,  $NH_2$ ,  $NH(C_1-C_6$ -алкілу),  $N(C_1-C_6$ -алкілу) $_2$ , циклопропілу, фенілу, імідазолілу, піперидинілу, піролідинілу, морфолінілу, тетрагідрофуранілу, оксетанілу або тетрагідропіранілу,

або  $R^6$  та  $R^7$  разом з азотом, до якого вони прикріплені, утворюють 4-7-членне гетероциклічне кільце, де згадане гетероциклічне кільце необов'язково заміщене однією або більше групами, незалежно вибраними з OH, галогену, оксо,  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CH_2CH_2OH$ ,  $O(C_1-C_3$  алкілу),  $C(=O)CH_3$ ,  $NH_2$ ,  $NHMe$ ,  $N(Me)_2$ ,  $S(O)_2CH_3$ , циклопропілметилу та  $C_1-C_3$  алкілу;

$R^a$  та  $R^b$  є H,

або  $R^a$  є H та  $R^b$  і  $R^6$  разом з атомами, до яких вони прикріплені, утворюють 5-6-членне гетероциклічне кільце, що має один або два кільцеві атоми азоту;

$R^c$  та  $R^d$  є H або Me,

або  $R^c$  та  $R^d$  разом з атомом, до якого вони прикріплені, утворюють циклопропільне кільце;

$R^8$  є H, Me, F або OH,

або  $R^8$  та  $R^6$  разом з атомами, до яких вони прикріплені, утворюють 5-6-членне гетероциклічне кільце, що має один або два кільцеві атоми азоту;

кожний  $R^9$  є незалежно галоген,  $C_1-C_6$ алкіл,  $C_3-C_6$ -циклоалкіл,  $O-(C_1-C_6$ -алкіл),  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $S(C_1-C_6$ -алкіл), CN,  $OCH_2$ -феніл,  $CH_2O$ -феніл,  $NH_2$ ,  $NH(C_1-C_6$ -алкіл),  $N(C_1-C_6$ -алкіл) $_2$ , піперидин, піролідін,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $OCH_2F$ ,  $OCHF_2$ , OH,  $SO_2(C_1-C_6$ -алкіл),  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH(C_1-C_6$ -алкіл) та  $C(O)N(C_1-C_6$ -алкіл) $_2$ ;

$R^{10}$  є H або Me; та

m, n та p є незалежно 0 або 1.

В іншому втіленні сполуки формули I включають сполуки, де G є феніл, необов'язково заміщений від однієї до чотирьох груп  $R^9$ ; та

$R^6$  та  $R^7$  є незалежно H,  $(C_3-C_6$  циклоалкіл)- $(CH_2)$ ,  $(C_3-C_6$  циклоалкіл)- $(CH_2CH_2)$ ,  $V-(CH_2)_{0-1}$ , де V є 5-6-членний гетероарил, що має від одного до двох кільцевих гетероатомів, незалежно вибраних з N, O та S,  $W-(CH_2)_{1-2}$ , де W є феніл, необов'язково заміщений F, Cl або Me,  $C_3-C_6$ -циклоалкіл, гідрокси- $(C_3-C_6$ -циклоалкіл), фтор- $(C_3-C_6$ -циклоалкіл),  $CH(CH_3)CH(OH)$ феніл або  $C_1-C_6$ -алкіл, необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно вибраними з OH,  $O(C_1-C_6$ -алкілу), CN, F,  $NH_2$ ,  $NH(C_1-C_6$ -алкілу),  $N(C_1-C_6$ -алкілу) $_2$ , піперидинілу та піролідинілу,

або  $R^6$  та  $R^7$  разом з азотом, до якого вони прикріплені, утворюють 4-6-членне гетероциклічне кільце, де згадане гетероциклічне кільце необов'язково заміщене однією або більше групами, незалежно вибраними з OH, галогену, оксо,  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$  та  $(C_1-C_3)$ алкілу;

$R^c$  та  $R^d$  є H або Me;

$R^8$  є H, Me або OH; та

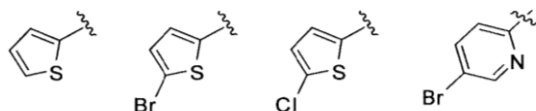
кожний  $R^9$  є незалежно галоген,  $C_1-C_6$ -алкіл,  $C_3-C_6$ -циклоалкіл,  $O-(C_1-C_6$ -алкіл),  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $S(C_1-C_6$ -алкіл), CN,  $CH_2O$ -феніл,  $NH_2$ ,  $NH(C_1-C_6$ -алкіл),  $N(C_1-C_6$ -алкіл) $_2$ , піперидин, піролідін,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $OCH_2F$ ,  $OCHF_2$ , OH,  $SO_2(C_1-C_6$ -алкіл),  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH(C_1-C_6$ -алкіл) та  $C(O)N(C_1-C_6$ -алкіл) $_2$ .

Стосовно групи G формули I, прикладами є феніл, необов'язково заміщений однією або більше R<sup>9</sup> групами, незалежно вибраними з F, Cl, Br, CN, метилу, етилу, ізопропілу, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>Ph та циклопропілу. Показовими втіленнями є, але вони не є обмежувальними, феніл, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 2-фторфеніл, 3-фторфеніл, 4-фторфеніл, 2-бромфеніл, 3-бромфеніл, 4-бромфеніл, 2-метилфеніл, 3-метилфеніл, 4-метилфеніл, 2-етилфеніл, 3-етилфеніл, 4-етилфеніл, 2-ізопропілфеніл, 3-ізопропілфеніл, 4-ізопропілфеніл, 2-трифторметилфеніл, 3-трифторметилфеніл, 4-трифторметилфеніл, 2-ціанофеніл, 3-ціанофеніл, 4-ціанофеніл, 2-метоксифеніл, 3-метоксифеніл, 4-метоксифеніл, 2-етоксифеніл, 3-етоксифеніл, 4-етоксифеніл, 2-тіометилфеніл, 3-тіометилфеніл, 4-тіометилфеніл, 2-трифторметоксифеніл, 3-трифторметоксифеніл, 4-трифторметоксифеніл, 2-циклопропілфеніл, 3-циклопропілфеніл, 4-циклопропілфеніл, 4-хлор-3-

фторфеніл, 3,4-дифторфеніл, 4-бром-3-фторфеніл, 3-фтор-4-метилфеніл, 3-фтор-4-метоксифеніл, 3-фтор-4-трифторметилфеніл, 4-ціано-3-фторфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 2,4-дифторфеніл, 2-хлор-4-фторфеніл, 2-фтор-4-хлорфеніл, 3,5-дихлорфеніл, 3,5-дифторфеніл, 3-хлор-5-фторфеніл, 3-хлор-4-фторфеніл, 3-бром-4-фторфеніл, 3,5-дифтор-4-хлорфеніл, 2,3-дифтор-4-хлорфеніл, 2,5-дифтор-4-хлорфеніл, 3,5-дифтор-4-бромфеніл, 2,3-дифтор-4-бромфеніл, 2,5-дифтор-4-бромфеніл та 4-(OCH<sub>2</sub>Ph)-феніл.

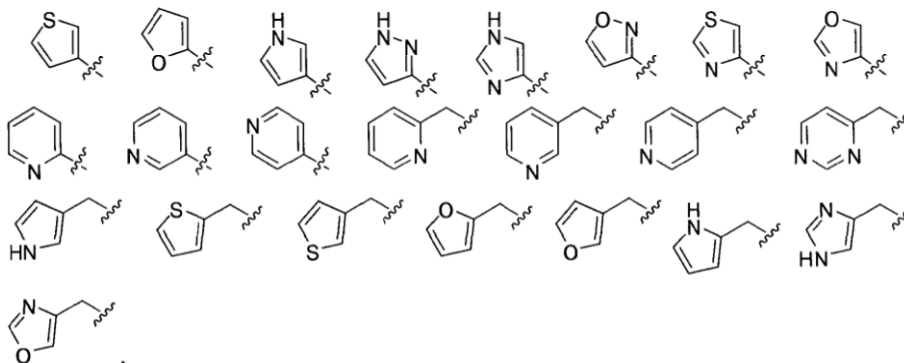
Іншим прикладом групи G формули I є, коли R<sup>9</sup> є I. Показовим втіленням є 4-йодфеніл.

Стосовно групи G формули I, фраза «5-6-членний гетероарил, необов'язково заміщений галогеном» включає тіофени та піридини, необов'язково заміщені галогенами. Конкретними прикладами є, але вони не є обмежувальними, такі структури:

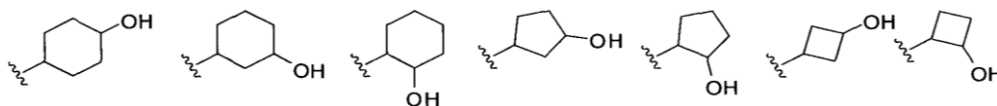


Стосовно груп R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> формули I, термін «(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл)-(CH<sub>2</sub>)» включає циклопропіл-CH<sub>2</sub>, циклобутил-CH<sub>2</sub>, циклопентил-CH<sub>2</sub> та циклогексил-CH<sub>2</sub>.

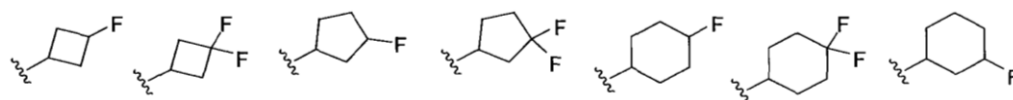
Стосовно груп R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> формули I, термін «V-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>» включає, але не обмежується цим, такі структури:



Стосовно груп R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> формули I, термін «гідрокси-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл)» включає, але не обмежується цим, такі структури:



Стосовно груп R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> формули I, термін «фтор-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл)» включає, але не обмежується цим, такі структури:

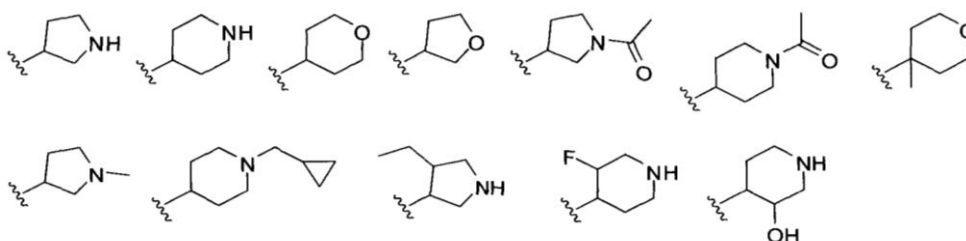


Стосовно груп R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> формули I, фраза «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно вибраними з OH,

OMe та CN», включає, але не обмежується цим, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>,

CH<sub>2</sub>C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OMe, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, CH<sub>2</sub>CH(OMe)CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(OMe)CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>C(OMe)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CH(CN)CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CN)CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>C(CN)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> та подібне.

Стосовно груп R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> формули I, в окремих втіленнях термін «гетероарил» стосується 5-6-членного гетероарилу, що має від одного до двох кільцевих гетероатомів, незалежно вибраних з N, O та S.



В одному втіленні формули I R<sup>10</sup> є H.

В іншому втіленні формули I R<sup>10</sup> є метил.

В одному втіленні формули I OR<sup>2</sup> перебуває у (S) або (R) конфігурації. В конкретному втіленні R<sup>2</sup> є H.

В іншому втіленні формули I R<sup>2</sup> є метил.

В одному втіленні формули I R<sup>5</sup> є H. В іншому втіленні R<sup>5</sup> є метил, де згаданий метил необов'язково перебуває у (S) конфігурації.

В одному втіленні формули I R<sup>1</sup> є метил, де згаданий метил необов'язково перебуває у (R) конфігурації. В іншому втіленні R<sup>1</sup> є H.

В одному втіленні формули I G є феніл, необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно вибраними з F, Cl, Br, Me, Et, ізопропілу, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SMe, OMe та CH<sub>2</sub>OPh. Показовими втіленнями G є феніл, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 4-фторфеніл, 4-бромфеніл, 4-метилфеніл, 4-етилфеніл, 4-ізопропілфеніл, 4-трифторметилфеніл, 4-ціанофеніл, 4-метоксифеніл, 4-етоксифеніл, 4-тіометилфеніл, 4-трифторметоксифеніл, 4-циклопропілфеніл, 4-хлор-3-фторфеніл, 3,4-дифторфеніл, 4-бром-3-фторфеніл, 3-фтор-4-метилфеніл, 3-фтор-4-метоксифеніл, 3-фтор-4-трифторметилфеніл, 4-ціано-3-фторфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 2,4-дифторфеніл, 2-хлор-4-фторфеніл, 2-фтор-4-хлорфеніл, 3,5-дихлорфеніл, 3,5-дифторфеніл, 3-хлор-5-фторфеніл, 3-хлор-4-фторфеніл, 3-бром-4-

Стосовно груп R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> формули I, в окремих втіленнях фраза «4-6-членний гетероцикл, необов'язково заміщений F, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілом, циклопропілметилом або C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкілом)», стосується 4-6-членного гетероциклу, що має від одного до двох кільцевих гетероатомів, незалежно вибраних з N, O та S та необов'язково заміщених CH<sub>3</sub> або C(=O)CH<sub>3</sub> замісником. Прикладами є, але вони не є обмежувальними, такі структури:

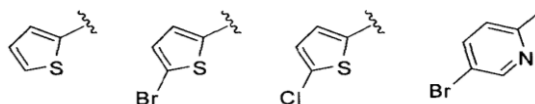
фторфеніл, 3,5-дифтор-4-хлорфеніл, 2,3-дифтор-4-хлорфеніл, 2,5-дифтор-4-хлорфеніл, 3,5-дифтор-4-бромфеніл, 2,3-дифтор-4-бромфеніл, 2,5-дифтор-4-бромфеніл або 4-(OCH<sub>2</sub>Ph)-феніл.

У конкретних втіленнях G є 4-хлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 3-хлор-4-фторфеніл, 3,4-дифторфеніл, 4-хлор-3-фторфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 3-фтор-4-бромфеніл, 4-метоксифеніл, 4-фторфеніл, 4-бромфеніл, 4-ціанофеніл, 4-трифторметилфеніл, 4-тіометилфеніл або 4-метилфеніл.

У додаткових втіленнях R<sup>9</sup> може бути I або OCH<sub>2</sub>-феніл.

Додатково, G може бути 4-йодфеніл, 4-трифторметоксифеніл, 3,5-дифторфеніл, 4-бром-3-фторфеніл, 3-фтор-4-метоксифеніл, 3-фтор-4-трифторметилфеніл, 3-трифторметокси-4-хлорфеніл, 3-фтор-4-трифторметоксифеніл, 3-трифторметил-4-хлорфеніл, 3-трифторметокси-4-фторфеніл, 3,5-біс(трифторметил)феніл, 3-хлор-5-фторфеніл, 3-бром-4-метоксифеніл, 2-фтор-4-хлорфеніл, 2-фтор-4-бромфеніл, 2-фтор-4-трифторметилфеніл або 3-трифторметил-4-фторфеніл.

В одному втіленні G може бути 5-6-членний гетероарил, необов'язково заміщений галогеном. В окремих втіленнях G є тіофен або піридин, необов'язково заміщений галогеном. Конкретними втіленнями є:



В одному втіленні R<sup>6</sup> або R<sup>7</sup> може бути H.

В одному втіленні R<sup>6</sup> або R<sup>7</sup> може бути OCH<sub>3</sub>.

В одному втіленні R<sup>6</sup> або R<sup>7</sup> може бути (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкіл)-(CH<sub>2</sub>).

В одному втіленні R<sup>6</sup> або R<sup>7</sup> може бути (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкіл)-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

В одному втіленні R<sup>6</sup> або R<sup>7</sup> може бути V-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>, де V є 5-6-членний гетероарил, що має

від одного до двох кільцевих гетероатомів, незалежно вибраних з N, O та S.

В одному втіленні R<sup>6</sup> або R<sup>7</sup> може бути W-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>, де W є феніл, необов'язково заміщений F, Cl, Br, I, OMe, CF<sub>3</sub> або Me.

В одному втіленні R<sup>6</sup> або R<sup>7</sup> може бути C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл, необов'язково заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкілом або O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкілом).

В одному втіленні  $R^6$  або  $R^7$  може бути гідрокси-( $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл).

В одному втіленні  $R^6$  або  $R^7$  може бути фтор-( $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл).

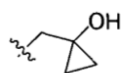
В одному втіленні  $R^6$  або  $R^7$  може бути  $CH(CH_3)CH(OH)$ феніл.

В одному втіленні  $R^6$  або  $R^7$  може бути 4-6-членний гетероцикл, необов'язково заміщений F, OH,  $C_1$ - $C_3$  алкілом, циклопропілметилом або  $C(=O)CH_3$ . В іншому втіленні  $R^6$  або  $R^7$  може бути 4-6-членний гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_1$ - $C_3$  алкілом або  $C(=O)CH_3$ .

В одному втіленні  $R^6$  або  $R^7$  може бути  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно вибраними з OH, оксо,  $O(C_1$ - $C_6$ -алкілу), CN, F,  $NH_2$ ,  $NH(C_1$ - $C_6$ -алкілу),  $N(C_1$ - $C_6$ -алкілу) $_2$ , циклопропілу, фенілу, імідазолілу, піперидинілу, піролідинілу, морфолінілу, тетрагідрофуранілу, оксетанілу і тетрагідропіранілу. В іншому втіленні  $R^6$  або  $R^7$  може бути  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно вибраними з OH, оксо,  $O(C_1$ - $C_6$ -алкілу), CN, F,  $NH_2$ ,  $NH(C_1$ - $C_6$ -алкілу),  $N(C_1$ - $C_6$ -алкілу) $_2$ , циклопропілу, фенілу, імідазолілу, піперидинілу, піролідинілу, морфолінілу і тетрагідропіранілу.

В одному втіленні  $R^6$  або  $R^7$  може бути H.

В іншому втіленні  $R^6$  або  $R^7$  може бути метил, етил, ізопропіл, ізобутил, трет-бутил, 3-пентил або  $CH_2$ -tBu (неопентил). У додатковому втіленні  $R^6$  або  $R^7$  може бути  $CH_2CH_2OH$ ,  $CH_2CH_2OMe$ ,  $CH_2CH_2CF_3$ ,  $CH_2CH(CH_3)OH$ ,  $CH_2CH(CF_3)OH$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CH_2CH_2F$ ,  $CH_2C(=O)NH_2$ ,  $CH_2C(=O)NH(CH_3)$ ,  $CH_2C(=O)N(CH_3)_2$ ,  $CH_2C(=O)NH(iPr)$ ,  $CH_2CH_2C(=O)NH_2$ ,  $CH(феніл)CH_2OH$ ,  $CH(тетрагідропіраніл)CH_2OH$ ,  $CH_2CH_2CH_2(імідазоліл)$ ,  $CH_2CH_2(морфолініл)$ ,  $CH_2(тетрагідропіраніл)$  або  $CH_2CH_2(тетрагідропіраніл)$  або



У додатковому втіленні  $R^6$  та  $R^7$  є незалежно  $CH(ізопропіл)_2$ ,  $CH_2CH_2CH_2OH$ ,  $CH(CH_2CH_2OH)_2$ ,  $CH(CH_2CH_2OMe)_2$ ,  $CH_2CH_2CH_2OMe$ ,  $CH_2CN$ ,  $CH_2$ -феніл.

В іншому втіленні  $R^6$  або  $R^7$  може бути  $OCH_3$ .

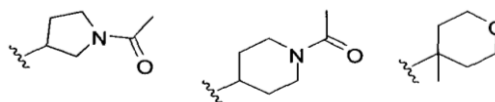
В іншому втіленні  $R^6$  або  $R^7$  може бути  $CH_2$ -циклопропіл або  $CH_2$ -циклопентил. У додатковому втіленні  $R^6$  або  $R^7$  може бути  $CH_2$ -циклобутил.

В іншому втіленні  $R^6$  або  $R^7$  може бути  $CH_2$ -(пірид-3-ил). У додатковому втіленні  $R^6$  або  $R^7$  може бути  $CH_2$ -(пірид-2-ил) або  $CH_2$ -(пірид-4-ил).

В іншому втіленні  $R^6$  або  $R^7$  може бути циклопропіл, циклопентил, циклогексил, 4-метоксициклогексил, 4,4-диметилциклогексил, 3,3-диметил-циклогексил або 4-гідроксициклогекс-1-ил.

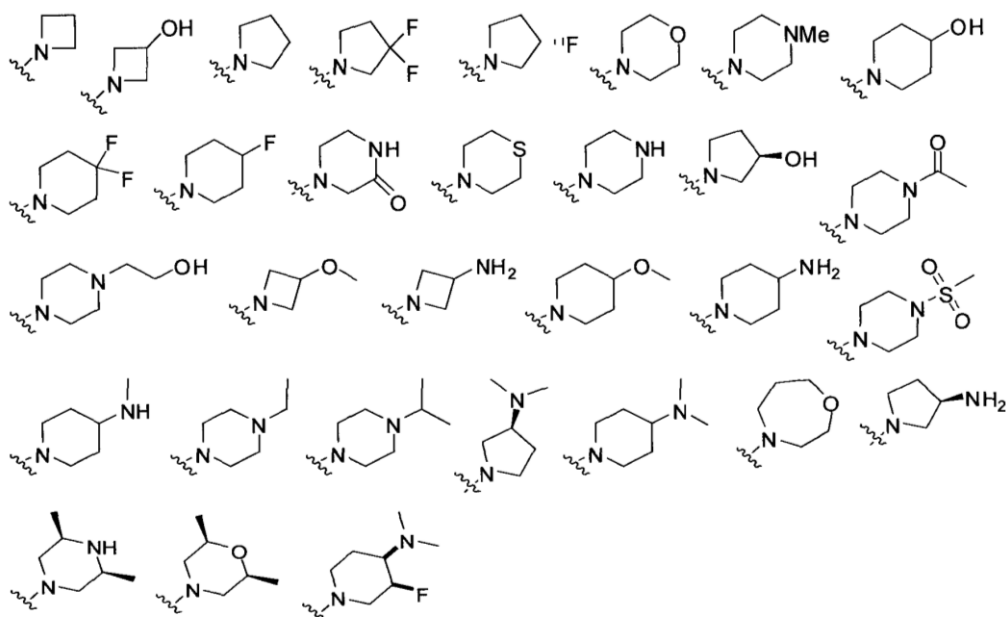
В іншому втіленні  $R^6$  або  $R^7$  може бути  $CH(CH_3)CH(OH)$ феніл.

В іншому втіленні  $R^6$  або  $R^7$  може бути піролідиніл, піперидиніл, тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл або



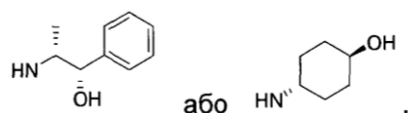
В інших втіленнях  $R^6$  та  $R^7$  разом з азотом, до якого вони прикріплені, утворюють 4-7-членне гетероциклічне кільце, де згадане гетероциклічне кільце необов'язково заміщене однією або більше групами, незалежно вибраними з OH, галогену, оксо,  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CH_2CH_2OH$ ,  $OCH_3$ ,  $C(=O)CH_3$ ,  $NH_2$ ,  $NHMe$ ,  $N(Me)_2$ ,  $S(O)_2CH_3$  та ( $C_1$ - $C_3$ )алкілу.

У конкретних втіленнях  $NR^6R^7$  вибирають з таких структур:

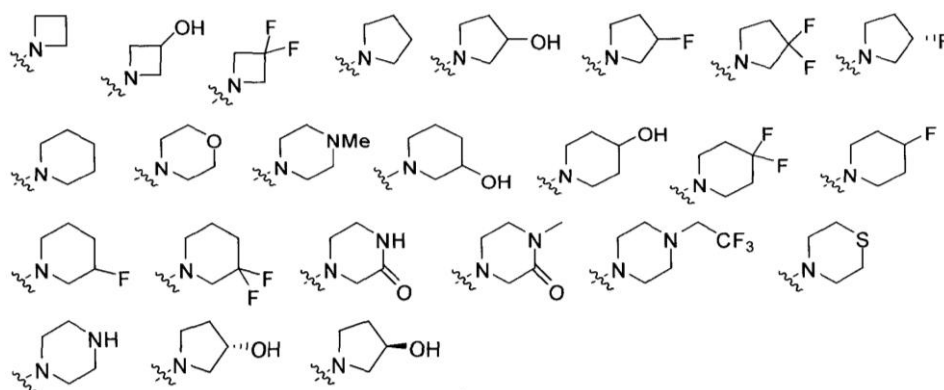




піридил), NH(циклогексил), NH(3-пентил),  
 NHCH(ізопропіл)<sub>2</sub>, NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH),  
 NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe),  
 NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), NH(CH<sub>2</sub>CN), NMe<sub>2</sub>, NMeEt,  
 NMePr, NMe(iPr), NMe(CH<sub>2</sub>-циклопропіл),  
 NMe(CH<sub>2</sub>-циклобутил), NMe(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH),  
 NMe(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), NMe(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe),  
 NMe(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), NEt<sub>2</sub>, NEtPr, NEt(iPr),  
 NEt(CH<sub>2</sub>-циклопропіл), NEt(CH<sub>2</sub>-циклобутил),  
 NEt(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), NEt(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH),



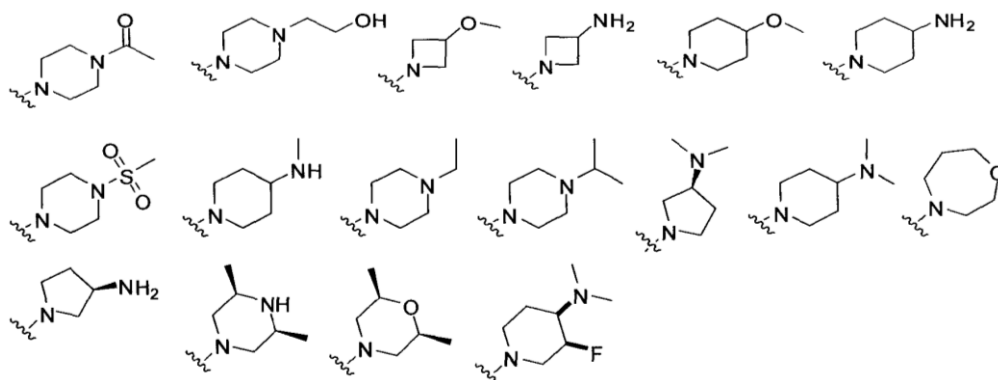
В інших втіленнях групи А, що має формулу 1, R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> разом з N, до якого вони прикріплені,



У додаткових втіленнях R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> разом з азотом, до якого вони прикріплені, утворюють 4-6-членне гетероциклічне кільце, де згадане гетероциклічне кільце необов'язково заміщене однією або більше групами, незалежно вибраними з OH,

утворюють 4-6-членне гетероциклічне кільце, яке має кільцевий атом азоту і необов'язково має другий кільцевий гетероатом, вибраний з N та O, де згадане гетероциклічне кільце необов'язково заміщене однією або більше групами, незалежно вибраними з OH, галогену, оксо, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> та (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу. Наприклад, в окремих втіленнях R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> разом з N, до якого вони прикріплені, утворюють піролідинільне, піперидинільне, азетидинільне, морфолінільне або піперизинільне кільце, де згадані піролідинільне, піперидинільне, азетидинільне, морфолінільне та піперазинільне кільця, необов'язково заміщені однією або більше групами, незалежно вибраними з OH, F метилу, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> та оксо. В окремих втіленнях групи А, що має формулу 1, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> вибирають з таких структур:

галогену, оксо, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>3</sub>, C(=O)CH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHMe, N(Me)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> та (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу. У конкретному втіленні NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> має таку структуру:



В окремих втіленнях групи А, що має формулу 1, R<sup>6</sup> та R<sup>8</sup> разом з атомами, до яких вони прикріплені, утворюють 5-6-членне гетероциклічне кільце, що має один або два кільцеві атоми азоту. В інших втіленнях R<sup>6</sup> та R<sup>8</sup> разом з атомами,

до яких вони прикріплені, утворюють піролідинільне або піперидинільне кільце.

У конкретних втіленнях групи А вибирають з таких формул:

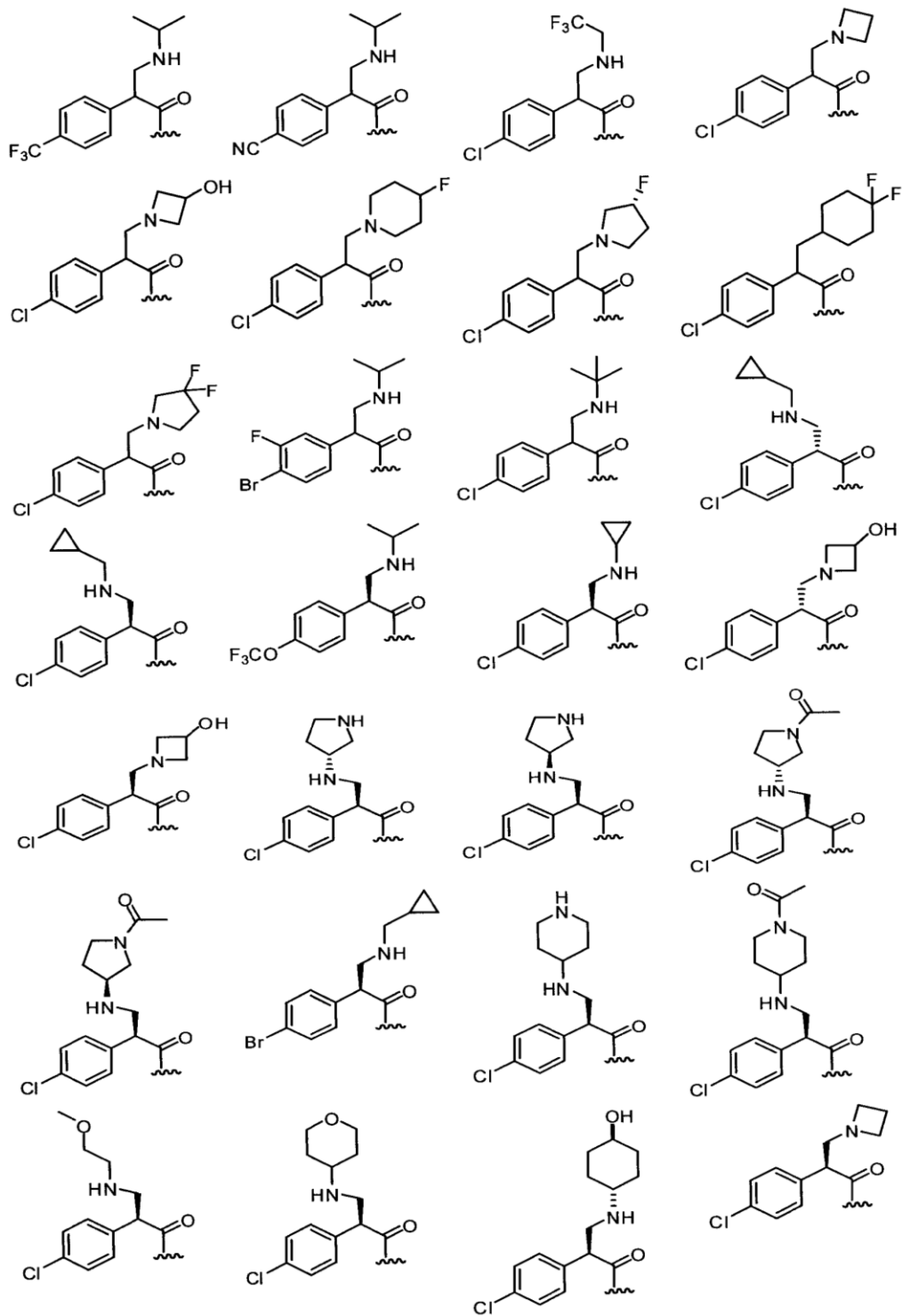
Chemical structures of 15 substituted benzylcarbamates, numbered 1 to 15. Each structure shows a benzene ring with various substituents (F, Cl, Me, HO, NH<sub>2</sub>, OH, F) and a carbamate group (-CH<sub>2</sub>-NH-C(=O)-R) attached to the ring. The R group is indicated by a wavy line.

У додаткових втіленнях групу А вибирають з таких формул:

33

95641

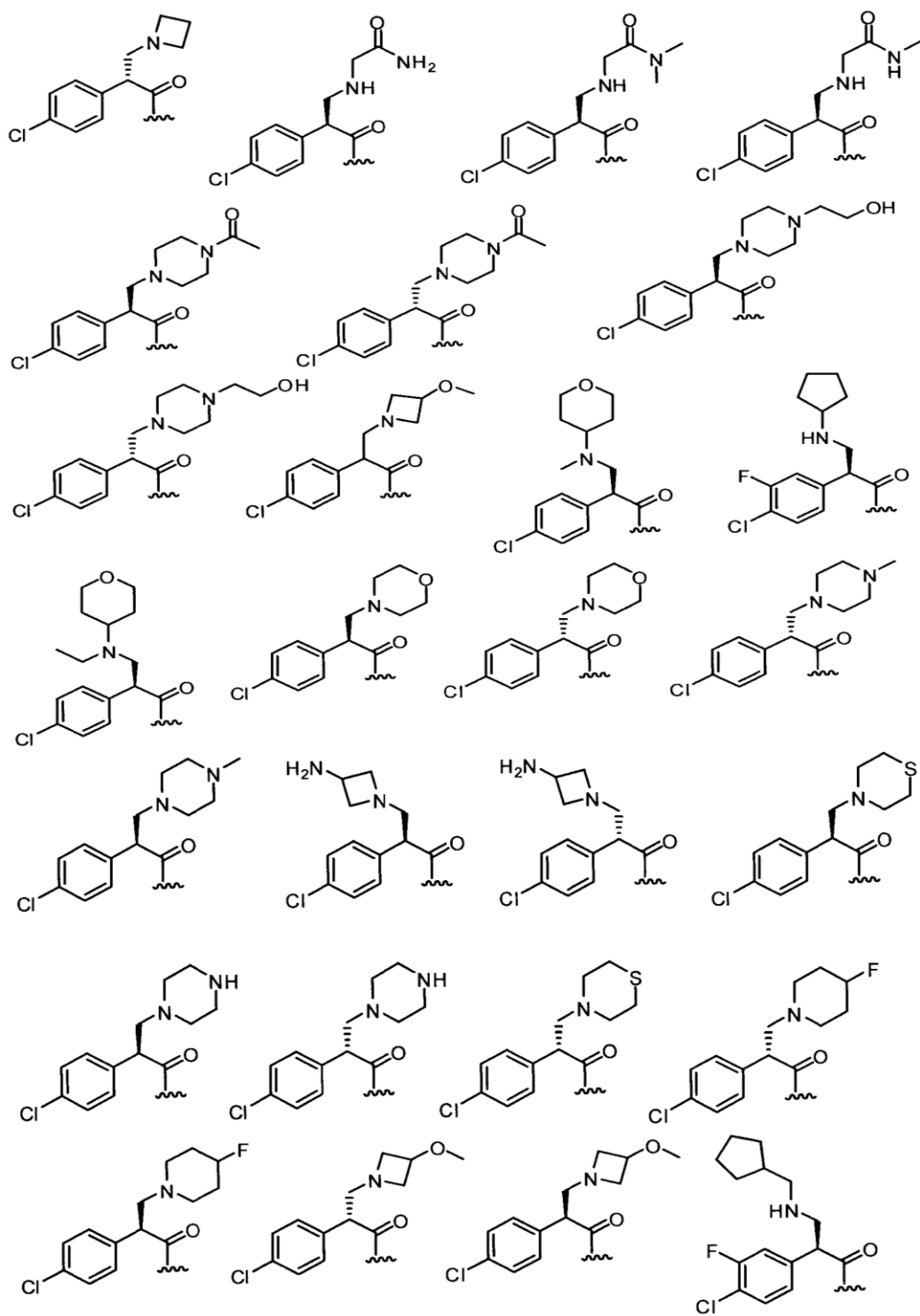
34



35

95641

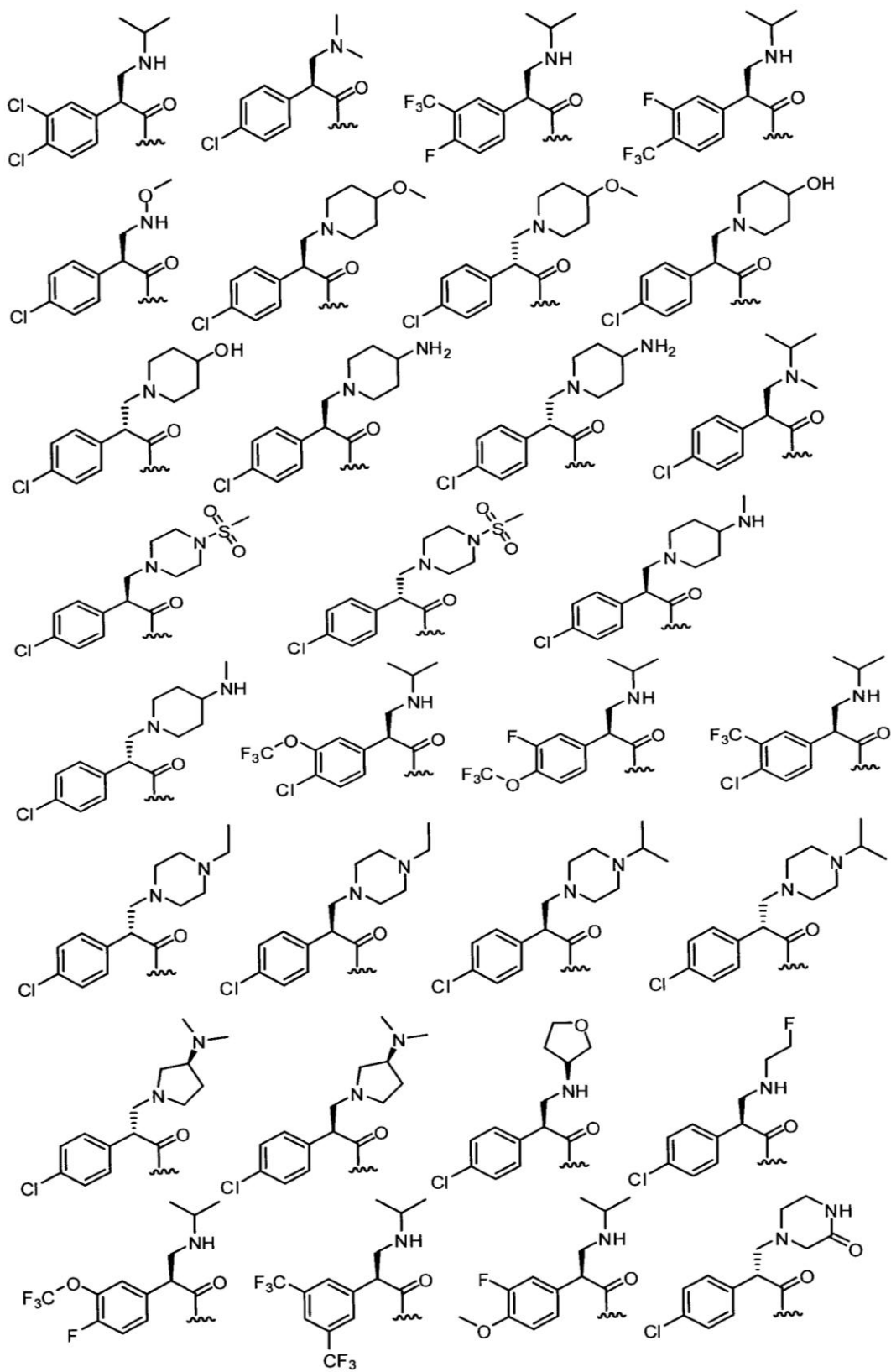
36

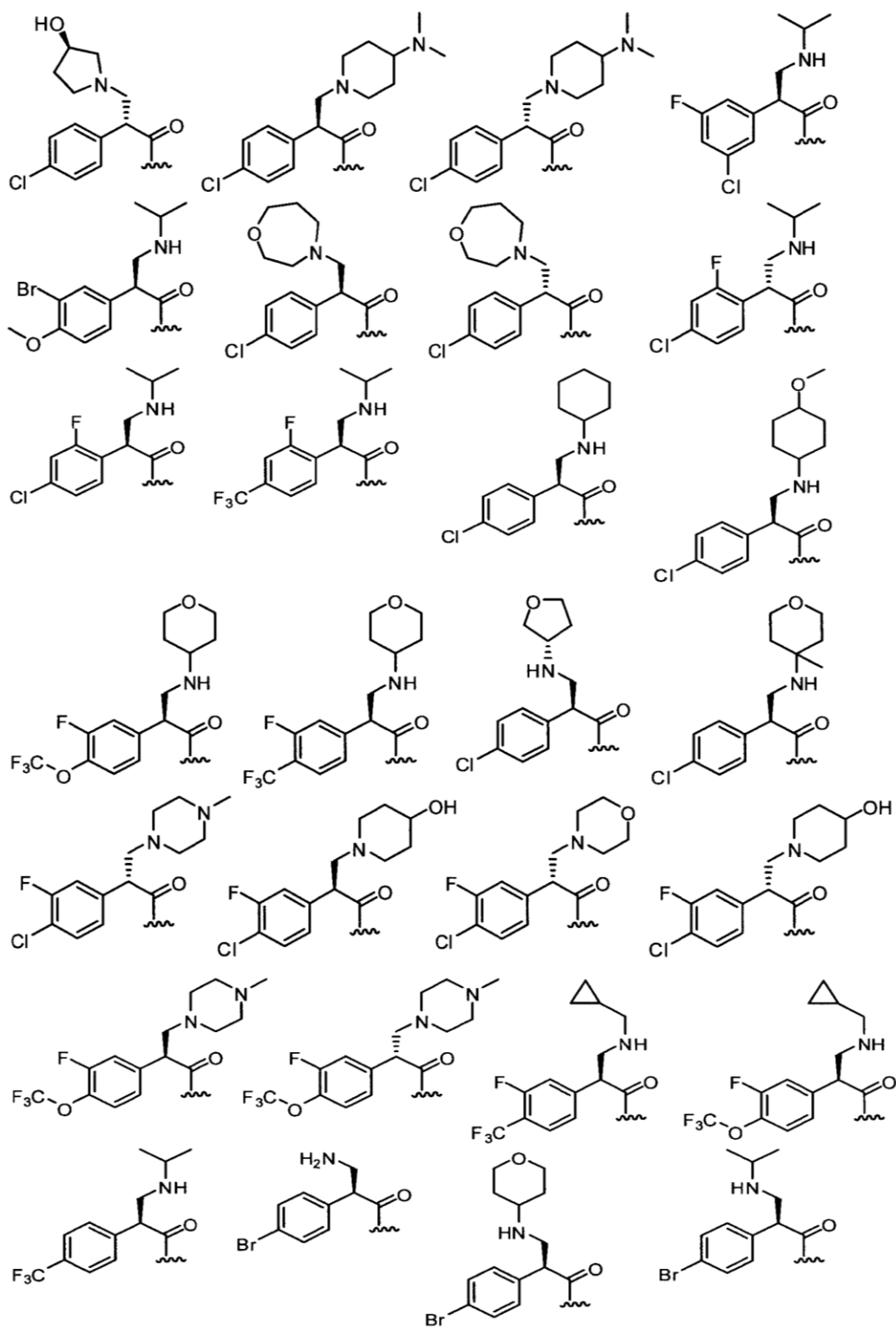


37

95641

38

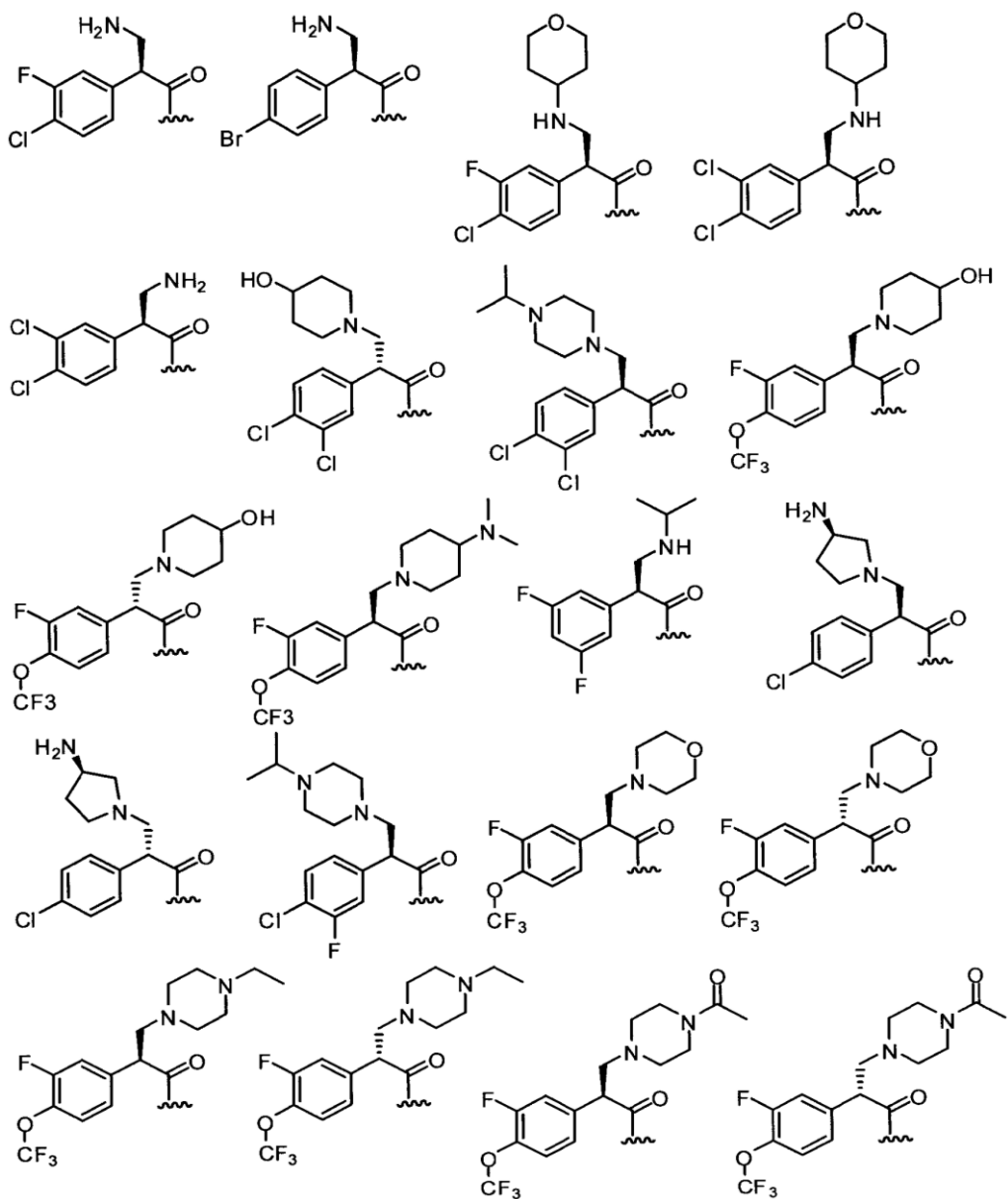




41

95641

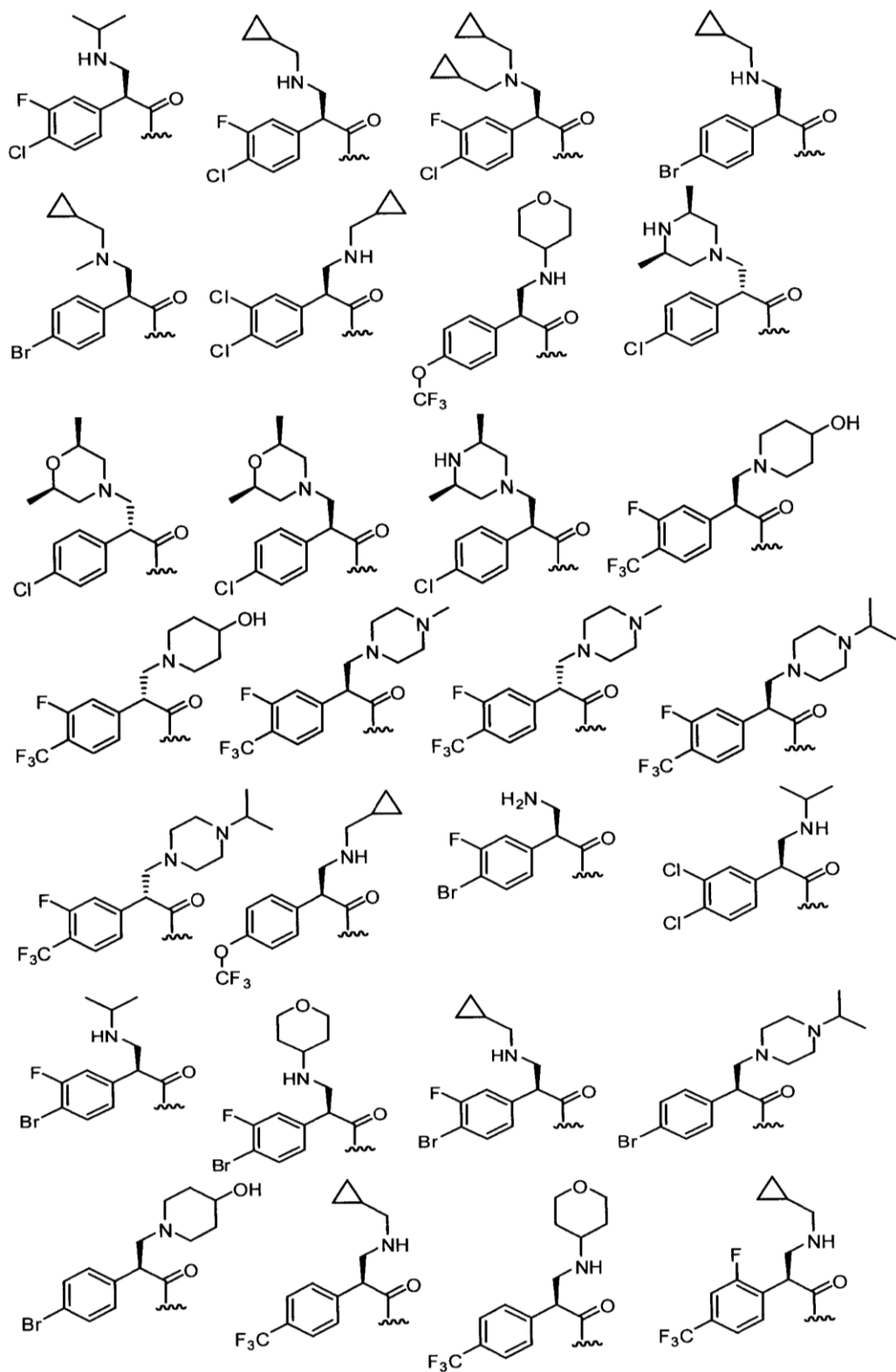
42

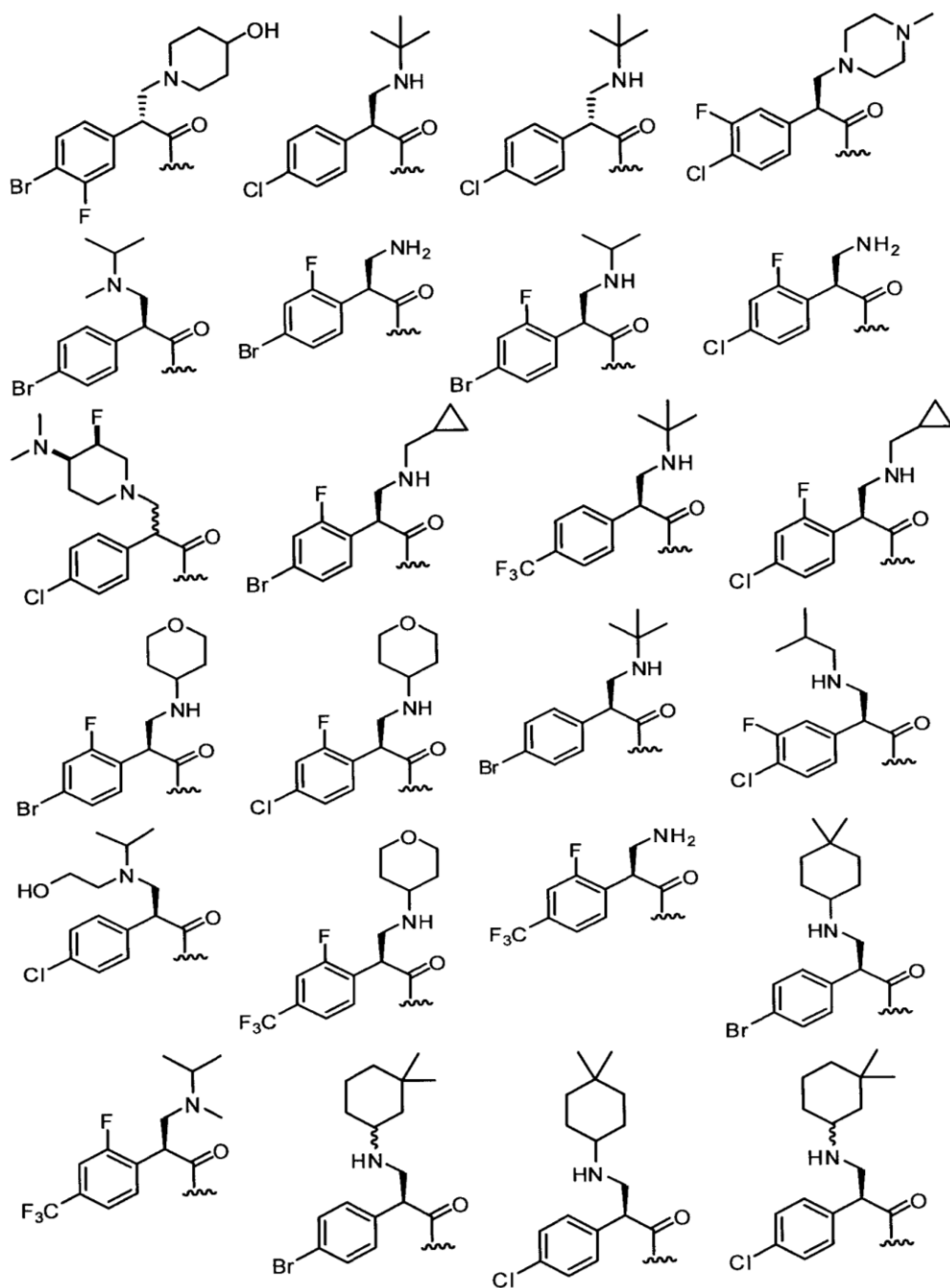


43

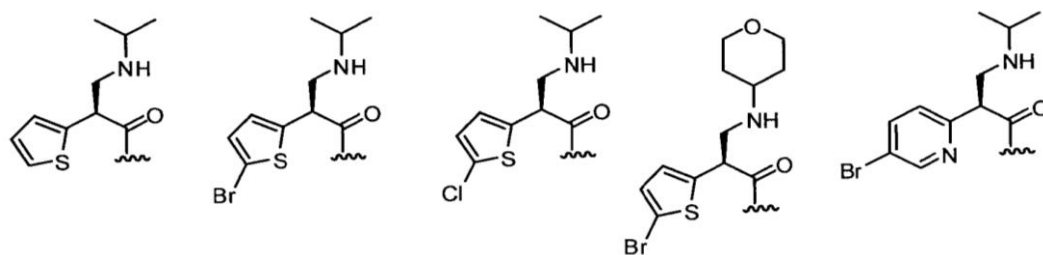
95641

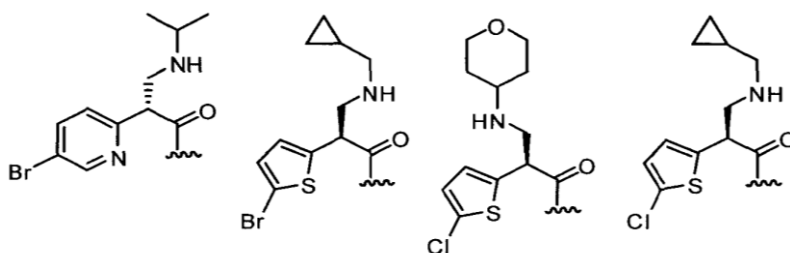
44



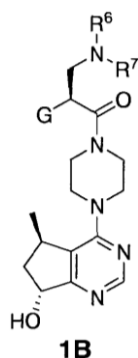


У додаткових втіленнях групи А вибирають з таких формул:



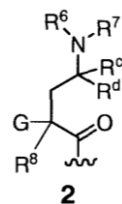


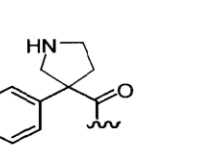
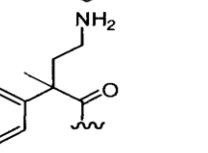
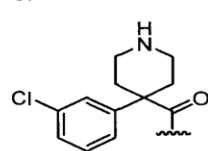
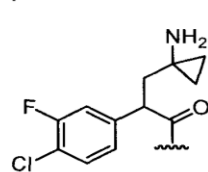
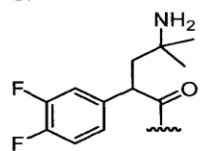
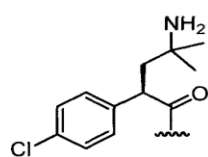
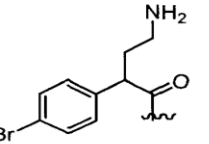
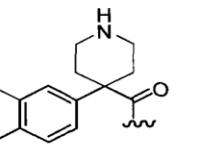
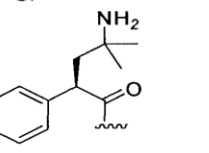
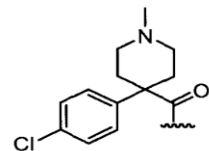
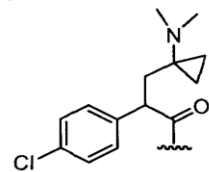
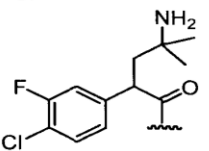
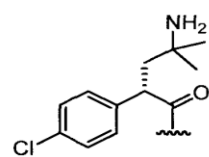
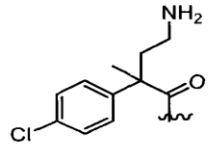
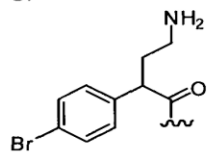
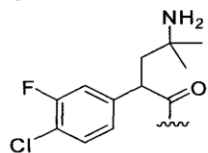
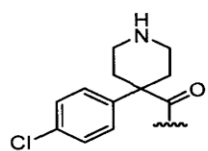
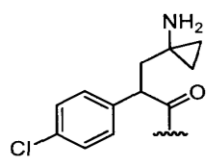
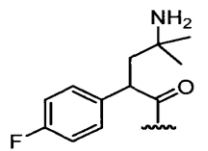
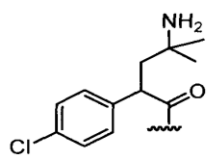
В окремих втіленнях сполуки за даним виводом представлені формулою 1B:



де G, R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> є такими, як визначено тут.

В іншому втіленні формули 1 m є 1, n є 1, p є 0, так що A представлений формулою 2:





У додаткових втіленнях А вибирають з:

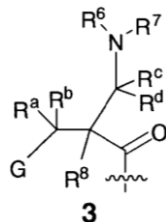
Chemical structures of various substituted amine derivatives:

- Structure 1: A benzene ring substituted with a bromine atom (Br) and a side chain containing a secondary amine (NH) and a carbonyl group (C=O).
- Structure 2: A benzene ring substituted with a chlorine atom (Cl) and a side chain containing a secondary amine (NH) and a carbonyl group (C=O).
- Structure 3: A benzene ring substituted with a bromine atom (Br) and a side chain containing a secondary amine (NH) and a carbonyl group (C=O).
- Structure 4: A benzene ring substituted with a chlorine atom (Cl) and a side chain containing a secondary amine (NH) and a carbonyl group (C=O).
- Structure 5: A benzene ring substituted with a bromine atom (Br) and a side chain containing a secondary amine (NH) and a carbonyl group (C=O).
- Structure 6: A benzene ring substituted with a bromine atom (Br) and a side chain containing a secondary amine (NH) and a carbonyl group (C=O).

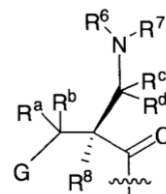
**2B**

де  $G$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^6$  та  $R^7$  є такими, як визначено тут.

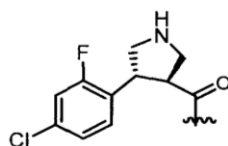
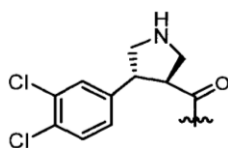
В іншому втіленні формули I  $m \in 1$ ,  $n \in 0$  та  $p \in 1$ , так що A представлено формулою 3:



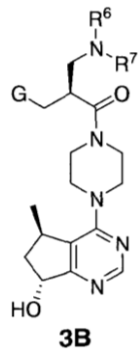
де  $G$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  та  $R^d$  є такими, як визначено тут. В окремих втіленнях A має таку конфігурацію:



В окремих втіленнях групи A, що має формулу 3,  $R^8 \in H$ .



В окремих втіленнях сполуки за даним винаходом представлені формулою 3B:



де  $G$ ,  $R^6$  та  $R^7$  є такими, як визначено тут.

В окремих втіленнях формули I  $m \in 0$ ,  $n \in 0$  та  $p \in 1$ , так що A представлено формулою 4:

В окремих втіленнях групи A формули 3  $R^c$  та  $R^d \in H$ . В інших втіленнях  $R^c$  та  $R^d$  разом з атомом, до якого вони прикріплені, утворюють циклопропільне кільце.

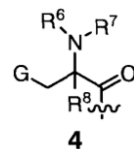
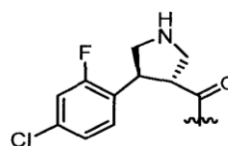
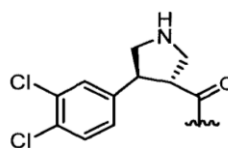
В окремих втіленнях групи A формули 3  $R^6$  та  $R^7 \in$  незалежно H, метил, етил, пропіл, ізопропіл, t-бутил,  $CH_2$ -циклопропіл або  $CH_2$ -циклобутил.

В окремих втіленнях  $NR^6R^7$  формули 3  $\in NH_2$ ,  $NHMe$ ,  $NHEt$ ,  $NHPr$ ,  $NH(iPr)$ ,  $NHtBu$ ,  $NH(CH_2$ -циклопропіл) або  $NH(CH_2$ -циклобутил).

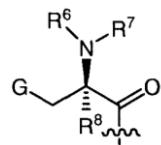
В окремих втіленнях групи A, що має формулу 3,  $R^6$  та  $R^7 \in H$ . У конкретних втіленнях A є:



В інших втіленнях групи A формули 3  $R^a$  та  $R^b \in H$ , а  $R^c$  та  $R^d$  разом з атомами, до яких вони прикріплені, утворюють 5-6-членне гетероциклічне кільце, де один з кільцевих атомів є азотом. В окремих втіленнях  $R^b$  та  $R^c$  разом з атомами, до яких вони прикріплені, утворюють піролідинільне кільце. В окремих втіленнях  $R^7 \in H$ . У конкретних втіленнях A вибирають з:

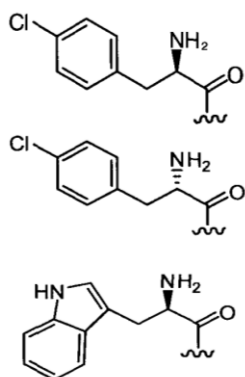


де  $G$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  та  $R^8 \in$  такими, як визначено тут. В окремих втіленнях A має таку конфігурацію:

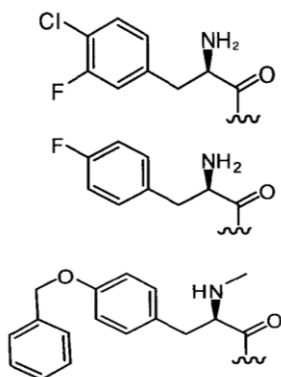


В окремих втіленнях групи A, що має формулу 4,  $R^8 \in H$ . В окремих втіленнях  $R^6$  та  $R^7 \in$  незалежно H або Me. У конкретних втіленнях A вибирають з:

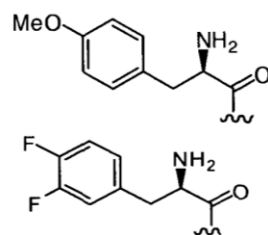
55



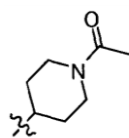
95641



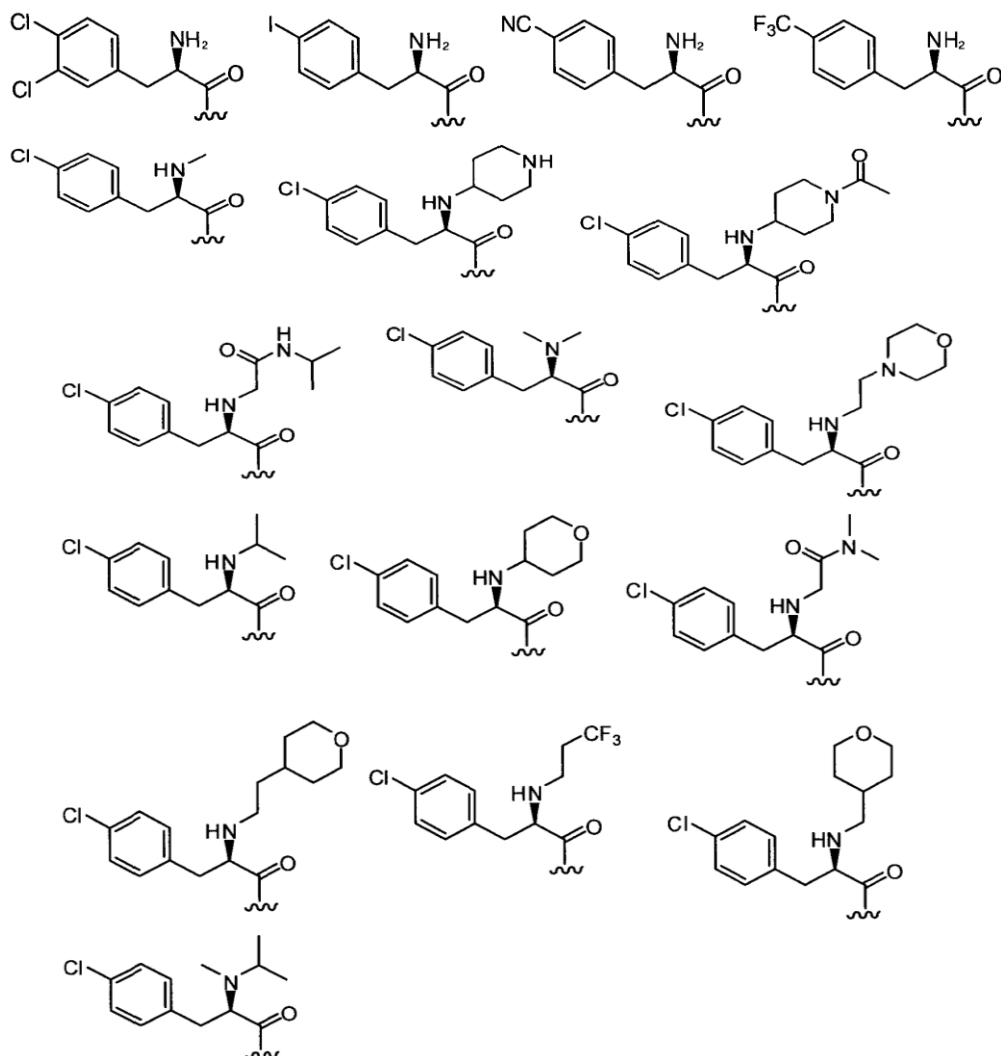
56



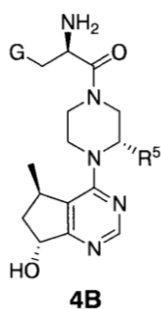
В окремих втіленнях  $R^6$  або  $R^7$  може бути метил, *i*Pr, піперидиніл, тетрагідрофураніл,  $CH_2CH_2CF_3$ ,  $CH_2CH_2$ (морфолініл),  $CH_2$ (тетрагідропіраніл),  $CH_2CH_2C$ (тетрагідропіраніл),  $CH_2C(=O)NH(iPr)$ ,  $CH_2C(=O)N(Me)_2$  або



Додатковими втіленнями А є:

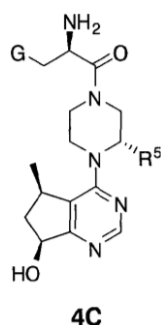


В окремих втіленнях сполуки за даним винаходом представлені формулою 4В:



де G та R<sup>5</sup> є такими, як визначено тут.

В окремих втіленнях сполуки за даним винаходом представлені формулою 4C:



де G та R<sup>5</sup> є такими, як визначено тут.

Сполуки за даним винаходом можуть мати один або більше асиметричні центри; відповідно, такі сполуки можуть бути виготовлені як окремі (R)- або (S)-стереоізомери або їхні суміші. Якщо не вказано інакше, передбачають, що опис або назва конкретної сполуки в описі та формулі винаходу включає як окремі енантіомери, так і діастереомери та їхні суміші, рацемічні чи навпаки. Відповідно, даний винахід також включає усі такі ізомери, у тому числі діастереомерні суміші, чисті діастереомери та чисті енантіомери сполук за даним винаходом. Термін «енантіомери» стосується двох стереоізомерів сполуки, які є дзеркальними відображеннями один одного, не здатними до накладання. Термін «діастереомер» стосується пари оптичних ізомерів, які не є дзеркальними відображеннями один одного. Діастереомери мають різні фізичні властивості, наприклад, точки плавлення, точки кипіння, спектральні властивості та реактивності.

Сполуки за даним винаходом можуть також існувати у різних таутомерних формах, і всі такі форми входять до обсягу даного винаходу. Термін «таутомер» або «таутомерна форма» стосується структурних ізомерів різної енергії, що є взаємозамінними за допомогою бар'єру низької енергії. Наприклад, протонні таутомери (також відомі як прототропні таутомери) мають у своєму складі взаємні перетворення в результаті міграції протону, такі як кето-енольні та імін-енамінові ізомеризації. Валентні таутомери мають у своєму складі взаємні перетворення в результаті реорганізації деяких з електронів зв'язку.

У показаних тут структурах, якщо стереохімія будь-якого конкретного хірального атому не зазначена, тоді всі стереоізомери розглядаються і

охоплюються як сполуки за винаходом. Якщо стереохімія зазначена жирним клином або пунктирною лінією, що представляє конкретну конфігурацію, тоді цей стереоізомер таким чином зазначений і визначений.

Сполуки формули I включають сольвати, фармацевтично прийнятні проліки та солі (у тому числі фармацевтично прийнятні солі) таких сполук.

Фраза «фармацевтично прийнятний» вказує на те, що речовина або композиція є хімічно та/або токсикологічно сумісною з іншими інгредієнтами, що складають композицію, та/або ссавцем, якого нею лікують.

«Сольват» стосується асоціації або комплексу однієї або більше сольвентних молекул та сполуки за винаходом. Прикладами розчинників, які утворюють сольвати, є, але вони не є обмежувальними, вода, ізопропанол, етанол, метанол, ДМСО, етилацетат, оцтова кислота та етаноламін. Термін «гідрат» може також бути використаний стосовно комплексу, де сольвентною молекулою є вода.

«Проліки» є сполукою, яка може бути перетворена за фізіологічних умов або шляхом сольволізу на вказану сполуку або на сіль такої сполуки. Проліки включають сполуки, де осад амінокислоти або поліпептидний ланцюг з двох або більше (наприклад, двох, трьох або чотирьох) амінокислотних осадів ковалентно з'єднаний через амідний або складно-ефірний зв'язок із вільною амін-, гідрокси-групою або групою карбонової кислоти сполуки за даним винаходом. Амінокислотні осадки включають, але не обмежені цим, 20 природних амінокислот, які звичайно позначають трибуквеними символами, а також включають фосфосерин, фосфотреонін, фосфотирозин, 4-гідроксипролін, гідроксилізін, демозин, ізодемозин, гама-карбоксиглютамат, гіпорову кислоту, октагідроіндол-2-карбонову кислоту, статин, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-карбонову кислоту, пеніциламін, орнітин, 3-метилгістидин, норвалін, бета-аланін, гама-амінмасляну кислоту, циртулін, гомоцистеїн, гомосерин, метил-аланін, пара-бензоїлфенілаланін, фенілгліцин, пропаргілгліцин, саркозин, метіонін сульфат і трет-бутилгліцин.

Також до обсягу винаходу входять додаткові типи проліків. Наприклад, вільна карбонова група сполуки формули I може бути виведена як амідний або алкільний складний ефір. Як інший приклад сполуки за даним винаходом, які містять вільні гідроксигрупи, можуть бути виведені як проліки шляхом перетворення гідроксигрупи на групу, таку як, але не обмежуючись цим, складний ефір фосфату, гемісукцинат, диметиламінацетатна або фосфорилоксиметилокси-карбонільна група, як зазначено у Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115. Також сюди входять карбаматні проліки гідрокси- та аміногруп, а також карбонатні проліки, сульфонат складні ефіри та сульфат складні ефіри гідроксигруп. Також сюди входять дериватизації гідроксигруп, таких як (ацилокси)метил та (ацилокси)етил ефіри, де ацильна група може бути алкільним склад-

ним ефіром, не обов'язково заміщеним групами, у тому числі, але не обмежуючись цим, ефірними, амініними та карбокислотними функціональностями, або де ацильна група є складним ефіром амінокислоти, як описано вище. Проліки цього типу описані у J. Med. Chem., 1996, 39, 10. Більш конкретними прикладами є заміщення атому водню спиртової групи групою, такою як (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканойлоксиметил, 1-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканойлокси)етил, 1-метил-1-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканойлокси)етил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбонілоксиметил, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбоніламінметил, сукциноіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканойл, α-амін(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алканойл, арилацил та α-амінацил або α-амінацил-α-амінацил, де кожен α-амінацильний групу незалежно вибирають з природних L-амінокислот, P(O)(OH)<sub>2</sub>, -P(O)(O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу)<sub>2</sub> або глікозилу (радикалу, що є результатом видалення гідроксильної групи геміацетальної форми карбогідрату).

Вільні аміни сполук формули I можуть також бути виведені як аміді, сульфонаміді або фосфонаміді. Усі ці частки можуть мати у своєму складі групи, включаючи, але не обмежуючись цим, функціональності ефіру, аміну та карбонової кислоти. Наприклад, проліки можуть бути утворені шляхом заміщення атому водню в амінінній групі групою, такою як R-карбоніл, RO-карбоніл, NRR'-карбоніл, де R та R' кожний незалежно є (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл або бензил, або R-карбоніл є природний α-амінацил або природний α-амінацил-природний α-амінацил, -C(OH)C(O)OY, де Y є H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл або бензил, -C(OH)Y<sub>1</sub>, де Y<sub>0</sub> є (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкіл та Y<sub>1</sub> є (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, карбокс(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, амін(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл або моно-N- або ди-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіналіл, або -C(Y<sub>2</sub>)Y<sub>3</sub>, де Y<sub>2</sub> є H або метил та Y<sub>3</sub> є моно-N- або ди-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламін, морфолін, піперидин-1-іл або піролідин-1-іл.

Для додаткових прикладів похідних проліків дивись, наприклад, а) Design of Prodrugs (Конструювання проліків), за редакцією H. Bundgaard (Elsevier, 1985) та Methods in Enzymology (Методи в ензимології), Том 42, стор. 309-396, за редакцією K. Widder та ін. (Academic Press, 1985); б) A Textbook of Drug Design and Development (Підручник з конструювання та розробки проліків) за редакцією Krosgaard-Larsen та H. Bundgaard, Глава 5 "Design and Application of Prodrugs" («Конструювання та застосування проліків»), автор H. Bundgaard, стор. 113-191 (1991); в) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews (Огляди сучасного доставляння ліків), 8:1-38 (1992); г) H. Bundgaard та ін., Journal of Pharmaceutical Sciences (Журнал фармацевтичної науки), 77:285 (1988); та е) N. Kakeya та ін., Chem. Pharm. Bull. (Хім. Фарм. Бюл.), 32:692 (1984), кожний з яких спеціально включений тут як посилання.

Альтернативно або додатково, сполука за винаходом може мати достатньо кислотну групу, достатньо основну групу або обидві функціональні групи та відповідно реагувати з будь-яким із низки неорганічних або органічних основ або кислот для утворення солі. Приклади солей включа-

ють солі, приготовані шляхом реагування сполуки за даним винаходом з мінеральною або органічною кислотою або неорганічною основою, причому такі солі включають, але не обмежуються цим, сульфати, піросульфати, бісульфати, сульфіти, бісульфіти, фосфати, моноводеньфосфати, диводеньфосфати, метафосфати, пірофосфати, хлориди, броміди, йодиди, ацетати, пропіонати, деканоати, каприлати, акрилати, формати, ізобутирати, капроати, гептаноати, пропіолати, оксалати, малонати, сукцинати, суберати, себакати, фумарати, малеати, бутин-1,4-діоати, гексин-1,6-діоати, бензоати, хлорбензоати, метилбензоати, динітробензоати, гідроксибензоати, метоксибензоати, фталати, сульфонати, ксилосульфонати, фенілацетати, фенілпропіонати, фенілбутирати, цитрати, лактати, γ-гідроксибутирати, гліколяти, тартрати, метансульфонати, пропансульфонати, нафтален-1-сульфонати, нафтален-2-сульфонати та манделати. Оскільки єдина сполука за даним винаходом може містити більше ніж одну кислотну або основну частку, сполуки за даним винаходом можуть включати моно, ди або три-солі в єдиній сполуці.

Якщо сполука за винаходом є основою, бажана сіль може бути приготована будь-яким підходящим способом, доступним у цій галузі, наприклад, обробкою вільної основи кислотною сполукою, наприклад, неорганічною кислотою, такою як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і подібні, або органічною кислотою, такою як оцтова кислота, малеїнова кислота, сукцинова кислота, манделінова кислота, фумарова кислота, малінова кислота, піровиноградна кислота, оксалінова кислота, гліколева кислота, саліцилова кислота, піраносидильна кислота, така як глюкуронова кислота або галактуринова кислота, альфагідрокси кислотою, такою як лимонна кислота або винна кислота, амінокислотою, такою як аспарагінова кислота або глютамінова кислота, ароматичною кислотою, такою як бензойна кислота або корична кислота, сульфонові кислотою, такою як p-толуолсульфонові кислота або етансульфонові кислота, або подібним.

Якщо сполука за винаходом є кислотою, бажана сіль може бути приготована будь-яким підходящим способом, наприклад, обробкою вільної кислоти неорганічною або органічною основою. Прикладами підходящих неорганічних солей є солі, утворені з лужних і лужноземельних металів, таких як літій, натрій, калій, барій та кальцій. Прикладами підходящих солей на базі органічних основ є, наприклад, амоній, дибензиламоній, бензиламоній, 2-гідроксіетиламоній, біс(2-гідроксіетил)амоній, фенілетилбензиламін, дибензилетилендіамін та подібні солі. Інші солі кислотних часток можуть включати, наприклад, солі, утворені з прокаїну, хініну та N-метилглюкозаміну, плюс солі, утворені з основних амінокислот, таких як гліцин, орнітин, гістидин, фенілгліцин, лізин та аргінін.

В окремих втіленнях сіль є «фармацевтично прийнятною сіллю», яка, якщо не вказано інакше, включає солі, які зберігають біологічну ефектив-

ність відповідної вільної кислоти або основи конкретної сполуки та не є біологічно або іншим чином бажаними.

Сполуки формули I також містять інші солі таких сполук, які не обов'язково є фармацевтично прийнятними солями і які можуть бути корисними як проміжні сполуки для приготування та/або очищення сполук формули I та/або для відокремлення енантіомерів сполук формули I.

Даний винахід також охоплює ізотопічно-мічені сполуки за даним винаходом, які є тотожними зазначеним тут сполукам, за винятком того, що один або більше атоми замінені атомом, що має атомну масу або масове число, які відрізняються від атомної маси або масового числа, що звичайно існують у природі. Усі вказані ізотопи будь-якого конкретного атому або елемента входять до обсягу сполук за винаходом та їх використання. Показовими ізотопами, які можуть бути введені до сполук за винаходом, є ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору, хлору та йоду, такі як  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  та  $^{125}\text{I}$ . Окремі ізотопічно-мічені сполуки за даним винаходом (наприклад, мічені  $^3\text{H}$  та  $^{14}\text{C}$ ) є корисними в аналізах розподілу сполук та/або субстратної тканини. Мічені тритієм ( $^3\text{H}$ ) та вуглецем-14 ( $^{14}\text{C}$ ) ізотопи є корисними для полегшення їх приготування та покращення здатності до виявлення. Крім того, заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій (тобто  $^2\text{H}$ ), може забезпечити певні терапевтичні переваги, що є результатом більшої метаболічної стабільності (наприклад, вимоги збільшеного періоду напіврозкладання в умовах *in vivo* або зниженого дозування), і, відповідно, їм може надаватися перевага за певних обставин. Ізотопи, що випромінюють позитрон, такі як  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  та  $^{18}\text{F}$ , є корисними для досліджень позитронної емісійної томографії (PET) для перевірки зайнятості субстратного рецептора. Ізотопічно мічені сполуки за даним винаходом можуть звичайно бути приготовані за допомогою наведених далі процедур, які є аналогічними тим, що викладені у поданих нижче схемах та/або прикладах, шляхом заміщення ізотопічно міченого реактиву не ізотопічно міченим реактивом.

Метаболіти сполук формули I

Також до обсягу даного винаходу входять *in vivo* метаболічні продукти описаних тут сполук формули I. «Метаболіт» є фармакологічно активним продуктом, виробленим шляхом метаболізму у тілі певної сполуки або її солі. Такі продукти можуть бути одержані, наприклад, у результаті окислення, відновлення, гідролізу, амідування, деамідування, естерифікації, деестерифікації, ензиматичного розщеплення і т.п. введеної сполуки. Відповідно, винахід охоплює метаболіти сполук формули I, включаючи сполуки, вироблені способом, що полягає у контактуванні сполуки за даним винаходом із ссавцем впродовж періоду часу, достатнього для одержання її метаболічного продукту.

Метаболіти ідентифікують, наприклад, шляхом приготування радіо-міченого (наприклад,  $^{14}\text{C}$  або  $^3\text{H}$ ) ізотопу сполуки за винаходом, введення

його парентерально у здатній до виявлення дозі (наприклад, більше ніж близько 0,5 мг/кг) тварині, такий як пацюк, миша, морська свинка, мавпа, або людині, залишаючи достатньо часу для того, щоб відбувся метаболізм (звичайно від близько 30 секунд до 30 годин), та відокремлення продуктів його перетворення із сечі, крові або інших біологічних зразків. Ці продукти легко відокремлюють, оскільки вони є міченими (інші відокремлюють шляхом застосування антитіл, здатних до зв'язування епітопів, що виживають у метаболіті). Метаболітні структури визначають звичайним способом, наприклад, за допомогою аналізу МС (масової спектрометрії), РХ/МС (рідинної хроматографії/масової спектрометрії) або ЯМР (ядерно-молекулярного резонансу). Загалом, аналіз метаболітів проводять так само, як і звичайні дослідження метаболізму ліків, що є добре відомим для спеціалістів у цій галузі техніки. Метаболіти, за умови, що їх не можна знайти іншим чином в умовах *in vivo*, є корисними у діагностичних дослідженнях для терапевтичного дозування сполук за винаходом.

Синтез сполук формули I

Сполуки за даним винаходом можуть бути синтезовані синтетичними шляхами, серед яких є способи, аналогічні тим, що є добре відомими у хімічній науці, зокрема у світлі уміщеного тут опису. Вихідні матеріали звичайно є доступними з комерційних джерел, таких як Aldrich Chemicals (Олдріх Кемікалс) (Мілвокі, штат Вісконсін) або можуть бути легко приготовані із застосуванням способів, добре відомих спеціалістам у цій галузі техніки (наприклад, приготовані способами, які широко описані у Louis F. Fieser та Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis (Реактиви для органічного синтезу), т. 1-19, Білі, штат Нью-Йорк (видання 1967-1999 pp.), або Beilsteins Handbuch der organischen Chemie (Підручник Бейльштейна з органічної хімії), 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Берлін, включаючи додатки).

Сполуки формули I можуть бути приготовані окремо або як бібліотеки сполук, які містять принаймні 2, наприклад від 5 до 1000 сполук або від 10 до 100 сполук. Бібліотеки сполук формули I можуть бути приготовані комбінаторним підходом «поділити і змішати» або множинним паралельним синтезом із використанням або хімії фази розчину, або твердофазної хімії, за допомогою процедур, відомих спеціалістам у цій галузі. Таким чином, відповідно до іншого аспекту винаходу забезпечена бібліотека сполук, яка містить принаймні 2 сполуки формули I або їх солі.

З метою ілюстрування на схемах 1-4 та схемах A-J показаний загальний спосіб приготування сполуки за даним винаходом, а також ключових проміжних сполук. Для більш докладного опису конкретних етапів реакції дивись розділ прикладів нижче. Спеціалісти у цій галузі розуміють, що можуть бути використані інші синтетичні шляхи для синтезування сполук за винаходом. Хоча на схемах показані конкретні вихідні матеріали та реактиви і вони обговорюються нижче, вони легко можуть бути замінені іншими вихідними матеріалами та реактивами для забезпечення розмаїття

похідних та/або реакційних умов. Крім того, багато зі сполук, приготованих за допомогою описаних нижче способів, можуть бути додатково мо-

дифіковані у світлі цього опису із застосуванням традиційної хімії, добре відомої спеціалістам у цій галузі.

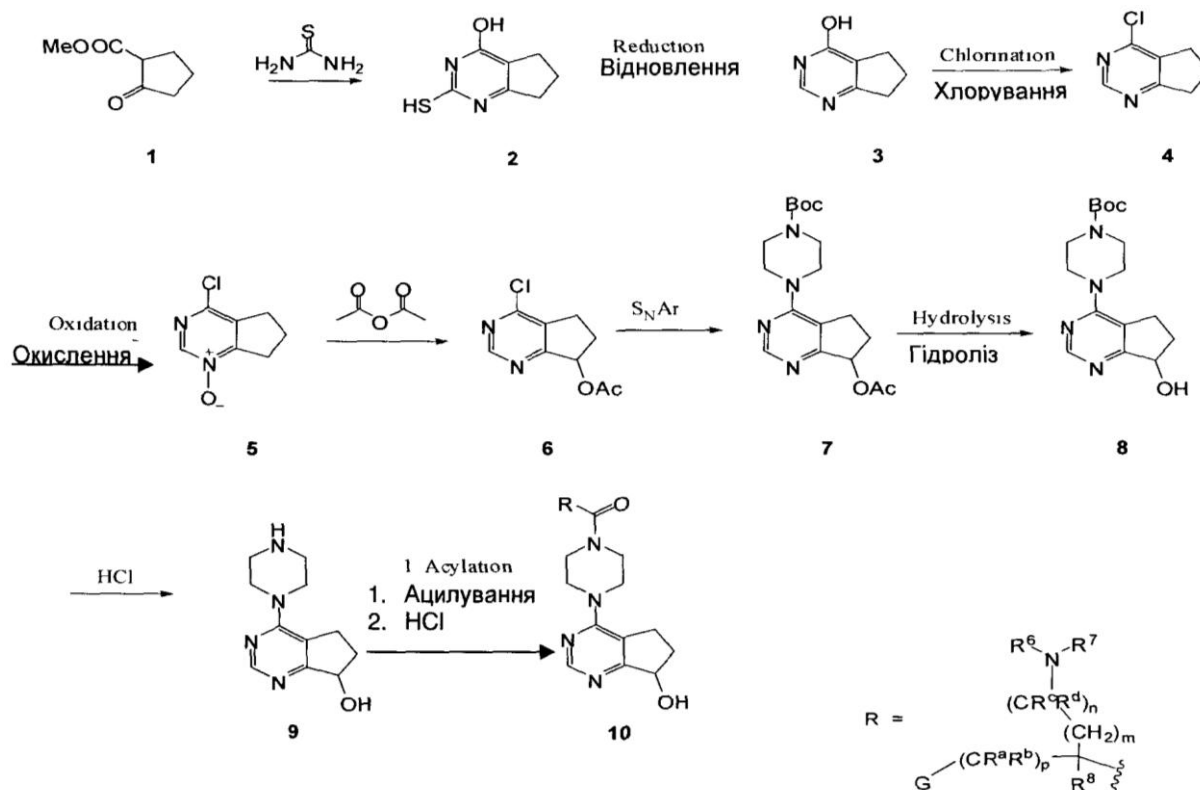
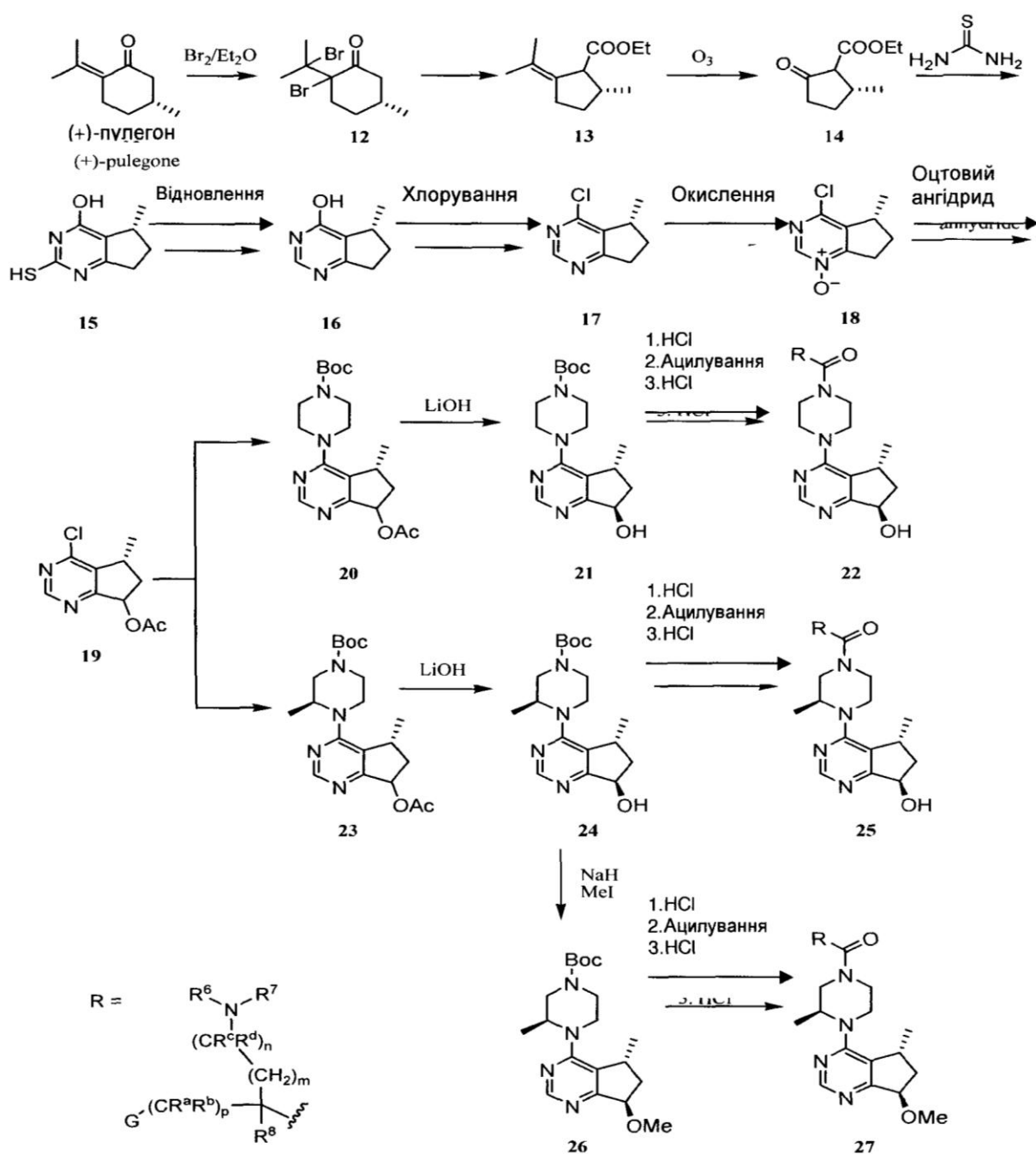


Схема 1

На схемі 1 показаний спосіб приготування сполуки 10 формули I, де  $R^1$  є H,  $R^2$  є OH та  $R^5$  є H. Утворення піримідину 2 може бути здійснене шляхом реагування кето-складного ефіру 1 з тио-сечовиною у присутності основи, такої як KOH, у підходящому розчиннику, такому як етанол. Після відновлення меркапто-групи сполуки 2 за стандартних умов відновлення (наприклад, Ni Ренея та  $NH_4OH$ ) для одержання сполуки 3 гідроксипіримідин 3 може бути хлорований за стандартних умов (наприклад,  $POCl_3$  у DIEA/DCE) для одержання сполуки 4. Потім сполуку 4 окислюють за стандартних умов (наприклад, MCPBA у підходящому розчиннику, такому як  $CHCl_3$ ) для одержання пі-

римідин-оксиду 5. Обробка піримідин-оксиду 5 отриманим ангідридом спричиняє перебудований продукт 6. Сполуку 7 одержують шляхом реагування сполуки 6 з відповідним чином заміщеним піперидином за стандартних  $S_NAr$  реакційних умов для одержання сполуки 7. Сполуку 7 гідролізують для одержання сполуки 8, з якої потім знімають захист для одержання проміжної сполуки 9. Ацилування піперазинілу циклопента[д]піримідину 9 з відповідною амінокислотою у присутності реактиву зв'язування, такого як HBTU, з подальшим зняттям захисту, якщо це необхідно, дає сполуку 10 формули I.



## Схема 2

На схемі 2 показаний спосіб приготування сполук 22, 25 та 27 формули I, де  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^5$  є метил. Відповідно до схеми 2 бромовання (+)-пулегону 11 бромом дає дибромід 12. Обробка диброміду 12 основою, такою як етоксид натрію, забезпечує пулегенат 13. Озonoліз пулегенату 13 дає кето-складний ефір 14. Обробка кето-складного ефіру 14 тиосечовиною у присутності основи, такої як КОН в етанолі, із наступним відновленням меркапто-групи за стандартних умов (наприклад, каталізатор Ні Реня в аміаку) дає

гідроксипіримідин 16. Хлорування гідроксипіримідину 16 за стандартних умов (наприклад,  $POCl_3$ ) забезпечує 4-хлорпіримідин 17. Окислення 4-хлорпіримідину 17 окислювальним агентом, таким як МСРВА або перекис водню, забезпечує N-оксид 18. Перебудова N-оксиду 18 оцтовим ангідридом дає проміжну сполуку 19. Сполука 19 реагує з бажаним піперазином відповідно до процедури, описаної у Схемі 1, для одержання сполуки 20, де  $R^5$  є H, і сполуки 23, де  $R^5$  є Me. Сполуки 20 та 23 піддають хиральному

відокремленню із застосуванням ВЕРХ з хиральною постійною і потім гідролізують після обробки основою, такою як гідроксид літію, для одержання відповідно сполук 21 та 24. Після зняття захисту сполуки 21 та 24 потім реагують з відповідною амінокислотою для одержання відповідно сполук 22 та 25.

Альтернативно, 7-гідроксигрупа сполуки 24 може бути алкільована реактивом алкілювання, таким як алкілгалід, у присутності основи, такої як NaH або KOH, для одержання сполуки 26, де R<sup>2</sup> є Me. Після зняття захисту сполука 26 потім реагує з відповідною амінокислотою для одержання сполуки 27.

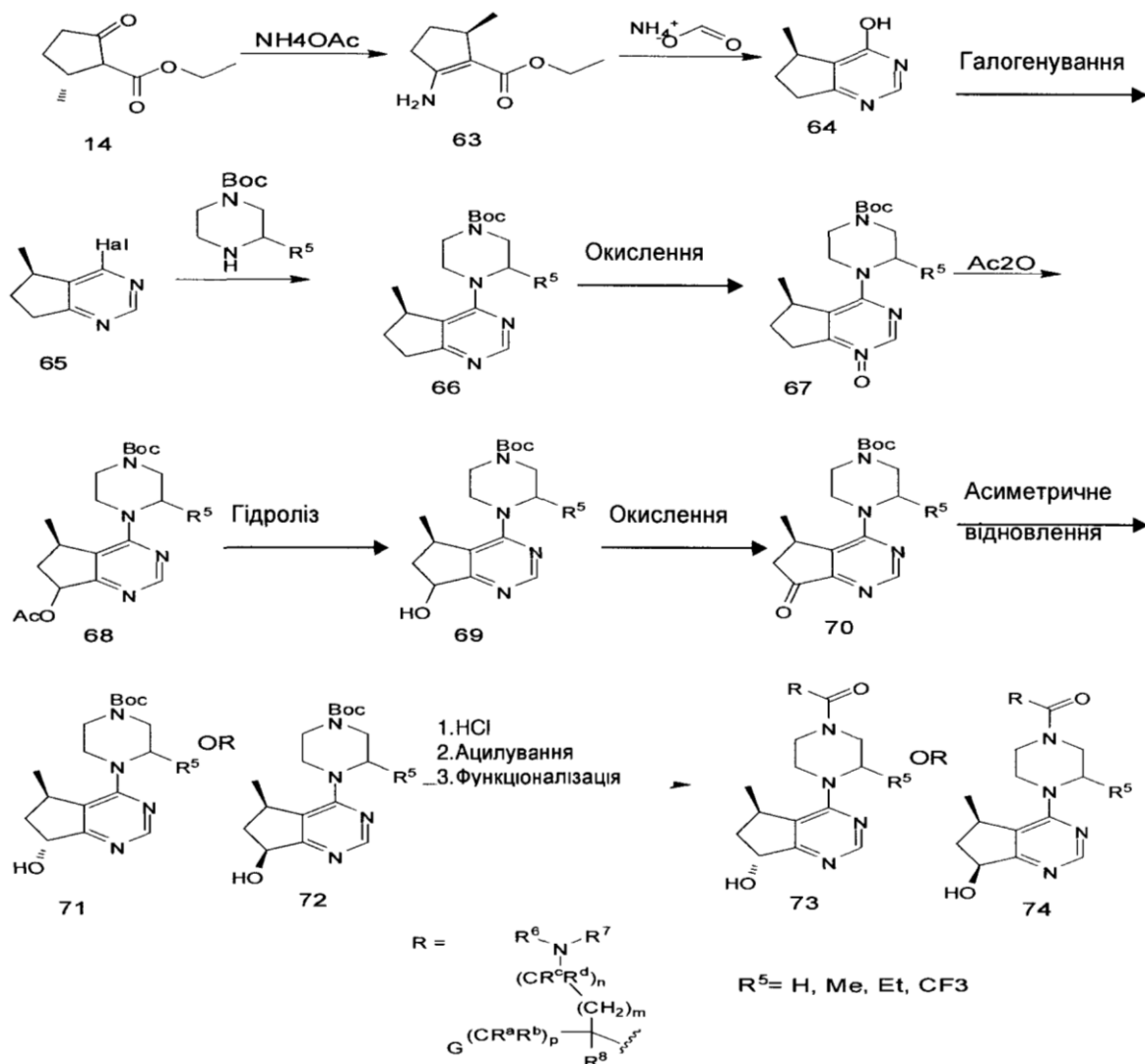


Схема 3

На схемі 3 показаний альтернативний спосіб приготування сполук 73 та 74. Відповідно до схеми 3 амінування 14 із застосуванням синтону аміаку дає 63. Утворення піримідину із застосуванням, наприклад, амоній формату у присутності формаміду при 50°C-250°C та/або при високому тиску дає біциклічну частку 64. Активування 64 із застосуванням, наприклад, POCl<sub>3</sub> або SOCl<sub>2</sub> дає активований піримідин 65. Витиснення цієї групи, що йде, із застосуванням підходящого захищеного/заміщеного піперидину при температурі від 0°C до 150°C дає піперидин 66. Окислення із застосуванням, наприклад, m-хлорпероксибензойної кислоти («MCPBA» або

«m-CPBA») або Oxone® при температурі від -20°C до 50°C дає N-оксид 67. Обробка агентом ацилування (наприклад, оцтовим ангідридом) із подальшим нагріванням (від 40°C до 200°C) спричиняє перебудову для одержання 68. Гідроліз із застосуванням, наприклад, LiOH або NaOH при температурі від 0°C до 50°C дає спирт 69. Окислення із застосуванням, наприклад, умов Сверна (Swern), MnO<sub>4</sub> або піридин-SO<sub>3</sub> комплексу при відповідних температурах дає кетон 70. Асиметричне відновлення із застосуванням, наприклад, каталітичного хирального каталізатора у присутності водню, каталізатора CBS або боргідридного відновлювального агента у присутності

хирального ліганда спричиняє або (R), або (S) стереохімію у спирта 71 або 72. Альтернативно, може бути використаний нехиральний відновлювальний агент (наприклад,  $H_2$ , Pd/C), що дозволяє метильній групі на цикlopentanовій частці забезпечити лицьову селективність та зрештою діастереоселективність. Якщо відновлення дає більш низьку діастерео-селективність, діастереомери можуть бути відокремлені за допомогою (наприклад) хроматографії, кристалізації або де-

риватизації. Нарешті, зняття захисту з Boc-групи із застосуванням, наприклад, кислоти при температурі від  $0^\circ\text{C}$  до  $50^\circ\text{C}$ , ацилювання із застосуванням належним чином функціоналізованої амінокислоти та кінцевої функціоналізації аміну цієї амінокислоти (наприклад, видалення будь-якої захисної групи, алкілювання, відновлювальне амінування або ацилювання для введення нових замісників) призводить до одержання кінцевих сполук 73 та 74.

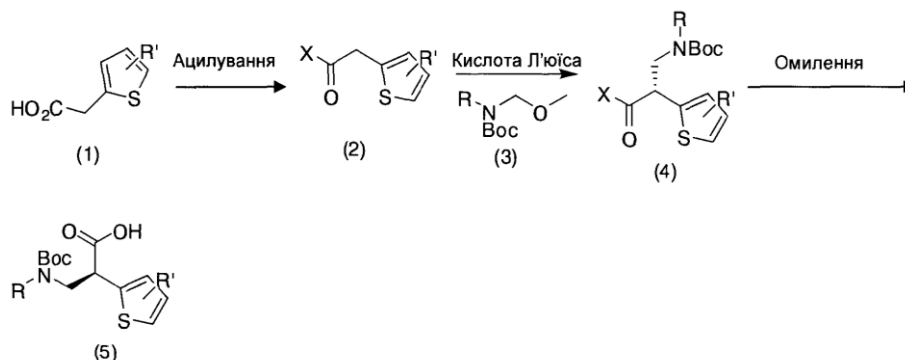
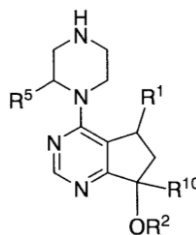


Схема 4

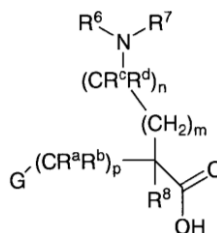
Введення хиральної допоміжної речовини (наприклад, оксазолідинону Еванса (Evans) та под.) до сполуки 1 може бути здійснене за допомогою стандартних процедур ацилювання для одержання кон'югату 2. Наприклад, обробка кислоти активувальним агентом (наприклад,  $\text{COCl}_2$ ) або утворення змішаного ангідриду (наприклад, 2,2-диметилпропанойл хлориду) у присутності аміної основи при температурі від  $-20^\circ\text{C}$  до  $100^\circ\text{C}$  із подальшою обробкою відповідною хиральною допоміжною речовиною (X) дає сполуку 2. Стереохімія та вибір хиральної допоміжної речовини може визначати стереохімію новоствореного хирального центру і діастереоселективність. Обробка сполуки 2 кислотою Льюїса (Lewis) (наприклад,  $\text{TiCl}_4$ ) при низькій температурі (наприклад, від  $-20^\circ\text{C}$  до  $-100^\circ\text{C}$ ) та амінною основою (наприклад, основою Ханіга (Hunig)) із подальшим застосуванням належним чином заміщеного прекурсора іону імінію 3 при низькій температурі потім призводить до одержання сполуки 4. Температура, кислота Льюїса та хиральна допоміжна речовина можуть впливати на діастереоселективність додаткового продукту приєднання. Зрештою, омилення за м'яких умов (наприклад,  $\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}$  при температурі від  $-10^\circ\text{C}$  до  $30^\circ\text{C}$ ) призводить до одержання бажаної кислоти 5.

Відповідно, інший аспект даного винаходу забезпечує спосіб приготування сполуки формули I, який полягає у:

реагуванні сполуки, що має формулу:



де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  та  $R^{10}$  є такими, як визначено тут, з амінокислотою, що має формулу:



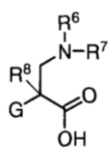
де  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ , G, m, n та p є такими, як визначено тут.

Амінокислоти, які використовують у синтезі сполук формули I, як це проілюстровано на схемах 1-4 та у прикладах, є або комерційно доступними, або їх можна приготувати відповідно до розкритих тут способів. Наприклад, в окремих втіленнях амінокислоти, які використовують для приготування сполук формули I, включають  $\beta$ -фенілгліцинові амінокислоти, що мають формулу 1A,  $\gamma$ -фенілгліцинові амінокислоти, що мають формулу 2A,  $\beta$ -феніلالанінові амінокислоти, що мають формулу 3A, та  $\gamma$ -феніلالанінові амінокислоти, що мають формулу 4A.

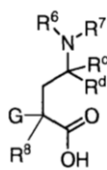
71

95641

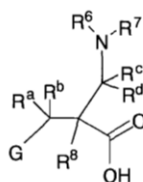
72



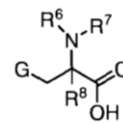
1A



2A

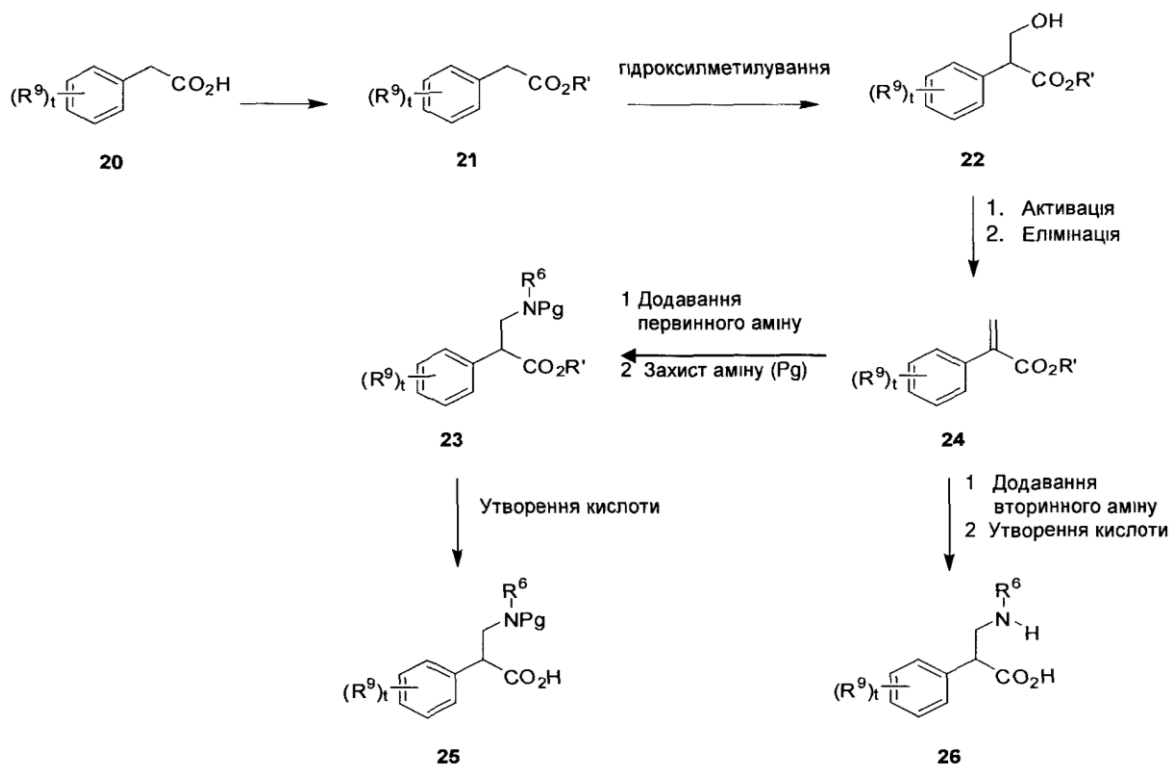


3A



4A

Способи приготування амінокислот формул 1A-4A показані на схемах A-J.



### Схема А

На схемі А проілюстрований спосіб приготування необов'язково заміщених β-фенілгліцинових амінокислот 25 та 26 формули 1A, де R<sup>8</sup> є H, а R<sup>6</sup> та R<sup>9</sup> є такими, як визначено тут, t є від 0 до 4, а R<sup>7</sup> є H або амінозахисна група. Відповідно до схеми А кислота 20 перетворюється на складний ефір 21, де R<sup>1</sup> є алкіл із застосуванням стандартних умов, таких як обробка відповідним спиртом (наприклад, MeOH) у присутності каталітичної кількості кислоти, такої як концентрована H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, або агента зв'язування, такого як DCC/DMAP; або альтернативно шляхом обробки відповідним електрофілом (наприклад, MeI, EtBr, BnBr) у присутності основи, такої як NEt<sub>3</sub>/DMAP, при відповідній температурі (наприклад, від -20°C до 100°C). Належний вибір складного ефіру визначають за умовами, необхідними для реформування кислоти наприкінці синтезу, з багатьма відповідними прикладами та умовами, перелік який поданий у 'Protective Groups in Organic Synthesis' («Захисні групи в органічному синтезі») авторів Green та Wuts, Wiley-Interscience, третє видання, Глава 5. Введення

гідроксиметильної групи для одержання сполуки 22 може бути здійснене шляхом обробки відповідним альдегідом (наприклад, формальдегідом) у присутності основи, такої як NaOEt, при відповідній температурі (наприклад, від -20°C до кімнатної температури). Активування спиртової групи сполуки 22 для утворення групи, що йде (наприклад, мезилату, тозилату, галіду) може бути здійснене шляхом обробки, наприклад, метансульфонілхлоридом, у присутності надлишкової основи, такої як NEt<sub>3</sub>, DIPEA або DBU, при відповідній температурі (наприклад, від -20°C до кімнатної температури). У багатьох випадках олефін 24 може бути відокремлений безпосередньо з цієї процедури, в інших випадках може знадобитись нагрівання (від 30°C до 100°C) або додаткова основа (наприклад, DBU у разі галіду) для завершення видалення з метою одержання сполуки 24. Активовані олефіни 24 можуть бути оброблені бажаним первинним аміном (наприклад, етиламіном) у підходящому розчиннику, такому як ТГФ, при відповідній температурі (наприклад, від -20°C до рефлюксу) для виробництва проміжної

сполуки амін-складного ефіру. У разі, коли сполука 24 має насичене електронами ароматичне кільце або бідний на електрони чи багатий на електрони первинний амін, може знадобитись нагрівання (наприклад, до 30-240°C у запаяній трубці) або мікрохвильова хімія. Захист аміної групи (наприклад, як Вос-групи) може бути здійснений із застосуванням Вос<sub>2</sub>O за стандартних умов для одержання сполуки 23, де Pg є захисною групою. Можуть бути використані альтернативні захисні групи, і багато підходящих прикладів наведені у 'Protective Groups in Organic Synthesis' («Захисні групи в органічній хімії») авторів Green та Wuts, Wiley-Interscience, третє видання, Глава 7. Омилання складного ефіру 23 для утворення захищеної амінокислоти 25 може бути здійснене із застосуванням умов, підходящих для складного ефіру (наприклад, водний LiOH для метилових складних ефірів, гідрування для бензильних складних ефірів, кислота для t-бутилових складних ефірів).

Альтернативно, активований олефін 24 може бути оброблений вторинним аміном (наприклад, діетиламіном) у підходящому розчиннику, такому як ТГФ, при відповідній температурі (наприклад, від -20°C до рефлюксу) для виробництва проміжної сполуки амін-складного ефіру (не показана). У разі, коли сполука 24 має насичене електронами ароматичне кільце або бідний на електрони чи багатий на електрони вторинний амін, може знадобитись нагрівання (наприклад, до 30-240°C у запаяній трубці) або мікрохвильова хімія. Омилання складного ефіру для утворення амінокислоти 26 може бути здійснене із застосуванням умов, підходящих для складного ефіру (наприклад, водний LiOH для метилових складних ефірів, гідрування для бензильних складних ефірів, кислота для t-бутилових складних ефірів і т.п.).

В альтернативі до схеми А, Pg може бути заміщений R<sup>7</sup> у сполуках 23 та 25.

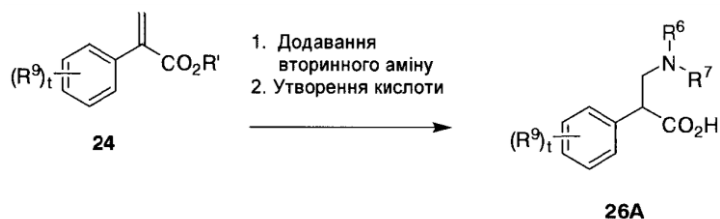


Схема A1

На схемі A1 показана альтернатива до схеми 1, де активований олефін 24 реагує для утворення амінокислоти 26A.

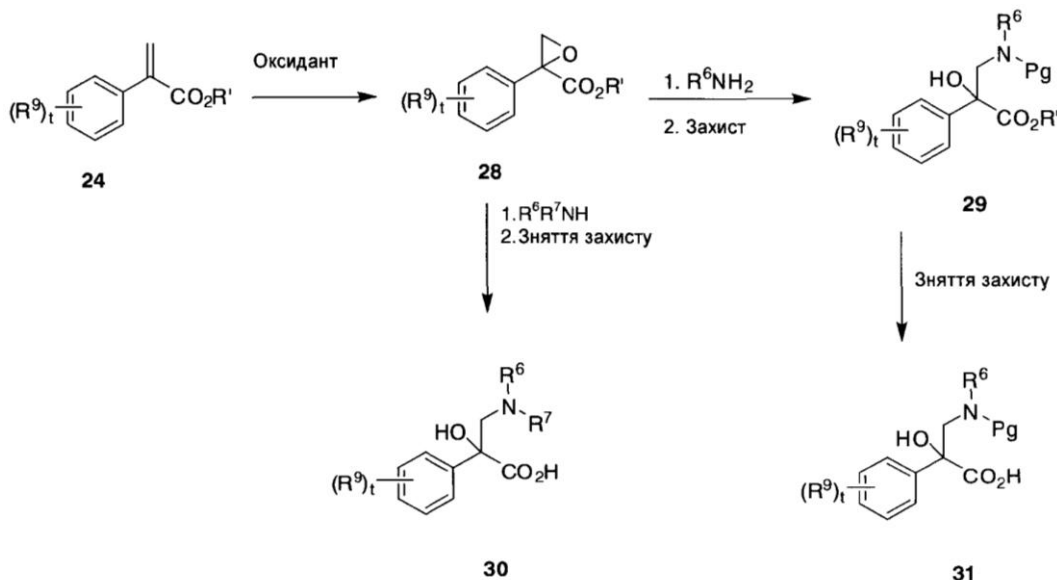


Схема B

На схемі B показаний спосіб приготування необов'язково заміщених β-фенілгліцинових амінокислот 30 та 31 формули 1A, де R<sup>8</sup> є OH, а R<sup>6</sup> та R<sup>9</sup> є такими, як визначено тут, t є від 0 до 4, а

R<sup>7</sup> є таким, як визначено тут, або амінозахисною групою. Окислення ненасиченого складного ефіру 24 (приготованого відповідно до схеми А), де t є 0-4 та R' є алкіл, із застосуванням стандартного

окислювального агента, такого як MCPBA, при відповідній температурі (від кімнатної температури до рефлюксу) забезпечує проміжну сполуку епоксиду 28. Проміжна сполука 28 може бути оброблена підходящим аміном, звичайно при високій температурі (наприклад, 50-300°C) та високому тиску (наприклад, у запаяній трубці або автоклаві) для одержання амінового спирту 29 або 30. Якщо застосовують вторинний амін (такий як у приготуванні сполуки 30), тоді може бути використане зняття захисту складного ефіру із застосуванням умов, зазначених у 'Protective

Groups in Organic Synthesis' («Захисні групи в органічному синтезі») авторів Green та Wuts, Wiley-Interscience, третє видання, Глава 5 (наприклад, LiOH для метилового складного ефіру, гідрування для бензилового складного ефіру і т.п.). При використанні первинного аміну (такого як у приготуванні сполуки 29), захист аміну (наприклад, як Вос-групи із застосуванням Вос ангідриду) із подальшим зняттям захисту складного ефіру (із застосуванням вищезазначених умов) забезпечує гідроксильовану амінокислоту 31.

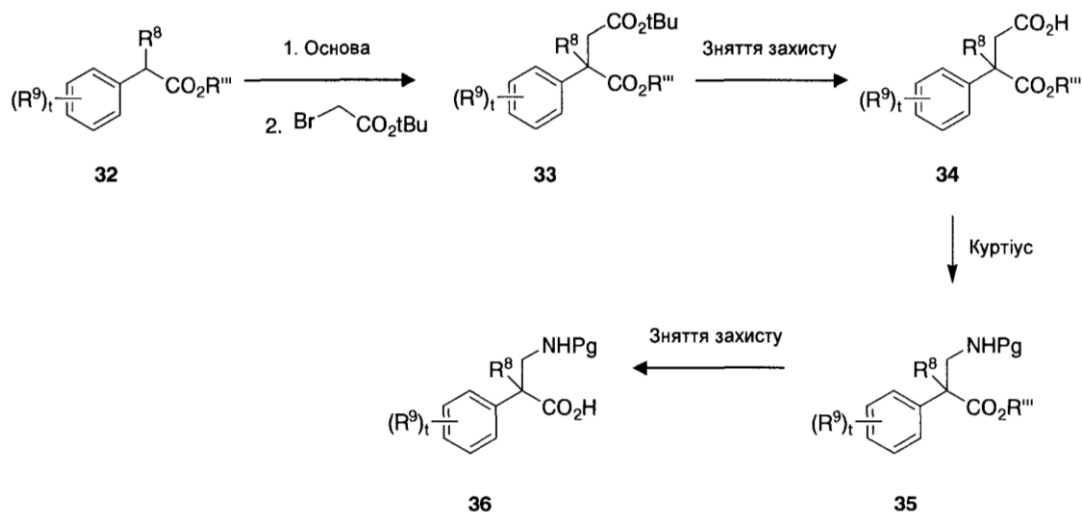


Схема С

На схемі С показаний спосіб приготування необов'язково заміщених β-фенілгліцинових амінокислот 36 формули 1А, де  $R^8$  є метил,  $R^6$  є Н,  $R^7$  є амінозахисна група,  $t$  є від 0 до 4, а  $R^9$  є таким, як визначено тут. Складний ефір 32, де  $R'''$  є алкіл, може бути оброблений основою (наприклад, NaOtBu) при відповідній температурі (наприклад, від 0°C до рефлюксу) для утворення аніону, із подальшим додаванням електрофілу (наприклад, трет-бутил 2-бромацетату) при відповідній температурі (наприклад, від -78°C до кімнатної температури) для одержання гомологованого складного ефіру 33. Омилення  $t$ -бутилового складного ефіру сполуки 33 із застосуванням відповідної кислоти, такої як TFA або HCl, при відповідній температурі (наприклад, від 0°C до рефлюксу) забезпечує сполуку 34. Перебудова Куртіуса (Curtius) сполуки 34 із застосуванням, наприклад, DPPA у присутності м'якої

основи, такої як  $NEt_3$ , при відповідній температурі (наприклад, від 0°C до рефлюксу), із подальшою обробкою проміжної сполуки, що реагує, зі спиртом (наприклад,  $t$ -BuOH), необов'язково у присутності кислоти Льюїса (наприклад,  $SnCl_2$ ) при підвищеній температурі (наприклад, 40-200°C) забезпечує сполуку 35, де Pg є амінозахисна група. Вибір спирту, який використовують для приготування сполуки 35, визначає амінозахисну групу (наприклад,  $t$ -BuOH забезпечує Вос-амін). Зняття захисту групи складного ефіру сполуки 35 із застосуванням стандартних умов (наприклад, LiOH, коли захисною групою є метиловий складний ефір, гідрування для бензилового складного і т.п.) дає кислотну сполуку 36.

В одній альтернативі схеми С  $R^8$  може бути метил, Н або F.

В іншій альтернативі схеми С Pg може бути заміщений  $R^7$  у сполуках 35 і 36.



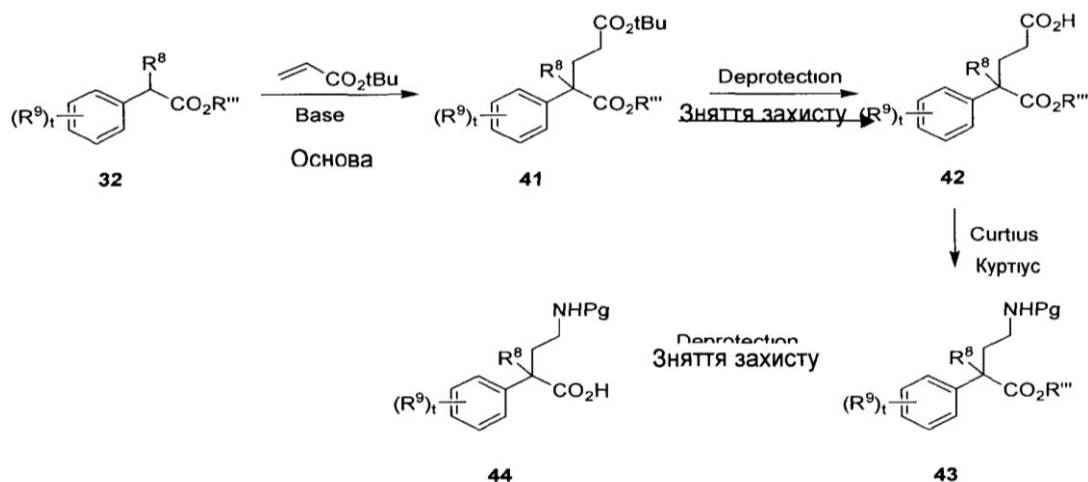
В одній альтернативі схеми D Вос може бути заміщений R<sup>7</sup> у сполуках 39 і 40.



рацемічна амінокислота підлягає хіральному хроматографічному відокремленню із застосуванням хіральної стаціонарної фази. Альтернативно, може бути приготована діастереомерна суміш, яка може бути відокремлена за допомогою

традиційних хроматографічних технік. Наприклад, активування сполуки 40 (наприклад,  $\text{SOCl}_2$ , основа) та введення хиральної допоміжної сполуки (наприклад, оксазолідинон Еванса (Evans)) у присутності основного аміну (наприклад, основи Ханіга (Hunig)) при температурі від  $-20^\circ\text{C}$  до  $50^\circ\text{C}$  дає діастереомерну суміш сполук 40b та 40c. Ця суміш може бути відокремлена із застосуванням стандартних умов (наприклад колонковою хроматографією, вискоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ), надкритичною флюїдною хро-

матографією (НФХ) тощо) для одержання окремих діастереомерів. Ці речовини можуть бути перетворені на бажані кислоти шляхом розкладання хиральної допоміжної сполуки (у разі допоміжної сполуки Еванса із застосуванням (наприклад)  $\text{LiOH}/\text{HOON}$  при температурі від  $-15^\circ\text{C}$  до кімнатної температури) для одержання сполук 40d та 40e. Може бути необхідним підтримувати низьку температуру для запобігання рацемізації нового відокремленого хирального центру.



**Схема Е**

На схемі Е показаний спосіб виробництва не обов'язково заміщених  $\gamma$ -фенілгліцинових амінокислот 44 формули 2А, де  $\text{R}^8$  є метил,  $\text{R}^6$  є Н,  $\text{R}^7$  є амінозахисна група,  $t$  є від 0 до 4 та  $\text{R}^9$  є таким, як визначено тут. Складний ефір 32, де  $\text{R}'''$  є алкіл і  $t$  є 0-4, може бути оброблений підходящою основою, такою як  $\text{KOtBu}$ , при відповідній температурі (наприклад, від  $0^\circ\text{C}$  до рефлюксу) для утворення аніону із подальшим додаванням акрилатної частки (наприклад,  $t$ -бутилакрилату) при температурі від  $-78^\circ\text{C}$  до кімнатної температури для одержання гомологованого складного ефіру 41. Омилення  $t$ -бутилового складного ефіру сполуки 41 шляхом обробки підходящою кислотою, такою як  $\text{TFA}$  або  $\text{HCl}$ , при відповідній температурі (наприклад, від  $0^\circ\text{C}$  до рефлюксу) забезпечує сполуку 42. Перебудова Куртіуса (Curtius) сполуки 42 із застосу-

ванням, наприклад,  $\text{DPPA}$  у присутності м'якої основи, такої як  $\text{NEt}_3$ , при відповідній температурі (наприклад, від  $0^\circ\text{C}$  до рефлюксу) із подальшою обробкою реактивної проміжної сполуки підходящим спиртом (наприклад,  $t\text{BuOH}$ ), необов'язково у присутності кислоти Льюїса (наприклад,  $\text{SnCl}_2$ ), при підвищених температурах (наприклад,  $40$ - $200^\circ\text{C}$ ) забезпечує сполуку 43. Вибір спирту визначає амінозахисну групу сполуки 43 (наприклад,  $t\text{BuOH}$  забезпечує Вос-амін). Зняття захисту складного ефіру сполуки 43 за стандартних умов (наприклад,  $\text{LiOH}$  для метилового складного ефіру, гідрування для бензилового складного ефіру і т.п.) дає кислоту 44.

В одній альтернативі до схеми Е  $\text{Pg}$  може бути заміщений  $\text{R}^7$  у сполуках 43 та 44.

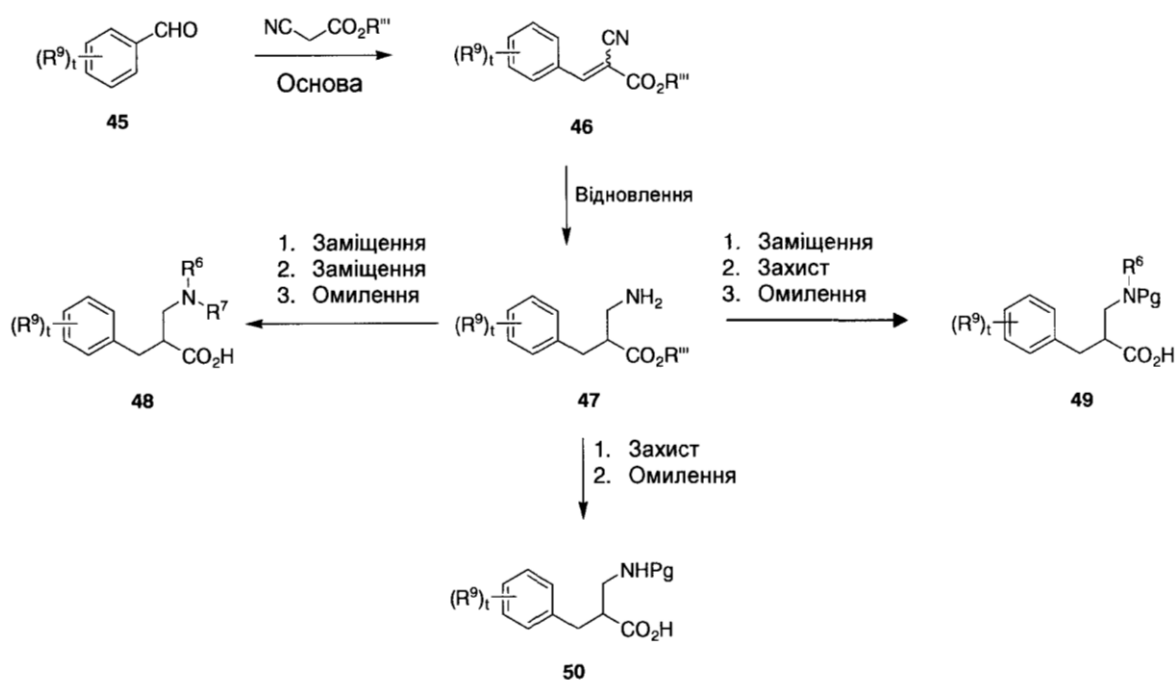


Схема F

На схемі F показаний спосіб приготування необов'язково заміщених β-фенілаланінових амінокислот 48, 49 та 50 формули 3А, де R<sup>6</sup> є Н, R<sup>7</sup> є амінозахисна група, t є від 0 до 4, а R<sup>9</sup> є таким, як визначено тут. Належним чином заміщений альдегід 45 може бути оброблений ціанацетатом формули CN-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R''', де R''' є алкіл (наприклад, етил 2-ціанацетат) у присутності підходящої основи, такої як піперидин, при відповідній температурі (наприклад, від кімнатної температури до рефлюксу) для одержання ненасиченого складного ефіру 46. Відновлення олефіну та нітрильних груп сполуки 46 для одержання сполуки 47 може бути здійснене низкою шляхів. Наприклад, олефін може бути відновлений будь-яким агентом, відомим здійснюванням 1,4-відновлення, таким як NaBH<sub>4</sub>. Нітрил може бути відновлений із застосуванням агентів, таких як LiAlH<sub>4</sub> або NaBH<sub>4</sub>, у присутності кислоти Льюїса, такої як BF<sub>3</sub> OEt<sub>2</sub> або TFA. Може бути використана низка альтернативних відновлювальних агентів, таких як ті, що вказані у 'Reductions in Organic Chemistry' («Відновлення в органічній хімії») автора Hudlicky, монографія ACS, 2-ге видання, Глава 18. Якщо бажано, первинний амін 47 може

бути моноалкілований або бісалкілований на цій стадії із застосуванням стандартних умов (наприклад, відновлювального амінування із застосуванням підходящого альдегіду, кислоти Льюїса та відновлювального агента) для забезпечення проміжних сполук (не показані) на шляху до сполук 48 та 49. Для приготування первинних та вторинних амінів захист може бути здійснений із застосуванням будь-якої кількості захисних груп (наприклад, з 'Protective Groups in Organic Synthesis' («Захисні групи в органічному синтезі») авторів Green та Wuts, Wiley-Interscience, третє видання, Глава 7), наприклад, такої як Вос-група, із застосуванням Вос-ангідриду при температурі від 0°C до кімнатної температури. Розкладання складно-ефірної групи для утворення амінокислот 48, 49 або 50 може бути здійснене із застосуванням водних основ, таких як LiOH або KOH, або будь-якого з альтернативних реактивів, перелічених у згаданому вище тексті 'Protecting Groups' («Захисні групи») (наприклад, гідрування для бензильового складного ефіру).

В одній альтернативі до схеми F Pg може бути заміщений R<sup>7</sup> у сполуках 49 або 50.

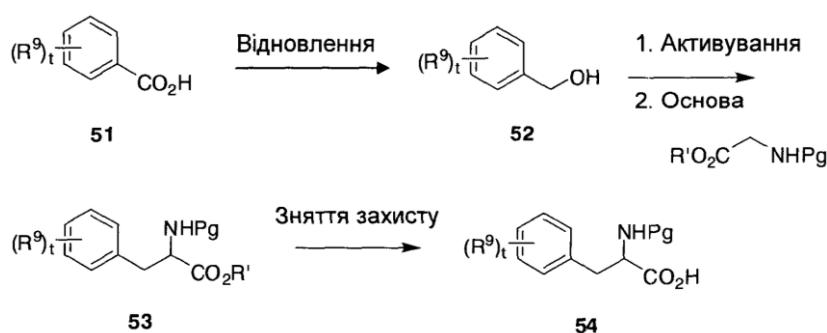


Схема G

На схемі G показаний спосіб приготування необов'язково заміщених α-фенілаланінових амінокислот 54 формули 4A, де R<sup>6</sup> є H, R<sup>7</sup> є амінозахисна група, t є від 0 до 4, а R<sup>9</sup> є таким, як визначено тут. Належним чином заміщена кислота 51 може бути відновлена до бензольного спирту 52 із застосуванням, наприклад LiAlH<sub>4</sub>, при температурі від кімнатної температури до рефлюксу. Спиртова група сполуки 52 може бути активована як група, що йде (наприклад, галід, мезилат і т.п.), із застосуванням, наприклад, PBr<sub>3</sub>, MeCl/NEt<sub>3</sub> та ін. Витіснення цієї групи, що йде, із застосуванням захищеної гліцинової похідної, такої як етил 2-(дифенілметиленамін)ацетат, у присутності сильної основи, такої як LDA, nBuLi, забезпечує проміжну сполуку амінового складно-

го ефіру 53, де R<sup>1</sup> є алкіл, а Pg є захисна група. Підходящі захисні групи перелічені у 'Protective Groups in Organic Synthesis' («Захисні групи в органічному синтезі») авторів Green та Wuts, Wiley-Interscience. Амінозахисна група може бути змінена на цій стадії, наприклад, введенням Вос-групи. Подальше зняття захисту складного ефіру 53 (наприклад, із застосуванням 3N HCl, LiOH, гідрування для бензильового складного ефіру і т.п.) при відповідній температурі (наприклад, від 0°C до рефлюксу) забезпечує бажану N-захищену амінокислоту 54.

В одній альтернативі до схеми G Pg може бути заміщений R<sup>7</sup> у сполуці 54 після зняття захисту сполуки 53.

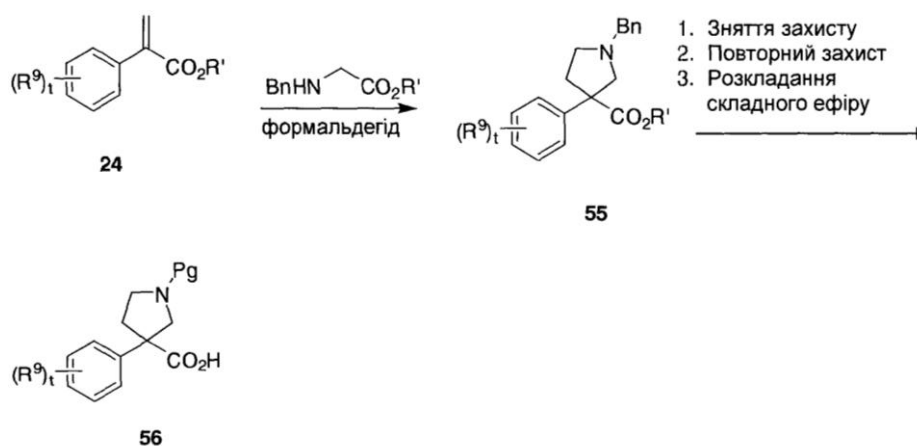


Схема H

На схемі H показаний спосіб приготування необов'язково заміщених γ-фенілгліцинових амінокислот 56 формули 2A, де R<sup>6</sup> та R<sup>8</sup> разом з атомами, до яких вони прикріплені, утворюють спіроциклічне гетероциклічне кільце, R<sup>7</sup> є амінозахисна група, t є від 0 до 4, а R<sup>9</sup> є таким, як визначено тут. Відповідно до схеми H ненасичений складний ефір 24 може бути оброблений підходящим чином захищеною гліциною похідною (наприклад, бензилгліцином) та формальдегідом у сухих умовах (наприклад, із додаванням молекулярних сит) при відповідній температурі (наприклад, від кімнатної температури до рефлюксу)

для виготовлення сполуки 55. Розкладання бензильної групи із застосуванням стандартних умов (наприклад, через гідрування, 1-хлоретилформат і т.п.) із подальшим додаванням амінозахисної групи, такої як Вос-група, та розкладання складного ефіру за стандартних умов (наприклад, LiOH для метилового складного ефіру, кислота для t-бутилового складного ефіру і т.п. при температурі від 0°C до рефлюксу) забезпечує N-захищену амінокислоту 56.

В одній альтернативі до схеми H Pg може бути заміщений R<sup>7</sup> у сполуці 56.

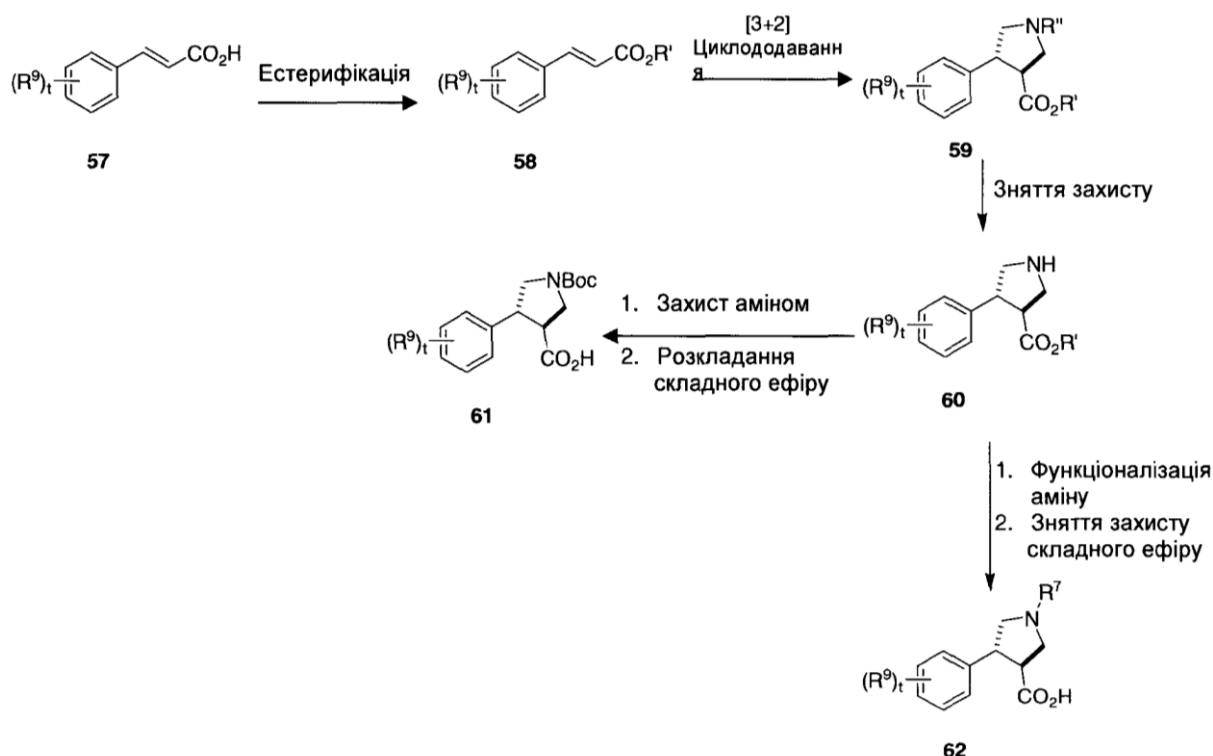
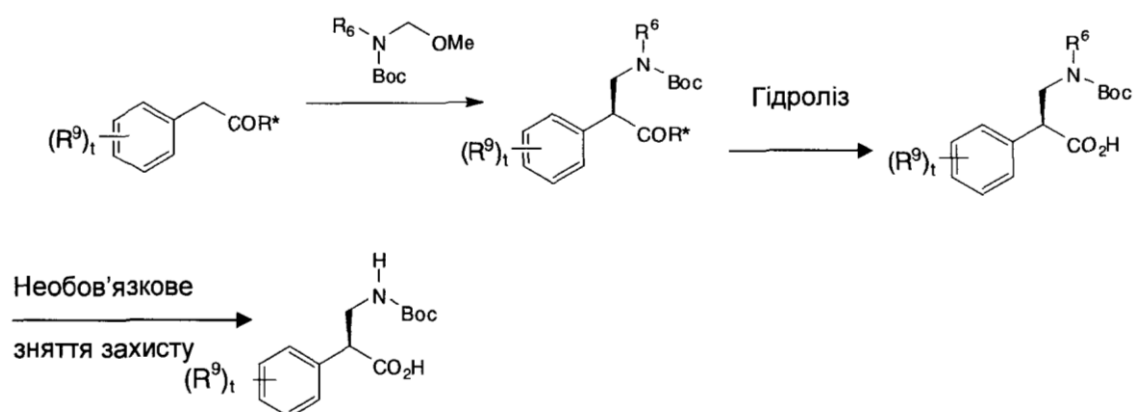


Схема I

На схемі I показаний спосіб приготування не-обов'язково заміщених β-фенілаланінових амінокислот 61 та 62 формули 3А, де R<sup>6</sup> та R<sup>b</sup> разом з атомами, до яких вони прикріплені, утворюють гетероциклічне кільце, а R<sup>7</sup> і R<sup>9</sup> є такими, як визначено тут, і t є від 0 до 4. Кислоту 57 перетворюють на складний ефір 58 із застосуванням стандартних умов, таких як обробка підходящим спиртом (наприклад, MeOH) у присутності або каталітичної кислоти (наприклад, концентрованої H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> або TMSCl), або зв'язувального агента (наприклад, DCC/DMAP); або, альтернативно, шляхом обробки відповідним електрофілом (наприклад, MeI, EtBr, BnBr) у присутності підходящої основи, такої як NEt<sub>3</sub>/DMAP, при відповідних температурах (наприклад, від -20°C до 100°C). Відповідний вибір складного ефіру визначається умовами, необхідними для реформування кислоти наприкінці синтезу, так як описано у 'Protective Groups in Organic Synthesis' («Захисні групи в органічному синтезі») авторів Green та Wuts, Wiley-Interscience, третє видання, Глава 5. Циклізації сполуки 58 для одержання сполуки 59 можна досягти із застосуванням, наприклад, N-(метоксиметил)(феніл)-N-

((триметилсиліл)метил)метанаміну у присутності ТФА. Цей конкретний набір реактивів виробляє бензіламін, який може бути розкладений для одержання сполуки 60 за стандартних умов, таких як гідрування при температурі від -20°C до 50°C, або за будь-яких інших стандартних умов, таких як описані у 'Protective Groups in Organic Synthesis' («Захисні групи в органічному синтезі») by Green та Wuts, Wiley-Interscience, третє видання, Глава 7. Захист вільного аміну сполуки 60 альтернативною захисною групою (наприклад, Boc) із застосуванням реактивів, зазначених у згаданому вище тексті, таких як Boc-ангідрид, із подальшим розкладанням складного ефіру із застосуванням стандартних умов, підходящих для складного ефіру (наприклад, водний LiOH для метилових складних ефірів, гідрування для бензилових складних ефірів, кислота для t-бутилових складних ефірів), забезпечує кислотну сполуку 61. Альтернативно, вільний амін може бути функціоналізований далі (наприклад, із застосуванням умов алкілювання, відновлювального амінування або ацилювання), із подальшим розкладанням складного ефіру для виробництва третинної амінокислотної сполуки 62.



### Схема J

Ті або інші енантіомери  $\alpha$ -амінокислот можуть бути приготовані із застосуванням процедури, такої як та, що показана на схемі J. 2-фенілацетат, зв'язаний з відповідною хиральною допоміжною речовиною ( $R^*$ ) (наприклад, допоміжна речовина Еванса або сультам) із відповідною стереохімією для виробництва бажаної хімії у  $\beta$ -положенні амінокислоти може бути оброблений іміном або синтоном іону імінію (наприклад, приготованим на своєму місці у присутності кислоти Льюїса (наприклад,  $\text{TiCl}_4$ ) та належним чином заміщеним алкоксиметанаміном або  $N$ -(алкоксиметил)амід/карбаматом при температурі від  $-100^\circ\text{C}$  до  $50^\circ\text{C}$ ). Асиметричне додавання може потребувати присутності кислоти Льюїса (наприклад,  $\text{TiCl}_4$ ), амінових основ (наприклад, основи Ханіга) та більш низьких температур (наприклад, від  $-100^\circ\text{C}$  до  $0^\circ\text{C}$ ) для виробництва найкращих рівнів стереохімічного індукування. Якщо еквівалент дози ( $de$ ) є нижчим, ніж це потрібно, окремі діастереомери можуть бути відокремлені на цій стадії за допомогою (наприклад) хроматографії або кристалізації. Розкладання хиральної допоміжної речовини із застосуванням способів, відомих для розкладання обраної допоміжної речовини (наприклад,  $\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}_2$  при температурі від  $-50^\circ\text{C}$  до  $50^\circ\text{C}$  для допоміжної речовини Еванса), тоді призводить до бажаної  $N$ -захисної  $\beta$ -амінокислоти із бажаною стереохімією у  $\beta$ -положенні. Додатково, якщо  $R^6$  є також захисною групою (наприклад, 2,4-диметоксибензил), він може бути видалений у присутності Вос-групи (наприклад, гідрування або DDQ і т.п.) для одержання Вос-амінокислоти, яка після видалення Вос-групи забезпечить первинний амін, який може бути додатково функціоналізований шляхом алкілювання, ацилювання або відновлювального амінування (перед або після зв'язування з часткою піримідин-піперазину).

При приготуванні сполук формули I може бути необхідним захист віддалених функціональностей (наприклад, первинних або вторинних амінів і т.п.) проміжних сполук. Потреба у такому захисті варіюватиметься залежно від природи віддаленої функціональності та умов методів приготування. Підходящими амінозахисними групами ( $\text{NH-Pg}$ ) є ацетил, трифторацетил,  $t$ -бутоксикарбоніл (BOC), бензилоксикарбоніл (CBz) та 9-

фторенілметиленоксикарбоніл (Fmoc). Спеціаліст може легко встановити потребу у такому захисті. Для загального опису захисних груп та їх застосування див. T. W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis* (Захисні групи в органічному синтезі), John Wiley & Sons, Нью-Йорк, 1991.

#### Способи відокремлення

У будь-яких із синтетичних способів приготування сполук формули I може бути корисним відокремити продукти реакції один від одного та/або від вихідних матеріалів. Бажані продукти кожної стадії або низки стадій відокремлюють та/або очищують до бажаного ступеня гомогенності за допомогою звичайних для цієї галузі технік. Типово такі відокремлення мають у своєму складі багатофазове екстрагування, кристалізацію з розчинника або суміші розчинників, дистиляцію, сублімацію або хроматографію. Хроматографія може мати у своєму складі будь-яке число способів, включаючи, наприклад: зворотно-фазний та нормально-фазний; виключення розміру; іонний обмін; способи та апарати рідинної хроматографії високого, середнього та низького тиску; дрібномасштабний аналіз; модельоване рухоме дно (SMB) та препаративну тонко- або товстошарову хроматографію, а також техніки дрібномасштабної тонкошарової та флеш-хроматографії.

Інший клас способів відокремлення має у своєму складі обробку суміші реактивом, вибраним для зв'язування або іншим чином надання здатності до відокремлення бажаного продукту, вихідному матеріалу, що не прореагував, побічному продукту реакції або подібному. Такими реактивами є адсорбенти або абсорбенти, такі як активоване вугілля, молекулярне сито, середовище іонного обміну або подібні. Альтернативно, реактивами можуть бути кислоти у разі основного матеріалу, основи у разі кислотного матеріалу, реактиви зв'язування, такі як антитіла, зв'язувальні білки, селективні хелатори, такі як краун-ефіри, реактиви іонної екстракції рідина/рідина (LIX) або подібні.

Вибір відповідних способів відокремлення залежить від природи відповідних матеріалів. Наприклад, точка кипіння та молекулярна вага при дистиляції та сублімації, присутність або відсутність полярних функціональних груп у хрома-

тографії, стабільність матеріалів у кислотному та основному середовищі у багатофазовому екстрагуванні та подібного. Спеціаліст у цій галузі буде застосовувати техніки, за допомогою яких досягнення бажаного відокремлення є найбільш вірогідним.

Діастереомерні суміші можуть бути розкладені на їхні окремі діастереомери на базі їх фізико-хімічних відмінностей за допомогою способів, добре відомих спеціалістам у цій галузі, таких як хроматографія та/або фракційна кристалізація. Енантіомери можуть бути розкладені шляхом перетворення енантіомерної суміші на діастереомерну суміш реагуванням із відповідною оптично-активною сполукою (наприклад, хиральною допоміжною речовиною, такою як хиральний спирт або кислотний хлорид Мошера (Mosher)) з відокремленням діастереомерів і перетворенням (наприклад, гідролізом) окремих діастереоізомерів на відповідні чисті енантіомери. Також, деякі сполуки за даним винаходом можуть бути атропізомерами (наприклад, заміщеними біарилами) і вважаються частиною даного винаходу. Енантіомери можуть бути також відокремлені шляхом використання хиральної колонки ВЕРХ.

Один стереоізомер, наприклад енантіомер, по суті вільний від його стереоізомеру, може бути одержаний шляхом розчинення рацемічної суміші із використанням способу, такого як утворення діастереомерів із використанням оптично-активних агентів розчинення (Eliel, E. та Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds" («Стереохімія органічних сполук»), John Wiley & Sons, Inc., Нью-Йорк, 1994; Lochmuller, C. H., J. Chromatogr., (1975) 113(3):283-302). Рацемічні суміші хиральних сполук за даним винаходом можуть бути відокремлені та ізолювані будь-яким підходящим способом, включаючи: (1) утворення іонних, діастереомерних солей з хиральними сполуками та відокремлення фракційною кристалізацією або іншими способами, (2) утворення діастереомерних сполук з хиральними дериватизувальними реактивами, відокремлення діастереомерів і перетворення на чисті стереоізомери та (3) відокремлення по суті чистих або збагачених стереоізомерів безпосередньо за хиральних умов. Дивись: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology" («Стереохімія ліків, аналітичні способи та фармакологія»), Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., Нью-Йорк (1993).

За способом (1) діастереомерні солі можуть бути утворені шляхом реагування енантіомерно-чистих хиральних основ, таких як бруцин, хінін, ефедрин, стрихнін,  $\alpha$ -метил- $\beta$ -фенілетиламін (амфетамін) і подібних, з асиметричними сполуками, що несуть кислотну функціональність, такими як карбонова кислота та сульфенова кислота. Діастереомерні солі можуть бути індуковані для відокремлення фракційною кристалізацією або іонною хроматографією. Для відокремлення оптичних ізомерів аміносполук додавання хиральних карбонових або сульфенових кислот, таких як камфорсульфенова кислота, винна кислота,

мигдалева кислота або молочна кислота, може спричинити утворення діастереомерних солей.

Альтернативно, за допомогою способу (2) субстрат, який має бути розчинений, реагує з одним енантіомером хиральної сполуки для утворення діастереомерної пари (E. та Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds" («Стереохімія органічних сполук»), John Wiley & Sons, Inc., 1994, стор. 322). Діастереомерні сполуки можуть бути утворені шляхом реагування асиметричних сполук з енантіомерно чистими хиральними дериватизувальними реактивами, такими як похідні ментилу, із подальшим відокремленням діастереомерів та гідролізом для одержання чистого або збагаченого енантіомеру. Спосіб визначення оптичної чистоти має у своєму складі створення хиральних складних ефірів, таких як складний ефір ментилу, наприклад (-) ментил хлорформат, у присутності основи або складного ефіру Мошера,  $\alpha$ -метокси- $\alpha$ -(трифторметил) фенілацетат (Jacob III. J. Org. Chem., (1982) 47:4165), рацемічної суміші та аналізування  $^1\text{H}$  ЯМР спектру відносно присутності двох атропізомерних енантіомерів або діастереомерів. Стабільні діастереомери атропізомерних сполук можуть бути відокремлені та ізолювані за допомогою нормально- та зворотно-фазної хроматографії відповідно до способів відокремлення атропізомерних нафтил-ізохінолінів (WO 96/15111). Способом (3) рацемічна суміш двох енантіомерів може бути відокремлена за допомогою хроматографії із використанням хиральної стаціонарної основи ("Chiral Liquid Chromatography" («Хиральна рідинна хроматографія») (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman та Hall, New York; Okamoto, J. of Chromatogr., (1990) 513:375-378). Збагачені або очищені енантіомери можуть бути розрізнені за допомогою способів, які використовують для розрізнення інших хиральних молекул з асиметричними атомами вуглецю, таких як оптичне обертання та циркулярний дихроїзм.

Способи лікування сполуками формули I

Сполуки за даним винаходом можуть бути використані як профілактичні або терапевтичні агенти для лікування захворювань або порушень, опосередкованих модулюванням або регулюванням АКТ протеїн кіназ, тирозин кіназ, додаткових серин/треонін кіназ та/або кіназ подвійної специфічності. Стани, опосередковані АКТ протеїн кіназами, які можна лікувати відповідно до способів за даним винаходом, включають, але не обмежуються цим, запальні, гіперпроліферативні, серцево-судинні, нейродегенеративні, гінекологічні і дерматологічні захворювання та порушення.

В одному втіленні згадана фармацевтична композиція призначена для лікування гіперпроліферативних порушень, у тому числі раку таких категорій: (1) Серця: саркома (ангіосаркома, фібросаркома, рабдоміосаркома, ліпосаркома), міксома, рабдоміома, фіброма, ліпома і тератома; (2) Легенів: бронхогенна карцинома (сквамозної клітини, недиференційована дрібноклітинна, недиференційована крупноклітинна, аденокарцинома), альвеолярна (бронхіолярна) карцинома,

аденома бронхів, саркома, лімфома, хондроматозна гамартома, мезотеліома, недрібних клітин легенів, дрібних клітин легенів; (3) Шлунково-кишкового тракту: стравоходу (карцинома сквамозної клітини, аденокарцинома, лейоміосаркома, лімфома), шлунку (карцинома, лімфома, лейоміосаркома), підшлункової залози (аденокарцинома з епітелію протоків, пухлина з бета-клітин, глюкагонома, гастринома, карциноїдні пухлини, віпома), тонкої кишки (аденокарцинома, лімфома, карциноїдні пухлини, саркома Карпозі, лейоміома, гемангіома, ліпома, нейрофіброма, фіброма), тонкої кишки (аденокарцинома, тубулярна аденома, ворсинчаста аденома, гамартома, лейоміома); (4) Сечостатевого тракту: нирок (аденокарцинома, пухлина Вільма [нефробластома], лімфома, лейкомія), сечового міхура та уретри (карцинома сквамозної клітини, перехідно-клітинна карцинома, аденокарцинома), простати (аденокарцинома, саркома), яєчок (семінома, тератома, ембріональна карцинома, тератоканцинома, хоріокарцинома, саркома, карцинома інтерстиційної клітини, фіброма, фіброаденома, аденоматоїдні пухлини, ліпома); (5) Печінки: гелатома (гепатоцелюлярний рак), холангіокарцинома, гепатобластома, ангиосаркома, гепатоцелюлярна аденома, гемангіома; (6) Кісток: остеогенна саркома (остеосаркома), фібросаркома, злоякісна фіброзна гістіоцитома, хондросаркома, саркома Евінга (Ewing), злоякісна лімфома (ретикулоклітинна саркома), множинна міелома, злоякісна гігантома хордома, остеохондрома (остеоїд-хондрома), доброякісна хондрома, хондробластома, хондроміксифіброма, остеоїдна остеома та гігантоми; (7) Нервової системи: черепу (остеома, гемангіома, гранулома, ксантома, деформуючий остит), оболонки мозку (менінгіома, менінгіосаркома, гліоматоз), мозку (астроцитиома, медуллобластома, гліома, епендімома, гермінома [пінеалома], гліобластома мультиформна, олігодендрогліома, шванома, ретинобластома, вроджені пухлини), нейрофіброма спинного мозку, менінгіома, гліома, саркома); (8) Гінекологічний: матки (карцинома ендометрію), шийки матки (рак шийки матки, передракова дисплазія шийки матки), яєчників (карцинома яєчників [серозна систаденокарцинома, слизоутворювальна систаденокарцинома, неklasифікована карцинома], гранулезно-текальні клітинні пухлини, пухлини клітин Сертолі-Лейдига (Sertoli-Leydig), дисгермінома, злоякісна тератома), зовнішніх статевих органів (карцинома сквамозних клітин, внутрішньоєпітеліальний рак, аденокарцинома, фіброесаркома, меланома), піхви (світло-клітинна карцинома, карцинома сквамозних клітин, змішана мезодермальна пухлина (ембріональна рабдоміосаркома), фаллопіївних труб (карцинома); (9) Гематологічний: крові (мієлоїдний лейкоз [гострий та хронічний], гострий лімфобластний лейкоз, хронічний лімфоцитний лейкоз, мієлопроліферативні захворювання, множинна міелома, мієлодисплазійний синдром), хвороба Ходжкіна (Hodgkin), лімфома не-Ходжкіна [злоякісна лімфома]; (10) Шкіри: занедбана меланома, злоякісна меланома, базально-клітинна карцинома, кар-

цинома сквамозних клітин, саркома Карпозі (Kaposi), moles dysplastic nevi, ліпома, ангиома, дерматофіброма, келоїди, псоріаз; (11) надниркових залоз: нейробластома; (12) Грудей: метастаз грудей; аденокарцинома грудей; (13) Товстої кишки; (14) Ротової порожнини; (15) Лейкоз ворсинчастих клітин; (16) Голови та шиї; (17) та інші, у тому числі рефрактерна метастазна хвороба; саркома Карпозі; синдром Баннаян-Зонана (Banayan-Zonana); та хвороба Ковдена (Cowden) або хвороба Лерміта-Дуклоса (Lhermitte-Duclos) з-поміж інших видів гіперпроліферативних порушень.

Сполуки та способи за даним винаходом можуть бути також використані для лікування захворювань і станів, таких як ревматоїдний артрит, остеоартрит, хвороба Хрона (Chron), ангиофіброма, очні хвороби (наприклад, ретинальна васкуляризація, діабетична ретинопатія, вікова дегенерація жовтої плями, дегенерація жовтої плями тощо), множинний склероз, ожиріння, хвороба Альцгеймера, рестеноз, аутоімунні хвороби, алергія, астма, ендометріоз, атеросклероз, стеноз венозного трансплантату, стеноз периаанастоматичного протезного трансплантату, гіперплазія простати, хронічне обструктивне захворювання легенів, псоріаз, інгібування нейрологічного ушкодження, пов'язаного із загоєнням тканин, утворення шрамкової тканини (і можуть допомагати при лікуванні ран), множинний склероз, запальне захворювання кишківника, інфекції, особливо бактерійні, вірусні, ретровірусні або паразитичні інфекції (шляхом збільшення апоптозу), легеневі хвороби, новоутворення, хвороба Паркінсона, відторгнення трансплантату (як імуннодепресант), септичний шок тощо.

Відповідно, інший аспект даного винаходу забезпечує спосіб лікування захворювань або медичних станів у ссавця, опосередкованих АКТ протеїн кіназами, який полягає у введенні згаданому ссавцеві однієї або більше сполук формули I або її фармацевтично прийнятної солі чи проліків у кількості, ефективній для лікування або запобігання згаданому порушенню.

Фраза «ефективна кількість» означає кількість сполук, яка при введенні ссавцеві, що потребує такого лікування, є достатньою для (i) лікування або запобігання конкретній хворобі, стану або порушенню, опосередкованому активністю однієї або більше АКТ протеїн кіназ, тирозин кіназ, додаткових серин/треонін кіназ та/або кіназ подвійної специфічності, (ii) послаблення, покращення або усунення одного або більше симптомів конкретного захворювання, стану або порушення, або (iii) запобігання або відкладення появи одного або більше симптомів конкретного захворювання, стану або порушення, що описані тут. У разі раку, ефективна кількість ліків може знизити кількість ракових клітин; зменшити розмір пухлини; інгібувати (тобто уповільнити певною мірою, а краще зупинити) інфільтрацію ракових клітин до периферійних органів; інгібувати (тобто уповільнити певною мірою, а краще зупинити) метастаз пухлин; інгібувати, певною мірою, ріст пухлини; та/або полегшити певною мірою один або більше

симптомів, пов'язаних з раком. Наскільки ліки можуть запобігати росту та/або вбивати існуючі ракові клітини, вони можуть бути цитостатичними та/або цитотоксичними. Для терапії раку ефективність може бути виміряна, наприклад, шляхом оцінювання часу до прогресування захворювання (TTP) та/або визначенням швидкості реакції (RR).

Кількість сполуки формули I, що відповідати-ме такій кількості, коливатиметься залежно від таких факторів, як конкретна сполука, стан захворювання та його серйозність, особа (наприклад, вага) ссавця, що потребує лікування, але, між тим, може бути легко визначена спеціалістом у цій галузі.

Передбачають, що «лікування» означає принаймні полегшення стану захворювання у ссавця, такого як людина, яка уражена, принаймні частково, активністю однієї або більше АКТ протеїн кіназ, тирозин кіназ, додаткових серин/треонін кіназ та/або кіназ подвійної специфічності. Терміни «лікувати» та «лікування» стосуються як терапевтичного лікування, так і профілактичних або запобіжних заходів, де метою є запобігання або уповільнення (зменшення) небажаної фізіологічної зміни або порушення. Для цілей даного винаходу сприятливі або бажані клінічні результати включають, але не обмежуються цим, послаблення симптомів, зменшення обсягу хвороби, стабілізований (тобто такий, що не погіршується) стан захворювання, відкладення або уповільнення прогресування хвороби, покращення або тимчасове полегшення хворобливого стану та ремісія (часткова або повна), які можна або не можна виявити. «Лікування» також може означати подовження виживання порівняно з виживанням, якщо не одержувати лікування. До тих, хто потребують лікування, відносяться ті, хто вже має стан або порушення, а також ті, у яких виявили схильність до хворобливого стану, але у яких ще не діагностували його наявність; модулювання та/або інгібування хворобливого стану. Терміни «процес лікування» «лікувати» або «лікування» охоплюють як запобіжне, тобто профілактичне, так і пом'якшуюче лікування.

Як використано у цьому описі, термін «ссавець» стосується теплокровної тварини, що має описане тут захворювання або має ризик його розвитку та включає, але не обмежується цим, морських свинок, собак, котів, пацюків, мишей, хом'яків та приматів, у тому числі людей.

Даний винахід також забезпечує сполуки формули I для застосування у лікуванні опосередкованих АКТ протеїн кіназою станів.

Додатковий аспект даного винаходу полягає у застосуванні сполуки формули I у приготуванні медикамента для терапії, такої як лікування або запобігання станів, опосередкованих АКТ протеїн кіназою.

Комбінована терапія

Сполуки за даним винаходом можуть бути використані у поєднанні з одніми або більше додатковими ліками, такими як описані нижче. Доза других ліків може бути належним чином вибрана на підставі дози, яку застосовують клінічно. Пропорція сполуки за даним винаходом і других ліків

може бути належним чином визначена відповідно до суб'єкта введення, шляху введення, цільового захворювання, клінічного стану, комбінації та інших факторів. У випадках, коли суб'єктом введення є людина, наприклад, другі ліки можуть бути використані у кількості від 0,01 до 100 частин за вагою на частину за вагою сполуки за даним винаходом.

Друга сполука фармацевтичної комбінованої композиції або схема дозування у кращому разі має додаткову дію до сполуки за даним винаходом, так що вони не мають негативного впливу одна на одну. Такі ліки відповідним чином присутні у комбінації у кількостях, що є ефективними для відповідної мети. Відповідно, інший аспект даного винаходу забезпечує композицію, що містить сполуку за даним винаходом у поєднанні з другими ліками, такими як ті, що описані тут.

Сполука за даним винаходом і додаткові фармацевтично активні ліки можуть бути введені разом в одиничній фармацевтичній композиції або окремо і, при окремому введенні, це може відбуватись одночасно або послідовно у будь-якому порядку. Таке послідовне введення може бути близьким у часі або віддаленим у часі. Кількості сполуки за даним винаходом і других ліків та відповідний час введення вибиратимуть для досягнення бажаного комбінованого терапевтичного ефекту.

Комбінована терапія може забезпечувати «синергію» і бути «синергією», тобто ефект, який досягають при застосуванні активних інгредієнтів разом, є більшим, ніж сума ефектів, що є результатом окремого застосування сполук. Синергійний ефект може бути досягнений, коли активні інгредієнти: (1) спільно виготовлені та введені або доставлені одночасно у комбінованій, однодозовій композиції; (2) доставлені по черзі або паралельно як окремі композиції; або (3) іншою схемою. При доставлянні у терапії чергування синергійний ефект може бути досягнутий, коли сполуки вводять або доставляють послідовно, наприклад, різними ін'єкціями в окремих шприцах. Загалом, під час терапії чергування ефективне дозування кожного активного інгредієнта вводять послідовно, тобто серіями, в той час як при комбінованій терапії ефективні дозування двох або більше активних інгредієнтів вводять разом.

«Хемотерапевтичний агент» є хімічною сполукою, корисною при лікуванні раку незалежно від механізму дії. Хемотерапевтичні агенти включають сполуки, які застосовують у «цільовій терапії» і традиційній хіміотерапії.

Прикладами хемотерапевтичних агентів є ерлотиніб (TARCEVA®, Genntech/OSI Pharm.), бортезоміб (VELCADE®, Millennium Pharm.), фульвестрант (FASLODEX®, AstraZeneca), сутент (SU11248, Pfizer), летрозол (FEMARA®, Novartis), іматиніб мезилат (GLEEVEC®, Novartis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), оксалиплатин (Eloxatin®, Sanofi), 5-FU (5-фторурацил), лейковорин, рапаміцин (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), лапатиніб (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), лонафарніб (SCH 66336), сорафеніб

(BAY43-9006, Bayer Labs), іринотекан (CAMPTOSAR®, Pfizer) та гефітініб (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), агенти алкілювання, такі як тіотепа і CYTOXAN® циклосфосфамід; алкіл сульфони, такі як бусульфан, імпросульфан і піпосульфан; азириди, такі як бензодопа, карбоквон, метуредопа та уредопа; етиленіміни та метиламеламіни, у тому числі альтретамін, тріетиленмеламін, тріетиленфосфорамід, тріетилентіофосфорамід і триметилломеламін; ацетогеніни (особливо булатацин і булатацинон); камптотецин (у тому числі синтетичний аналог топотекан); бріостатин; калістатин; CC-1065 (у тому числі його адозелезинові, карзелезинові та бізелезинові синтетичні аналоги); криптофіцини (особливо криптофіцин 1 та криптофіцин 8); доластатин; дуокарміцин (у тому числі синтетичні аналоги KW-2189 та CB1-TM1); елеутеробін; панкратастатин; саркодиктіїн; спонгістатин; азотні гірчиці, такі як хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамід, естрамустин, іфосфамід, мехлоретамін, мехлоретаміноксиду гідрохлорид, мелфалан, новембіхін, фенстерин, преднімустин, трофосфамід, урацилова гірчиця; нітросечовини, такі як кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, німустин та ранімустин; антибіотики, такі як енедіїнові антибіотики (наприклад, каліхеаміцин, особливо каліхеаміцин гама11 та каліхеаміцин омега11 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); динеміцин, у тому числі динеміцин А; бісфосфонати, такі як клодронат; еспераміцин; а також неокарцинонстатин хромофор та споріднені хромопротейні енедіїні антибіотичні хромофори), аклациномізини, актиноміцин, аутраміцин, азасерин, блеомицини, кактиноміцин, карабіцин, карміноміцин, карцинофілін, хромміцини, дактиноміцин, даунорубіцин, деторубіцин, 6-діазо-5-оксо-L-норлейцин, ADRIAMYCIN® (доксорубіцин), морфолінодоксорубіцин, ціаноморфолінодоксорубіцин, 2-піролінодоксорубіцин та деоксидоксорубіцин), епірубіцин, езорубіцин, ідарубіцин, марцеломіцин, мітоміцини, такі як мітоміцин С, мікофенольна кислота, ногаламіцин, олівоміцини, пепломіцин, порфіроміцин, пуроміцин, квеламіцин, родорубіцин, стрептонігрин, стрептозоцин, туберцидин, убенімекс, зиностатин, зорубіцин; антиметаболіти, такі як метотрексат та 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолієвої кислоти, такі як деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пурину, такі як флударабін, 6-меркаптопурин, тіаміприн, тіогуанін; аналоги піримідину, такі як анцитабін, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабін, дидеоксіуридин, доксифлуридин, еноцитабін, флоксуридин; андрогени, такі як калустерон, дромостанолон пропіонат, епітіостанол, мепітіостан, тестолактон; анти-адреналінові засоби, такі як амінглутетимід, мітотан, трилостан; добавок фолієвої кислоти, такий як фролінова кислота; ацеглатон; альдофосфамід глікозид; амінлевулінова кислота; енілурацил; амзакрин; бестрабуцил; бікантрон; едотраксат; дефофамін; демекольцин; діазиквон; ельфортнітин; еліптінію ацетат; епотилон; етоглуцид; нітрат галію; гідроксисечовина; лентинан;

лонідаїнін; мейтанзиноїди, такі як мейтанзин та ансамітоцини; мітогуазон; мітоксантрон; мопіданмол; нітраерин; пентостатин; фенамет; пірарубіцин; лозоксантрон; подофілінова кислота; 2-етилгідразид; прокарбазин; PSK® полісахаридний комплекс (JHS Natural Products, Юджин, штат Орегон); разоксан; ризоксин; сизофіран; спірогерманій; тенуазонова кислота; тріазиквон; 2,2',2"-трихлортріетиламін; трихотецени (особливо Т-2 токсин, веракурин А, роридин А та ангуїдин); уретан; віндезин; дакарбазин; маномустин; мітобронітол; мітолактол; піпоброман; гацитозин; арабінозид («Ara-C»); циклофосфамід; тіотепа; таксоїди, наприклад TAXOL® (паклітаксел; Bristol-Myers Squibb Oncology, Принстон, штат Нью-Джерсі), ABRAXANE™ (без кремофору), альбумін-розроблені наночасткові композиції паклітакселу (American Pharmaceutical Partners, Шаумберг, штат Іллінойс) і TAXOTERE® (доксетаксел; Rhone-Poulenc Rorer, Ентоні, Франція); хлоранмбуцил; GEMZAR® (гемцитабін); 6-тіогуанін; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платини, такі як цисплатин та карбоплатин; вінбластин; етопозид (VP-16); іфосфамід; мітоксантрон; вінкрестин; NAVELBINE® (вінорелбін); новантрон; теніпозид; едатрексат; дауноміцин; амінптерин; капецитабін (XELODA®); ібандронат; CPT-11; топоізомеразний інгібітор RFS 2000; диформетилорнітин (ДФО); ретиноїди, такі як ретиноева кислота; та фармацевтично прийнятні солі, кислоти та похідні будь-якого з вищевказаних агентів.

Також до обсягу визначення «хемотерапевтичний агент» входять: (i) анти-гормональні агенти, які діють для регулювання або інгібування гормонної дії на пухлини, такі як анти-естрогени та модулятори селективного рецептора естрогену (SERM), у тому числі, наприклад, тамоксифен (у тому числі NOLVADEX®; тамоксифену цитрат), ралоксифен, дролоксифен, 4-гідрокситамоксифен, тріоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон та FARESTON® (тореміфіну цитрат); (ii) інгібітори ароматази, що інгібують ензимну ароматазу, яка регулює вироблення естрогену у надниркових залозах, такі як, наприклад, 4(5)-імідазоли, амінглутетимід, MEGASE® (мегестролу ацетат), AROMASIN® (ексеместан; Pfizer), форместані, фадрозол, RIVIZOR® (ворозол), FEMARA® (летрозол; Novartis) та ARIMIDEX® (анастрозол; AstraZeneca); (iii) анти-андрогени, такі як флутамід, нілутамід, бікалутамід, лейпролід та гозерелін; а також троксацитабін (аналог 1,3-діоксолан нуклеозид цитозину); (iv) інгібітори протеїн кінази; (v) інгібітори ліпід кінази; (vi) антисмислові олігонуклеотиди, зокрема ті, що інгібують експресію генів у сигнальних шляхах, залучених до проліферації аберантних клітин, такі як, наприклад, РКС-альфа, Ральф та H-Ras; (vii) рибозими, такі як інгібітори експресії VEGF (наприклад, ANGIOZYME®) та інгібітори експресії HER2; (viii) вакцини, такі як вакцини генної терапії, наприклад, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® та VAXID®, PROLEUKIN® NL-2; інгібітор топоізомерази 1, такий як

LURTOTECAN®; ABARELIX® gmRH; (ix) антиангіогенні агенти, такі як бевацизумаб (AVASTIN®, GeHntech); та (x) фармацевтично прийнятні солі, кислоти та похідні будь-якого з вищевказаних агентів.

Також до обсягу визначення «хемотерапевтичний агент» входять терапевтичні антитіла, такі як алемтузумаб (Campath), бевацизумаб (AVASTIN®, GeHntech); цетуксимаб (ERBITUX®, Imclone); панітумумаб (VECTIBIX®, Amgen), ритуксимаб (RITUXAN®, GeHntech/Biogen Idec), пертузумаб (OMNITARG®, 2C4, GeHntech), трастузумаб (HERCEPTIN®, GeHntech), тозитумомаб (Bexxar, Corixa) та кон'югат ліків антитіл гемтузумаб озогаміцин (MYLOTARG®, Wyeth).

Гуманізовані моноклональні антитіла з терапевтичним потенціалом як хемотерапевтичні агенти у поєднанні з інгібіторами PI3K за винаходом включають: алемтузумаб, аполізумаб, азелізумаб, атлізумаб, бапінезумаб, бевацизумаб, бівазузумаб мертанзин, кантузумаб мертанзин, цеделізумаб, цертолізумаб пеголь, цидфузитузумаб, цидтузумаб, даклізумаб, екулізумаб, ефалізумаб, епратузумаб, ерлізумаб, фелвізумаб, фонтолізумаб, гемтузумаб озогаміцин, інотузумаб озогаміцин, іпілімумаб, лабетузумаб, лінтузумаб, матузумаб, меполізумаб, мотавізумаб, мотовізумаб, наталізумаб, німотузумаб, нолловізумаб, нумавізумаб, окрелізумаб, омалізумаб, палівізумаб, пасколізумаб, пекфузитузумаб, пектузумаб, пертузумаб, пекселізумаб, ралівізумаб, ранібізумаб, реслівізумаб, реслізумаб, резівізумаб, ровелізумаб, руплізумаб, сибротузумаб, сиплізумаб, сонтузумаб, такатузумаб тетраксетан, тадоцизумаб, талізумаб, тефібазумаб, тоцілізумаб, торалізумаб, трастузумаб, тукотузумаб цельмолейкін, тукузитузумаб, умавізумаб, уртоксазумаб і візілізумаб.

#### Шляхи введення

Сполуки за даним винаходом можуть бути введені будь-яким шляхом, підходящим для стану, що підлягає лікуванню. Підходящими шляхами є пероральний, парентеральний (у тому числі підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, внутрішньоартерійний, внутрішньошкірний, інтратекальний та епідуральний), трансдермальний, ректальний, назальний, місцевий (у тому числі букальний і сублінгвальний), вагінальний, внутрішньочеревинний, внутрішньолегеневий та інтраназальний. Має бути зрозумілим, що кращий шлях залежатиме, наприклад, від стану реципієнта. При пероральному введенні сполуки вона може бути складена як пілюля, капсула, таблетка тощо з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом. При парентеральному введенні сполуки вона може бути складена з фармацевтично прийнятним парентеральним носієм та у порційній формі для ін'єкцій, як детально описано нижче.

#### Фармацевтичні композиції

З метою використання сполуки за даним винаходом для терапевтичного лікування (включаючи профілактичне лікування) ссавців, у тому числі людей, її звичайно складають відповідно до стандартної фармацевтичної практики як фарма-

цевтичну композицію. Відповідно до цього аспекту винаходу забезпечена фармацевтична композиція, яка містить сполуку за даним винаходом. В окремих втіленнях фармацевтична композиція містить сполуку формули I у поєднанні з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

Фармацевтичні композиції за винаходом готують, дозують та вводять у формі, тобто у кількості, концентрації, схемі, курсі, носіях та шляхах введення, що відповідають добрій медичній практиці. Факторами, які необхідно брати до уваги у цьому контексті, є конкретне порушення, що підлягає лікуванню, конкретний ссавець, якого лікують, клінічний стан конкретного пацієнта, причина порушення, місце доставляння агента, спосіб введення, схема введення та інші фактори, відомі медичним працівникам. Терапевтично ефективна кількість сполуки, що підлягає введенню, залежатиме від цих факторів і є мінімальною кількістю, необхідною для запобігання, покращення стану або лікування порушення. Сполуку за даним винаходом звичайно готують у фармацевтичних дозованих формах для забезпечення легко контролюваного дозування ліків та можливості пацієнта дотримуватись призначеної схеми.

Композиція для використання є краще стерильною. Зокрема, композиції, призначені для введення в умовах *in vivo*, повинні бути стерильними. Таку стерилізацію легко здійснюють, наприклад, фільтруванням крізь стерильні фільтрувальні мембрани. Сполуку звичайно можна зберігати у вигляді твердої композиції, ліофілізованої композиції або у вигляді водного розчину.

Фармацевтичні композиції сполуки за даним винаходом можуть бути приготовані для різних шляхів і видів введення. Наприклад, сполука за даним винаходом, що має бажаний ступінь чистоти, може необов'язково бути змішана з фармацевтично прийнятними розріджувачами, носіями, ексципієнтами або стабілізаторами (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980), 16-те видання, Osol, A. Ed.) у формі ліофілізованої композиції, розмеленого порошку або водного розчину. Створення композиції може бути здійснене шляхом змішування, при температурі навколишнього середовища при відповідному рН і при бажаному ступені чистоти, з фізіологічно прийнятними носіями, тобто носіями, які є нетоксичними для реципієнтів у застосовуваних дозуваннях та концентраціях. рН композиції здебільшого залежить від конкретного застосування та концентрації сполуки, але може коливатись від близько 3 до близько 8. Композиція в ацетатному буфері при рН 5 є підходящим втіленням. Композиції можуть бути приготовані із застосуванням традиційних процедур розчинення та змішування. Наприклад, основну масу речовини ліків (тобто сполуки за даним винаходом або стабілізованої форми сполуки (наприклад, комплексу з похідною циклодекстрину або іншим відомим агентом комплексування)) розчиняють у підходящому розчиннику у присутності одного або більше ексципієнтів.

Конкретний носій, розріджувач або ексципієнт, який використовують, залежатиме від засобів і мети, з якою сполуку за даним винаходом

застосовують. Розчинники звичайно вибирають на основі розчинників, які визнані спеціалістами у цій галузі як безпечні (GRAS) для введення ссавцеві. Загалом, безпечними розчинниками є нетоксичні водні розчинники, такі як вода та інші нетоксичні розчинники, які є водорозчинними або змішуваними з водою. Підходящими водними розчинниками є вода, етанол, пропіленгліколь, поліетиленгліколи (наприклад, ПЕГ 400, ПЕГ 300) тощо та їхні суміші. Прийнятні розріджувачі, носії, ексципієнти та стабілізатори є нетоксичними для реципієнтів у застосовуваних дозуваннях та концентраціях і до них належать буфери, такі як фосфат, цитрат та інші органічні кислоти; антиоксиданти, у тому числі аскорбінова кислота та метіонін; консерванти (такі як октадецилдиметилбензиламонію хлорид; гексаметонію хлорид; бензалконію хлорид, бензетонію хлорид; фенольний, бутиловий або бензиловий спирт; алкілові парабени, такі як метил або пропіл парабен; катехол; резорцинол; циклогексанол; 3-пентанол та m-крезол); поліпептиди низької молекулярної ваги (менше ніж близько 10 осадів); протеїни, такі як сироватковий альбумін, желатин, або імуноглобуліни; гідрофільні полімери, такі як полівінілпіролідон; амінокислоти, такі як гліцин, глютамін, аспарагін, гістидин, аргінін або лізин; моносахариди, дисахариди та інші карбогідрати, у тому числі глюкоза, маноза або декстрини; хелатні добавки, такі як EDTA; цукри, такі як цукроза, манітол, трегалоза або сорбіт; солеутворювальні проті-іони, такі як натрій; металеві комплекси (наприклад, Zn-протеїнові комплекси); та/або неіонні поверхнево-активні речовини, такі як TWEEN™, PLURONICS™ або поліетиленгліколь (ПЕГ). Композиції також можуть містити один або більше стабілізатори, поверхнево-активні речовини, зволожувачі, змашувачі, емульгатори, агенти суспендування, консерванти, антиоксиданти, агенти глушіння, гліданти (речовини, що сприяють коагуляції), технологічні добавки, барвники, підсолоджувачі, ароматизатори, смакові агенти та інші відомі добавки для забезпечення приємного представлення ліків (тобто сполуки за даним винаходом або її фармацевтичної композиції) або для сприяння виготовленню фармацевтичного продукту (тобто медикаменту). Активні фармацевтичні інгредієнти можуть також бути розміщені у мікрокапсулах, приготовані, наприклад, за допомогою технік коацервації або полімеризації на межі фаз, наприклад, гідроксиметилцелюлозні або желатинові мікрокапсули та полі(метилметакрилатні) мікрокапсули відповідно, у колоїдних системах для доставляння ліків (наприклад, ліпосомах, альбумінових мікросферах, мікроемульсіях, наночастках і нанокapsулах) або у макроемульсіях. Такі техніки розкриті у Remington's Pharmaceutical Sciences, 16-те видання, Osol, A. Ed. (1980). «Ліпосома» є малою везикулою, що складається з різних типів ліпідів, фосфоліпідів та/або поверхнево-активної речовини, яка є корисною для доставляння ліків (такі як сполука формули I та необов'язково додатковий терапевтичний агент) ссавцеві. Компоненти ліпосоми звичайно розташовують у

двошаровій структурі подібно до ліпідного розташування біологічних мембран.

Можуть бути приготовані препарати уповільненого вивільнення сполуки за даним винаходом. Підходящими прикладами препаратів уповільненого вивільнення є напівпроникні матриці твердих гідрофобних полімерів, які містять сполуку формули I, причому такі матриці є у формі сформованих елементів, наприклад, плівок або мікрокапсул. Прикладами матриць уповільненого вивільнення є складні поліефіри, гідрогелі (наприклад, полі(2-гідроксietил-метакрилат) або полівініловий спирт), полілактиди (патент США № 3,773,919), співполімери L-глутамінової кислоти та гама-етил-L-глутамату, етилен-вінілацетат, що не розкладається, співполімери, що розкладаються, молочної кислоти-гліколевої кислоти, такі як LUPRON DEPOT™ (мікросфери для ін'єкцій, що складаються зі співполімера молочної кислоти-гліколевої кислоти та лейпролід ацетату) та полі-D-(-)-3-гідроксимасляної кислоти.

Фармацевтичні композиції сполуки за даним винаходом можуть бути у формі стерильного препарату для ін'єкцій, такого як стерильна водна або масляна суспензія для ін'єкцій. Ця суспензія може бути складена відповідно до відомого рівня техніки із застосуванням згаданих вище підходящих агентів диспергування або зволожувачів та агентів суспендування. Стерильний препарат для ін'єкцій може також бути стерильним розчином або суспензією для ін'єкцій у нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, у вигляді розчину у 1,3-бутандіолі, або приготований як ліофілізований порошок. Серед прийнятих носіїв та розчинників, які можуть бути застосовані, є вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні жирні (нелетучі) олії можуть бути традиційно застосовані як розчинник або середовище для суспендування. З цією метою може бути застосована будь-яка слабка жирна олія, у тому числі синтетичні моно- або дигліцериди. Додатково, жирні кислоти, такі як олеїнова кислота, можуть бути подібним чином застосовані у приготуванні композицій для ін'єкцій.

Композиціями, підходящими для парентерального введення, є водні та неводні стерильні розчини для ін'єкцій, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостати та сорбати, які роблять композицію ізотонічною з кров'ю відповідного реципієнта, та водні і неводні стерильні суспензії, які можуть містити агенти суспендування та загущувачі.

Композиції за винаходом можуть також бути у формі, підходящій для перорального застосування (наприклад, як таблетки, пастилки, тверді або м'які капсули, водні або масляні суспензії, емульсії, розчинні порошки або гранули, сиропи та еліксири), для місцевого застосування (наприклад, як креми, мазі, гелі або водні чи масляні розчини або суспензії), для введення шляхом інгаляції (наприклад, у вигляді тонко диспергованого порошку або рідкого аерозолі), для введення шляхом інсуфляції (наприклад, у вигляді тонко диспергованого порошку).

Підходящими фармацевтично-прийнятими ексципієнтами для таблеткової композиції є, наприклад, інертні розчинники, такі як лактоза, карбонат натрію, фосфат кальцію або карбонат кальцію, гранульовальні та дезінтегрувальні агенти, такі як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язувальні агенти, такі як крохмаль; змащувальні агенти, такі як стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк; консерванти, такі як етил або пропіл р-гідроксибензоат, та антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота. Таблеткові композиції можуть бути не покриті або покриті або для модифікування їх дезінтеграції та подальшого адсорбування активного інгредієнта у шлунково-кишковому тракті, або для поліпшення їх стабільності та/або зовнішнього вигляду, у будь-якому разі із застосуванням традиційних покривальних агентів та процедур, добре відомих у цій галузі.

Композиції для перорального застосування можуть бути у формі твердих желатинових капсул, в яких активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, в яких активний інгредієнт змішаний з водою або маслом чи олією, такими як арахісове масло, рідкий парафін або оливкова олія.

Водні суспензії звичайно містять активний інгредієнт у вигляді дрібного порошку разом з одним або більше агентами суспендування, такими як карбоксиметилцелюлоза натрію, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівініл-піролідон, трагакантова камедь та аравійська камедь; агентами диспергування або зволожувачами, такими як лецитин або продукти конденсації алкіленоксиду з жирними кислотами (наприклад, поліоксетилену стеарат), або продукти конденсації етиленоксиду з довголанцюговими аліфатичними спиртами, наприклад гептадекаетиленоксицетанол, або продукти конденсації етиленоксиду з частковими складними ефірами, виведеними з жирних кислот та гекситолу, такі як поліоксетиленсорбіт моноолеат, або продукти конденсації етиленоксиду з частковими складними ефірами, виведеними з жирних кислот та ангідридів гекситолу, наприклад, поліетиленсорбіт моноолеат. Водні суспензії можуть також містити один або більше консерванти (такі як етил або пропіл р-гідроксибензоат, антиоксиданти (такі як аскорбінова кислота), барвники, смакові добавки та/або підсолоджувачі (такі як цукроза, сахарин або аспартам).

Маслянисті суспензії можуть бути складені шляхом суспендування активного інгредієнта у рослинній олії (такій як арахісова олія, оливкова олія, сезамова олія або кокосова олія) або у мінеральній олії (такій як рідкий парафін). Маслянисті суспензії також можуть містити загущувач, такий як бджоліний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Підсолоджувачі, такі як вказані вище, та смакові добавки можуть бути додані для забезпечення смачного перорального препарату. Ці композиції можуть бути законсервовані шляхом додавання антиоксиданту, такого як аскорбінова кислота.

Розчинні порошки та гранули, підходящі для приготування водної суспензії шляхом додавання води, звичайно містять активний інгредієнт разом з агентом диспергування або зволожувачем, агентом суспендування та одним або більше консервантами. Прикладами підходящих агентів диспергування або зволожувачів та агентів суспендування є ті, що вже згадані вище. Також можуть бути присутніми додаткові ексципієнти, такі як підсолоджувачі, смакові добавки та барвники.

Фармацевтичні композиції за винаходом можуть також бути у формі емульсій олія-у-воді. Олійна фаза може бути рослинною олією, такою як оливкова олія або арахісова олія, або мінеральною олією, такою як, наприклад, рідкий парафін або суміш будь-якої з цих олій. Підходящими емульгаторами можуть бути, наприклад, природні смоли, такі як аравійська камедь або трагакантова камедь, природні фосфатиди, такі як соя культурна, лецитин, складні ефіри або часткові складні ефіри, виведені з жирних кислот, і гекситолові ангідриди (наприклад, сорбіт моноолеат) та продукти конденсації згаданих часткових ефірів з етиленоксидом, такі як поліоксетиленсорбіт моноолеат. Емульсії також можуть містити підсолоджувачі, смакові добавки та консерванти.

Сиропи та еліксири можуть бути складені з підсолоджувачами, такими як гліцерин, пропіленгліколь, сорбіт, аспартам або цукроза, а також можуть містити заспокійливий агент, консервант, смакову добавку та/або барвник.

Композиції супозиторіїв можуть бути приготувані змішуванням активного інгредієнта з підходящим не подразнюючим ексципієнтом, що є твердим при звичайних температурах, але рідким при ректальній температурі і тому танутиме у прямій кишці для вивільнення ліків. Підходящими ексципієнтами є, наприклад, кокосове масло та поліетиленгліколі. Композиції, підходящі для вагінального введення, можуть бути представлені у вигляді песаріїв, тампонів, кремів, гелів, паст, пін або спреїв, що містять додатково до активного інгредієнта такі носії, як ті, що відомі у цій галузі як підходящі.

Місцеві композиції, такі як креми, мазі, гелі та водні або масляні розчини або суспензії, можуть звичайно бути одержані шляхом складання активного інгредієнта зі звичайним, місцево прийнятим носієм або розріджувачем із застосуванням традиційних процедур, добре відомих у цій галузі.

Композиції для трансдермального введення можуть бути у формі трансдермальних пластирів для шкіри, які добре відомі для спеціалістів зі звичайними знаннями у цій галузі.

Композиції, підходящі для внутрішньолегового або назального введення, мають розмір часток, наприклад, у діапазоні від 0,1 до 500 мікрон (у тому числі розміри часток у діапазоні від 0,1 та 500 мікрон в інкрементних мікронах, такі як 0,5, 1, 30 мікрон, 35 мікрон і т.п.), які вводять швидкою інгаляцією крізь назальний прохід або інгаляцією крізь рот для досягнення альвеолярних мішечків. Підходящими композиціями є водні або масляні розчини активного інгредієнта. Композиції, що

підходять для введення у вигляді аерозолію або сухого порошку, можуть бути приготовані відповідно до традиційних способів і можуть бути доставлені з іншими терапевтичними агентами, такими як сполуки, які до цього використовували у лікуванні або профілактиці описаних нижче порушень.

Фармацевтична композиція (або склад) для застосування може бути упакована низкою шляхів залежно від способу, який використовують для введення ліків. Наприклад, елемент для розповсюдження може містити контейнер, що має уміщену в нього фармацевтичну композицію у відповідній формі. Підходящі контейнери є добре відомими спеціалістам у цій галузі та мають у своєму складі такі матеріали, як пляшки (пластикові та скляні), маленькі пакети, ампули, пластикові мішки, металеві циліндри та подібне. Контейнер також може містити захищене від невмілого використання з'єднання для запобігання необережному доступу до вмісту упаковки. Додатково контейнер містить розміщену на ньому етикетку, на якій описаний вміст контейнера. На етикетці можуть також бути вміщені відповідні попередження. Композиції також можуть бути упаковані в однодозові або багатодозові контейнери, наприклад запаяні ампули та пляшечки, і можуть зберігатись у висушеному заморожуванні (ліофілізованому) стані, що потребує лише додавання стерильного рідкого носія, наприклад води, для ін'єкції безпосередньо перед застосуванням. Приготовані для негайного приймання розчини і суспензії для ін'єкцій готують зі стерильних порошоків, гранул і таблеток описаного раніше виду. Кращими порційними дозованими композиціями є композиції, що містять добову дозу або порційну добову піддозу, як було зазначено вище, активного інгредієнта або її відповідну фракцію.

Винахід також забезпечує ветеринарні композиції, які містять принаймні один активний інгредієнт, як визначено вище, разом з ветеринарним носієм для нього. Ветеринарні носії є матеріалами, корисними для введення композиції, і можуть бути твердими, рідкими або газоподібними матеріалами, які є іншим чином інертними або прийнятними у галузі ветеринарії та сумісними з активним інгредієнтом. Ці ветеринарні композиції можуть бути введені парентерально, перорально або будь-яким іншим бажаним шляхом.

Кількість сполуки за даним винаходом, яку поєднують з одним або більше ексципієнтами для виготовлення однодозової форми, обов'язково відрізнятиметься залежно від суб'єкта, якого лікують, серйозності порушення або стану, швидкості введення, розташування сполуки та розсуду лікуючого лікаря. В одному втіленні підходящу кількість сполуки за даним винаходом вводять ссавцеві, який цього потребує. Введення в одному втіленні відбувається у кількості від близько 0,001 мг/кг ваги тіла до близько 60 мг/кг ваги тіла на добу. В іншому втіленні введення здійснюють у кількості від 0,5 мг/кг ваги тіла до близько 40 мг/кг ваги тіла на добу. У деяких випадках рівні

дозування нижче від нижчої межі вищезазначеного діапазону можуть бути більш ніж адекватними, в той час як в інших випадках можуть бути застосовані ще більші дозування, не справляючи будь-якої шкідливої побічної дії, за умови, що такі більші дози спочатку розподіляють на декілька малих доз для введення впродовж доби. Для додаткової інформації щодо шляхів введення та схем дозування див. Главу 25.3 у Томі 5 книги "Comprehensive Medicinal Chemistry" («Повна медична хімія») Корвіна Ханша (Corwin Hansch), голови редакційної колегії, Pergamon Press 1990, яка спеціально включена до цього опису як посилання.

#### Вироби

В іншому втіленні винаходу забезпечений виріб, або «набір», що містить матеріали, корисні для лікування описаних вище порушень. В одному втіленні набір має у своєму складі контейнер, що містить сполуку за даним винаходом. Підходящими контейнерами є, наприклад, пляшки, пляшечки, шприци, блістерні упаковки тощо. Контейнер може бути сформований з низки матеріалів, таких як скло або пластмаса. Контейнер може уміщувати сполуку за даним винаходом або її композицію, що є ефективною для лікування певного стану, і може мати стерильний вхідний отвір (наприклад, контейнер може бути мішечком для внутрішньовенного розчину або пляшечкою, що має пробку, призначену для проколювання шприцем для підшкірних ін'єкцій).

Набір може додатково мати у своєму складі етикетку або вкладиш для упаковки на або у зв'язку із контейнером. Термін «вкладиш для упаковки» використовують для позначення інструкцій, які звичайно вміщують у комерційні упаковки терапевтичних продуктів, що містять інформацію щодо призначення, застосування, дозування, введення, протипоказань та/або попереджень стосовно використання таких терапевтичних продуктів. В одному втіленні на етикетці або вкладиші для упаковки зазначено, що композиція, яка містить сполуку за даним винаходом, може бути застосована для лікування порушення, опосередкованого, наприклад, АКТ кіназою. На етикетці або вкладиші для упаковки також може бути вказано, що композиція може бути застосована для лікування інших порушень.

В окремих втіленнях набори є підходящими для доставляння твердих пероральних форм сполуки за даним винаходом, таких як таблетки або капсули. Такий набір краще містить низку порційних дозувань. Такі набори можуть мати у своєму складі картку, на якій дозування розташовані в порядку їх призначеного застосування. Прикладом такого набору є «блістерна упаковка». Блістерні упаковки добре відомі у галузі пакування і їх широко використовують для пакування фармацевтичних порційних дозованих форм. За бажанням може бути забезпечена допоміжна пам'ятка, наприклад у формі цифр, літер або інших позначок, або з календарним вкладишем, на якому позначені дні у графіку лікування, в які можуть бути введені дозування.

Відповідно до одного втілення набір може мати у своєму складі (а) перший контейнер з уміщеною в ньому сполукою за даним винаходом і (b) другий контейнер з уміщеною в ньому другою фармацевтичною композицією, де друга фармацевтична композиція містить другу сполуку, корисну для лікування порушення, опосередкованого АКТ кіназою. Альтернативно або додатково набір може також мати у своєму складі третій контейнер, що містить фармацевтично-прийнятний буфер, такий як бактеріостатична вода для ін'єкцій (BWHI), фосфат-забуферений фізіологічний розчин, розчин Рингера та розчин декстрази. Він може також містити інші матеріали, бажані з комерційної точки зору і для споживача, включаючи інші буфери, розріджувачі, фільтри, голки та шприци.

Набір може додатково мати у своєму складі вказівки щодо введення сполуки за даним винаходом і, якщо така є, другої фармацевтичної композиції. Наприклад, якщо набір має у своєму складі першу композицію, що містить сполуку за даним винаходом, і другу фармацевтичну композицію, набір може додатково мати у своєму складі вказівки щодо одночасного, послідовного або окремого введення першої і другої фармацевтичних композицій пацієнтові, що їх потребує.

В окремих інших втіленнях, де набір має у своєму складі композицію за даним винаходом і другий терапевтичний агент, набір може мати у своєму складі контейнер для уміщування окремих композицій, такий як розділена пляшка або розділений пакет з фольги, проте окремі композиції можуть також уміщуватись в одному неподіленому контейнері. В окремих втіленнях набір має у своєму складі вказівки щодо введення окремих компонентів. Форма набору має особливі переваги, коли окремі компоненти краще вводити у різних дозованих формах (наприклад, пероральній та парентеральній), через різні інтервали дозування або коли титрування окремих компонентів у комбінації є бажаним на думку лікуючого лікаря.

Відповідно, інший аспект даного винаходу забезпечує набір для лікування порушення або захворювання, опосередкованого Акт кіназою, який має у своєму складі: а) першу фармацевтичну композицію, що містить сполуку за даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль; та б) інструкції щодо застосування.

В окремих втіленнях набір додатково має у своєму складі (с) другу фармацевтичну композицію, де друга фармацевтична композиція містить другу сполуку, підходящу для лікування порушення або захворювання, опосередкованого Акт кіназою. В окремому втіленні, що містить другу фармацевтичну композицію, набір додатково має у своєму складі інструкції щодо одночасного, послідовного або окремого введення згаданих першої і другої фармацевтичних композицій пацієнтові, що цього потребує. В окремих втіленнях згадані перша і друга фармацевтичні композиції уміщені в окремих контейнерах. В інших втіленнях згадані перша і друга фармацевтичні композиції уміщені в одному контейнері.

Хоча сполуки формули I є головним чином цінними як терапевтичні агенти для використання у ссавців, вони також є корисними у будь-якому випадку, коли необхідно контролювати АКТ протеїн кінази, тирозин кінази, додаткові серин/треонін кінази та/або кінази подвійної специфічності. Таким чином, вони є корисними як фармакологічні стандарти для застосування у розробці нових біологічних тестів та у дослідженні нових фармакологічних агентів.

Активність сполук за даним винаходом може бути оцінена для АКТ протеїн кіназ, тирозин кіназ, додаткових серин/треонін кіназ та/або кіназ подвійної специфічності в умовах *in vitro*, *in vivo* або у лінії клітин. Оцінювання в умовах *in vitro* включають оцінювання, які визначають інгібування кіназної активності. Альтернативні оцінювання в умовах *in vitro* здійснюють кількісний аналіз здатності інгібітора зв'язуватись з кіназами і можуть бути виміряні або радіоміченням інгібітора перед зв'язуванням, ізолюванням комплексу інгібітор/кіназа та визначенням кількості радіоміченого зв'язку, або проведенням конкурсного експерименту, в якому нові інгібітори інкубують з відомими радіолігандами. Ці та інші корисні оцінювання в умовах *in vitro* та культур клітин є добре відомими спеціалістам у цій галузі.

Хоча винахід було описано та проілюстровано певною мірою конкретно, має бути зрозумілим, що це розкриття було здійснене лише як приклад, і спеціалісти у цій галузі можуть звернутись до численних змін у поєднанні та розташуванні частин, не відхиляючись від духу та обсягу винаходу, як це заявлено далі.

#### Біологічні приклади

##### Аналіз АКТ-1 кінази

Активність сполук, описаних у цьому винаході, може бути визначена шляхом наведеного далі аналізу кінази, що вимірює фосфорилування флуоресцентно-міченого пептиду повною людською рекомбінантною активною АКТ-1 за допомогою флуоресцентної поляризації із застосуванням комерційно доступного набору IMAP.

Матеріали для аналізу одержали з великого набору IMAP для дослідження АКТ, продукт №R8059, у Molecular Devices, Санівейл, штат Каліфорнія. Матеріали набору мали у своєму складі реакційний буфер IMAP (5x). Розбавлений 1x реакційний буфер IMAP містив 10 mM Трис-HCl, pH 7,2, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,1% BSA, 0,05% NaN<sub>3</sub>. DTT додавали звичайним шляхом до кінцевої концентрації 1 mM безпосередньо перед застосуванням. Також до складу набору входили зв'язувальний буфер IMAP (5x) та зв'язувальний реактив IMAP. Зв'язувальний розчин готували як 1:400 розчин зв'язувального реактиву IMAP у 1x зв'язувальному буфері IMAP.

Флуоресцентно-мічений АКТ субстрат (Crosstide) мав послідовність (FI)-GRPRSTSSFAEG. Вихідний розчин 20 mM готували у 1x реакційному буфері IMAP.

Серед планшетів, які використовували, був планшет Costar 3657 (382-лунковий, виготовлений з поліпропілену, з білим, v-подібним дном), який застосовували для розведення сполук і при-

готування суміші сполука-АТР. Планшетом для оцінювання був Packard Proxypate™-384 F.

АКТ-1, яку використовували, була одержана з повної, людської рекомбінантної АКТ-1, активованої PDK1 та MAP кіназою 2.

Для здійснення оцінювання готували вихідні розчини сполук при 10 мМ у ДМСО. Вихідні розчини та контрольну сполуку розбавляли серіями 1:2 дев'ять разів у ДМСО (10 мкл сполуки + 10 мкл ДМСО) для одержання 50х серій розбавлення впродовж бажаного діапазону дозування. Потім 2,1 мкл аліквотних часток сполук у ДМСО перенесли у планшет Costar 3657, який містив 50 мкл 10,4 мМ АТР у 1х реакційному буфері ІМАР із вмістом 1 мМ ДТТ. Після ретельного змішування 2,5 мкл аліквотних часток перенесли у планшет Proxypate™-384 F.

Оцінювання починали додаванням 2,5 мкл аліквотних часток розчину, що містив 200 нМ флуоресцентно-міченого пептидного субстрату та 4 нМ АКТ-1. Планшет центрифугували впродовж 1 хвилини при 1000 г та інкубували впродовж 60 хвилин при температурі навколишнього середовища. Потім реакцію погасили додаванням 15 мкл зв'язувального розчину, знову центрифугували та інкубували впродовж додаткових 30 хвилин при температурі навколишнього середовища перед зчитуванням на лічильнику Victor 1420 Multilabel HTS, що має конфігурацію для вимірювання флуоресцентної поляризації.

Сполуки прикладів 1-324 досліджували у згаданому вище оцінюванні, і було виявлено, що вони мали IC<sub>50</sub> менше, ніж <10 мМ.

#### Приклади приготування

З метою ілюстрування винаходу наведені подальші приклади. Однак, має бути зрозумілим, що ці приклади не обмежують винаходу і призначені лише для того, аби запропонувати спосіб практичного застосування винаходу. Спеціалісти у цій галузі оцінять, що описані хімічні реакції можуть бути легко адаптовані для приготування низки інших сполук формули I, і вважається, що альтернативні способи приготування сполуки за даним винаходом входять до обсягу даного винаходу. Наприклад, синтез не показаних у прикладах сполук відповідно до винаходу може бути успішно проведений за допомогою модифікацій, що є очевидними для спеціалістів у цій галузі, наприклад, шляхом відповідного захисту інтерферувальних груп, застосуванням інших підходящих реактивів, відомих у цій галузі, ніж ті, що описані, та/або шляхом здійснення звичайних модифікацій реакційних умов. Альтернативно, інші розкриті тут реакції або відомі у цій галузі будуть визнані такими, що можуть бути застосовані для приготування інших сполук за винаходом.

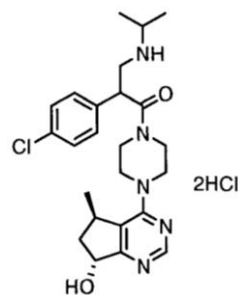
В описаних нижче прикладах, якщо не вказано інакше, усі температури зазначені в градусах Цельсія. Реактиви були придбані у комерційних постачальників, таких як Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI або Maybridge, і були використані без додаткового очищення, якщо не вказано інакше. Тетрагідрофуран (ТГФ), дихлорметан (ДХМ), толуол і діоксан були придбані у

Aldrich у запаяних пляшках Sure та використані у тому вигляді, як вони були одержані.

Наведені нижче реакції, як правило, були проведені при позитивному тиску азоту або аргону або за допомогою осушувального патрона (якщо не вказано інакше) у безводних розчинниках, а реакційні колби звичайно були обладнані резиновою мембраною для введення субстратів і реактивів крізь шприц. Скляний посуд висушували у печі та/або теплом.

<sup>1</sup>H ЯМР спектри реєстрували на приладі Varian, що працює при 400 МГц. <sup>1</sup>H ЯМР спектри одержували як CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD, D<sub>2</sub>O або d<sub>6</sub>-ДМСО розчини (повідомлені у промілях), із застосуванням тетраметилсилану (0,00 промілей) або залишкового розчинника (CDCl<sub>3</sub>: 7,25 промілей; CD<sub>3</sub>OD: 3,31 промілей; D<sub>2</sub>O: 4,79 промілей; d<sub>6</sub>-ДМСО: 2,50 промілей) як стандартний зразок. Коли повідомляли про пікові множинності, застосовували такі аббревіатури: s (синглетний), d (дублетний), t (триплетний), m (мультиплетний), br (розширений), dd (дублет дублетів), dt (дублет триплетів). Константи взаємодії, коли вони зазначені, повідомляли у Герцах (Гц).

#### Приклад 1



Приготування 2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-ону дигідрохлориду

Етап 1: У 1 л колбу з круглим дном додали (R)-(+)-пулегон (76,12 г, 0,5 ммоль), безводний NaHCO<sub>3</sub> (12,5 г) та безводний ефір (500 мл). Реакційну суміш охолодили у крижаній ванні під азотом. Бромін (25,62 мл, 0,5 ммоль) додавали краплями впродовж 30 хвилин. Суміш відфільтрували та обережно додали до NaOEt (21%, 412 мл, 1,11 ммоль) в охолодженій льодом ванні. Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі, і потім додали 1 л 5%-ного HCl та 300 мл ефіру. Водну фазу екстрагували ефіром (2x300 мл). Поєднану органічну фазу промили водою, висушили та концентрували. Осад додали до нагрітого розчину семікарбазид гідрохлориду (37,5 г) та NaOAc (37,5 г) у воді (300 мл), а потім додали киплячий етанол (300 мл) для очищення чистого розчину. Суміш рефлюксували впродовж 2,5 годин і потім збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі. Суміш обробили 1 л води та 300 мл ефіру. Водну фазу екстрагували ефіром (2x300 мл). Поєднані органічні фази промили водою, висушили та концентрували. Осад очистили вакуумною дистиляцією (73-76°C при 0,8 мм Hg) для одержання (2R)-етил

2-метил-5-(пропан-2-іліден) циклопентанкарбоксилату (63 г, 64%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  4,13 (m, 2H), 3,38 (d,  $J=16$  Гц, 0,5H), 2,93 (m, 0,5H), 2,50-2,17 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,23 (m, 6H), 1,05 (m, 6H).

Етап 2: (2R)-Етил 2-метил-5-(пропан-2-іліден)циклопентанкарбоксилат (24 г, 0,122 моль) в етилацетаті (100 мл) охолодили до  $-68^\circ\text{C}$  сухим льодом/ізопропанолом. Озонований кисень ( $5\text{-}7\text{ ft}^3\text{h}^{-1}\text{ O}_2$ ) барботували крізь розчин впродовж 3,5 годин. Реакційну суміш промили азотом при кімнатній температурі до зникнення кольору. Етилацетат видалили у вакуумі, і осад розчинили у 150 мл оцтової кислоти та охолодили крижаною водою. Потім додали 45 г цинкового порошку. Розчин збовтували впродовж 30 хвилин і потім відфільтрували. Фільтрат нейтралізували 2N NaOH (1,3 л) та  $\text{NaHCO}_3$ . Водну фазу екстрагували ефіром (3x200 мл). Органічні фази поєднали, промили водою, висушили та концентрували для одержання (2R)-етил 2-метил-5-оксоциклопентанкарбоксилату (20 г, 96%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  4,21 (m, 2H), 2,77 (d,  $J=11,2$  Гц, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,50-2,10 (m, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,33 (m, 3H), 1,23 (m, 3H).

Етап 3: До розчину суміші (2R)-етил 2-метил-5-оксоциклопентанкарбоксилату (20 г, 117,5 ммоль) і тіосечовини (9,2 г, 120,9 ммоль) в етанолі (100 мл) додали KOH (8,3 г, 147,9 ммоль) у воді (60 мл). Суміш рефлюксували впродовж 10 годин. Після охолодження розчинник видалили, і осад нейтралізували концентрованим HCl (12 мл) при  $0^\circ\text{C}$ , а потім екстрагували ДХМ (3x150 мл). Розчинник видалили, і осад очистили силікагелевою хроматографією з елюванням гексаном/етилацетатом (2:1) для одержання (R)-2-меркапто-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-олу (12 г, 56%). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ 183$ .

Етап 4: До суспензії (R)-2-меркапто-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-олу (12 г, 65,8 ммоль) у дистильованій воді (100 мл) додали нікель Ренея (15 г) та  $\text{NH}_4\text{OH}$  (20 мл). Суміш рефлюксували впродовж 3 годин, потім відфільтрували, і фільтрат концентрували для одержання (R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-олу (9,89 г, 99%). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ 151$ .

Етап 5: Суміш (R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-олу (5,8 г, 38,62 ммоль) у  $\text{POCl}_3$  (20 мл) рефлюксували впродовж 5 хвилин. Надлишок  $\text{POCl}_3$  видалили у вакуумі, і осад розчинили у ДХМ (50 мл). Потім суміш додали до насиченого  $\text{NaHCO}_3$  (200 мл). Водну фазу екстрагували ДХМ (3x100 мл), і поєднані органічні фази висушили та концентрували. Осад очистили силікагелевою хроматографією з елюванням етилацетатом для одержання (R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідину (3,18 г, 49%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,81 (s, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,86 (m, 3H), 1,47 (m, 3H).

Етап 6: До розчину (R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідину (2,5 г, 14,8 ммоль) у  $\text{CHCl}_3$  (60 мл) додали MCPBA (8,30 г,

37,0 ммоль) трьома порціями. Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 2 днів. Суміш охолодили до  $0^\circ\text{C}$ , і до неї краплями додали  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 г) у воді (60 мл), а потім  $\text{NaHCO}_3$  (6 г) у воді (20 мл). Реакційну суміш збовтували впродовж 20 хвилин. Водну фазу екстрагували  $\text{CHCl}_3$  (2x200 мл), і поєднані органічні фази концентрували при низькій температурі ( $<25^\circ\text{C}$ ). Осад очистили силікагелевою хроматографією з елюванням етилацетатом-ДХМ/MeOH (20:1) для одержання (R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-оксиду (1,45 г, 53%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,66 (s, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,37 (d,  $J=7,2$  Гц, 3H).

Етап 7: Розчин (R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-оксиду (1,45 г, 7,85 ммоль) в оцтовому ангідриді (20 мл) нагрівали до  $110^\circ\text{C}$  впродовж 2 годин. Після охолодження надлишок розчинника видалили у вакуумі. Осад очистили силікагелевою хроматографією з елюванням гексаном/етилацетатом (3:1) для одержання (5R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-7-іл ацетату (1,25 г, 70%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,92 (m, 1H), 6,30-6,03 (m, 1H), 3,60-3,30 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 1H), 2,15 (d,  $J=6$  Гц, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,47 (d,  $J=6,8$ , 2H), 1,38 (d,  $J=7,2$ , 1H), МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ 227$ .

Етап 8: До розчину (5R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-7-іл ацетату (0,5 г, 2,2 ммоль) у NMP (10 мл) додали 1-Вос-піперазин (0,9 г, 4,8 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до  $110^\circ\text{C}$  впродовж 12 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавили етилацетатом (200 мл) і промили водою (6x100 мл). Органічну фазу висушили та концентрували. Осад очистили силікагелевою хроматографією з елюванням етилацетатом для одержання трет-бутил 4-((5R)-7-ацетокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (0,6 г, 72%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,60 (d, 1H), 6,05-5,90 (m, 1H), 3,80-3,30 (m, 9H), 2,84 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,29-1,20 (m, 3H). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ 377$ . Одержану суміш діастереомерів очистили хиральною відокремлювальною ВЕРХ (колонка Chiralcel ODH, 250x20 мм, Гексан/EtOH 60:40, 21 мл/хв.). Перший пік ( $\text{RT}=3,73$  хв.) дав трет-бутил 4-((5R,7R)-7-ацетокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилат (0,144 г, 24%). Другий пік ( $\text{RT}=5,66$  хв.) дав трет-бутил 4-((5R,7S)-7-ацетокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилат (0,172 г, 29%). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ 377$ .

Етап 9: До розчину трет-бутил 4-((5R,7R)-7-ацетокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (0,144 г, 0,383 ммоль) у ТГФ (4 мл) додали LiOH (3M, 2 мл). Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 6 годин і потім погасили 2N HCl (3 мл). Розчинник видалили, і осад очистили силікагелевою хроматографією з елюванням етилацетатом для одержання трет-

бутил 4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (89 мг, 70%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,52 (s, 1H), 5,48 (br, 1H), 5,14 (m, 1H), 3,82-3,40 (m, 9H), 2,20 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,19 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ 335$ .

Етап 10: Трет-бутил 4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилат обробляли HCl (4M у діоксані, 2 мл) у ДХМ (5 мл) впродовж 6 годин для одержання (5R,7R)-5-метил-4-(піперазин-1-іл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-7-олу дигідрохлориду. МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ 235$ .

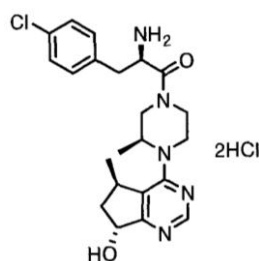
Етап 11: Метил 2-(4-хлорфеніл)акрилат (1,00 г, 5,09 ммоль) додали у вигляді розчину у 2,5 мл ТГФ до збовтуваного розчину i-PrNH<sub>2</sub> (650 мкл, 7,63 ммоль) у 10 мл ТГФ. Реакцію залишили збовтуватись при кімнатній температурі впродовж ночі до завершення шляхом аналізу МСРХ. Розчинник видалили при зниженому тиску для одержання метил 2-(4-хлорфеніл)-3-(ізопропіламін)пропаноату (МСРХ (APCI+)  $[\text{M}+\text{Вос}+\text{H}]^+ 256,1$ , Rt: 1,97 хв.), який був повторно розчинений у 15 мл ДХМ при кімнатній температурі. До збовтуваного аміну додали Вос2О (1,29 мл, 5,59 ммоль) піпеткою, а потім додали каталітичну кількість (1 мг) DMAP. Реакцію залишили збовтуватись впродовж ночі до завершення за допомогою МСРХ та аналізу ТШХ суміші. Розчин концентрували у вакуумі для одержання метил 3-(трет-бутоксикарбоніл(ізопропіл)амін)-2-(4-хлорфеніл)пропаноату у вигляді маслянистого осаду (МСРХ (APCI+)  $[\text{M}+\text{Вос}+\text{H}]^+ 256,1$ , Rt: 4,13 хв.), який був повторно розчинений у 12,0 мл ТГФ і 4,0 мл води. Розчин обробили LiOH-H<sub>2</sub>O (1,07 г, 25,4 ммоль) і залишили збовтуватись впродовж 4 годин до завершення за допомогою МСРХ аналізу. Розчин розбавили водою та промили діетиленфіром (відкинутим). Водний шар обробили 1M HCl розчину до pH 2-3 та екстрагували етилацетатом декілька разів. Органічні шари поєднали, промили соляним розчином, відокремили, висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували та концентрували у вакуумі для одержання 3-(трет-бутоксикарбоніл(ізопропіл)амін)-2-(4-хлорфеніл)пропіонової кислоти у вигляді безбарвної олії (1,04 г, 60%). МСРХ (APCI+)  $[\text{M}+\text{Вос}+\text{H}]^+ 242,0$ .

Етап 12: До розчину (5R,7R)-5-метил-4-(піперазин-1-іл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-7-олу дигідрохлориду (41 мг, 0,13 ммоль) і 3-(трет-бутоксикарбоніл(ізопропіл)амін)-2-(4-хлорфеніл)пропіонової кислоти (46 мг, 0,13 ммоль) у ДХМ (10 мл) і тріетиламін (1 мл) додали HBTU (51 мг, 0,13 ммоль). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Розчинник видалили, і осад очистили силікагелевою хроматографією з елюванням етилацетатом-ДХМ/MeOH (20:1) для одержання трет-бутил 2-(4-хлорфеніл)-3-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропіл(ізопропіл)карбамату (58 мг, 78%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,49 (s, 1H), 7,30-7,22 (m,

4H), 5,11 (m, 1H), 3,80-3,40 (m, 13H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,14 (m, 3H), 1,03 (m, 3H), 0,68 (m, 3H). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ 559$ .

Етап 13: Обробка трет-бутил 2-(4-хлорфеніл)-3-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропіл(ізопропіл)карбамату HCl (4M у діоксані, 2 мл) у ДХМ (5 мл) впродовж 6 годин для одержання 2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-ону дигідрохлориду.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,36-8,35 (m, 1H), 7,36-7,35 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,22-7,20 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5,23-5,10 (m, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 3,96-3,00 (m, 12H), 2,17-2,13 (m, 1H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,20-1,17 (m, 6H), 1,08-0,97 (m, 3H). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ 459$ .

Приклад 2



Приготування (R)-2-амін-3-(4-хлорфеніл)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-іл)пропан-1-ону дигідрохлориду

Етап 1: До розчину (r)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідину (2,5 г, 14,8 ммоль) у  $\text{CHCl}_3$  (60 мл) додали МСРВА (8,30 г, 37,0 ммоль) трьома порціями. Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 2 днів. Суміш охолодили до 0°C і до неї додали краплями  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 г) у воді (60 мл), а потім  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (6 г) у воді (20 мл). Реакційну суміш збовтували впродовж 20 хвилин. Водну фазу екстрагували  $\text{CHCl}_3$  (2x200 мл), і поєднані органічні фази концентрували при низькій температурі (<25°C). Осад очистили силікагелевою хроматографією з елюванням етилацетатом-ДХМ/MeOH (20:1) для одержання (R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-оксиду (1,45 г, 53%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,66 (s, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,37 (d, J=7,2 Гц, 3H).

Етап 2: Розчин (R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-оксиду (1,45 г, 7,85 ммоль) в оцтовому ангідриді (20 мл) нагрівали до 110°C впродовж 2 годин. Після охолодження надлишок розчинника видалили у вакуумі. Осад очистили силікагелевою хроматографією з елюванням гексаном/етилацетатом (3:1) для одержання (5R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-7-іл ацетату (1,25 г, 70%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,92 (m, 1H), 6,30-6,03 (m, 1H), 3,60-3,30 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 1H), 2,15 (d, J=6 Гц, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,47 (d,

J=6,8, 2H), 1,38 (d, J=7,2, 1H). МС (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 227.

Етап 3: До розчину (5R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-7-іл ацетату (0,75 г, 3,3 ммоль) у NMP (10 мл) додали (S)-трет-бутил 3-метилпіперазин-1-карбоксилат (1,0 г, 5,0 ммоль). Суміш нагрівали до 125°C впродовж 60 годин. Після охолодження суміш розбавили етилацетатом (200 мл) і промили водою (6х100 мл). Органічну фазу висушили та концентрували. Осад очистили силікагелевою хроматографією з елюванням етилацетатом для одержання (S)-трет-бутил 4-((5R,7R)-7-ацетокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-карбоксилату (0,775 г, 60%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,60-8,59 (d, 1H), 6,07-5,89 (m, 1H), 4,73-4,60 (m, 1H), 4,30-3,80 (m, 3H), 3,60-3,35 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,02 (br, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,35-1,60 (m, 5H), 1,49 (s, 9H), 1,32-1,20 (m, 6H). МС (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 391. Одержану суміш діастереомерів очистили хиральним відокремленням за допомогою ВЕРХ (колонка Chiralcel ODH, 250x20 мм, 15 мл/хв., гексан/EtOH 50:50). Перший пік (RT=3,864 хв.) дав (S)-трет-бутил 4-((5R,7R)-7-ацетокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-карбоксилат (0,281 г, 36%), а другий пік (RT=5,064 хв.) дав (S)-трет-бутил 4-((5R,7S)-7-ацетокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-карбоксилат (0,389 г, 50%).

Етап 4: До розчину (S)-трет-бутил 4-((5R,7R)-7-ацетокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-карбоксилату (0,281 г, 0,72 ммоль) у ТГФ (5 мл) додали LiOH (3M, 2 мл). Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 6 годин і потім погасили 2N HCl (3 мл). Розчинник видалили, і осад очистили силікагелевою хроматографією з елюванням етилацетатом для одержання (S)-трет-бутил 4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-карбоксилату (0,206 г, 82%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,52 (s, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,76 (br, 1H), 4,30-3,80 (m, 3H), 3,52 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,03 (br, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,30-1,10 (m, 6H). МС (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 349.

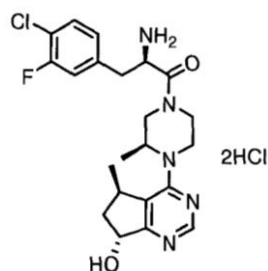
Етап 5: До розчину (S)-трет-бутил 4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-карбоксилату (0,106 г, 0,304 ммоль) у ДХМ (20 мл) додали HCl (4M у діоксані, 4 мл). Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчинник видалили для одержання (5R,7R)-5-метил-4-((S)-2-метилпіперазин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-7-олу дигідрохлориду (0,098 г, 99%). МС (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 249.

Етап 6: До розчину (5R,7R)-5-метил-4-((S)-2-метилпіперазин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-7-олу дигідрохлориду (33 мг, 0,10 ммоль) та (R)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(4-хлорфеніл)пропіонової кислоти (31 мг, 0,10 ммоль) у ДХМ (5 мл) і тріетиламін (1 мл) додали HBTU (39 мг, 0,1 ммоль). Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Роз-

чинник видалили, і осад очистили силікагелевою хроматографією з елюванням ДХМ/MeOH (20:1) для одержання трет-бутил (R)-3-(4-хлорфеніл)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-іл)-1-оксопропан-2-ілкарбамату (45 мг, 83%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,53 (s, 1H), 7,25-7,10 (m, 4H), 5,60-5,30 (m, 1H), 5,20-4,60 (m, 3H), 4,50-4,00 (m, 2H), 3,90-3,60 (m, 4H), 3,58-2,90 (m, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,46-1,30 (m, 9H), 1,28-0,90 (m, 6H). МС (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 531.

Етап 7: Обробка трет-бутил (R)-3-(4-хлорфеніл)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-іл)-1-оксопропан-2-ілкарбамату HCl (4M у діоксані, 2 мл) у ДХМ (5 мл) впродовж 6 годин дала (R)-2-амін-3-(4-хлорфеніл)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-іл)пропан-1-ону дигідрохлорид. <sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O, 400 МГц) δ 8,53-8,40 (m, 1H), 7,40-7,10 (m, 4H), 5,35-5,30 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,70-3,40 (m, 5H), 3,20-2,90 (m, 4H), 2,40-2,20 (m, 2H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,20-0,95 (m, 6H). МС (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 431.

Приклад 3



Приготування (R)-2-амін-3-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-іл)пропан-1-ону дигідрохлориду

Етап 1: До розчину (R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідину (2,5 г, 14,8 ммоль) у СНCl<sub>3</sub> (60 мл) додали МСРВА (8,30 г, 37,0 ммоль) трьома порціями. Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 2 днів. Суміш охолодили до 0°C і до неї краплями додали Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 г) у воді (60 мл), а потім Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6 г) у воді (20 мл). Реакційну суміш збовтували впродовж 20 хвилин. Водну фазу екстрагували СНCl<sub>3</sub> (2x200 мл), і поєднані органічні фази концентрували при низькій температурі (<25°C). Осад очистили силікагелевою хроматографією з елюванням етилацетатом-ДХМ/MeOH (20:1) для одержання (R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-оксиду (1,45 г, 53%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,66 (s, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,37 (d, J=7,2 Гц, 3H).

Етап 2: Розчин (R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-оксиду (1,45 г, 7,85 ммоль) в оцтовому ангідриді (20 мл) нагрівали до 110°C впродовж 2 годин. Після охолодження надлишок розчинника видалили у вакуумі.

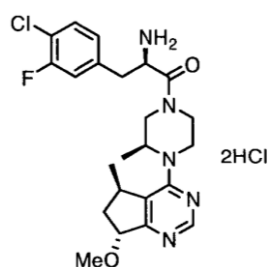
Осад очистили силікагелевою хроматографією з елюванням гексаном/ етилацетатом (3:1) для одержання (5R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-7-іл ацетату (1,25 г, 70%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,92 (m, 1H), 6,30-6,03 (m, 1H), 3,60-3,30 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 1H), 2,15 (d,  $J=6$  Гц, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,47 (d,  $J=6,8$ , 2H), 1,38 (d,  $J=7,2$ , 1H). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ 227$ .

Етап 3: До розчину (5R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-7-іл ацетату (0,75 г, 3,3 ммоль) у NMP (10 мл) додали (S)-трет-бутил 3-метилпіперазин-1-карбоксилат (1,0 г, 5,0 ммоль). Суміш нагрівали до  $125^\circ\text{C}$  впродовж 60 годин. Після охолодження суміш розбавили етилацетатом (200 мл) і промили водою (6x100 мл). Органічну фазу висушили та концентрували. Осад очистили силікагелевою хроматографією з елюванням етилацетатом для одержання (S)-трет-бутил 4-((5R)-7-ацетокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-карбоксилату (0,775 г, 60%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,60-8,59 (d, 1H), 6,07-5,89 (m, 1H), 4,73-4,60 (m, 1H), 4,30-3,80 (m, 3H), 3,60-3,35 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,02 (br, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,35-1,60 (m, 5H), 1,49 (s, 9H), 1,32-1,20 (m, 6H). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ 391$ . Одержану суміш діастереомерів очистили хиральним відокремленням за допомогою ВЕРХ (колонка Chiralcel ODH,  $250\times 20$  мм, 15 мл/хв., гексан/EtOH 50:50). Перший пік ( $\text{RT}=3,864$  хв.) дав (S)-трет-бутил 4-((5R,7R)-7-ацетокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-карбоксилат (0,281 г, 36%), а другий пік ( $\text{RT}=5,064$  хв.) дав (S)-трет-бутил 4-((5R,7S)-7-ацетокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-карбоксилат (0,389 г, 50%). Обробка (S)-трет-бутил 4-((5R,7R)-7-ацетокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-карбоксилату HCl у діоксані (4M, 2 мл) дала (5R,7R)-5-метил-4-((S)-2-метилпіперазин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-7-олу дигідрохлорид у кількісному виході.

Етап 4: До розчину (5R,7R)-5-метил-4-((S)-2-метилпіперазин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-7-олу дигідрохлориду (33 мг, 0,10 ммоль) та (R)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(4-хлор-3-фторфеніл)пропіонової кислоти (33 мг, 0,10 ммоль) у ДХМ (5 мл) і тріетиламін (1 мл) додали HBTU (39 мг, 0,1 ммоль). Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Розчинник видалили, і осад очистили силікагелевою хроматографією з елюванням ДХМ/MeOH (20:1) для одержання трет-бутил (R)-3-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-іл)-1-оксопропан-2-ілкарбамату (44 мг, 78%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,53 (s, 1H), 7,31-6,88 (m, 3H), 5,60-5,30 (m, 1H), 5,13 (m, 3H), 4,90-4,70 (m, 2H), 4,60-4,00 (m, 2H), 3,90-2,85 (m, 7H), 2,19 (m, 1H), 1,40 (m, 9H), 1,28-0,98 (m, 6H). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ 549$ .

Етап 5: Обробка трет-бутил (R)-3-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-іл)-1-оксопропан-2-ілкарбамату HCl (4M у діоксані, 2 мл) у ДХМ (5 мл) впродовж 6 годин дала (R)-2-амін-3-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-іл)пропан-1-ону дигідрохлорид.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,51-8,40 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,08-7,08 (d,  $J=10$  Гц, 1H), 6,95-6,93 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 5,36-5,32 (m, 1H), 4,18-3,98 (m, 2H), 3,75-3,50 (m, 5H), 3,20-2,97 (m, 4H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,14-1,12 (d,  $J=6,4$  Гц, 3H), 0,98-0,96 (d,  $J=6,8$  Гц, 3H). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ 449$ .

#### Приклад 4



Приготування (R)-2-амін-3-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-метокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-іл)пропан-1-ону дигідрохлориду

Етап 1: 1,1,3,3-Тетраметилгуанідин (2,11 мл, 16,8 ммоль) додали до  $0^\circ\text{C}$  розчину метил 2-(трет-бутоксикарбоніл)-2-(диметоксифосфорил)-ацетату (5,00 г, 16,8 ммоль) у ДХМ (70 мл). Реакційну суміш збовтували при  $0^\circ\text{C}$  впродовж 30 хвилин. Потім розчин 4-хлор-3-фторбензальдегіду (2,67 г, 16,8 ммоль) у ДХМ (10 мл) додали за допомогою шприца. Реакційну суміш збовтували впродовж 10 хвилин, потім нагріли до кімнатної температури і збовтували ще 1 годину. Потім додали  $\text{H}_2\text{O}$ , і суміш екстрагували ДХМ. Поєднані екстракти висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), відфільтрували та концентрували. Одержані тверді речовини рекристалізували з IPA для одержання (Z)-метил 2-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(4-хлор-3-фторфеніл)акрилату (вихід 3,76 г, 67,8%) у вигляді білого порошку (2 порції). МСРХ (APCI+)  $m/z$  328  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

Етап 2: (Z)-метил 2-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(4-хлор-3-фторфеніл)акрилат (200 мг) та са. Rh-(R,R)-[Et-DuPhos(COD)]OTf (4 мг) у 1:1 MeOH:EtOAc (3 мл; дегазованого впродовж 1 години  $\text{N}_2$  перед застосуванням) розчинили у реакційних трубках 8 Argonaut Endeavor™. Реакційні суміші умістили у Endeavor™ при 40 фунт на кв. дюйм  $\text{H}_2$  та збовтували впродовж 12 годин при кімнатній температурі. Потім усі реакційні суміші поєднали та концентрували для одержання (R)-метил 2-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(4-хлор-3-фторфеніл)пропаноату (вихід 1,52 г, 94,4%) у вигляді біло-жовтої твердої речовини, яку вико-

ристовували без додаткового очищення на наступному етапі.

Етап 3: LiOH·H<sub>2</sub>O (0,6246 г, 14,88 ммоль) додали до розчину (R)-метил 2-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(4-хлор-3-фторфеніл)пропаноату (1,646 г, 4,961 ммоль) у 1:1 ТГФ:H<sub>2</sub>O (26 мл). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 2 годин, після чого її розбавили H<sub>2</sub>O та промили EtOAc. Потім водний шар окислили твердим KHSO<sub>4</sub> та екстрагували ДХМ. Поєднані екстракти висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), відфільтрували, концентрували і потім повторно концентрували з ДХМ/гексанів для одержання (R)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(4-хлор-3-фторфеніл)-пропіонової кислоти (вихід 1,31 г, 83,10%) у вигляді білого порошку. МСРХ (APCI) m/z 316 [M-H]<sup>-</sup>.

Етап 4: До розчину (R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідину (2,5 г, 14,8 ммоль) у CHCl<sub>3</sub> (60 мл) додали МСРВА (8,30 г, 37,0 ммоль) трьома порціями. Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 2 днів. Суміш охолодили до 0°C і до неї краплями додали Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 г) у воді (60 мл), а потім Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6 г) у воді (20 мл). Реакційну суміш збовтували впродовж 20 хвилин. Водну фазу екстрагували CHCl<sub>3</sub> (2x200 мл), і поєднані органічні фази концентрували при низькій температурі (<25°C). Осад очистили силікагелевою хроматографією з елююванням етилацетатом-ДХМ/MeOH (20:1) для одержання (R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-оксиду (1,45 г, 53%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,66 (s, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,37 (d, J=7,2 Гц, 3H).

Етап 5: Розчин (R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-оксиду (1,45 г, 7,85 ммоль) в оцтовому ангідриді (20 мл) нагрівали до 110°C впродовж 2 годин. Після охолодження надлишок розчинника видалили у вакуумі. Осад очистили силікагелевою хроматографією з елююванням гексанами/етилацетатом (3:1) для одержання (5R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-7-іл ацетату (1,25 г, 70%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,92 (m, 1H), 6,30-6,03 (m, 1H), 3,60-3,30 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 1H), 2,15 (d, J=6 Гц, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,47 (d, J=6,8, 2H), 1,38 (d, J=7,2, 1H). МС (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 227.

Етап 6: До розчину (5R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-7-іл ацетату (0,75 г, 3,3 ммоль) у NMP (10 мл) додали (S)-трет-бутил 3-метилпіперазин-1-карбоксилат (1,0 г, 5,0 ммоль). Суміш нагрівали до 125°C впродовж 60 годин. Після охолодження суміш розбавили етилацетатом (200 мл) і промили водою (6x100 мл). Органічну фазу висушили та концентрували. Осад очистили силікагелевою хроматографією з елююванням етилацетатом для одержання (S)-трет-бутил 4-((5R,7R)-7-ацетокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-карбоксилату (0,775 г, 60%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,60-8,59 (d, 1H), 6,07-5,89 (m, 1H), 4,73-4,60 (m, 1H), 4,30-3,80 (m, 3H), 3,60-3,35 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,02 (br, 1H), 2,78

(m, 1H), 2,35-1,60 (m, 5H), 1,49 (s, 9H), 1,32-1,20 (m, 6H). МС (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 391. Одержану суміш діастереомерів очистили хиральним відокремленням за допомогою ВЕРХ (колонка Chiralcel ODH, 250x20 мм, 15 мл/хв., гексан/EtOH 50:50). Перший пік (RT=3,864 хв.) дав (S)-трет-бутил 4-((5R,7R)-7-ацетокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-карбоксилат (0,281 г, 36%), а другий пік (RT=5,064 хв.) дав (S)-трет-бутил 4-((5R,7S)-7-ацетокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-карбоксилат (0,389 г, 50%).

Етап 7: До розчину (S)-трет-бутил 4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-карбоксилату (0,098 г, 0,28 ммоль) у ТГФ (10 мл) додали NaH (60%, 50 мг, 1,25 ммоль) та MeI (0,08 мл, 1,28 ммоль). Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчин видалили, і осад очистили силікагелевою хроматографією з елююванням етилацетатом для одержання (S)-трет-бутил 4-((5R,7R)-7-метокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-карбоксилату (0,056 г, 55%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,56 (s, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,30-3,80 (m, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,54-2,90 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,24 (d, J=12,4 Гц, 3H), 1,13 (d, J=7,2 Гц, 3H). МС (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 363.

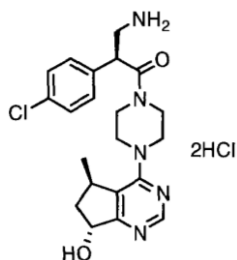
Етап 8: Обробка (S)-трет-бутил 4-((5R,7R)-7-метокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-карбоксилату HCl (4М у діоксані, 4 мл) у ДХМ (20 мл) впродовж 10 годин дала (5R,7R)-7-метокси-5-метил-4-((S)-2-метилпіперазин-1-іл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідину дигідрохлорид. МС (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 263.

Етап 9: До розчину (5R,7R)-7-метокси-5-метил-4-((S)-2-метилпіперазин-1-іл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідину дигідрохлориду (52 мг, 0,16 ммоль) та (R)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(4-хлор-3-фторфеніл)пропіонової кислоти (49 мг, 0,16 ммоль) у ДХМ (20 мл) і тріетиламін (2 мл) додали HBTU (59 мг, 0,16 ммоль). Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Розчинник видалили, і осад очистили силікагелевою хроматографією з елююванням етилацетатом для одержання трет-бутил (R)-3-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-метокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-іл)-1-оксопропан-2-ілкарбамату (70 мг, 80%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,57 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,05-6,90 (m, 2H), 5,40-5,05 (m, 1H), 4,90-4,30 (m, 4H), 4,10-3,60 (m, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,53-2,82 (m, 4H), 2,26 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,42 (m, 9H), 1,30-1,00 (m, 6H). МС (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 563.

Етап 10: Обробка трет-бутил (R)-3-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-метокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-іл)-1-оксопропан-2-ілкарбамату HCl (4М у діоксані, 2 мл) у ДХМ (10 мл) впродовж 10 годин дала (R)-2-амін-3-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-метокси-5-метил-6,7-дигідро-

5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-іл)пропан-1-ону дигідрохлорид.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,51-8,40 (m, 1H), 7,29-7,21 (m, 1H), 7,10-7,00 (m, 1H), 6,98-6,90 (m, 1H), 5,15-5,02 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,70-4,67 (m, 1H), 4,08-3,98 (m, 2H), 3,75-3,50 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 3,20-2,97 (m, 4H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H). 1,25-0,95 (m, 6H). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ 463$ .

Приклад 5



Приготування (S)-3-амін-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-ону дигідрохлориду

Етап 1: У 1 л колбу з круглим дном додали (R)-(+)-пулегон (76,12 г, 0,5 ммоль), безводний  $\text{NaHCO}_3$  (12,5 г) і безводний ефір (500 мл). Реакційну суміш охолодили крижаною ванною під азотом. Бром (25,62 мл, 0,5 ммоль) додавали краплями впродовж 30 хвилин. Суміш відфільтрували і обережно додали до  $\text{NaOEt}$  (21%, 412 мл, 1,11 ммоль) в охолодженій льодом ванні. Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі, і потім додали 1 л 5%-ного  $\text{HCl}$  та 300 мл ефіру. Водну фазу екстрагували ефіром (2x300 мл). Поєднані органічні фази промили водою, висушили та концентрували. Осад додали до нагрітого розчину семікарбазиду гідрохлориду (37,5 г) та  $\text{NaOAc}$  (37,5 г) у воді (300 мл), і потім додали киплячий етанол (300 мл) для очищення чистого розчину. Суміш рефлюксували впродовж 2,5 годин і потім збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі. Суміш обробили 1 л води та 300 мл ефіру. Водну фазу екстрагували ефіром (2x300 мл). Поєднані органічні фази промили водою, висушили та концентрували. Осад очистили вакуумною дистиляцією (73-76°C при 0,8 мм Hg) для одержання (2R)-етил 2-метил-5-(пропан-2-іліден)циклопентанкарбоксилату (63 г, 64%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  4,13 (m, 2H), 3,38 (d,  $J=16$  Гц, 0,5H), 2,93 (m, 0,5H), 2,50-2,17 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,23 (m, 6H), 1,05 (m, 6H).

Етап 2: (2R)-Етил 2-метил-5-(пропан-2-іліден)циклопентанкарбоксилат (24 г, 0,122 мол) в етилацетаті (100 мл) охолодили до -68°C сухим льодом/ізопропанолом. Озонований кисень (5-7  $\text{ft}^3\text{h}^{-1}$   $\text{O}_2$ ) барботували крізь розчин впродовж 3,5 годин. Реакційну суміш промили азотом при кімнатній температурі до зникнення кольору. Етилацетат видалили у вакуумі, і осад розчинили у 150 мл оцтової кислоти та охолодили крижаною водою і додали цинковий порошок (45 г). Розчин збовтували впродовж 30 хвилин і потім відфільт-

рували. Фільтрат нейтралізували 2N  $\text{NaOH}$  (1,3 л) та  $\text{NaHCO}_3$ . Водну фазу екстрагували ефіром (3x200 мл). Органічні фази поєднали, промили водою, висушили та концентрували для одержання (2R)-етил 2-метил-5-оксоциклопентанкарбоксилату (20 г, 96%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  4,21 (m, 2H), 2,77 (d,  $J=11,2$  Гц, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,50-2,10 (m, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,33 (m, 3H), 1,23 (m, 3H).

Етап 3: До розчину суміші (2R)-етил 2-метил-5-оксоциклопентанкарбоксилату (20 г, 117,5 ммоль) і тіосечовини (9,2 г, 120,9 ммоль) в етанолі (100 мл) додали  $\text{KOH}$  (8,3 г, 147,9 ммоль) у воді (60 мл). Суміш рефлюксували впродовж 10 годин. Після охолодження розчинник видалили, і осад нейтралізували концентрованим  $\text{HCl}$  (12 мл) при 0°C і потім екстрагували ДХМ (3x150 мл). Розчинник видалили, і осад очистили силікагелевою хроматографією з елюванням гексаном/етилацетатом (2:1) для одержання (R)-2-меркапто-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-олу (12 г, 56%). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ 183$ .

Етап 4: До суспензії (R)-2-меркапто-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-олу (12 г, 65,8 ммоль) у дистильованій воді (100 мл) додали нікель Ренея (15 г) та  $\text{NH}_4\text{OH}$  (20 мл). Суміш рефлюксували впродовж 3 годин, потім відфільтрували, і фільтрат концентрували для одержання (R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-олу (9,89 г, 99%). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ 151$ .

Етап 5: Суміш (R)-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-олу (5,8 г, 38,62 ммоль) у  $\text{POCl}_3$  (20 мл) рефлюксували впродовж 5 хвилин. Надлишок  $\text{POCl}_3$  видалили у вакуумі, і осад розчинили у ДХМ (50 мл). Потім суміш додали до насиченого  $\text{NaHCO}_3$  (200 мл). Водну фазу екстрагували ДХМ (3x100 мл), і поєднані органічні фази висушили та концентрували. Осад очистили силікагелевою хроматографією з елюванням етилацетатом для одержання (R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідину (3,18 г, 49%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,81 (s, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,86 (m, 3H), 1,47 (m, 3H).

Етап 6: До розчину (R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідину (2,5 г, 14,8 ммоль) у  $\text{CHCl}_3$  (60 мл) додали MCPBA (8,30 г, 37,0 ммоль) трьома порціями. Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 2 днів. Суміш охолодили до 0°C, і до неї додали краплями  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 г) у воді (60 мл), а потім  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (6 г) у воді (20 мл). Реакційну суміш збовтували впродовж 20 хвилин. Водну фазу екстрагували  $\text{CHCl}_3$  (2x200 мл), і поєднані органічні фази концентрували при низькій температурі (<25°C). Осад очистили силікагелевою хроматографією з елюванням етилацетатом-ДХМ/MeOH (20:1) для одержання (R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-оксиду (1,45 г, 53%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,66 (s, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,37 (d,  $J=7,2$  Гц, 3H).

Етап 7: Розчин (R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-оксиду (1,45 г, 7,85 ммоль) в оцтовому ангідриді (20 мл) нагрівали до 110°C впродовж 2 годин. Після охолодження надлишок розчинника видалили у вакуумі. Осад очистили силікагелевою хроматографією з елюванням гексаном/етилацетатом (3:1) для одержання (5R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-7-іл ацетату (1,25 г, 70%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,92 (m, 1H), 6,30-6,03 (m, 1H), 3,60-3,30 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 1H), 2,15 (d, J=6 Гц, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,47 (d, J=6,8, 2H), 1,38 (d, J=7,2, 1H). МС (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 227.

Етап 8: До розчину (5R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-7-іл ацетату (0,5 г, 2,2 ммоль) у NMP (10 мл) додали 1-Воспіразин (0,9 г, 4,8 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 110°C впродовж 12 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавили етилацетатом (200 мл) і промили водою (6x100 мл). Органічну фазу висушили та концентрували. Осад очистили силікагелевою хроматографією з елюванням етилацетатом для одержання трет-бутил 4-((5R,7R)-7-ацетокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (0,6 г, 72%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,60 (d, 1H), 6,05-5,90 (m, 1H), 3,80-3,30 (m, 9H), 2,84 (m, 1H), 2,20- (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,29-1,20 (m, 3H). МС (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 377. Одержану суміш діастереомерів очистили хіралньою відокремлювальною ВЕРХ (колонка Chiralcel ODH, 250x20 мм, гексан/EtOH 60:40, 21 мл/хв.). Перший пік (RT=3,73 хв.) дав трет-бутил 4-((5R,7R)-7-ацетокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилат (0,144 г, 24%). Другий пік (RT=5,66 хв.) дав трет-бутил 4-((5R,7S)-7-ацетокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилат (0,172 г, 29%). МС (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 377.

Етап 9: До розчину трет-бутил 4-((5R,7R)-7-ацетокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (0,144 г, 0,383 ммоль) у ТГФ (4 мл) додали LiOH (3М, 2 мл). Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 6 годин і потім погасили 2N HCl (3 мл). Розчинник видалили, і осад очистили силікагелевою хроматографією з елюванням етилацетатом для одержання трет-бутил 4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (89 мг, 70%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,52 (s, 1H), 5,48 (br, 1H), 5,14 (m, 1H), 3,82-3,40 (m, 9H), 2,20 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,19 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 335.

Етап 10: Трет-бутил 4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилат обробляли HCl (4М у діоксані, 2 мл) у ДХМ (5 мл) впродовж 6 годин для одержання (5R,7R)-5-метил-4-(піперазин-1-іл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-7-олу дигідрохлориду. МС (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 235.

Етап 11: Трет-бутил 2,4-диметоксибензилкарбамат (3,96 г, 14,8 ммоль)

розчинили у ТГФ (74 мл) та охолодили до -78°C. Розчин обробляли бутилом літію (7,44 мл, 16,3 ммоль) краплями впродовж п'ятихвилинного періоду для одержання біло-жовтого розчину. Розчин залишили збовтуватись впродовж 15 хвилин перед тим, як додали краплями хлор(метокси)метан (1,35 мл, 17,8 ммоль) (чистий). Реакційну суміш збовтували при -78°C впродовж 10 хвилин, потім залишили повільно нагріватись до температури навколишнього середовища впродовж ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі для одержання жовтого гелю, який розподілили між напівнасиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl та ефіром. Водний шар екстрагували один раз, і органічні шари поєднали. Органічний шар промили водою, потім соляним розчином, відокремили, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували та концентрували у вакуумі. <sup>1</sup>H ЯМР підтримав бажаний майже чистий (>90%) трет-бутил 2,4-диметоксибензил(метоксиметил)карбамат (вихід 4,81 г, 104%) у вигляді блідно-жовтої олії, яку застосовували без очищення.

Етап 12: (R)-4-бензил-3-(2-(4-хлорфеніл)ацетил)оксазолідин-2-он (3,00 г, 9,10 ммоль) розчинили у ДХМ (91 мл) та охолодили до -78°C. До розчину додали 1М толуольного розчину TiCl<sub>4</sub> (11,4 мл, 11,4 ммоль), а потім DIEA (1,66 мл, 9,55 ммоль) для одержання темно-фіолетової реакційної суміші. Її залишили збовтуватись впродовж 15 хвилин перед додаванням краплями трет-бутил 2,4-диметоксибензил(метоксиметил)карбамату (3,40 г, 10,9 ммоль) у вигляді розчину у ДХМ (10 мл). Реакційну суміш залишили збовтуватись впродовж 15 хвилин при температурі -78°C, потім залишили нагріватись до -18°C у ванні з соляним розчином та льодом впродовж однієї години. Цю реакційну суміш залишили нагріватись повільно до 0°C впродовж 2,5 годин. Потім реакцію погасили додаванням насиченого розчину NH<sub>4</sub>Cl (100 мл). Шари відокремили, і органічні шари екстрагували один раз ДХМ. Поєднані органічні шари висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували та концентрували у вакуумі для одержання жовтої олії. Осад очистили за допомогою хроматографії (силікагель, елюований 4:1 гексан:етилацетат) для одержання чистого матеріалу у вигляді безбарвної олії трет-бутил 2,4-диметоксибензил((S)-3-((R)-4-бензил-2-оксооксазолідин-3-іл)-2-(4-хлорфеніл)-3-оксопропіл)карбамату (вихід 4,07 г, 73,5%). Цей трет-бутил 2,4-диметоксибензил((S)-3-((R)-4-бензил-2-оксооксазолідин-3-іл)-2-(4-хлорфеніл)-3-оксопропіл)карбамат (680 мг, 1,12 ммоль) розчинили у ДХМ (10,6 мл) та воді (560 мкл; 19:1 ДХМ:вода) при температурі навколишнього середовища. Розчин обробили DDQ (380 мг, 1,67 ммоль), і реакцію залишили збовтуватись впродовж доби для досягнення завершення реакції за допомогою аналізу ТШХ та MCPX. Реакційну суміш розбавили ДХМ і двічі промили напівнасиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували та концентрували у вакуумі для одержання жовто-оранжевої олії. Осад очистили за допомогою хроматографії (силікагель, елюований 9:1 гек-

сани:етилацетат) для одержання суміші побічно-го продукту альдегіду і трет-бутил (S)-3-((R)-4-бензил-2-оксооксазолідин-3-іл)-2-(4-хлорфеніл)-3-оксопропілкарбамату (який не можна відокремити) у вигляді блідо-жовтої олії (729 мг поєднаної маси). PX/MC (APCI+) m/z 359,1 [M-BOC+H]<sup>+</sup>.

Етап 13: 35% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,240 мл, 2,91 ммоль) додали до розчину LiOH·H<sub>2</sub>O (0,0978 г, 2,33 ммоль) у 2:1 ТГФ:Н<sub>2</sub>O (33 мл). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 35 хвилин і потім охолодили до 0°C. Розчин із вмістом суміші трет-бутил (S)-3-((R)-4-бензил-2-оксооксазолідин-3-іл)-2-(4-хлорфеніл)-3-оксопропілкарбамату (0,535 г, 1,17 ммоль) та 2,4-диметоксибенз-альдегіду (0,194 г, 1,17 ммоль) у ТГФ (7 мл) додали краплями за допомогою додальної воронки. Крижану ванну залишили повільно нагріватись, і реакційну суміш збовтували впродовж ночі. Потім реакційну суміш охолодили до 0°C і додали 1M Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (7 мл). Суміш збовтували впродовж 5 хвилин і потім нагріли до кімнатної температури та збовтували додаткових 20 хвилин. Потім реакційну суміш перенесли у сепараторну воронку та промили ефіром (3 X). Водний шар окислили KHSO<sub>4</sub>(s), і суміш екстрагували ДХМ (2 X). Поєднані екстракти висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), відфільтрували та концентрували для одержання (S)-3-(трет-бутоксикарбоніламін)-2-(4-хлорфеніл)пропіонової кислоти (вихід 0,329 г, 94,2%) у вигляді білого осаду. PX/MC (APCI+) m/z 200 [M-BOC+H]<sup>+</sup>.

Етап 14: 4M HCl/діоксан (5,49 мл, 22,0 ммоль) додали до розчину (S)-3-(трет-бутоксикарбоніламін)-2-(4-хлорфеніл)пропіонової кислоти (0,329 г, 1,10 ммоль) у 2:1 діоксан:ДХМ (10 мл). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі (16 годин), після чого її концентрували до об'єму 1/3. Одержану мутну суміш розбавили ефіром і суміш знову концентрували до об'єму 1/3. Суміш знову розбавили ефіром (20 мл), і тверді речовини ізолювали фільтруванням крізь фриттовану середовищем воронку тиском азоту, промили ефіром (5X10мл), висушили під тиском азоту та висушили у вакуумі для одержання (S)-3-амін-2-(4-хлорфеніл)пропіонової кислоти гідрохлориду (вихід 0,199 г, 76,8%) у вигляді білого порошку. ВЕРХ >99 зона % чистоти. PX/MC (APCI+) m/z 200.

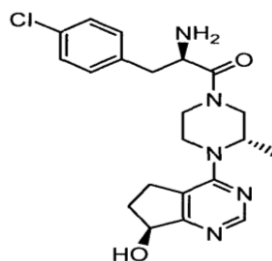
Етап 15: Вос2O (0,368 г, 1,69 ммоль) додали до розчину гідрохлориду (S)-3-амін-2-(4-хлорфеніл)пропіонової кислоти (0,199 г, 0,843 ммоль) та тетраметиламоній гідроксид пентагідрату (0,382 г, 2,11 ммоль) у 10:1 MeCN:H<sub>2</sub>O (7,7 мл). Реакційну суміш збовтували впродовж ночі при кімнатній температурі (12 годин), після чого MeCN видалили у роторному випарнику. Суміш розбавили водою та промили ефіром (2 X). Водний шар окислили KHSO<sub>4</sub>(s), суміш екстрагували ДХМ, і поєднані екстракти висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), відфільтрували та концентрували для одержання (S)-3-(трет-бутоксикарбоніламін)-2-(4-хлорфеніл)пропіонової кислоти (вихід 0,229 г, 90,6%) у вигляді піни. ВЕРХ >99 зона % чистоти. PX/MC (APCI+) m/z 200 [M-BOC+H]<sup>+</sup>.

Етап 16: До розчину (5R,7R)-5-метил-4-(піперазин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-7-олу дигідрохлориду (88 мг, 0,29 ммоль) та (S)-3-(трет-бутоксикарбоніламін)-2-(4-хлорфеніл)пропіонової кислоти (86 мг, 0,29 ммоль) у ДХМ (10 мл) та діізопропілетиламіні (0,22 мл, 1,3 ммоль) додали НВТУ (110 мг, 0,29 ммоль). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Розчинник видалили, і осад розчинили в етилацетаті (100 мл), промили водою (6X50мл). Органічну фазу висушили та концентрували для одержання трет-бутил (S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропілкарбамату (116 мг, 78%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,51 (s, 1H), 7,34-7,20 (m, 4H), 5,15-5,09 (m, 2H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,87-3,85 (m, 2H), 3,78-3,38 (m, 7H), 3,22-3,19 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,41 (s, 9H), 1,14-1,12 (d, J=7,2 Гц, 3H). MC (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 516.

Етап 17: Обробка трет-бутил (S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропілкарбамату HCl (4M у діоксані, 2 мл) у ДХМ (5 мл) впродовж 6 годин для одержання (S)-3-амін-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-ону дигідрохлориду. <sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O, 400 МГц) δ 8,38 (s, 1H), 7,37-7,35 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,23-7,21 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,29-5,25 (m, 1H), 4,64 (s, 9H), 4,31-4,28 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,88-3,79 (m, 2H), 3,70-3,20 (m, 10H), 2,23-2,17 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,22-1,20 (m, 2H), 0,98-0,96 (d, J=6,8 Гц, 2H). MC (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 416.

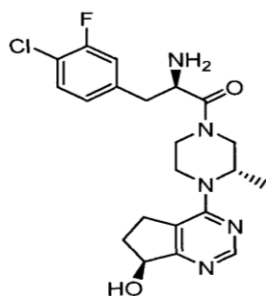
Наступні сполуки також готували відповідно до вищезазначених способів, якщо не вказано інакше.

#### Приклад 6



(R)-2-амін-3-(4-хлорфеніл)-1-((S)-4-((S)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-іл)пропан-1-он  
<sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O, 400 МГц) δ 8,60-8,40 (m, 1H), 7,40-7,10 (m, 4H), 5,25-5,10 (m, 1H), 4,00-2,90 (m, 14H), 2,52-2,40 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,20-1,10 (m, 3H). MC (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 416.

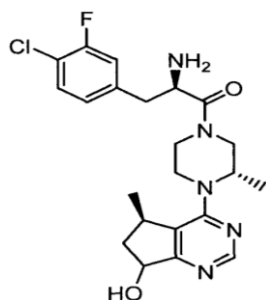
#### Приклад 7



(R)-2-амін-3-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-((S)-4-((S)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-іл)пропан-1-он

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,55-8,40 (m, 1H), 7,40-7,10 (m, 3H), 5,25-5,10 (m, 1H), 4,00-2,90 (m, 14H), 2,52-2,40 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,20-1,10 (m, 3H). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ 434$ .

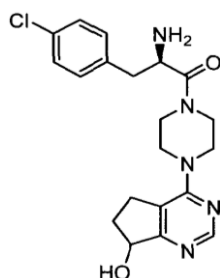
Приклад 8



(2R)-2-амін-3-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-((3S)-4-((5R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-іл)пропан-1-он

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,52-8,50 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,16-7,00 (m, 2H), 5,15-5,10 (m, 1H), 4,22-4,10 (m, 1H), 3,90-3,00 (m, 9H), 2,49-2,30 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,18-0,95 (m, 6H). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ 448$ .

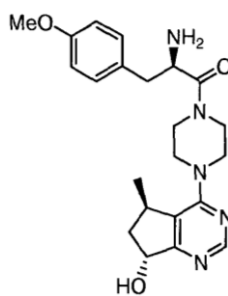
Приклад 9



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

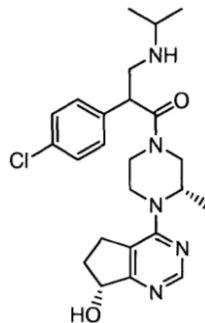
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,44 (s, 1H), 7,31-7,10 (m, 4H), 5,20-5,16 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,82-2,90 (m, 12H), 2,60-2,50 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,17-1,10 (m, 3H). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ 402$ .

Приклад 10



(R)-2-амін-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-метоксифеніл)пропан-1-он  
 $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,44 (s, 1H), 7,17-7,10 (m, 2H), 6,90-6,80 (m, 2H), 5,31-5,26 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,80-2,90 (m, 11H), 2,68 (s, 3H), 2,26-2,20 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,04-1,00 (m, 3H). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ 412$ .

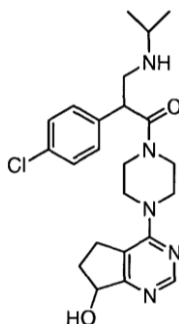
Приклад 11



2-(4-хлорфеніл)-1-((S)-4-((R)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,40-8,25 (m, 1H), 7,45-7,10 (m, 4H), 5,25-5,10 (m, 1H), 4,40-4,19 (m, 1H), 3,80-2,80 (m, 12H), 2,55-2,40 (m, 1H), 1,85-1,70 (m, 1H), 1,22-1,10 (m, 9H). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ 458$ .

Приклад 12



Приготування 2-(4-хлорфеніл)-1-(4-(7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-ону дигідрохлориду

Етап 1: До розчину метил 2-оксоциклопентанкарбоксилату (40 г, 281 ммоль) і тіосечовини (21 г, 281 ммоль) в етанолі (200 мл)

додали КОН (20 г, 356 ммоль) у воді (120 мл). Суміш рефлюксували впродовж 12 годин. Розчинник видалили, і осад погасили концентрованим HCl (25 мл). Осад відфільтрували, промили водою та висушили для одержання 2-меркапто-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-олу (12,5 г, 26%). МС (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 168.

Етап 2: До розчину 2-меркапто-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-олу (12,2 г, 72,5 ммоль) у воді (200 мл) додали Ni Ренея (8 г, гомотенна суміш у воді), а потім концентрований розчин аміаку (27 ммоль). Суміш рефлюксували впродовж 6 годин. Каталізатор відфільтрували. Розчинник видалили у вакуумі для одержання 6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-олу (9,87 г, 99%). <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ 8,07 (s, 1H), 2,89-2,85 (m, 2H), 2,80-2,76 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 2H), 1,64 (m, 1H).

Етап 3: До розчину 6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-олу (9,87 г, 72,5 ммоль) у DCE (200 мл) додали DIEA (15 мл, 86,1 ммоль). Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин і потім повільно додали PO-Cl<sub>3</sub> (15 мл, 163,9 ммоль). Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 1 години і потім рефлюксували впродовж 12 годин. Після охолодження розчинник видалили, і осад розчинили у CHCl<sub>3</sub> (200 мл). Суміш базифікували додаванням охолодженого льодом концентрованого водного аміаку (15 мл). Органічну фазу відокремили. Водну фазу промили CHCl<sub>3</sub> (3x100 мл). Органічні фази поєднали, висушили та концентрували. Осад піддали хроматографії на силікагелі, елюювали гексанами/етилацетатом (4:1) для одержання 4-хлор-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідину (5,7 г, 51%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,76 (s, 1H), 3,12-3,01 (m, 4H), 2,23-2,14 (m, 2H).

Етап 4: До розчину 4-хлор-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідину (5,69 г, 36,8 ммоль) у хлороформі (200 мл) додали краплями MCPBA (19 г, 84,8 ммоль) у хлороформі (50 мл). Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Після охолодження крижаною водою суміш погасили краплями Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (27,5 г) у воді (110 мл), а потім краплями Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14 г) у воді (52 мл). Органічну фазу відокремили, і водну фазу екстрагували хлороформом (3x200 мл). Органічну фазу висушили та концентрували при низькій температурі (<25°C). Осад піддали хроматографії на силікагелі з елююванням етилацетатом для одержання 4-хлор-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин 1-оксиду (2,93 г, 47%). МС (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 171.

Етап 5: Розчин 4-хлор-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин 1-оксиду (2,93 г, 17,2 ммоль) в оцтовому ангідриді (50 мл) додали краплями до оцтового ангідриду (50 мл) при температурі 50°C. Після додавання суміш збовтували при 110°C впродовж 2 годин. Після охолодження розчинник видалили, і осад обробили толуолом і гексанами (1:1, 200 мл). Суміш збовтали, і потім розчинник видалили. Осад піддали хроматографії на силікагелі, елююваному гексанами/етилацетатом (4:1-3:1), для одержання 4-хлор-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-7-іл

ацетату (2,3 г, 63%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,92 (s, 1H), 6,20-6,16 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 3,03-2,93 (m, 1H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 4H).

Етап 6: До розчину 4-хлор-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-7-іл ацетату (1,15 г, 5,4 ммоль) у NMP (4 мл) і TEA (0,5 мл) додали 1-Воспіперазин (1,05 г, 5,64 ммоль). Суміш піддали дії мікрохвиль при 100°C впродовж 30 хвилин і потім розбавили етилацетатом (200 мл) та промили водою (6x100 мл). Органічну фазу висушили та концентрували. Осад піддали хроматографії на силікагелі з елююванням гексанами/етилацетатом (2:1-1:1) для одержання трет-бутил 4-(7-ацетокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (1,47 г, 75%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,56 (s, 1H), 5,99-5,96 (m, 1H), 3,78-3,73 (m, 2H), 3,53-3,50 (m, 2H), 3,15-3,07 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,48 (s, 9H). МС (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 363.

Етап 7: До розчину трет-бутил 4-(7-ацетокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (0,43 г, 1,2 ммоль) у ТГФ (15 мл) додали LiOH (3М, 6 мл). Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі. Суміш погасили 2N HCl (9 мл) і потім екстрагували ДХМ (3x100 мл). Органічну фазу висушили та концентрували. Осад піддали хроматографії на силікагелі з елююванням ДХМ/MeOH (20:1) для одержання трет-бутил 4-(7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (0,37 г, 97%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,51 (m, 1H), 5,06-5,04 (m, 1H), 3,80-3,69 (m, 4H), 3,56-3,45 (m, 4H), 3,10-3,05 (m, 1H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,51-2,44 (m, 1H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,48 (s, 9H). МС (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 321.

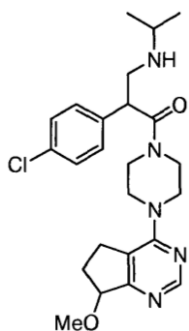
Етап 8: До розчину трет-бутил 4-(7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (0,37 г, 1,2 ммоль) у ДХМ (20 мл) додали HCl у діоксані (4М, 5 мл). Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчинник видалили для одержання 4-(піперазин-1-іл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-7-олу дигідрохлориду (0,25 г, 98%). МС (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 221.

Етап 9: До розчину 4-(піперазин-1-іл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-7-олу дигідрохлориду (40 мг, 0,14 ммоль) у ДХМ (20 мл) і TEA (2 мл) додали 3-(трет-бутоксикарбоніл(ізопропіл)амін)-2-(4-хлорфеніл)пропіонової кислоти (47 мг, 0,14 ммоль) та HBTU (52 мг, 0,14 ммоль). Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Розчинник видалили, і осад піддали хроматографії на силікагелі з елююванням етилацетатом для одержання трет-бутил 2-(4-хлорфеніл)-3-(4-(7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл) піперазин-1-іл)-3-оксопропіл(ізопропіл)карбамату (49 мг, 66%). МС (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 544.

Етап 11: До розчину трет-бутил 2-(4-хлорфеніл)-3-(4-(7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропіл(ізопропіл)карбамату (49 мг, 0,09

ммоль) у ДХМ (10 мл) додали HCl у діоксані (4М, 2 мл). Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчинник видалили для одержання 2-(4-хлорфеніл)-1-(4-(7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-ону дигідрохлориду (46 мг, 99%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,38-8,36 (m, 1H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 5,18-5,10 (m, 1H), 4,34-4,28 (m, 1H), 4,10-3,00 (m, 12H), 2,50-2,40 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,28-1,26 (m, 6H), 1,20-1,13 (m, 3H). MS (APCI+)  $[M+H]^+ 444$ .

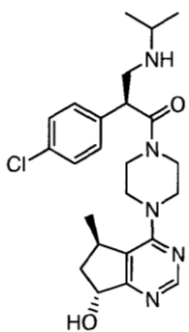
Приклад 13



2-(4-хлорфеніл)-3-(ізопропіламін)-1-(4-(7-метокси-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,39 (s, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 2H), 4,90-4,85 (m, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 4,12-4,00 (m, 1H), 3,92-3,80 (m, 2H), 3,79-3,70 (m, 1H), 3,58-3,18 (m, 7H), 3,15-2,80 (2H), 2,46-2,35 (m, 1H), 1,95-1,83 (M, 1H), 1,20-1,14 (m, 6H). MS (APCI+)  $[M+H]^+ 458$ .

Приклад 14



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

Етап 1: Етилпулегенат (130 г, 662 ммоль) в EtOAc (900 мл) охолодили до температури  $-78^\circ\text{C}$  із застосуванням ванни сухий льод-ізопропанол. Цю суміш піддали озонолізу, доки реакційна суміш не стала фіолетовою за кольором. У цей момент вироблення озону припинилось, і реакційну суміш видалили ванною із сухим льодом. Кисень барботували крізь реакційну суміш, поки реакційна суміш не стала жовтою. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і одержаний осад розчинили у крижаній (кристалічній) оцтовій кислоті (400

мл). Розчин охолодили до  $0^\circ\text{C}$ , і порціями додавали пил Zn (65 г, 993 ммоль) впродовж 30 хвилин. Потім реакційну суміш залишили збовтуватися впродовж 2 годин, і у цей момент реакційну суміш відфільтрували крізь целітну прокладку для видалення цинкового пилу. Оцтову кислоту нейтралізували до pH 7 водними NaOH та  $\text{NaHCO}_3$  та екстрагували ефіром (3X800 мл). Поєднані органічні шари висушили соляним розчином,  $\text{MgSO}_4$  та концентрували для одержання (2R)-етил 2-амін-5-оксоциклопентанкарбоксилату у вигляді коричневої рідини (107 г, 95%).

Етап 2: Амоній ацетат (240,03 г, 3113,9 ммоль) додали до розчину (R)-етил 2-метил-5-оксоциклопентанкарбоксилату (106,0 г, 622,78 ммоль) у MeOH (1,2 л). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі під азотом впродовж 20 годин, після чого вона була готова, що було встановлено TPX та BPERX. Реакційну суміш концентрували для видалення MeOH. Одержаний осад розчинили у ДХМ, двічі промили  $\text{H}_2\text{O}$ , один раз соляним розчином, висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), відфільтрували та концентрували для одержання (R)-етил 2-амін-5-метилциклопент-1-енкарбоксилату (вихід 102 г, 97%) у вигляді оранжевої олії. PX/MS (APCI+)  $m/z$  170  $[M+H]^+$ .

Етап 3: Розчин із вмістом (R)-етил 2-амін-5-метилциклопент-1-енкарбоксилату (161,61 г, 955,024 ммоль) та амоній формату (90,3298 г, 1432,54 ммоль) у формаміді (303,456 мл, 7640,19 ммоль) нагріли до внутрішньої температури  $150^\circ\text{C}$  та збовтували впродовж 17 годин. Реакційну суміш охолодили і перенесли у 2 л колбу з одним горлишком. Потім надлишок формаміду видалили дистилуванням у високому вакуумі. Після того як формамід припинив виходити назовні, решту олії у перегінному кубі розчинили у ДХМ і промили соляним розчином (3X200 мл). Поєднані водні тонкі шари екстрагували ДХМ. Поєднані органічні екстракти висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), відфільтрували та концентрували. Одержану коричневу олію розчинили у мінімальній кількості ДХМ, і цей розчин додали із застосуванням сепараторної воронки до збовтуваного розчину ефіру (приблизно 5 об'ємів ефіру на розчин ДХМ), спричиняючи утворення невеликої кількості коричневого осаду. Цей коричневий осад видалили фільтруванням крізь фриттовану середовищем воронку, який промили ефіром та скинули. Фільтрат концентрували, розтирання у порошок з ефіру повторили ще двічі і потім висушили на лінії високого вакууму для одержання (R)-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-олу (вихід 93,225 г, 65,00%) у вигляді коричнево-жовтої в'язкої твердої речовини. PX/MS (APCI-)  $m/z$  149,2.

Етап 4: Чистий  $\text{POCl}_3$  (463,9 мл, 5067 ммоль) повільно додали додавальною воронкою до  $0^\circ\text{C}$  розчину (R)-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-олу (152,2 г, 1013 ммоль) у DCE (1,2 л). Після завершення додавання реакційну суміш нагріли до кімнатної температури, потім нагріли до рефлюксу та збовтували впродовж 70 хвилин. Реакція була завершена, про що було встановлено за допомо-

гою ВЕРХ. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, і надлишок  $\text{POCl}_3$  погасили 4 порціями таким чином: реакційну суміш перенесли у сепараторну воронку і краплями ввели у мензурку з льодом та насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , охолодженим у крижаній ванні. Після завершення додавання кожної порції реакційної суміші погашену суміш збовтували впродовж 30 хвилин для забезпечення повної деструкції  $\text{POCl}_3$  перед перенесенням у сепараторну воронку. Суміш перенесли у сепараторну воронку і двічі екстрагували ДХМ. Поєднані екстракти висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), відфільтрували та концентрували. Сиру речовину очистили на силікагелі таким чином: силікагель (1 кг) гомогенізували у 9:1 гексан:етилацетат у 3 л фриттованій воронці, кварц осадили у вакуумі, покрили піском. Сиру речовину навантажили сумішшю ДХМ/гексан, і сполуку елюювали із застосуванням 1 л колб з боковим відводом у вакуумі. Спершу елюювали побічні продукти з високою радіочастотою (Rf), потім (R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин (вихід 104,4 г, 61,09%) у вигляді коричневої олії. Тріетиламін (93,0 мл, 534 ммоль) і трет-бутил піперазин-1-карбоксилат (34,8 г, 187 ммоль) додали до розчину (R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідину (30,0 г, 178 ммоль) у n-BuOH (250 мл). Реакційну суміш нагріли до рефлюксу під азотом та збовтували впродовж ночі (17 годин), після цього її концентрували у роторному випарнику. Одержану олію розчинили у ДХМ, промили  $\text{H}_2\text{O}$ , висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), відфільтрували та концентрували. Одержану коричневу олію очистили на силікагелі з елююванням спочатку 2:1 гексани:етилацетат до чистого елюювання продукту, потім з градієнтом від 1:1 до 1:5 ДХМ:етилацетат для одержання (R)-третбутил 4-(5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (вихід 42,0 г, 74,1%) у вигляді бежевого порошку. РХ/МС (APCI+) m/z 319,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 5: Твердий 77% макс. МСРВА (23,9 г, 107 ммоль) додали краплями до 0°C розчину (R)-трет-бутил 4-(5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл) піперазин-1-карбоксилату (20,0 г, 62,8 ммоль) у  $\text{CHCl}_3$  (310 мл). Реакційну суміш збовтували впродовж 5 хвилин, потім нагріли до кімнатної температури та збовтували впродовж 90 хвилин. ВЕРХ виглядала подібною через 7,5 годин. Реакційну суміш охолодили до 0°C, потім додали  $\text{NaHCO}_3$  (13,2 г, 157 ммоль) і додаткові 0,5 еквівалента m-CPBA. Реакційну суміш збовтували впродовж ночі (14 годин). Реакційну суміш охолодили до 0°C, і додали краплями розчин  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (29,8 г, 188 ммоль) у  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл) додавальною воронкою. Після цього додали розчин  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (24,6 г, 232 ммоль) у  $\text{H}_2\text{O}$  (70 мл) додавальною воронкою (суміш стала гомогенною). Реакційну суміш збовтували впродовж 30 хвилин, потім суміш екстрагували  $\text{CHCl}_3$  (3X150 мл). Поєднані екстракти висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), відфільтрували та концентрували для одержання N-оксиду. РХ/МС (APCI+) m/z 335,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 6:  $\text{As}_2\text{O}$  (77,0 мл, 816 ммоль) додали до N-оксиду (21,0 г, 62,8 ммоль) з Етапу 5. Реакційну суміш нагріли під азотом у ванні з піском з температурою 90°C та збовтували впродовж 100 хвилин. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, і надлишок оцтового ангідриду видалили роторним випарюванням. Одержану олію розчинили у ДХМ, а потім обережно вилили у крижаний насичений  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Суміш екстрагували ДХМ, і поєднані екстракти висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), відфільтрували та концентрували для одержання (5R)-трет-бутил 4-(7-ацетокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (23,6 г, 100%) у вигляді коричневої піни. РХ/МС (APCI+) m/z 377,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 7:  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (6,577 г, 156,7 ммоль) додали до 0°C розчину (5R)-трет-бутил 4-(7-ацетокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (23,6 г, 62,69 ммоль) у 2:1 ТГФ: $\text{H}_2\text{O}$  (320 мл). Реакційну суміш збовтували впродовж 10 хвилин і потім нагріли до кімнатної температури. РХ/МС виглядала такою самою через 3 години і 4,5 годин. Реакційну суміш охолодили до 0°C, і потім до суміші додали насичений  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Суміш збовтували впродовж 5 хвилин, і більшу частину ТГФ видалили роторним випарюванням. Суміш екстрагували  $\text{EtOAc}$  (3X250 мл), і поєднані екстракти висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), відфільтрували та концентрували. Сиру речовину піддали флеш-обробці на Biotage 65M: 4:1 ДХМ:етилацетат, потім з градієнтом від 1:1 до 1:4 ДХМ:етилацетат. Коли продукт елюювали, тоді етилацетат промили крізь колонку. Потім 30:1 ДХМ:MeOH елюювали решту продукту (8,83 г). Змішані фракції повторно піддали флеш-обробці за допомогою Biotage 40M із застосуванням тих самих умов для одержання ще 2,99 г, що дало поєднаний вихід (5R)-трет-бутил 4-(7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (вихід 11,82 г, 56,38%) у вигляді коричневої піни. РХ/МС (APCI+) m/z 335,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 8: Розчин ДМСО (5,45 мл, 76,8 ммоль) у ДХМ (50 мл) додали краплями додавальною воронкою до розчину оксалілхлориду з температурою -78°C (3,35 мл, 38,4 ммоль) у ДХМ (150 мл). Реакційну суміш збовтували впродовж 35 хвилин, а потім повільно додали розчин (5R)-трет-бутил 4-(7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (9,17 г, 27,4 ммоль) у ДХМ (80 мл) додавальною воронкою. Реакційну суміш збовтували ще 1 годину при температурі -78°C, після чого до суміші додали чистий тріетиламін (18,0 мл, 129 ммоль). Потім реакційну суміш залишили нагріватись до кімнатної температури, а після цього її збовтували впродовж 30 хвилин. Додали  $\text{H}_2\text{O}$ . Суміш екстрагували ДХМ (3X200 мл), і поєднані екстракти висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), відфільтрували та концентрували у вакуумі. Сиру речовину очистили на силікагелі (Biotage 65M): колонку промили приблизно 800 мл 4:1 ДХМ:EtOAc, потім з градієнтом до 1:1 ДХМ:етилацетат до елюювання продукту, потім елюювали продукт 1:4

ДХМ:EtOAc для одержання (R)-трет-бутил 4-(5-метил-7-оксо-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (вихід 7,5 г, 82,3%) у вигляді коричневої піни. Піну концентрували (3 X) з ДХМ/гексанів, що дало дуже світло-коричневу піну. ВЕРХ >95% зони. РХ/МС (APCI+) m/z 333 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 9: Тріетиламін (4,33 мл, 31,1 ммоль; дегазований азотом за 30 хвилин перед застосуванням) і мурашину кислоту (1,36 мл, 36,1 ммоль; дегазовану азотом за 30 хвилин перед застосуванням) додали до розчину (R)-трет-бутил 4-(5-метил-7-оксо-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (9,75 г, 29,3 ммоль) у ДХМ (210 мл; дегазованому азотом за 30 хвилин перед застосуванням). Суміш збовтували впродовж 5 хвилин, потім додали каталізатор Ru (0,0933 г, 0,147 ммоль). Реакційну суміш збовтували під позитивним тиском азоту впродовж ночі (18 годин). Реакційну суміш концентрували до сухості та висушили у високому вакуумі. Нечистий матеріал піддали флеш-обробці на Biotage 65M, завантаженій промитими 500 мл 1:1 ДХМ:етилацетат, потім 1:4 ДХМ:етилацетат до одержання продукту (2-га позначка), потім з градієнтом до чистого етилацетату, потім решту продукту елюювали 25:1 ДХМ:MeOH. Фракції поєднали та концентрували у роторному випарнику. Осад знову концентрували з ДХМ/гексанів для одержання суміші трет-бутил 4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (більшого) і трет-бутил 4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (меншого) (вихід 9,35 г, 95,3%) у вигляді бежевої піни. РХ/МС (APCI+) m/z 335 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) показав 88% de інтегруванням метанол метину.

Етап 10: 4-Нітробензоїл хлорид (4,27 г, 23,0 ммоль) додали до розчину з температурою 0°C трет-бутил 4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (7,0 г, 20,9 ммоль) і тріетиламіні (4,38 мл, 31,4 ммоль) у ДХМ (110 мл). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі, після чого додали насичений NaHCO<sub>3</sub>. Суміш збовтували 10 хвилин і потім екстрагували ДХМ. Поєднані екстракти висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), відфільтрували та концентрували. Сиру речовину піддали флеш-обробці на Biotage 65M (3:1 гексани:етилацетат, завантажені сирими, потім 2:1 гексани:етилацетат, елююваний трет-бутил 4-((5R,7R)-5-метил-7-(4-нітробензоїлокси)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилатом, і декілька змішаних фракцій). Потім трет-бутил 4-((5R,7S)-5-метил-7-(4-нітробензоїлокси)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилат елюювали із застосуванням 1:2 гексани:етилацетат. Фракції з продуктом концентрували роторним випарюванням для одержання трет-бутил 4-((5R,7R)-5-метил-7-(4-

нітробензоїлокси)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл) піперазин-1-карбоксилату (вихід 8,55 г, 84,5%) у вигляді жовтої піни. РХ/МС (APCI+) m/z 484 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) показав єдиний діастереомер. Фракції з іншим діастереомером концентрували роторним випарюванням для одержання трет-бутил 4-((5R,7S)-5-метил-7-(4-нітробензоїлокси)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (вихід 0,356 г, 3,52%) у вигляді коричневої піни. РХ/МС (APCI+) m/z 484 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 11: LiOH·H<sub>2</sub>O (0,499 г, 11,9 ммоль) додали до розчину з температурою 0°C трет-бутил 4-((5R,7R)-5-метил-7-(4-нітробензоїлокси)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (2,30 г, 4,76 ммоль) у 2:1 ТГФ:H<sub>2</sub>O (40 мл). Реакційну суміш нагріли до кімнатної температури і збовтували впродовж 1 години. ТГФ видалили роторним випарюванням, додали насичений NaHCO<sub>3</sub>, і суміш екстрагували етилацетатом. Поєднані екстракти промили (1 X) насиченим NaHCO<sub>3</sub>, висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), відфільтрували та концентрували для одержання трет-бутил 4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (вихід 1,59 г, 100,0%) у вигляді жовтої піни. ВЕРХ після обробки показала продукт з чистотою >98%. РХ/МС (APCI+) m/z 335 [M+H]<sup>+</sup>. Трет-бутил 4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилат готували із застосуванням аналогічного способу.

Етап 12: 4M HCl/діоксан (11,2 мл, 44,9 ммоль) додали до розчину трет-бутил 4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл) піперазин-1-карбоксилату (0,600 г, 1,79 ммоль) у діоксані (15 мл). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі під азотом впродовж ночі (20 годин). Суміш концентрували до сухості та висушили на лінії високого вакууму. Сиру речовину суспендували в ефірі, диспергували за допомогою ультразвука та збовтували впродовж 5 хвилин. Тверді речовини ізолювали фільтруванням крізь фриттовану середовищем воронку під тиском азоту, промили ефіром, висушили під тиском азоту і додатково висушили на лінії високого вакууму для одержання (5R,7R)-5-метил-4-(піперазин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-7-олу дигідро-хлориду (вихід 0,440 г, 79,8%) у вигляді жовтого порошку. РХ/МС (APCI+) m/z 235. (5R,7S)-5-метил-4-(піперазин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-7-олу дигідрохлорид готували із застосуванням аналогічного способу.

Етап 13: Метил 2-(4-хлорфеніл)ацетат (36,7 г, 199 ммоль) та параформальдегід (6,27 г, 209 ммоль) розчинили/суспендували у ДМСО (400 мл) та обробили NaOMe (537 мг, 9,94 ммоль). Суміш залишили збовтуватись при кімнатній температурі впродовж 2 годин до завершення за допомогою аналізу ТРХ сирової речовини. Реакційну суміш вилили у крижану воду (700 мл; біла емульсія) та нейтралізували із додаванням розчину 1M HCl. Водний шар екстрагували етилаце-

татом (3 X), і органічні шари поєднали. Органічний шар промили водою (2 X), соляним розчином (1 X), відокремили, висушили над  $MgSO_4$ , відфільтрували та концентрували у вакуумі для одержання сирого продукту у вигляді жовтої олії. Осад завантажили на великий фриттований фільтр, відфільтрували силікагелем та елюювали 9:1 гексанами:етилацетатом до збирання вихідного матеріалу/олефіну. Потім пробку елюювали 1:1 гексани:етилацетатом до повного елюювання чистого бажаного продукту. З концентрованих чистих фракцій одержали метил 2-(4-хлорфеніл)-3-гідроксипропаноат у вигляді безбарвної олії (39,4 г, 92%).

Етап 14: Метил 2-(4-хлорфеніл)-3-гідроксипропаноат (39,4 г, 184 ммоль) розчинили у ДХМ (500 мл) та обробили TEA (64,0 мл, 459 ммоль). Розчин охолодили до  $0^{\circ}C$  і повільно обробили  $MsCl$  (15,6 мл, 202 ммоль), потім залишили збівуватись впродовж 30 хвилин до завершення за допомогою аналізу ТШХ. Розчин розділили з 1N розчину  $HCl$ , і водний шар один раз екстрагували ДХМ. Поєднаний органічний шар ще раз промили 1N розчину  $HCl$ , відокремили, промили розбавленим розчином  $NaHCO_3$  та відокремили. Органічний шар висушили над  $MgSO_4$ , відфільтрували та концентрували у вакуумі для одержання оранжевої олії. Осад завантажили на великий фриттований фільтр із силікагелевою пробкою та елюювали 9:1 гексанами:етилацетатом з одержанням чистого бажаного продукту за допомогою аналізу ТШХ. З концентрованих чистих фракцій одержали метил 2-(4-хлорфеніл)акрилат у вигляді безбарвної олії (30,8 г, 85%). Цей метил 2-(4-хлорфеніл)акрилат (500 мг, 2,54 ммоль) додали у вигляді розчину у ТГФ (1,35 мл) до збівтуваного розчину  $i-PrNH_2$  (217 мкл, 2,54 ммоль) у ТГФ (5,0 мл) при температурі  $0^{\circ}C$ . Реакційну суміш залишили збівуватись при кімнатній температурі впродовж ночі до завершення за допомогою аналізу МСРХ. Додали  $Boc_2O$  (584 мкл, 2,54 ммоль) до збівтуваного аміну піпеткою. Реакційну суміш залишили збівтуватись впродовж ночі до завершення за допомогою аналізу МСРХ і ТШХ суміші. Розчин концентрували у вакуумі для одержання метил 3-(трет-бутоксикарбоніл(ізопропіл)амін)-2-(4-хлорфеніл)пропаноату у вигляді безбарвної олії (854 мг, 94%).  $PX/MS$  ( $APCI^+$ )  $m/z$  256,1  $[M-Boc]^+$ .

Етап 15: Метил 3-(трет-бутоксикарбоніл(ізопропіл)амін)-2-(4-хлорфеніл)пропаноат (133 г, 374 ммоль) розчинили у ТГФ (1,0 л) та обробили KOTMS (56,0 г, 392 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш залишили збівтуватись впродовж ночі до завершення за допомогою аналізу  $PX/MS$  сирої речовини. Суміш концентрували у вакуумі для одержання вологої піни, яку залишили висихати у вакуумі впродовж ночі для одержання 3-(трет-бутоксикарбоніл(ізопропіл)амін)-2-(4-хлорфеніл)пропаноату калію у вигляді білої твердої речовини (148,7 г, 105%).  $PX/MS$  ( $APCI^+$ )  $m/z$  242,1  $[M-Boc-K]^+$ .

Етап 16: 3-(Трет-бутоксикарбоніл(ізопропіл)амін)-2-(4-хлорфеніл)пропаноат калію (77,2 г, 203 ммоль) розчинили у

ТГФ (515 мл) та обробили півалоїл хлоридом (26,3 мл, 213 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш залишили збівтуватись впродовж 3 годин для утворення змішаного ангідриду. (S)-4-бензилоксазолідин-2-он (46,1 г, 260 ммоль) розчинили у ТГФ (600 мл) та охолодили до температури  $-78^{\circ}C$  в окремій колбі. Розчин обробили  $n-BuLi$  (102 мл 2,50M розчину у гексанах, 254 ммоль) і залишили збівтуватись впродовж однієї години. Приготований розчин ангідриду додали до збівтуваного Li-оксазолідинону крізь катетер, і суміш залишили нагріватись до кімнатної температури впродовж ночі. Суміш погасили додаванням насиченого розчину амоній хлориду, потім розподілили між додатковою водою та етилацетатом. Водний шар екстрагували декілька разів, і органічні шари поєднали. Органічний шар промили водою, потім соляним розчином, відокремили, висушили над  $MgSO_4$ , відфільтрували та концентрували у вакуумі. Осад очистили/відокремили (діастереомери) за допомогою хроматографії (силікагель, елююваний 4:1 гексанами:етилацетатом) для одержання повністю відокремлених діастереомерів у вигляді в'язких олій: трет-бутил (R)-3-((S)-4-бензил-2-оксооксазолідин-3-іл)-2-(4-хлорфеніл)-3-оксопропіл (ізопропіл)карбамату (12,16 г, 24% на основі 1/2 кислотного рацемату) і трет-бутил (S)-3-((S)-4-бензил-2-оксооксазолідин-3-іл)-2-(4-хлорфеніл)-3-оксопропіл (ізопропіл)карбамат (39,14 г, 77% на основі 1/2 кислотного рацемату).  $PX/MS$  ( $APCI^+$ )  $m/z$  401,2  $[M-Boc]^+$ .

Етап 17:  $LiOH \cdot H_2O$  (168 мг, 4,00 ммоль) додавали до збівтуваного розчину ТГФ (30 мл) та води (15 мл) при кімнатній температурі, поки він не розчинився. Суміш обробили пероксидом водню (658 мкл 35% ваг. розчину у воді, 8,00 ммоль) і залишили збівтуватись при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин. Реакційну суміш охолодили до  $0^{\circ}C$  у крижаній ванні та додавали краплями трет-бутил (S)-3-((S)-4-бензил-2-оксооксазолідин-3-іл)-2-(4-хлорфеніл)-3-оксопропіл (ізопропіл)карбамат (1,00 г, 2,00 ммоль) крізь додавальну воронку у вигляді розчину у ТГФ (15 мл) впродовж 10 хвилин. Суміш залишили збівтуватись впродовж ночі при кімнатній температурі до завершення за допомогою аналізу МСРХ сирої речовини. Реакційну суміш охолодили до  $0^{\circ}C$  і потім обробили 1M розчину  $Na_2SO_3$  (9,00 мл) крізь додавальну воронку впродовж 10-хвилинного періоду. Після завершення додавання суміш залишили нагріватись до кімнатної температури впродовж 10 хвилин. Суміш концентрували для видалення ТГФ і потім розбавили водою. Водний шар двічі промили етилацетатом (відкинутим). Водний шар розподілили з етилацетатом, потім обробили краплями, при збівтуванні, 1M  $HCl$  до досягнення pH 2-3. Водний шар двічі екстрагували етилацетатом, і органічні шари поєднали. Органічний шар промили соляним розчином, відокремили, висушили над  $MgSO_4$ , відфільтрували та концентрували у вакуумі. Безбарвний олійний продукт висушували у високому вакуумі впродовж однієї години для одержання (S)-3-(трет-

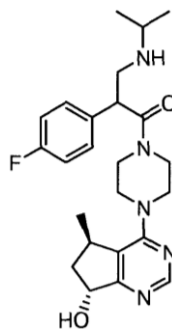
бутоксикарбоніл(ізопропіл)амін)-2-(4-хлорфеніл)пропіонової кислоти у вигляді в'язкої олії/піни (685 мг, 100%).  $PX/MS$  (APCI+)  $m/z$  242,1 [M-Boc]<sup>+</sup>.

Етап 18: Розчин (5R,7R)-5-метил-4-(піперазин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-7-олу дигідрохлориду (2,92 г, 9,51 ммоль) та (S)-3-(трет-бутоксикарбоніл(ізопропіл)амін)-2-(4-хлорфеніл)пропіонової кислоти (3,25 г, 9,51 ммоль) у ДХМ (40 мл) і DIEA (5,0 мл, 28,7 ммоль) збовтували при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин. Додали HBTU (3,61 г, 9,51 ммоль) до суміші. Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Розчинник видалили, і осад розчинили в етилацетаті (500 мл) та промили водою (6X100 мл). Органічну фазу висушили та концентрували. Осад піддали колонковій хроматографії, елюювані EtOAc-ДХМ/MeOH (20:1), для одержання трет-бутил (S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропіл(ізопропіл)карбамату (3,68 г, 69%).  $PX/MS$  (APCI+)  $m/z$  558,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 19: Трет-бутил (S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропіл(ізопропіл)карбамат (2,50 г, 4,48 ммоль) розчинили у діоксані (22,4 мл) та обробили 4M HCl у діоксані (22,4 мл, 89,6 ммоль) при кімнатній температурі. Одержаний розчин залишили збовтуватись впродовж ночі до завершення за допомогою аналізу MCPX сирової речовини. Розчин концентрували у вакуумі для одержання гелю, який розчинили у мінімальній кількості метанолу (10 мл). Розчин перенесли піпеткою до збовтуваного ефіру (300 мл) для одержання білого осаду бажаного продукту. Додавання становило близько половини, коли білий осад розтанув у жовтий гель. Матеріал концентрували у вакуумі для одержання жовтого гелю, який залишили стояти при зниженому тиску впродовж ночі для одержання (S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-ону дигідрохлориду у вигляді світло-жовтого порошку (2,14 г, 90%).

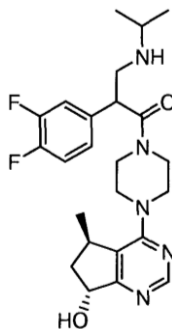
<sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O, 400 МГц)  $\delta$  8,39 (s, 1H), 7,37-7,35 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,23-7,20 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,29-5,25 (m, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,89-3,19 (m, 11H), 2,23-2,17 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,20-1,18 (m, 6H), 0,98-0,96 (d, J=6,8 Гц, 3H).  $MS$  (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 458.

Приклад 15



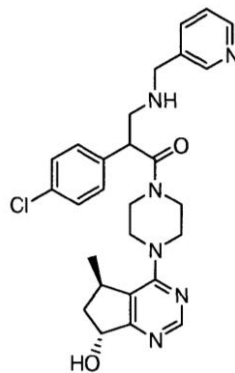
2-(4-Фторфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он  
<sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O, 400 МГц)  $\delta$  8,39 (m, 1H), 7,27-7,25 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 2H), 5,29-5,25 (m, 1H), 4,33-4,30 (m, 1H), 4,20-3,00 (m, 12H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,20-1,10 (m, 6H), 1,08-0,96 (m, 3H).  $MS$  (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 442.

Приклад 16



2-(3,4-дифторфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он  
<sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O, 400 МГц)  $\delta$  8,37-8,25 (m, 1H), 7,36-7,16 (m, 9H), 5,37-5,22 (m, 1H), 4,33-4,30 (m, 1H), 4,25-3,00 (m, 13H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,29-1,22 (m, 3H), 1,20-0,96 (m, 3H).  $MS$  (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 550.

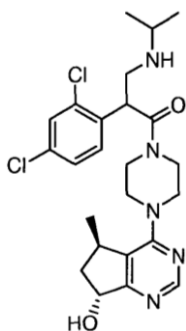
Приклад 17



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

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,84 (m, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,68-8,54 (m, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,03-8,01 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 5,28-5,22 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,20-3,05 (m, 12H), 2,21-2,15 (m, 1H), 1,20-1,10 (m, 2H), 1,08-0,95 (m, 3H). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ 507$ .

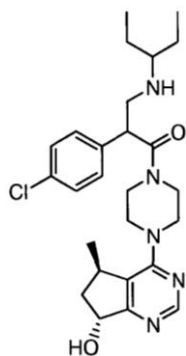
Приклад 18



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

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,41-8,38 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,40-7,26 (m, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 5,36-5,27 (m, 1H), 4,18-3,10 (m, 13H), 2,23-2,18 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 6H), 1,08-0,98 (m, 3H). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ 492$ .

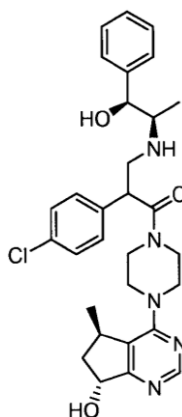
Приклад 19



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

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,39-8,37 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,22-7,20 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 5,30-5,25 (m, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,18-3,00 (m, 12H), 2,24-2,15 (m, 4H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 4H), 1,12-0,95 (m, 3H), 0,90-0,86 (m, 6H). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ 486$ .

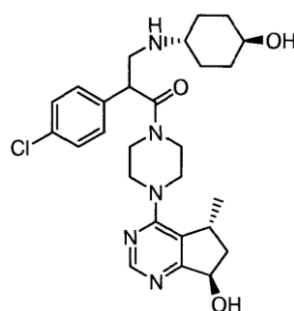
Приклад 20



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

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,39 (m, 1H), 7,27-7,16 (m, 2H), 7,06-7,04 (m, 1H), 5,25-5,22 (m, 1H), 4,33-4,30 (m, 1H), 4,25-3,00 (m, 14H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,20-1,10 (m, 6H), 1,08-0,96 (m, 3H). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ 460$ .

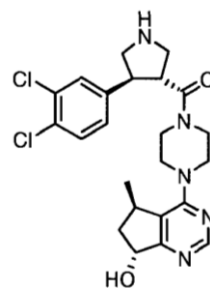
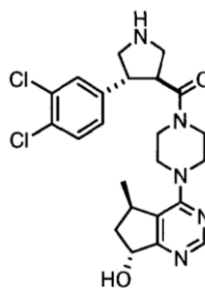
Приклад 21



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

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,30 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 5,30-5,20 (m, 1H), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,20-3,05 (m, 12H), 2,21-2,15 (m, 1H), 1,80-1,10 (m, 9H), 1,08-0,95 (m, 3H). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ 514$ .

Приклад 22



((3S,4R)-4-(3,4-дихлорфеніл)піролідин-3-іл)-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)метанол та ((3R,4S)-4-(3,4-

дихлорфеніл)піролідін-3-іл)(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)метанон

Етап 1: TFA (0,2 мл, 2,63 ммоль) додали до розчину (Е)-метил 3-(3,4-дихлорфеніл)акрилату (2,6 г, 11,7 ммоль) у ДХМ (40 мл). Суміш охолодили до 0°C. Потім краплями додали бензилметокситриметилсиланіл метиламін (6,0 мл, 23,5 ммоль) при підтриманні температури між -5°C та +5°C. Після завершення додавання суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчинник видалили, і осад розчинили в ефірі та обробили 1N HCl. Суміш струсили для збовтування, і утворився тришаровий розчин. Два нижні шари зібрали та базифікували 2N NaOH до pH 14, екстрагували  $\text{CHCl}_3$  (3X100 мл). Органічну фазу висушили, відфільтрували та концентрували. Осад піддали колонковій хроматографії, елюювали гексаном/етилацетатом (4:1) для одержання (3S,4R)-метил 1-бензил-4-(3,4-дихлорфеніл)піролідін-3-карбоксилату (4,2 г, 99%). (MCPX (APCI+)  $[M+H]^+$  364,2; Rt: 2,63 хв.)

Етап 2: 1-Хлоретил хлорформат (1,5 мл, 13,9 ммоль) додали до розчину (3S,4R)-метил 1-бензил-4-(3,4-дихлорфеніл)піролідін-3-карбоксилату (4,20 г, 11,5 ммоль) у DCE (50 мл) при 0°C. Суміш рефлюксували впродовж 1 години. Після охолодження розчинник видаляли у вакуумі при 65°C впродовж 1 години. До осаду додали MeOH (50 мл) та рефлюксували впродовж 1 години. MeOH видалили. Тверду речовину повторно розчинили у  $\text{CHCl}_3$  та обробили насиченим  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Водний шар відокремили та екстрагували  $\text{CHCl}_3$  (2X30 мл). Органічні фази поєднали та висушили. Розчинник видалили для одержання (3S,4R)-метил 4-(3,4-дихлорфеніл)піролідін-3-карбоксилату (3,1 г, 98%). (MCPX (APCI+)  $[M+H]^+$  274,1; Rt: 2,25 хв.)

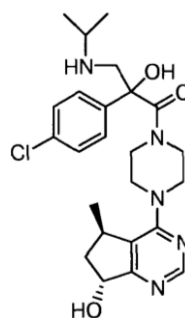
Етап 3: Вос ангідрид (3,0 г, 13,7 ммоль) додали до розчину (3S,4R)-метил 4-(3,4-дихлорфеніл)піролідін-3-карбоксилату (3,10 г, 11,3 ммоль) у ТГФ (100 мл) і TEA (4 мл). Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчинник видалили, і осад піддали колонковій хроматографії, елюювали гексаном/етилацетатом (8:1) для одержання (3S,4R)-1-трет-бутил 3-метил 4-(3,4-дихлорфеніл)піролідін-1,3-дикарбоксилату (MCPX (APCI+)  $[M-\text{Вос}+H]^+$  274,1; Rt: 4,17 хв.). (3S,4R)-1-трет-бутил 3-метил 4-(3,4-дихлорфеніл)піролідін-1,3-дикарбоксилат повторно розчинили у MeOH (50 мл), і додали LiOH (3M, 10 мл). Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 6 годин. 2N HCl (15 мл) додали до суміші. Розчинник видалили, і осад піддали колонковій хроматографії, елюювали ДХМ/MeOH (40:1-10:1) для одержання (3S,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(3,4-дихлорфеніл)піролідін-3-карбонової кислоти (1,95 г). (MCPX (APCI+)  $[M-\text{Вос}+H]^+$  260,1; Rt: 3,67 хв.)

Етап 4: HBTU (37 мг, 0,098 ммоль) додали до розчину (5R,7R)-5-метил-4-(піперазин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-7-олу дигідрохлориду (30 мг, 0,098 ммоль) та 1-(трет-

бутоксикарбоніл)-4-(3,4-дихлорфеніл)піролідін-3-карбонової кислоти (35 мг, 0,098 ммоль) у ДХМ (5 мл) і TEA (1 мл). Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Розчинник видалили, і осад розчинили в етилацетаті (50 мл) та промили соляним розчином (5X50 мл). Органічну фазу висушили та концентрували для одержання трет-бутил 3-(3,4-дихлорфеніл)-4-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоніл)піролідін-1-карбоксилату (MCPX (APCI+)  $[M+H]^+$  +576,1; Rt: 2,90 хв.). Продукт обробили 4N HCl у діоксані для одержання 4-(3,4-дихлорфеніл)піролідін-3-іл)(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)метанону у вигляді солі HCl (30 мг, 64%).

Одержали суміш 1:1 діастереомерів.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,44-8,10 (m, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,24-7,12 (m, 1H), 5,33-5,28 (m, 1H), 4,00-3,85 (m, 1H), 3,80-3,00 (m, 11H), 2,26-2,20 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,08-1,00 (m, 3H). MS (APCI+)  $[M+H]^+$  476.

#### Приклад 23



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

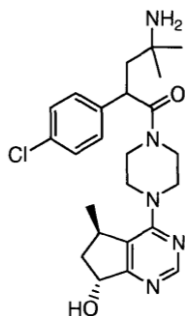
Етап 1: MCPBA (35 г, 77%, 156 ммоль) додали до розчину метил 2-(4-хлорфеніл)-акрилату (20 г, 102 ммоль) у  $\text{CHCl}_3$  (200 мл). Суміш рефлюксували впродовж 24 годин. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, розбавили хлороформом (200 мл) та промили 10%-ним  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , 10%-ним  $\text{NaHCO}_3$  та водою. Органічну фазу висушили та концентрували. Осад піддали колонковій хроматографії, елюювали гексаном/етилацетатом (9:1) для одержання метил 2-(4-хлорфеніл)оксиран-2-карбоксилату. Метил 2-(4-хлорфеніл)оксиран-2-карбоксилат (2 г, 9,4 ммоль) й етанол (10 мл) та ізопропіламін (1 мл, 11,7 ммоль) додали у 50 мл посудину високого тиску (автоклав). Суміш нагрівали до 90°C впродовж 12 годин в автоклаві. Після охолодження розчинник видалили, і осад розчинили у ДХМ (20 мл) і TEA (2 мл). До нього додали (Вос)2O (4 г, 23,0 ммоль). Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 48 годин. Розчинник видалили, і осад розчинили у ТГФ (20 мл). Додали LiOH (3M, 14 мл) до суміші. Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 16 годин та рефлюксували впродовж 2 годин. Після охоло-

дження суміш погасили 2N HCl (21 мл). Розчинник видалили, і осад піддали колонковій хроматографії, елюювали гексаном/етилацетатом (1:1) для одержання 3-(трет-бутоксикарбоніл(ізопропіл)амін)-2-(4-хлорфеніл)-2-гідроксипропіонової кислоти. MCPX (APCI+) [M-Voc+H]<sup>+</sup> 258,1; Rf: 3,66 хв.

Етап 2: HBTU (37 мг, 0,098 ммоль) додали до розчину (5R,7R)-5-метил-4-(піперазин-1-іл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[д]піримідин-7-олу дигідрохлориду (30 мг, 0,098 ммоль) та 3-(трет-бутоксикарбоніл(ізопропіл)амін)-2-(4-хлорфеніл)-2-гідроксипропіонової кислоти (35 мг, 0,098 ммоль) у ДХМ (5 мл) і TEA (1 мл). Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Розчинник видалили, і осад піддали колонковій хроматографії, елююваній ДХМ/MeOH (40:1). Одержаний продукт обробили HCl (4M, 2 мл) для одержання 2-(4-хлорфеніл)-2-гідрокси-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[д]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-ону у вигляді солі HCl (22 мг, 48%).

<sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O, 400 МГц) δ 8,35-8,34 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 4H), 5,26-5,18 (m, 1H), 4,18-3,00 (m, 12H), 2,20-2,14 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,20-1,10 (m, 6H), 1,08-0,98 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 474.

#### Приклад 24



4-амін-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[д]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-4-метилпентан-1-он

Етап 1: 1,8-Дізабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (33,68 мл, 225,2 ммоль) додали до розчину метил 2-(4-хлорфеніл)акрилату (36,9 г, 187,7 ммоль) та 2-нітропропану (20,23 мл, 225,2 ммоль) у CH<sub>3</sub>CN (500 мл) при 0°C під азотом. Суміш нагріли до кімнатної температури та збовтували впродовж ночі. Розчин концентрували у вакуумі та піддали колонковій хроматографії (20% EtOAc/гексани) для одержання метил 2-(4-хлорфеніл)-4-метил-4-нітропентаноату (вихід 52,9 г, 98,66%) у вигляді безбарвної олії. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,31-7,29 (m, 2H), 7,21-7,19 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,60-3,57 (m, 1H), 2,87-2,81 (dd, 1H), 2,39-2,34 (dd, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,55 (s, 3H).

Етап 2: Пил Zn (128 г, 1,960 моль) обробили розчином метил 2-(4-хлорфеніл)-4-метил-4-нітропентаноату (28 г, 98,0 ммоль), розчиненого в етанолі (490 мл). Повільно додали концентрований HCl (26,9 мл, 323 ммоль), і потім реакційну

суміш нагрівали до температури 70°C впродовж 2 годин. Реакційну суміш відфільтрували крізь пробку SiO<sub>2</sub> і целіту. Фільтрувальну прокладку промили етилацетатом, і фільтрат концентрували у вакуумі. Осад розчинили у мінімальній кількості етанолу і потім обробили водою. 3-(4-Хлорфеніл)-5,5-диметилпіролідін-2-он осадили з розчину та зібрали фільтруванням. Тверду речовину промили водою та висушили повітрям (вихід 11,2 г, 51%). <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ 7,35-7,32 (m, 2H), 7,26-7,24 (m, 2H), 3,94-3,90 (m, 1H), 2,50-2,44 (m, 1H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

Етап 3: Біс(триметилсиліл)амід літію (36 мл, 36 ммоль) додали до збовтуваного розчину 3-(4-хлорфеніл)-5,5-диметилпіролідін-2-ону (6,7 г, 30 ммоль) у ТГФ (200 мл) при температурі -78°C під азотом. Розчин збовтували при температурі -78°C впродовж 30 хвилин. Потім однією порцією додали розчин ди-трет-бутил дикарбонату (7,6 мл, 33 ммоль) у ТГФ (30 мл). Розчин нагріли до кімнатної температури та залишили збовтуватись при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш вилили у 0,5M розчину HCl і двічі екстрагували етилацетатом. Поєднані органічні шари промили водою, відокремили, висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували та концентрували у вакуумі для одержання майже чистого продукту (надлишок Voc<sub>2</sub>O) у вигляді безбарвної олії. Колонкова хроматографія (20% EtOAc/гексани) для одержання чистого трет-бутил 4-(4-хлорфеніл)-2,2-диметил-5-оксопіролідін-1-карбоксилату. MCPX (APCI+) [M-Voc+H]<sup>+</sup> 224,1; Rt: 3,68 хв. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,32-7,30 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 2H), 3,80-3,74 (m, 1H), 2,33-2,28 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,55 (s, 9H), 1,53 (s, 3H).

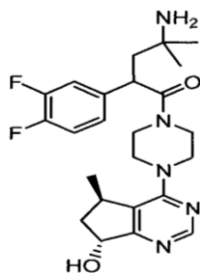
Етап 4: Гідроксидгідрат літію (6,44 мл, 232 ммоль) додали до збовтуваного розчину трет-бутил 4-(4-хлорфеніл)-2,2-диметил-5-оксопіролідін-1-карбоксилату (7,5 г, 23,2 ммоль) у ТГФ/MeOH/H<sub>2</sub>O (30 мл/30 мл/30 мл) при кімнатній температурі. Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі та концентрували у вакуумі. Суміш помістили у воду (200 мл), промили EtOAc (100 мл), окислили концентрованим HCl та екстрагували у EtOAc (2X200 мл). Суміш висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували у вакуумі. Залишковий HCl видалили випарюванням з толуолу для одержання 4-(трет-бутоксикарбоніламін)-2-(4-хлорфеніл)-4-метилпентанової кислоти (вихід 5,0 г, 63,2%) у вигляді білої твердої речовини. MCPX (APCI+) [M-Voc+H]<sup>+</sup> 242,0; Rt: 2,8 хв.

Етап 5: HBTU (37 мг, 0,098 ммоль) додали до розчину (5R,7R)-5-метил-4-(піперазин-1-іл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[д]піримідин-7-олу дигідрохлориду (30 мг, 0,098 ммоль) та 4-(трет-бутоксикарбоніламін)-2-(4-хлорфеніл)-4-метилпента-нової кислоти (33 мг, 0,098 ммоль) у ДХМ (5 мл) і TEA (1 мл). Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Розчинник видалили, і осад розчинили в етилацетаті (50 мл) та промили соляним розчином (5X50 мл). Органічну фазу висушили та концентрували для

одержання продукту. Продукт обробили HCl для одержання 4-амін-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-4-метилпентан-1-ону у вигляді солі HCl (22 мг, 49%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,40-8,37 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 2H), 5,29-5,25 (m, 1H), 4,12-4,09 (m, 1H), 4,06-3,18 (m, 9H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,24-1,98 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,26-1,09 (m, 6H), 1,08-0,98 (m, 3H). MS (APCI+)  $[M+H]^+ 458$ .

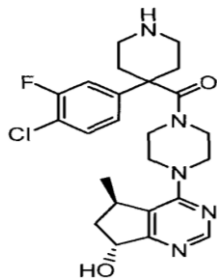
Приклад 25



4-амін-2-(3,4-дифторфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-4-метилпентан-1-он

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,40 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,06-7,00 (m, 1H), 5,29-5,25 (m, 1H), 4,19-3,22 (m, 10H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,24-1,98 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,26-1,09 (m, 6H), 1,08-0,98 (m, 3H). MS (APCI+)  $[M+H]^+ 460$ .

Приклад 26



(4-(4-хлор-3-фторфеніл)піперидин-4-іл)(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)метанон

Етап 1: KCN (1,25 г, 19,2 ммоль) додали до розчину 4-(бромметил)-1-хлор-2-фторбензолу (3,90 г, 17,5 ммоль) у ДМСО (60 мл). Додали декілька мілілітрів  $\text{H}_2\text{O}$  для сприяння розчиненню KCN. Через 1 годину реакційну суміш розбавили  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагували EtOAc. Екстракти висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), відфільтрували та концентрували. Сирій продукт піддали флеш-аналізу на кварці (Biotage 40 M, 9:1-4:1 гекс.:EtOAc) для одержання 2-(4-хлор-3-фторфеніл)ацетонітрилу (вихід 1,81 г, 61,2%) у вигляді жовтої кристалічної твердої речовини.

Етап 2: 60%-ний NaH (1,07 г, 26,7 ммоль) додали двома порціями до розчину з температурою

$0^\circ\text{C}$  2-(4-хлор-3-фторфеніл)ацетонітрилу (1,81 г, 10,7 ммоль) та 15-краун-5 (0,235 г, 1,07 ммоль) у ДМФ (45 мл). Реакційну суміш нагріли до кімнатної температури та збовтували впродовж 35 хвилин. Потім реакційну суміш охолодили до  $0^\circ\text{C}$ . Додали NaI (1,60 г, 10,7 ммоль), а потім шприцом додали розчин щойно приготованого трет-бутил біс(2-хлоретил)карбамату (2,58 г, 10,7 ммоль) у ДМФ (10 мл). Реакційну суміш нагріли до кімнатної температури та збовтували впродовж ночі (19 годин). Реакційну суміш вилили у насичений льодом  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , і суміш екстрагували EtOAc. Поєднані екстракти висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), відфільтрували та концентрували. Сирю речовину піддали флеш-обробці на кварці (Biotage 40 л, 9:1 гекс.:EtOAc до елюювання продукту, потім 6:1 гекс.:EtOAc до елюювання продукту) для одержання трет-бутил 4-(4-хлор-3-фторфеніл)-4-ціанопіперидин-1-карбоксилату (вихід 1,96 г, 54,2%) у вигляді жовтої олії. PX/MS (APCI+)  $m/z$  239  $[M-\text{Boc}+H]^+$ .

Етап 3: Трет-бутил 4-(4-хлор-3-фторфеніл)-4-ціанопіперидин-1-карбоксилат (1,96 г, 5,785 ммоль) розчинили у концентрованому HCl (48,21 мл, 578,5 ммоль), нагріли до рефлюксу і потім збовтували впродовж вихідних днів (приблизно 60 годин). Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, перенесли у сепараторну воронку і промили ефіром. Водний шар концентрували у роторному випарнику та висушили на лінії високого вакууму. Одержані тверді речовини розчинили у 10%-ному NaOH (9,255 г, 23,14 ммоль), додали діоксан (40 мл), а потім домішку Boc $2\text{O}$  (1,326 г, 6,074 ммоль). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі (16 годин). Потім реакційну суміш розбавили  $\text{H}_2\text{O}$  та промили ефіром. Водний шар окислили твердим  $\text{KHSO}_4$  і потім екстрагували ДХМ. Поєднані екстракти висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), відфільтрували, концентрували та висушили на лінії високого вакууму для одержання 1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(4-хлор-3-фторфеніл)піперидин-4-карбонової кислоти (вихід 0,910 г, 43,96%) у вигляді піни. PX/MS (APCI-)  $m/z$  713  $[2M-H]^-$ .

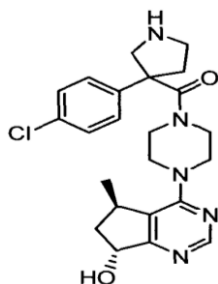
Етап 4: (5R,7R)-5-метил-4-(піперазин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-7-олу дигідрохлорид (35,0 мг, 0,114 ммоль) і 1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(4-хлор-3-фторфеніл)піперидин-4-карбонову кислоту (40,8 мг, 0,114 ммоль) розчинили у ДХМ (1,1 мл) та обробили DIEA (0,0595 мл, 0,342 ммоль) при температурі навколишнього середовища. Суміш залишили гомогенізуватись перед додаванням HBTU (47,5 мг, 0,125 ммоль) однією порцією. Реакцію залишили збовтуватись впродовж чотирьох годин до завершення за допомогою аналізу MCPX сирової речовини. Реакційну суміш розбавили ДХМ, промили розбавленим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , промили водою, промили соляним розчином та відокремили. Органічний шар висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували та концентрували у вакуумі. Осад очистили хроматографією (сілікагель, елююваний 5%-ним метанолом в етилацетаті) для одержання чистого трет-бутил 4-(4-хлор-3-фторфеніл)-4-(1-(5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-

іл)піперазин-4-карбоніл)піперидин-1-карбоксилату (вихід 15,0 мг, 22,9%) у вигляді білдо-жовтої олії. МС (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 574; Rf: 2,92.

Етап 5: Трет-бутил 4-(4-хлор-3-фторфеніл)-4-(1-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-4-карбоніл)піперидин-1-карбоксилат (15,0 мг, 0,0261 ммоль) розчинили у діоксані (131 мкл) та обробили 4M HCl (0,131 мл, 0,523 ммоль) у діоксані. Суміш залишили збівтуватись впродовж ночі для одержання чистого продукту у вигляді гелевого осаду. Розчинник видалили при зниженому тиску, і піну розтерли у порошок ефіром (диспергованим за допомогою ультразвуку) для одержання білої суспензії. Ефір видалили при зниженому тиску для одержання чистого 4-(4-хлор-3-фторфеніл)піперидин-4-іл)(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)метанону дигідрохлориду (вихід 12,0 мг, 84,0%) у вигляді білого порошку. Rf: 1,96.

<sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O, 400 МГц) δ 8,36 (m, 1H), 7,25-7,00 (m, 3H), 5,28-5,20 (m, 1H), 4,00-3,00 (m, 14H), 2,50-2,38 (m, 2H), 2,26-2,00 (m, 2H), 1,04-1,00 (m, 3H). МС (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 474.

Приклад 27



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

Етап 1: TFA (0,34 мл, 4,41 ммоль) додали до розчину N-(метоксиметил) (феніл)-N-((триметилсиліл)метил)метанаміну (3,9 г, 19,8 ммоль) у ДХМ (40 мл). Суміш охолодили до температури 0°C. Бензилметокситриметилсиланіл метиламін (10,5 мл, 41 ммоль) додали краплями при температурі 0°C. Суміш збівтували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Розчинник видалили, і осад розчинили в ефірі та обробили 1N HCl. Суміш струсили, і водний шар відокремили та базифікували 2N NaOH до pH 14. Водний шар екстрагували CHCl<sub>3</sub> (3X100 мл). Органічну фазу висушили та концентрували. Осад піддали колонковій хроматографії, елюювали гексаном/етилацетатом (10:1) для одержання метил 1-бензил-3-(4-хлорфеніл)піролідин-3-карбоксилату (MCPX (APCI+) [M-Вос+H]<sup>+</sup> 330,2; Rf: 2,46 хв.).

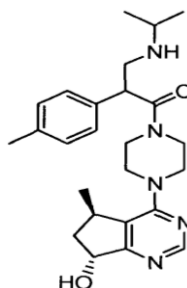
Етап 2: 1-Хлоретилформат (1,0 мл, 9,27 ммоль) додали до розчину метил 1-бензил-3-(4-хлорфеніл)піролідин-3-карбоксилату (3,05 г, 9,25 ммоль) у толуолі (40 мл) при температурі 0°C. Суміш рефлюксували впродовж 10 годин. Після охолодження розчинник видалили у вакуумі.

Осад обробили MeOH (20 мл) та рефлюксували впродовж 1 години. Розчинник видалили, і осад розчинили в етилацетаті (200 мл). Осад промили 1N NaOH (50 мл), а потім промили водою. Органічну фазу висушили та концентрували. Осад піддали колонковій хроматографії, елююваній EtOAc-ДХМ/MeOH (10:1). Одержаний метил 3-(4-хлорфеніл)піролідин-3-карбоксилат (MCPX (APCI+) [M-Вос+H]<sup>+</sup> 240,1; Rf: 2,06 хв.) розчинили у ДХМ (20 мл) і TEA (1 мл). Потім його обробили Вос ангідридом (1 г, 4,58 ммоль). Після збівтування впродовж 2 годин розчинник видалили, і 1-трет-бутил 3-метил 3-(4-хлорфеніл)піролідин-1,3-дикарбоксилат (MCPX (APCI+) [M-Вос+H]<sup>+</sup> 240,1; Rf: 3,78 хв.) розчинили у ТГФ (50 мл). LiOH (3M, 6 мл) додали до суміші. Суміш збівтували при кімнатній температурі впродовж ночі. Суміш погасили 2N HCl (9 мл). Розчинник видалили, і осад піддали колонковій хроматографії, елююваній гекс./EtOAc(4:1)-ДХМ/MeOH (20:1), для одержання 1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(4-хлорфеніл)піролідин-3-карбонової кислоти. MCPX (APCI+) [M-Вос+H]<sup>+</sup> 224,1; Rf: 2,90 хв.

Етап 3: HBTU (37 мг, 0,098 ммоль) додали до розчину (5R,7R)-5-метил-4-(піперазин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-7-олу дигідрохлориду (30 мг, 0,098 ммоль) та 1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(4-хлорфеніл)піролідин-3-карбонової кислоти (32 мг, 0,098 ммоль) у ДХМ (5 мл) і TEA (1 мл). Суміш збівтували при кімнатній температурі впродовж 10 годин. Розчинник видалили, і осад піддали колонковій хроматографії, елююваній етилацетатом-ДХМ/MeOH (20:1). Продукт обробили HCl (4M, 2 мл) у ДХМ (5 мл) для одержання (3-(4-хлорфеніл)піролідин-3-іл)(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)метанону у вигляді солі HCl (35 мг, 81%).

<sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O, 400 МГц) δ 8,39-8,37 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,40-7,38 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,27-7,25 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,28-5,24 (m, 1H), 4,18-4,10 (m, 1H), 4,08-2,98 (m, 12H), 2,83-2,78 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,24-2,15 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,20-0,95 (m, 7H). МС (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 442.

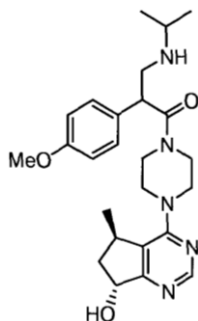
Приклад 28



1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)-2-р-толілпропан-1-он

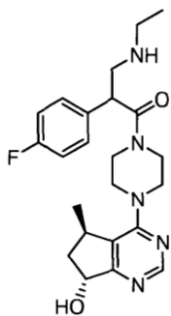
<sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O, 400 МГц) δ 8,40-8,39 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 4H), 5,30-5,25 (m, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 4,19-3,00 (m, 12H), 2,24-2,15 (m, 4H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,30-1,10 (m, 6H), 1,08-0,95 (m, 3H). МС (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 438.

Приклад 29



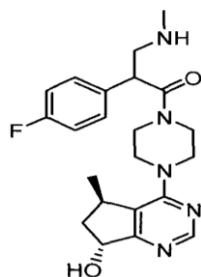
1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[д]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)-2-(4-метоксибеніл)пропан-1-он  
<sup>1</sup>Н ЯМР (D<sub>2</sub>O, 400 МГц) δ 8,38 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 2H), 6,95-6,92 (d, J=8,8 Гц, 2H), 5,29-5,25 (m, 1H), 4,29-4,25 (m, 1H), 4,20-3,00 (m, 15H), 2,23-2,17 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,30-0,95 (m, 9H). МС (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 454.

Приклад 30



3-(етиламін)-2-(4-фторбеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[д]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он  
<sup>1</sup>Н ЯМР (D<sub>2</sub>O, 400 МГц) δ 8,39 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,10-7,07 (m, 2H), 5,28-5,25 (m, 1H), 4,39-4,37 (m, 1H), 4,20-2,95 (m, 13H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,22-1,14 (m, 3H), 1,04-0,96 (m, 3H). МС (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 428.

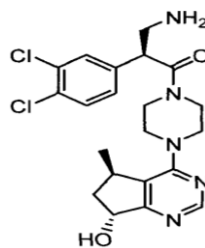
Приклад 31



2-(4-Фторбеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[д]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(метиламін)пропан-1-он  
<sup>1</sup>Н ЯМР (D<sub>2</sub>O, 400 МГц) δ 8,40 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 2H), 7,12-7,08 (m, 2H), 5,29-5,25 (m, 1H), 4,39-4,37 (m, 1H), 4,20-3,00 (m, 11H), 2,62 (s, 3H),

2,22-2,18 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,17-1,14 (m, 1H), 1,04-0,96 (m, 3H). МС (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 414.

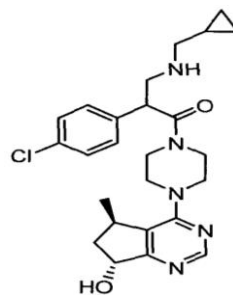
Приклад 32



(S)-3-амін-2-(3,4-дихлорбеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[д]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он

<sup>1</sup>Н ЯМР (D<sub>2</sub>O, 400 МГц) δ 8,40-8,39 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,19-7,16 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5,30-5,25 (m, 1H), 4,32-4,29 (m, 1H), 4,15-3,00 (m, 11H), 2,26-2,20 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,30-0,98 (m, 3H), МС (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 450.

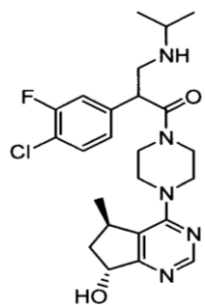
Приклад 33



2-(4-хлорбеніл)-3-(циклопропілметиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[д]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он

<sup>1</sup>Н ЯМР (D<sub>2</sub>O, 400 МГц) δ 8,16-8,14 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,18-7,16 (m, 2H), 7,02-7,00 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5,02-4,95 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,98-3,00 (m, 11H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,65-2,62 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,05-0,70 (m, 6H), 0,35-0,33 (m, 2H), 0,02-0,00 (m, 2H). МС (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 470.

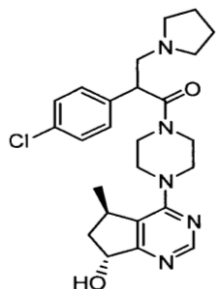
Приклад 34



2-(4-хлор-3-фторбеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[д]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,40 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,16-7,14 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,06-7,04 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 5,30-5,25 (m, 1H), 4,38-4,35 (m, 1H), 4,20-3,65 (m, 4H), 3,60-3,20 (m, 7H), 3,10-3,04 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,20-1,10 (m, 6H), 1,08-0,96 (m, 3H). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  476.

#### Приклад 35



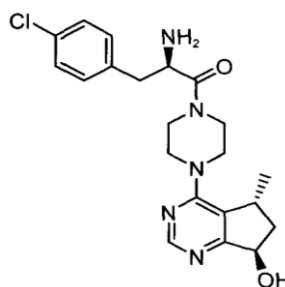
2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(піролідин-1-іл)пропан-1-он

Етап 1: Метил 2-(4-хлорфеніл)акрилат (500 мг, 2,54 ммоль) розбавили у ТГФ (6,0 мл) та обробили піролідином (233 мкл, 2,80 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Через 1 годину МСРХ сирової речовини показала, що реакція була завершена (МСРХ (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  268,1; Rf: 2,13 хв.). Розчин обробили водою (2,0 мл) та  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (320 мг, 7,63 ммоль), відповідно, і реакцію залишили збівуватись впродовж ночі до завершення за допомогою аналізу МСРХ. Суміш розподілили між водою та етилацетатом. Водний шар знову промили етилацетатом, і органічні шари зкинули. Водний шар обробили надлишком 3N розчину  $\text{HCl}$  (3,82 мл) та промили етилацетатом. Відокремлений водний шар концентрували у вакуумі для одержання чистого продукту (як сіль  $\text{HCl}\cdot 3\text{LiCl}$ ) у вигляді білої твердої речовини (1,15 г). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  254,1; Rf: 1,30 хв.

Етап 2: НВТУ (37 мг, 0,098 ммоль) додали до розчину (5R,7R)-5-метил-4-(піперазин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-7-олу дигідрохлориду (30 мг, 0,098 ммоль) та 2-(4-хлорфеніл)-3-(піролідин-1-іл)пропіонової кислоти гідрохлорид-3LiCl комплексу (83 мг) у ДХМ (4 мл) і TEA (1 мл). Суміш збівували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Розчинник видалили, і осад піддали колонковій хроматографії, елююваній  $\text{EtOAc}$ -ДХМ/MeOH (10:1). Продукт обробили  $\text{HCl}$  для одержання 2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(піролідин-1-іл)пропан-1-ону у вигляді солі  $\text{HCl}$  (12 мг, 26%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,46 (s, 1H), 7,83-7,81 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,63-7,61 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 5,11-4,98 (m, 2H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,80-3,00 (m, 10H), 2,20-1,90 (m, 7H), 1,32-1,20 (m, 3H), 1,12-1,08 (m, 4H). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  470.

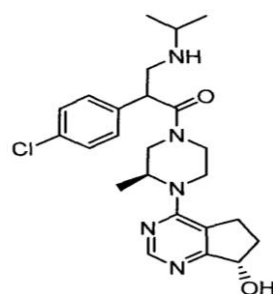
#### Приклад 36



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

МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  416.

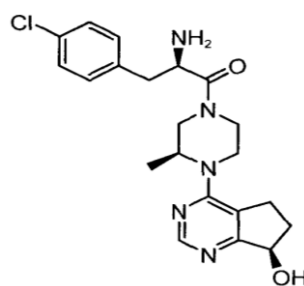
#### Приклад 37



2-(4-хлорфеніл)-1-((S)-4-((S)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он

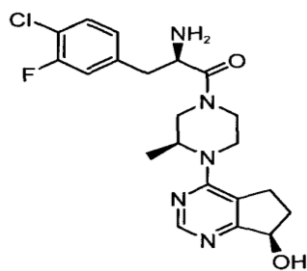
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,10-8,00 (m, 1H), 7,10-6,85 (m, 2H), 6,80-6,70 (m, 2H), 4,82-4,70 (m, 1H), 4,00-2,50 (m, 12H), 2,10-1,90 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 1H), 0,90-0,70 (m, 9H). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  458.

#### Приклад 38



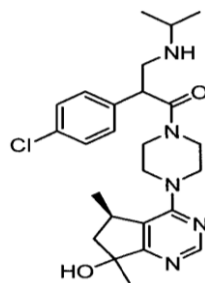
(R)-2-амін-3-(4-хлорфеніл)-1-((S)-4-((R)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-іл)пропан-1-он

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,50-8,40 (m, 1H), 7,40-7,10 (m, 4H), 5,25-5,10 (m, 1H), 4,00-2,90 (m, 14H), 2,52-2,40 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,20-1,10 (m, 3H). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  416.



(R)-2-амін-3-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-((S)-4-((R)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-іл)пропан-1-он

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,55-8,40 (m, 1H), 7,40-6,90 (m, 3H), 5,25-5,10 (m, 1H), 4,00-2,90 (m, 14H), 2,52-2,40 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,20-1,10 (m, 3H). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ 434$ .



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

Етап 1: Розчин (R)-трет-бутил 4-(5-метил-7-оксо-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (40 мг, 0,120 ммоль) у ТГФ (4 мл) додали до розчину 1,5М метил літію в діетиленгліцері (0,088 мл, 0,132 ммоль) при температурі  $-78^\circ\text{C}$ . Одержану суміш збовтували при температурі  $-78^\circ\text{C}$  впродовж 1 години та погасили насиченим водним  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Водний шар екстрагували  $\text{EtOAc}$  (2X). Органічний шар висушили ( $\text{MgSO}_4$ ) та концентрували. Осад очистили кварцовим картриджем (5,0 г), елююваним  $\text{EtOAc}$ , для одержання трет-бутил 4-((5R)-7-гідрокси-5,7-диметил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату у вигляді не зовсім білої твердої речовини (29 мг, 69%). МСРХ (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ 349,1$ ; Rt: 2,49 хв.

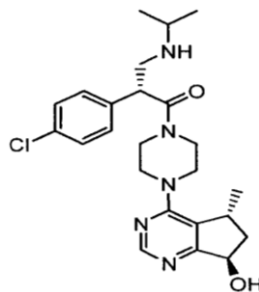
Етап 2: Розчин трет-бутил 4-((5R)-7-гідрокси-5,7-диметил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (28 мг, 0,080 ммоль) у ДХМ (6 мл) додали до 4,0М розчину  $\text{HCl}$  у діоксані (1,4 мл, 5,63 ммоль). Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Додали 4,0М розчину  $\text{HCl}$  у діоксані (1,4 мл, 5,63 ммоль) з іншої пляшки. Одержану суміш збовтували впродовж 18 годин. Розчинники видалили у вакуумі для одержання (5R)-5,7-диметил-4-(піперазин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-7-олу дигідрохлориду. Додали DIPEA (41,5 мг, 0,321 ммоль) до суспензії цього (5R)-5,7-диметил-4-(піперазин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-

циклопента[d]піримідин-7-олу дигідрохлориду (25,8 мг, 0,0803 ммоль), 3-(трет-бутоксикарбоніл(ізопропіл)амін)-2-(4-хлорфеніл)пропіонової кислоти (32,9 мг, 0,0964 ммоль) та О-(1H-бензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (36,6 мг, 0,0964 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 мл) при кімнатній температурі. Одержану суміш збовтували впродовж 1 години. Розчинник видалили у вакуумі. Осад очистили кварцовим картриджем (5,0 г), елююваним  $\text{EtOAc}$ , для одержання трет-бутил 2-(4-хлорфеніл)-3-(4-((5R)-7-гідрокси-5,7-диметил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропіл(ізопропіл)карбамату (46 мг, 100%) у вигляді гелю. МСРХ (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ 472,2$ ; Rt: 3,51 хв.

Етап 3: Розчин трет-бутил 2-(4-хлорфеніл)-3-(4-((5R)-7-гідрокси-5,7-диметил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропіл(ізопропіл)карбамату (46 мг, 0,080 ммоль) у ДХМ (6 мл) додали до 4,0М розчину  $\text{HCl}$  у діоксані (1,4 мл, 5,63 ммоль). Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Розчинники видалили у вакуумі для одержання 2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R)-7-гідрокси-5,7-диметил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-ону дигідрохлориду (49 мг, 100%) у вигляді суміші діастереомерів. Rt: 2,05 та 2,18 хв.

МСРХ (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ 472$ .

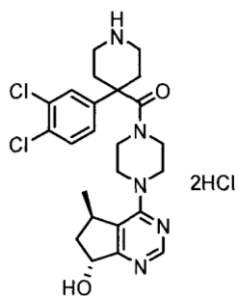
Приклад 41



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

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,39 (s, 1H), 7,38-7,36 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,23-7,20 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 5,29-5,25 (m, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,09-3,90 (m, 2H), 3,82-3,10 (m, 10H), 2,23-2,17 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,20-1,18 (m, 6H), 1,03-1,01 (d,  $J=6,8$  Гц, 3H). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+ 458$ .

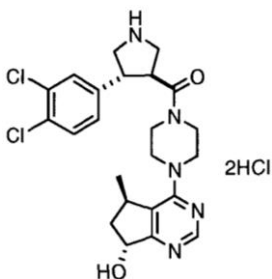
Приклад 42



(4-(3,4-дихлорфеніл)піперидин-4-іл)(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)метанону дигідрохлорид

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,36 (m, 1H), 7,25-7,00 (m, 3H), 5,28-5,20 (m, 1H), 4,00-3,00 (m, 14H), 2,50-2,38 (m, 2H), 2,26-2,00 (m, 2H), 1,04-1,00 (m, 3H). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  490.

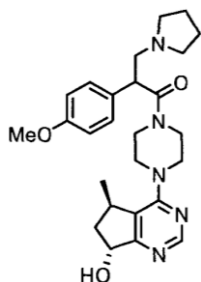
Приклад 43



4-(3,4-дихлорфеніл)піролідин-3-іл)(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)метанону дигідрохлорид

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,44-8,10 (m, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,24-7,12 (m, 1H), 5,33-5,28 (m, 1H), 4,00-3,85 (m, 1H), 3,80-3,00 (m, 11H), 2,26-2,20 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,08-1,00 (m, 3H). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  476.

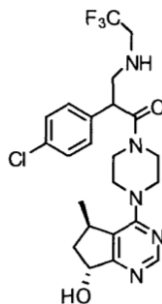
Приклад 44



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

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,46 (s, 1H), 7,83-7,81 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,63-7,61 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 5,11-4,98 (m, 2H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,80-3,00 (m, 10H), 2,20-1,90 (m, 7H), 1,32-1,20 (m, 3H), 1,12-1,08 (m, 4H). МС (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  466.

Приклад 45



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

Етап 1: Розчин 2-(4-хлорфеніл)оцтової кислоти (20,0 г, 117 ммоль) у сухому метанолі (235 мл) обробили 5 краплями концентрованого  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (кат.) при кімнатній температурі. Суміш збовтували впродовж ночі до завершення і потім концентрували у вакуумі до близько 40 мл. Концентрат розподілили між ефіром та напівнасиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Водну порцію один раз екстрагували назад ефіром, і органічні шари поєднали. Органічну порцію промили водою, потім соляним розчином, висушили над  $\text{MgSO}_4$  та концентрували у вакуумі. Матеріал помістили у високому вакуумі на одну годину для одержання чистого метил 2-(4-хлорфеніл)ацетату у вигляді блідо-жовтої олії (19,8 г, 92%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,30 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,21 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (2, 2H).

Етап 2:  $n\text{-BuLi}$  (1,60 М у гексані, 35,6 мл, 56,9 ммоль) додали до  $0^\circ\text{C}$  розчину діізопропіламіну (8,35 мл, 59,6 ммоль) у ТГФ (200 мл). Суміш залишили збовтуватись при температурі  $0^\circ\text{C}$  впродовж 30 хвилин і потім її охолодили до температури  $-78^\circ\text{C}$ . Розчин метил 2-(4-хлорфеніл)ацетату (10,0 г, 54,2 ммоль) у ТГФ (10 мл) додали шприцом до розчину LDA з температурою  $-78^\circ\text{C}$ , який потім збовтували впродовж 45 хвилин. Додали шприцом чистий трет-бутил бромацетат (9,60 мл, 65,0 ммоль), і реакційну суміш збовтували впродовж 15 хвилин при температурі  $-78^\circ\text{C}$ . Ванну видалили, і реакційну суміш залишили нагріватись до кімнатної температури. Після збовтування впродовж додаткових 5 годин реакцію погасили насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , і розчинник(и) видалили у вакуумі. Маслянисту суміш екстрагували етилацетатом, і органічні шари поєднали. Органічну порцію висушили над  $\text{MgSO}_4$ , відфільтрували та концентрували у вакуумі. Сиру олію очистили на силікагелі (95:5 гексани:EtOAc) для одержання 4-трет-бутил 1-метил 2-(4-хлорфеніл)сукцинату у вигляді блідо-жовтої олії (14,3 г, 88%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,29 (d,  $J=7,2$  Гц, 2H), 7,22 (d,  $J=7,2$  Гц, 2H), 4,00 (dd,  $J=9,6$ , 5,6 Гц, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,07 (dd,  $J=16,4$ , 9,6 Гц, 1H), 2,58 (dd,  $J=16,8$ , 6,0 Гц, 1H), 1,40 (m, 3H).

Етап 3: Розчин 4-трет-бутил 1-метил 2-(4-хлорфеніл)сукцинату (14,3 г, 47,7 ммоль) у ДХМ (75 мл) обробили чистим TFA (75 мл) при кімнат-

ній температурі. Суміш збовтували впродовж п'яти годин до готовності, після чого реакційну суміш концентрували та висушили у вакуумі впродовж ночі для одержання білої твердої речовини. Тверду речовину суспендували у толуолі (160 мл), охолодили до температури 0°C і поступово обробили дифенілфосфорил азидом (11,2 мл, 52,1 ммоль) і тріетиламіном (13,2 мл, 94,7 ммоль). Реакційну суміш (гомогенну) залишили нагріватись до кімнатної температури та збовтували впродовж чотирьох годин до готовності. Розчин погасили 1%-ним розчином лимонної кислоти та екстрагували EtOAc (3 X). Поєднану органічну порцію промили соляним розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували та концентрували у вакуумі для одержання світло-коричневої олії. Сирий азид розчинили у трет-бутанолі (160 мл), обробили чистим SnCl<sub>4</sub> (1,0 M розчин, 2,37 мл, 2,37 ммоль) і обережно нагрівали до 90°C із випусканням азоту. Суміш збовтували при 90°C впродовж 2,5 годин та охолодили до кімнатної температури. Розчин погасили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і потім концентрували. Маслянисту суміш екстрагували EtOAc (3 X), і поєднану органічну порцію промили соляним розчином, висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували та концентрували у вакуумі. Осад очистили силікагелем (4:1 гексани:EtOAc) для одержання метил 3-(трет-бутоксикарбоніламін)-2-(4-хлорфеніл)пропаноату у вигляді блідо-жовтої олії (11,7 г, 79%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,31 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,20 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,86 (br s, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,58 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

Етап 4: Розчин метил 3-(трет-бутоксикарбоніламін)-2-(4-хлорфеніл)пропаноату (451 мг, 1,44 ммоль) у діоксані (6,0 мл) обробили 4M HCl у діоксані (близько 6,0 мл, 23,0 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш збовтували впродовж 18 годин до завершення, після чого реакційну суміш розбавили ефіром для одержання осаду. Гомогенну суміш відфільтрували під азотом для одержання білої твердої речовини, яку промили ефіром. Тверду речовину висушили у вакуумі для одержання метил 3-амін-2-(4-хлорфеніл)пропаноату гідрохлориду у вигляді білої твердої речовини (321 мг, 89%). MCPX (APCI+) m/z 214,0 [M+H]<sup>+</sup>.

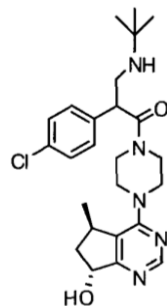
Етап 5: Розчин метил 3-амін-2-(4-хлорфеніл)пропаноату гідрохлориду (215 мг, 0,86 ммоль) у 1:1 ТГФ:ДМФ (3,0 мл) обробили DIEA (389 мкл, 2,23 ммоль) при кімнатній температурі. До суміші додали трифторетил трифлат (299 мг, 1,29 ммоль), і реакцію збовтували впродовж 20 годин до готовності. Суміш розподілили між етилацетатом і розбавленим розчином NaHCO<sub>3</sub>. Водну порцію двічі екстрагували, і поєднані органічні порції промили водою (3 X). Органічну порцію промили соляним розчином, відокремили, висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували та концентрували у вакуумі. Осад очистили хроматографією (силікагель, елююваний 4:1 гексани:етилацетат, R<sub>f</sub>=0,18) для одержання чистого метил 2-(4-хлорфеніл)-3-(2,2,2-трифторетиламін)пропаноату

(235 мг, 93%) у вигляді безбарвної олії. MCPX (APCI+) m/z 296,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 6: Розчин метил 2-(4-хлорфеніл)-3-(2,2,2-трифторетиламін)пропаноату (235 мг, 0,795 ммоль) у ТГФ (3,0 мл) обробили KOTMS (153 мг, 1,19 ммоль) при кімнатній температурі. Реакцію залишили збовтуватись впродовж 18 годин до завершення, і суміш розбавили ефіром. Одержаний осад ізолювали фільтруванням та помістили у високий вакуум на дві години для одержання 2-(4-хлорфеніл)-3-(2,2,2-трифторетиламін)пропаноату калію (299 мг, 118%, надлишкові солі) у вигляді білої твердої речовини. MCPX (APCI+) m/z 282,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 7: Розчин (5R,7R)-5-метил-4-(піперазин-1-іл)-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-7-олу дигідрохлориду (30 мг, 98 ммоль) та 2-(4-хлорфеніл)-3-(2,2,2-трифторетиламін)пропаноату калію (31,2 мг, 98 ммоль) у ДМФ (1,0 мл) обробили DIEA (36 мкл, 205 ммоль) та HBTU (41 мг, 107 ммоль), відповідно, при кімнатній температурі. Суміш залишили збовтуватись впродовж 18 годин до завершення, і розчин розподілили між етилацетатом і водою. Водну порцію двічі екстрагували, і органічні шари поєднали. Органічну порцію промили водою (3 X), потім соляним розчином, відокремили, висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували та концентрували у вакуумі. Осад очистили хроматографією (силікагель, елююваний 9:1 етилацетат:MeOH) для одержання чистої вільної основи у вигляді безбарвної олії. Цей матеріал розчинили в ефірі (1,0 мл), потім обробили надлишковими 2,0M HCl в ефірі. Суспензію концентрували у вакуумі для одержання чистого 2-(4-хлорфеніл)-1-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(2,2,2-трифторетиламін)пропан-1-ону дигідрохлориду (31 мг, 99%) у вигляді білої твердої речовини. MCPX (APCI+) m/z 498,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 46



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

Етап 1: Збовтуваний розчин метил 2-(4-хлорфеніл)ацетату (36,7 г, 199 ммоль) (з Прикладу 1, Етап 1) та параформальдегіду (6,27 г, 209 ммоль) у ДМСО (400 мл) обробили метоксидом натрію (537 мг, 9,94 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш залишили збовтуватись впродовж двох годин до готовності і потім вилили у крижану

воду (700 мл) з утворенням білої емульсії. Гасіння нейтралізували додаванням 1М розчину HCl, і водний шар екстрагували етилацетатом (3 X). Поєднані органічні порції промили водою (2 X), потім соляним розчином, висушили над  $MgSO_4$  та концентрували у вакуумі. Осад відфільтрували крізь силікагелеву пробку, елюйовану поетапно 9:1-1:1 гексанами:етилацетатом, для одержання чистого метил 2-(4-хлорфеніл)-3-гідроксипропаноату (39,4 г, 92%) у вигляді безбарвної олії.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,32 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,21 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,25 (m, 1H).

Етап 2: Розчин метил 2-(4-хлорфеніл)-3-гідроксипропаноату (39,4 г, 184 ммоль) у ДХМ (500 мл) обробили тріетиламіном (64,0 мл, 459 ммоль) та охолодили до температури 0°C. Розчин повільно обробили метансульфоніл хлоридом (15,6 мл, 202 ммоль), потім залишили збівтуватись впродовж 30 хвилин до готовності. Розчин розподілили з 1N розчину HCl, і водну порцію один раз зворотно-екстрагували ДХМ. Поєднані органічні порції знову промили 1N розчину HCl, відокремили, потім промили напівнасиченим розчином  $NaHCO_3$ . Органічну порцію висушили над  $MgSO_4$  та концентрували у вакуумі для одержання оранжевої олії. Осад відфільтрували крізь силікагелеві пробку, елюйовану 9:1 гексанами:етилацетатом, для одержання чистого метил 2-(4-хлорфеніл)-3-гідроксипропаноату (30,8 г, 85%) у вигляді безбарвної олії.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,36 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,32 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,82 (s, 3H).

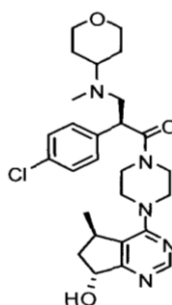
Етап 3: Розчин метил 2-(4-хлорфеніл)акрилату (2,00 г, 10,2 ммоль) у 1:1 ТГФ:етанолі (20 мл) обробили трет-бутиламіном (389 мкл, 2,23 ммоль) при температурі 60°C. Реакційну суміш збівтували впродовж 20 годин до завершення, і розчинник/надлишковий амін видалили у вакуумі. Осад очистили хроматографією на силікагелі (елюйованому 1:1 гексанами:етилацетатом) для одержання чистого метил 3-(трет-бутиламін)-2-(4-хлорфеніл)пропаноату (2,54 г, 93%) у вигляді безбарвної олії. МСРХ (APCI+) m/z 270,0  $[M+H]^+$ .

Етап 4: Розчин метил 3-(трет-бутиламін)-2-(4-хлорфеніл)пропаноату (1,00 г, 3,71 ммоль) у ТГФ (15 мл) обробили KOTMS (555 мг, 3,89 ммоль) при кімнатній температурі. Реакцію залишили збівтуватись на 18 годин до завершення, і суміш концентрували у вакуумі. Осад помістили у високій вакуум на три години для одержання майже чистого 3-(трет-бутиламін)-2-(4-хлорфеніл)пропаноату калію (1,06 г, 97%) у вигляді білої твердої речовини. Цей матеріал використовували без очищення. МСРХ (APCI+) m/z 256,0  $[M+H]^+$ .

Етап 5: Розчин (5R,7R)-5-метил-4-(піперазин-1-іл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-7-олу дигідрохлориду (31,7 мг, 0,103 ммоль) і 3-(трет-бутиламін)-2-(4-хлорфеніл)пропаноату калію (30,3 мг, 0,103 ммоль) у ДМФ (1,0 мл) обробили DIEA (38 мкл, 0,217 ммоль) та HBTU (43 мг, 114 ммоль), відповідно, при кімнатній температурі.

Суміш залишили збівтуватись впродовж 18 годин до готовності, і розчин розподілили між етилацетатом і водою. Водний шар двічі екстрагували, і органічні шари поєднали. Органічну порцію промили водою (3 X), потім соляним розчином, відокремили, висушили над  $MgSO_4$ , відфільтрували та концентрували у вакуумі. Осад очистили зворотно-фазною хроматографією (елюйованою водою:ацетонітрильними градієнтами, модифікованими 1%-ним ацетатом амонію) для одержання чистого 3-(трет-бутиламін)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-ону (20 мг, 41%) у вигляді білої твердої речовини. МСРХ (APCI+) m/z 472,2  $[M+H]^+$ .

Приклад 47

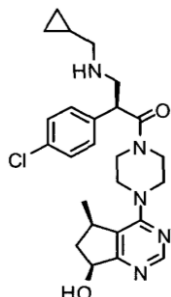


(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)амін)пропан-1-он

37% ваг./ваг. формальдегіду/ $H_2O$  (0,1489 мл, 2,000 ммоль) додали до розчину (S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідро-2Н-піран-4-іламін)пропан-1-ону дигідрохлориду (0,115 г, 0,2000 ммоль) і DIEA (0,105 мл, 0,600 ммоль) у DCE (1,5 мл) і ТГФ (0,5 мл) з подальшим додаванням  $Na(OAc)_3BH$  (0,08477 г, 0,4000 ммоль). Реакційну суміш збівтували впродовж 2 годин, і додали 1 еквівалент  $Na(OAc)_3BH$ . Реакційну суміш збівтували впродовж 14 годин. Додали ще 5 еквівалентів розчину формальдегіду та 1,5 еквіваленти  $Na(OAc)_3BH$ , і реакційну суміш збівтували ще 3 години. Додали насичений  $NaHCO_3$ , суміш екстрагували ДХМ, і поєднані екстракти висушили ( $Na_2SO_4$ ), відфільтрували та концентрували. Сирчу речовину очистили на кварці із застосуванням Biotage 12M (1:1 ДХМ:EtOAc завантажили і 125 мл промили, потім з градієнтом 25:1-10:1 ДХМ:MeOH), і фракції з продуктом концентрували. Одержаний осад розчинили у мінімальній кількості ДХМ/ефіру, і додали надлишок 2M HCl/ефіру, що спричинило осадження. Суміш збівтували впродовж 5 хвилин, потім концентрували до сухості та висушили у вакуумі. Тверді речовини суспендували в ефірі та ізолювали фільтруванням крізь 20 мкм нейлоновий фільтрувальний папір під тиском азоту, промили ефіром і висушили у вакуумі для одержання (S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-

іл)піперазин-1-іл)-3-(метил(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)амін)пропан-1-ону дигідрохлориду (вихід 0,080 г, 68,15%) у вигляді білого порошку. MCPX (APCI<sup>+</sup>) m/z 514 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 48



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

Етап 1: Трет-бутил циклопропілметилкарбамат (11,2 г, 65,4 ммоль) розчинили у ТГФ (60 мл) і залишили збівтуватись при -78°C. Потім порціями додавали BuLi (2,5M, 28,8 мл) впродовж 10 хвилин. Реакційну суміш залишили збівтуватись при нагріванні до температури -20°C впродовж 10 хвилин і продовжували збівтування при цій температурі ще 10 хвилин. Потім реакційну суміш повторно охолодили до температури -78°C, після чого шприцом додали хлор(метокси)метан (5,79 г, 72,0 ммоль). Потім реакційну суміш залишили збівтуватись впродовж ночі з нагріванням. Після цього реакцію погасили 1N HCl, і органічний шар відокремили. Потім водний шар екстрагували ДХМ (2 X), і поєднані органічні порції висушили MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували та концентрували. Сирий матеріал очистили пропусканням крізь кварцову пробку з елююванням 10:1 гекс./EtOAc для одержання трет-бутил циклопропілметил(метоксиметил) карбамату (12,8 г, 91%) у вигляді прозорої рідини.

Етап 2: (R)-4-Бензил-3-(2-(4-хлорфеніл)ацетил)оксазолідин-2-он (2,0 г, 6,06 ммоль) помістили в колбу у ДХМ (75 мл), а потім додали TiCl<sub>4</sub> (1,38 г, 7,28 ммоль) і DIEA (0,823 г, 6,37 ммоль). Реакцію залишили збівтуватись від близько 15 до близько 20 хвилин при температурі -78°C, після чого додали трет-бутил циклопропілметил(метоксиметил)карбамат (1,57 г, 7,28 ммоль). Реакційну суміш залишили збівтуватись впродовж 5 хвилин, і ванну з температурою -78°C замінили ванною з температурою 0°C. Потім реакційну суміш залишили збівтуватись впродовж 3 годин при кімнатній температурі. Після встановлення завершення реакції за допомогою ВЕРХ реакційну суміш охолодили до 0°C та погасили повільним додаванням водного NaHCO<sub>3</sub> при збівтуванні впродовж 10 хвилин. Органічний шар відокремили, і водний шар повторно екстрагували (3 X EtOAc). Поєднані органічні шари висушили MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували та концентрували. Сирий осад очистили колонковою хроматографією з елююванням 6:1-2:1 гексан/EtOAc для одер-

жання трет-бутил (S)-3-((R)-4-бензил-2-оксооксазолідин-3-іл)-2-(4-хлорфеніл)-3-оксопропіл(циклопропілметил)карбамату (2,70 г, 87%) у вигляді світло-коричневої олії. (MCPX (APCI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> 412,9; Rt: 4,42 хв.).

Етап 3: LiOH (1,41 г, 33,5 ммоль) додали у колбу із вмістом ТГФ (360 мл) та H<sub>2</sub>O (120 мл), яку збівтували до розчинення. Після цього реакційну суміш охолодили до 0°C льодом, і додали пероксид водню (35 ваг. %, 6,52 г). Цей розчин збівтували впродовж 10 хвилин, після чого додали трет-бутил (S)-3-((R)-4-бензил-2-оксооксазолідин-3-іл)-2-(4-хлорфеніл)-3-оксопропіл(циклопропілметил)карбамат (8,6 г, 16,8 ммоль) у вигляді розчину у ТГФ (20 мл). Реакційну суміш збівтували впродовж ночі при нагріванні. Реакцію погасили додаванням 10%-ного водного Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (1 мл) і насиченого водного NaHCO<sub>3</sub> (1 мл) та збівтували впродовж 10 хвилин. Реакційну суміш концентрували для видалення ТГФ, і водний шар екстрагували ефіром (3 X). Водний шар розбавили EtOAc та окислили 1N HCl. Органічний шар видалили, а водний шар екстрагували EtOAc (2 X). Поєднані органічні шари висушили MgSO<sub>4</sub> та концентрували для одержання сирого продукту, (S)-3-(трет-бутоксикарбоніл(циклопропілметил)амін)-2-(4-хлорфеніл)пропіонової кислоти у вигляді прозорої олії (MCPX (APCI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> 254,1; Rt: 3,03 хв.).

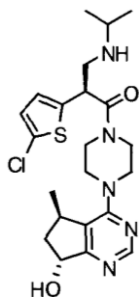
Етап 4: Сиру (S)-3-(трет-бутоксикарбоніл(циклопропілметил)амін)-2-(4-хлорфеніл)пропіонову кислоту (4,6 г, 13 ммоль) розчинили у ДХМ (130 мл) і додали надлишок 4N HCl. Реакційну суміш залишили збівтуватись впродовж ночі, після чого її концентрували. Одержану білу тверду речовину поклали у EtOAc та відфільтрували. Одержану тверду речовину промили EtOAc (4 X) для одержання чистого гідрохлориду (S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(циклопропілметиламін)пропіонової кислоти (3,60 г, 95%). Цю (S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(циклопропілметиламін)пропіонову кислоту (0,57 г, 2,24 ммоль) розчинили у 10:1 CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (50 мл) і додали тетраметиламоній гідроксид пентагідрат (1,00 г), а потім Boc<sub>2</sub>O (0,73 г, 3,36 ммоль). Реакційну суміш залишили збівтуватись при кімнатній температурі впродовж ночі, і реакцію погасили додаванням 1N HCl. Реакційну суміш концентрували, і осад розбавили EtOAc. Органічні шари відокремили, і водну порцію екстрагували EtOAc. Поєднані органічні шари висушили MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували та концентрували. Сирий осад очистили кварцовою пробкою з елююванням гексаном до 1:1 гекс./EtOAc для одержання (S)-3-(трет-бутоксикарбоніл(циклопропілметил)амін)-2-(4-хлорфеніл)пропіонової кислоти (0,58 г, 73%) у вигляді прозорої олії. (MCPX (APCI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> 254,0).

Етап 5: (5R,7S)-5-метил-4-(піперазин-1-іл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-7-ол дигідрохлорид (0,0444 г, 0,1445 ммоль) та (S)-3-(трет-бутоксикарбоніл(циклопропілметил)амін)-2-(4-хлорфеніл)пропіонову кислоту (0,05114 г,

0,1445 ммоль) поєднали у метиленхлориді (1,25 мл). Потім їх обробили діізопропілетиламіном (0,07552 мл, 0,4336 ммоль), а потім HBTU (0,05495 г, 0,1445 ммоль). Реакційну суміш збовтували при температурі навколишнього середовища впродовж 16 годин. Реакцію погасили 10%-ним  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , розбавленим метиленхлоридом, і відокремили. Водну порцію промили метиленхлоридом (2 X), і поєднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували у вакуумі. Матеріал хроматографували на  $\text{SiO}_2$  (Biotage 12M) та елюювали 4%-ним  $\text{MeOH}/\text{MC}$ . Матеріал концентрували у вакуумі для одержання трет-бутил (S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропіл(циклопропілметил)карбамату у вигляді білої твердої речовини (67,4 мг, 82%). MCPX (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  570,0.

Етап 6: Трет-бутил (S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропіл(циклопропіл-метил)карбамат (0,0674 г, 0,1182 ммоль) розчинили у діоксані (0,5 мл) та обробили  $\text{HCl}$  у діоксані (0,7389 мл, 2,956 ммоль) (4M). Реакційну суміш збовтували при температурі навколишнього середовища впродовж 48 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Осад повторно розчинили у  $\text{MeOH}$  і тричі повторно концентрували. Цей осад повторно суспендували у  $\text{MeOH}$  (0,2 + 0,1 мл) і додали краплями у збовтувану колбу з  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 мл). Після збовтування впродовж 30 хвилин тверді речовини відфільтрували, промили  $\text{Et}_2\text{O}$  та висушили під шаром азоту для одержання (S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(циклопропілметиламін)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-ону у вигляді білої твердої речовини (60,2 мг, 94%). MCPX (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  470,2.

Приклад 49



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

Етап 1: Тріетиламін (7,32 мл, 52,5 ммоль) додали до розчину 5-хлортіофен-2-оцтової кислоти (8,83 г, 50,0 ммоль) в ефірі (200 мл) при температурі  $-78^\circ\text{C}$ , а потім додали хлорид 2,2-диметилпропанолу (6,46 мл, 52,5 ммоль). Одержану суміш збовтували при температурі  $0^\circ\text{C}$  впродовж 2 годин і потім повторно охолодили до

$-78^\circ\text{C}$ . Між тим, розчин (R)-4-бензил-2-оксазолідину (9,30 г, 52,5 ммоль) у ТГФ (100 мл) у відокремленій колбі охолодили до температури  $-78^\circ\text{C}$ . Додали краплями 2,5M n-бутиллітію у гексані (22,0 мл). Одержаний розчин збовтували при температурі  $-78^\circ\text{C}$  впродовж 1 години і потім додали крізь катетер у розчин змішаного ангідриду. Реакційну суміш збовтували при температурі  $-78^\circ\text{C}$  впродовж 15 хвилин, при температурі  $0^\circ\text{C}$  впродовж 30 хвилин, потім при кімнатній температурі впродовж ночі. Додали насичений  $\text{NHCl}$  (300 мл) для гасіння реакційної суміші. Суміш екстрагували  $\text{EtOAc}$  (3X200 мл). Поєднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), відфільтрували та концентрували. Сирий продукт очистили силікагелевою хроматографією з елююванням  $\text{EtOAc}/\text{гексаном}$  (0-25%) для одержання (R)-4-бензил-3-(2-(5-хлортіофен-2-іл)ацетил)оксазолідин-2-ону (9,43 г, 56%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,33-7,25 (m, 3H), 7,16-7,13 (m, 2H), 6,79-6,76 (m, 2H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,38 (q,  $J=17,2$  Гц, 2H), 4,25-4,18 (m, 2H), 3,27 (dd,  $J=13,6$  Гц,  $J=3,6$  Гц, 1H), 2,77 (dd,  $J=13,6$  Гц,  $J=3,6$  Гц, 1H).

Етап 2: 1,0M тетрахлориду титанію у ДХМ (30,9 мл, 30,9 ммоль) додали краплями до розчину (R)-4-бензил-3-(2-(5-хлортіофен-2-іл)ацетил)оксазолідин-2-ону (9,43 г, 28,1 ммоль) у ДХМ (170 мл) при температурі  $-78^\circ\text{C}$ , а потім додали N,N-діізопропілетиламін (9,78 мл, 56,2 ммоль). Одержану темно-синю суміш збовтували при температурі  $-78^\circ\text{C}$  впродовж 1 години. Потім додали трет-бутил ізопропіл(метоксиметил)карбамат (11,4 г, 56,2 ммоль). Суміш збовтували при температурі  $-78^\circ\text{C}$  впродовж 1 години і потім залишили нагріватись до кімнатної температури. Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 2 годин, погасили насиченим  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (300 мл) та екстрагували ДХМ (3X200 мл). Поєднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), відфільтрували та концентрували. Сирий продукт очистили силікагелевою хроматографією з елююванням  $\text{EtOAc}/\text{гексаном}$  (0-20%) для одержання трет-бутил (S)-3-((R)-4-бензил-2-оксооксазолідин-3-іл)-2-(5-хлортіофен-2-іл)-3-оксопропіл(ізопропіл)карбамату (10,2 г, 72%). MC (APCI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  507,2.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,36-7,22 (m, 5H), 6,79 (d,  $J=4,0$  Гц, 1H), 6,75 (d,  $J=4,0$  Гц, 1H), 4,67-4,62 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 4H), 3,45-3,38 (m, 2H), 2,80-2,72 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,12 (d,  $J=6,0$  Гц, 3H), 1,05 (d,  $J=6,0$  Гц, 3H).

Етап 3: Розчин суміші гідроксиду літію (374 мг, 15,6 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (60 мл) та 30%-ному пероксиді водню (1,60 мл, 15,6 ммоль) додали краплями до розчину трет-бутил (S)-3-((R)-4-бензил-2-оксооксазолідин-3-іл)-2-(5-хлортіофен-2-іл)-3-оксопропіл(ізопропіл)карбамату (7,54 г, 14,9 ммоль) у ТГФ (150 мл) при температурі  $-5^\circ\text{C}$ . Суміш збовтували при температурі  $-5^\circ\text{C}$ . Через 10 хвилин реакцію погасили 10%-ним  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (16 мл) при температурі  $-5^\circ\text{C}$  та збовтували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. ТГФ видалили у вакуумі. Водний шар окислили 1M  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  та екстрагували ДХМ (3X100 мл). Поєд-

нані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), відфільтрували та концентрували для одержання (S)-3-(трет-бутоксикарбоніл(ізопропіл)амін)-2-(5-хлортіофен-2-іл)пропіонової кислоти, яку використовували у наступному етапі без очищення. МС ( $\text{APCI}^+$ )  $[\text{M}+\text{H}]^+$  348,2.

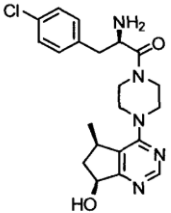
Етап 4: Розчин (5R,7R)-5-метил-4-((S)-піперазин-1-іл)-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-7-олу дитрифтороцтової кислоти (351 мг, 1,50 ммоль) та N,N-діізопропілетиламіну (2,61 мл, 15,0 ммоль) у ДХМ (5 мл) додали до розчину (S)-3-(трет-бутоксикарбоніл(ізопропіл)амін)-2-(5-хлортіофен-2-іл)пропіонової кислоти (0,522 г, 1,50 ммоль) у ДХМ (5 мл) і ДМФ (1 мл), а потім додали О-(бензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній гексафторфосфат (0,597 г, 1,57 ммоль). Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакцію погасили насиченим  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 мл) та екстрагували ДХМ (2X20 мл). Поєднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), відфільтрували та концентрували. Сирий продукт очистили силікагелевою хроматографією з елюванням спочатку  $\text{EtOAc}$ /гексаном (0-100%), потім  $\text{MeOH}$ /ДХМ (0-6%) для одержання трет-бутил (S)-2-(5-хлортіофен-2-іл)-3-(4-((5R,7R)-6,7-дигідро-7-гідрокси-5-метил-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропілізопропілкарбамату (535 мг, 63%). МС ( $\text{APCI}^+$ )  $[\text{M}+\text{H}]^+$  564,0.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8,53 (s, 1H), 6,75 (d, J=4,0 Гц, 1H), 6,68 (d, J=4,0 Гц, 1H), 5,11 (t, J=6,8 Гц, 1H), 4,94 (brs, 1H), 3,83-3,35 (m, 13H), 2,24-2,12 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,18

(d, J=7,2 Гц, 3H), 1,01 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,82 (d, J=6,0 Гц, 3H).

Етап 5: 4,0М хлориду водню в 1,4-діоксані (2,508 мл) додали до розчину трет-бутил (S)-2-(5-хлортіофен-2-іл)-3-(4-((5R,7R)-6,7-дигідро-7-гідрокси-5-метил-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропілізопропілкарбамату (283 мг, 0,502 ммоль) у 1,4-діоксані (2,5 мл) та метиленхлориді (2,5 мл) при 0°C. Суміш залишили нагріватись до кімнатної температури та збовтували впродовж 1 години. Суміш концентрували у вакуумі. Потім осад розчинили у мінімальному об'ємі ДХМ (1 мл) і додали краплями до ефіру (10 мл) при температурі 0°C зі збовтуванням. В осад випала біла тверда речовина. Розчинники випарили за допомогою роторного випарника у ванні з температурою 25°C. Не зовсім білу тверду речовину сушили у високому вакуумі впродовж ночі для одержання (S)-2-(5-хлортіофен-2-іл)-1-(4-((5R,7R)-6,7-дигідро-7-гідрокси-5-метил-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-ону дигідрохлориду (537 мг, 99,9%). МС ( $\text{APCI}^+$ )  $[\text{M}+\text{H}]^+$  464,1.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,53 (s, 1H), 6,97 (d, J=4,0 Гц, 1H), 6,96 (d, J=4,0 Гц, 1H), 5,40 (t, J=8,0 Гц, 1H), 4,78-4,71 (m, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 4,09-3,97 (m, 2H), 3,84-3,42 (m, 10H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,33 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1,32 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1,14 (d, J=6,4 Гц, 3H).

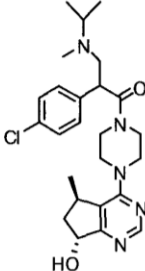
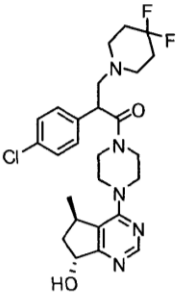
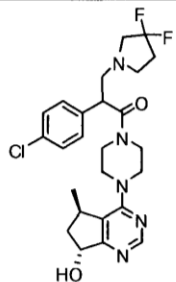
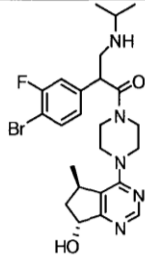
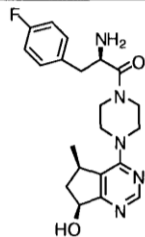
Приклади 50-324, подані у Таблиці 1, також можуть бути здійснені відповідно до вищезазначених способів.

Таблиця 1

Приклад	Структура	Назва	МСПХ або $^1\text{H}$ ЯМР
50		(R)-2-амін-3-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	416,2

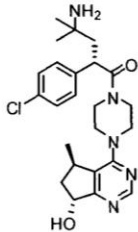
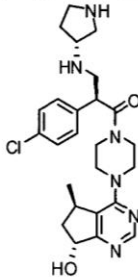
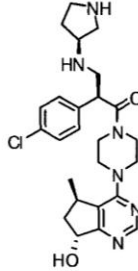
51		1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)-2-(4-(трифторметил)феніл)пропан-1-он	492,2
52		4-(1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)-1-оксoproпан-2-іл)бензонітрил	449,2
53		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	458,3
54		3-(азетидин-1-іл)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	456,2
55		2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(3-гідроксіязетидин-1-іл)пропан-1-он	472,2

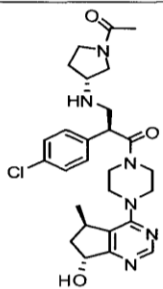
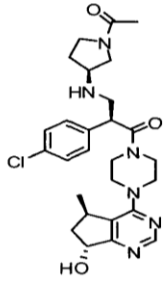
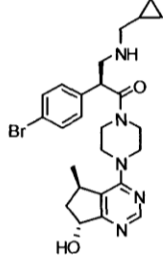
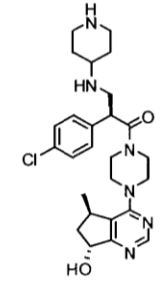
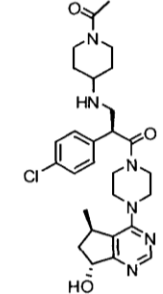
56		2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(неопентиламін)пропан-1-он	486,3
57		2-(4-бромфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	504,2
58		2-(4-хлорфеніл)-3-(4-фторпіперидин-1-іл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	502,2
59		2-(4-хлорфеніл)-3-((S)-3-фторпіролідин-1-іл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	488,2
60		2-(4-хлорфеніл)-3-(етиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	444,3

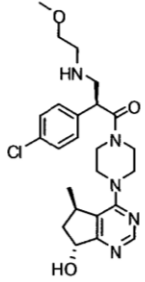
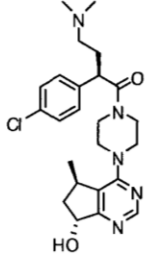
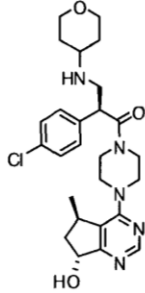
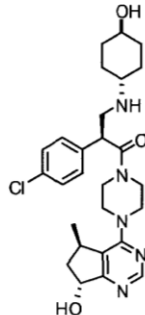
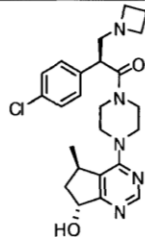
61		2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіл(метил)амін)пропан-1-он	472,2
62		2-(4-хлорфеніл)-3-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	520,2
63		2-(4-хлорфеніл)-3-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	506,2
64		2-(4-бром-3-фторфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	520,2
65		(R)-2-амін-3-(4-фторфеніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	400,2

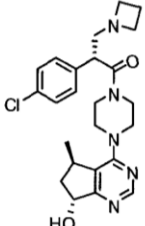
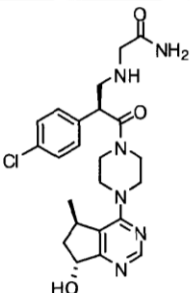
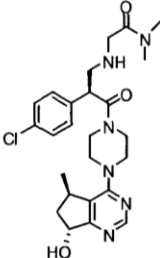
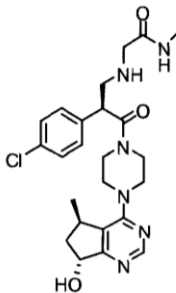
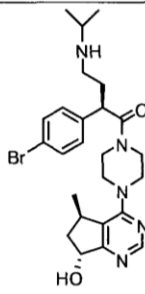
66		(R)-2-амін-3-(3,4-дихлорфеніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	450,2
67		(R)-2-амін-3-(3,4-дифторфеніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	418,2
68		(R)-2-(4-хлорфеніл)-3-(циклопропілметиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	m/z 470 [M+H] <sup>+</sup>
69		(S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(циклопропілметиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	m/z 470 [M+H] <sup>+</sup>
70		2-(4-хлорфеніл)-3-((R)-3-фторпіролідин-1-іл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	488,2

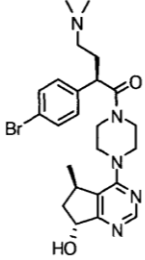
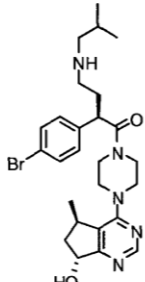
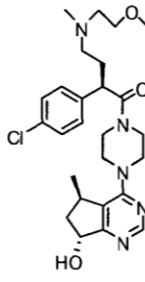
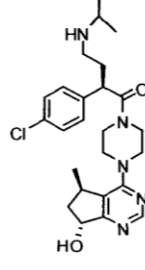
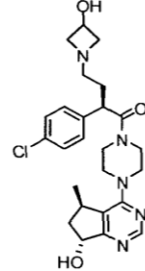
71		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)-2-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-1-он	508,3
72		(S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(циклопропіламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	456,2
73		(R)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(3-гідроксіазетидин-1-іл)пропан-1-он	472,1
74		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(3-гідроксіазетидин-1-іл)пропан-1-он	472,1
75		(R)-4-амін-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-4-метилпентан-1-он	<sup>1</sup> H ЯМР(CD <sub>3</sub> OD), 400МГц, 8,51 (s, 1H), 7,40-7,33 (m, 4H), 5,17 (dd, J=14,9, 7,04 Гц, 1H), 4,26 (dd, J=9,4, 3,1 Гц, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,85-3,60 (bm, 7H), 3,42 (m, 1H), 2,76 (dd, J=14,9, 10,1

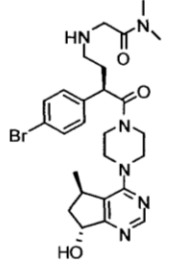
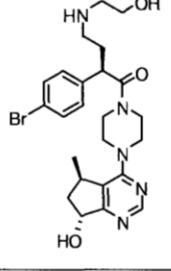
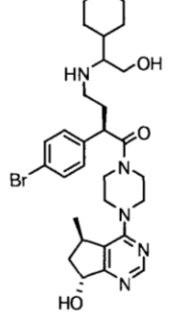
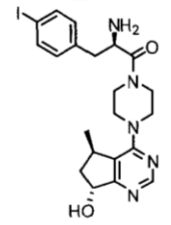
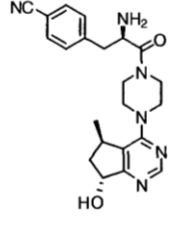
			Гц, 1H), 2,2 (m, 2H), 1,81 (dd, J=14,1, 3,1 Гц, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,15 (d, J=7,04 Гц, 3H),
76		(S)-4-амін-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-4-метилпентан-1-он	<sup>1</sup> H ЯМР(CD <sub>3</sub> OD), 400МГц, 8,51 (s, 1H), 7,40-7,32 (m, 4H), 5,17 (dd, J=14,9, 7,04 Гц, 1H), 4,25 (dd, J=9,4, 3,1 Гц, 1H), 4,03-3,52 (bm, 8H), 3,30 (m, 1H), 2,75 (dd, J=14,9, 9,4 Гц, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,82 (dd, J=14,1, 3,1 Гц, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,18 (d, J=6,3 Гц, 3H)
77		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-((R)-піролідин-3-іламін)пропан-1-он	485,2
78		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-((S)-піролідин-3-іламін)пропан-1-он	485,2

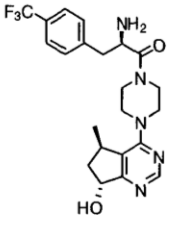
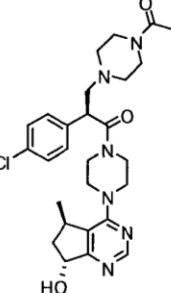
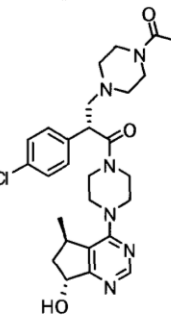
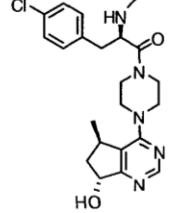
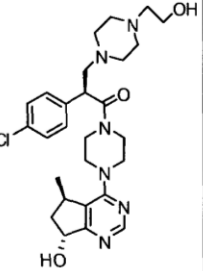
79		(S)-3-((R)-1-ацетилпіролідин-3-іламін)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	527,2
80		(S)-3-((S)-1-ацетилпіролідин-3-іламін)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	527,2
81		(S)-2-(4-бромфеніл)-3-(циклопропілметиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	514,0
82		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(піперидин-4-іламін)пропан-1-он	m/z 499 [M+H] <sup>+</sup>
83		(S)-3-(1-ацетилпіперидин-4-іламін)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	m/z 541 [M+H] <sup>+</sup>

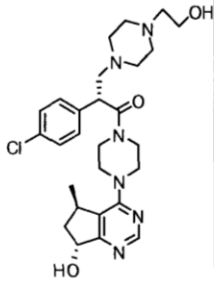
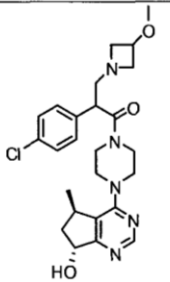
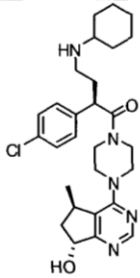
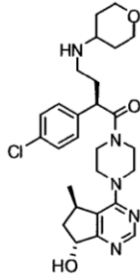
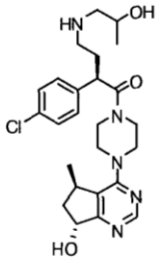
84		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(2-метоксіетиламін)пропан-1-он	m/z 474 [M+H] <sup>+</sup>
85		(R)-2-(4-хлорфеніл)-4-(диметиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)бутан-1-он	458,1
86		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іламін)пропан-1-он	m/z 500 [M+H] <sup>+</sup>
87		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-((1r,4S)-4-гідроксициклогексиламін)пропан-1-он	514,3
88		(S)-3-(азетидин-1-іл)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	456,3

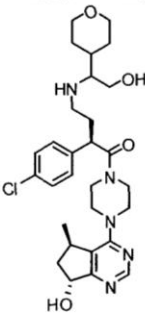
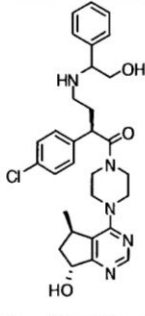
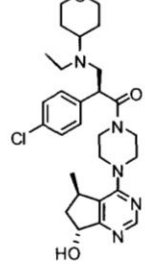
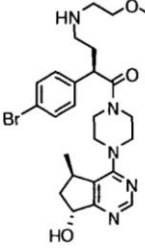
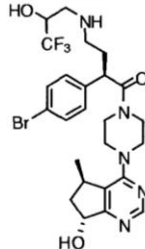
89		(R)-3-(азетидин-1-іл)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	456,3
90		2-((S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропіламін)ацетамід	473,2
91		2-((S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропіламін)-N,N-диметилацетамід	501,3
92		2-((S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропіламін)-N-метилацетамід	487,2
93		(R)-2-(4-бромфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-4-(ізопропіламін)бутан-1-он	516,2 / 518,1

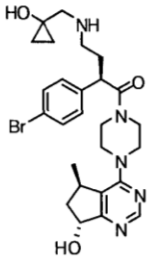
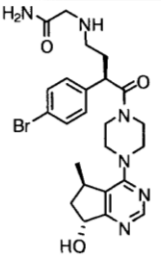
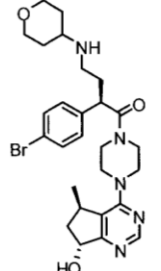
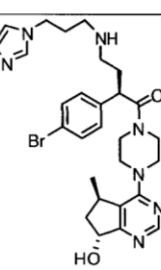
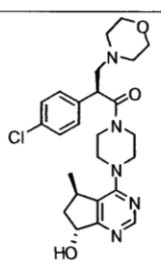
94		(R)-2-(4-бромфеніл)-4-(диметиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)бутан-1-он	502,1 / 504,1
95		(R)-2-(4-бромфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-4-(ізобутиламін)бутан-1-он	530,2
96		(R)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-4-((2-метоксіетил)(метил)амін)бутан-1-он	502,1
97		(R)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-4-(ізопропіламін)бутан-1-он	472,2
98		(R)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-4-(3-гідроксіазетидин-1-іл)бутан-1-он	486,2

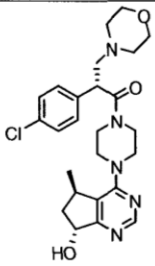
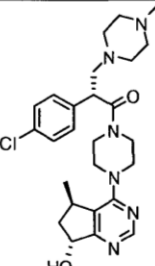
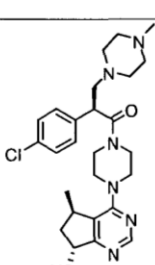
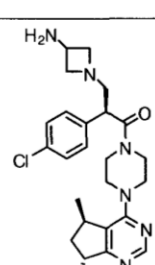
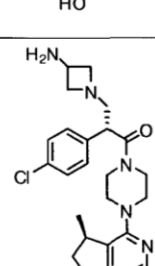
99		2-((R)-3-(4-бромфеніл)-4-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-4-оксобутиламін)-N,N-диметилацетамід	559,1
100		(R)-2-(4-бромфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-4-(2-гідроксіетиламін)бутан-1-он	518,2 / 520,1
101		(2R)-2-(4-бромфеніл)-4-(2-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)бутан-1-он	604,2
102		(R)-2-амін-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-йодфеніл)пропан-1-он	508,1
103		4-((R)-2-амін-3-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропіл)бензонітрил	407,2

104		(R)-2-амін-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-(трифторметил)феніл)пропан-1-он	450,2
105		(S)-3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	527,2
106		(R)-3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	527,2
107		(R)-3-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-2-(метиламін)пропан-1-он	430,2
108		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)пропан-1-он	529,4

109		(R)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)пропан-1-он	529,4
110		2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(3-метоксіязетидин-1-іл)пропан-1-он	486,2
111		(R)-2-(4-хлорфеніл)-4-(циклогексиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)бутан-1-он	512,3
112		(R)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іламін)бутан-1-он	514,2
113		(2R)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-4-(2-гідроксипропіламін)бутан-1-он	488,2

114		(2R)-2-(4-хлорфеніл)-4-(2-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)бутан-1-он	558,2
115		(2R)-2-(4-хлорфеніл)-4-(2-гідрокси-1-фенілетиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)бутан-1-он	550,2
116		(S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(етил(тетрагідро-2H-піран-4-іл)амін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	m/z 528 [M+H] <sup>+</sup>
117		(R)-2-(4-бромфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-4-(2-метоксіетиламін)бутан-1-он	534,1
118		(2R)-2-(4-бромфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-4-(3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіламін)бутан-1-он	586,2

119		(R)-2-(4-бромфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-4-((1-гідроксициклопропіл)метиламін)бутан-1-он	544,2 / 546,2
120		2-((R)-3-(4-бромфеніл)-4-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-4-оксобутиламін)ацетамід	531,1 / 533,1
121		(R)-2-(4-бромфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іламін)бутан-1-он	558,2
122		(R)-4-(3-(1H-імідазол-1-іл)пропіламін)-2-(4-бромфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)бутан-1-он	584,2
123		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-морфолінопропан-1-он	486,3

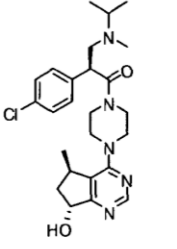
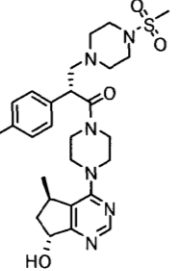
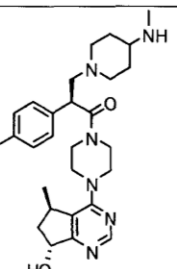
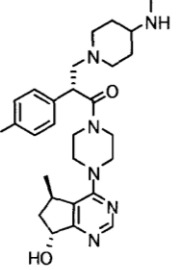
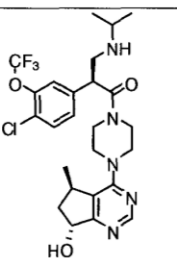
124		(R)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-морфолінопропан-1-он	486,3
125		(R)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропан-1-он	499,4
126		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропан-1-он	499,4
127		(S)-3-(3-аміназетидин-1-іл)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	471,2
128		(R)-3-(3-аміназетидин-1-іл)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	471,2

129		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-тіоморфолінопропан-1-он	502,2
130		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(піперазин-1-іл)пропан-1-он	485,3
131		(R)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(піперазин-1-іл)пропан-1-он	485,3
132		(R)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-тіоморфолінопропан-1-он	502,2
133		(R)-2-(4-хлорфеніл)-3-(4-фторпіперидин-1-іл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	502,2

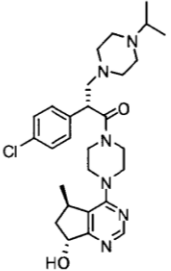
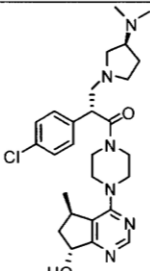
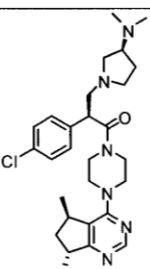
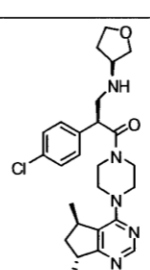
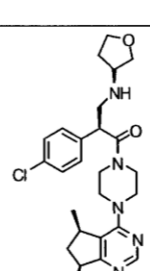
134		(S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(4-фторпіперидин-1-іл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	502,2
135		(R)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(3-метоксіязетидин-1-іл)пропан-1-он	486,2
136		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(3-метоксіязетидин-1-іл)пропан-1-он	486,2
137		(S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	492,2
138		(S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(диметиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	444,1

139		(S)-2-(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	510,2
140		(S)-2-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	510,4
141		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(метоксіамін)пропан-1-он	446,2
142		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-метоксипіперидин-1-іл)пропан-1-он	514,3
143		(R)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-метоксипіперидин-1-іл)пропан-1-он	514,3
144		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)пропан-1-он	500,3

145		(R)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)пропан-1-он	500,3
146		(S)-3-(4-амінпіперидин-1-іл)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	499,3
147		(R)-3-(4-амінпіперидин-1-іл)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	499,3
148		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іламін)пропан-1-он	500,2
149		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(метил(тетрагідро-2H-піран-4-іл)амін)пропан-1-он	m/z 514 [M+H] <sup>+</sup>

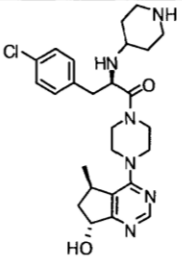
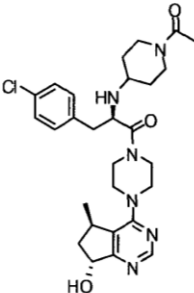
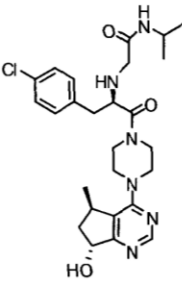
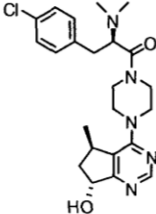
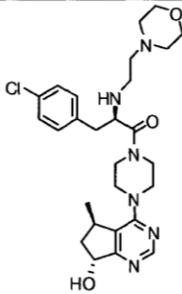
150		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіл(метил)амін)пропан-1-он	472,3
151		(R)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-(метилсульфоніл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	563,2
152		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-(метиламін)піперидин-1-іл)пропан-1-он	513,3
153		(R)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-(метиламін)піперидин-1-іл)пропан-1-он	513,3
154		(S)-2-(4-хлор-3-(трифторметокси)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	542,2

155		(S)-2-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	526,3
156		(S)-2-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	526,2
157		(R)-2-(4-хлорфеніл)-3-(4-етилпіперазин-1-іл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	513,3
158		(S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(4-етилпіперазин-1-іл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	513,3
159		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)пропан-1-он	527,6

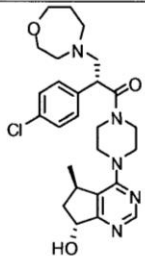
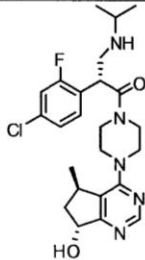
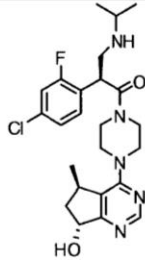
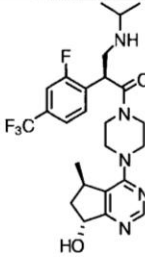
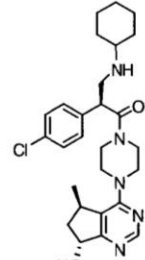
160		(R)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)пропан-1-он	527,6
161		(R)-2-(4-хлорфеніл)-3-((S)-3-(диметиламін)піролідин-1-іл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	513,6
162		(S)-2-(4-хлорфеніл)-3-((S)-3-(диметиламін)піролідин-1-іл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	513,6
163		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-((R)-тетрагідрофуран-3-іламін)пропан-1-он	486,2
164		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-((R)-тетрагідрофуран-3-іламін)пропан-1-он	486,2

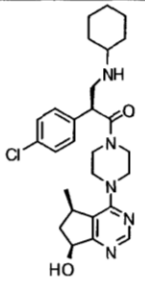
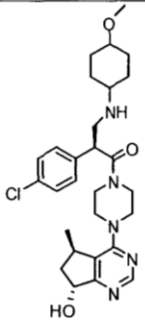
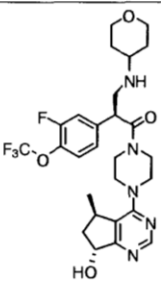
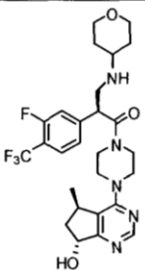
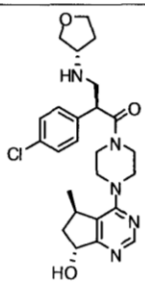
165		(S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(2-фторетиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	462,2
166		(S)-2-(4-фтор-3-(трифторметокси)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	526,4
167		(S)-2-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	560,3
168		(S)-2-(3-фтор-4-метоксифеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	472,5
169		4-((R)-2-(4-хлорфеніл)-3-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропіл)піперазин-2-он	499,3

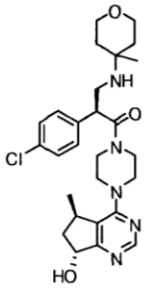
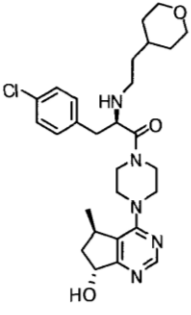
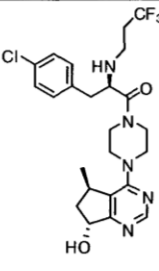
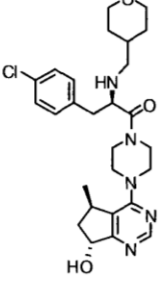
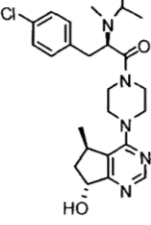
170		(R)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)пропан-1-он	486,3
171		(S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(4-(диметиламін)піперидин-1-іл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	527,3
172		(R)-2-(4-хлорфеніл)-3-(4-(диметиламін)піперидин-1-іл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	527,3
173		(S)-2-(3-хлор-5-фторфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	476,2
174		(S)-2-(3-бром-4-метоксифеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	532,2

175		(R)-3-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-2-(піперидин-4-іламін)пропан-1-он	499,3
176		(R)-2-(1-ацетилпіперидин-4-іламін)-3-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	541,3
177		2-((R)-3-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-1-оксопропан-2-іламін)-N-ізопропілацетамід	515,3
178		(R)-3-(4-хлорфеніл)-2-(диметиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	444,2
179		(R)-3-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-2-(2-морфоліноетиламін)пропан-1-он	529,3

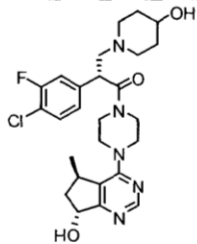
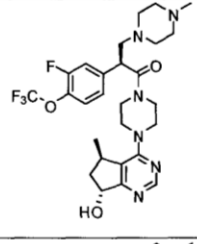
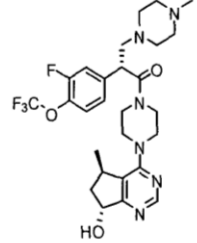
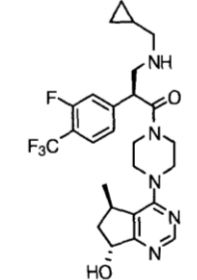
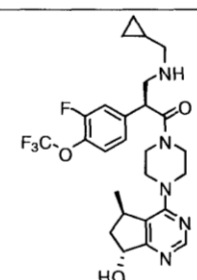
180		(R)-3-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-2-(ізопропіламін)пропан-1-он	458,2
181		(R)-3-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламін)пропан-1-он	500,3
182		(R)-3-(4-хлорфеніл)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)-3-метилпіперазин-1-іл)-2-(ізопропіламін)пропан-1-он	472,3
183		2-((R)-3-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-1-оксопропан-2-іламін)-N,N-диметилацетамід	501,2
184		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(1,4-оксазепан-4-іл)пропан-1-он	500,3

185		(R)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(1,4-охазапан-4-іл)пропан-1-он	500,3
186		(R)-2-(4-хлор-2-фторфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	476,2
187		(S)-2-(4-хлор-2-фторфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	476,2
188		(S)-2-(2-фтор-4-(трифторметил)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	510,2
189		(S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(циклогексиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	498,3

190		(S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(циклогексиламін)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	498,3
191		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-метоксициклогексиламін)пропан-1-он	528,4
192		(S)-2-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іламін)пропан-1-он	568,3
193		(S)-2-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іламін)пропан-1-он	552,2
194		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-((S)-тетрагідрофуран-3-іламін)пропан-1-он	486,3

195		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-метилтетрагідро-2H-піран-4-іламін)пропан-1-он	513,2
196		(R)-3-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-2-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етиламін)пропан-1-он	528,3
197		(R)-3-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-2-(3,3,3-трифторпропіламін)пропан-1-он	512,2
198		(R)-3-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-2-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламін)пропан-1-он	514,2
199		(R)-3-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-2-(ізопропіл(метил)амін)пропан-1-он	472,3

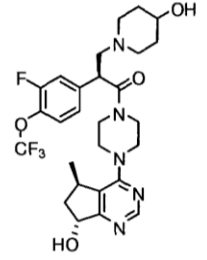
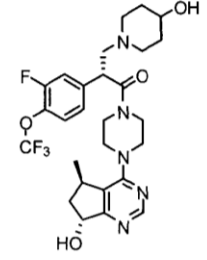
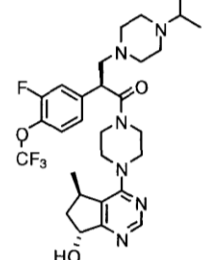
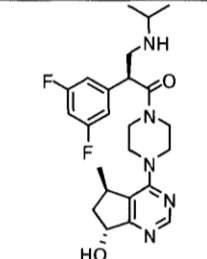
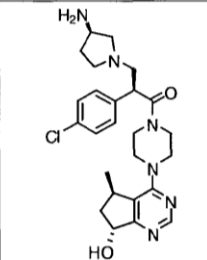
200		(S)-3-(терт-бутиламін)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	472,1
201		(R)-3-(терт-бутиламін)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	472,1
202		(S)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропан-1-он	517,2
203		(R)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропан-1-он	517,2
204		(S)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)пропан-1-он	518,2
205		(R)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-морфолінопропан-1-он	504,2

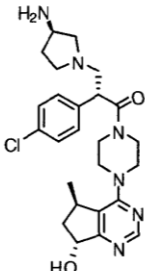
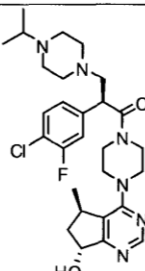
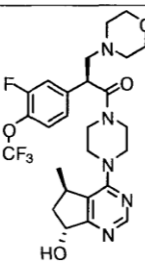
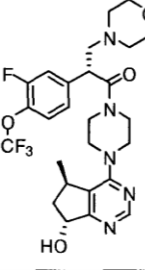
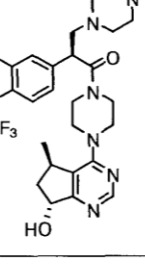
206		(R)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)пропан-1-он	518,2
207		(S)-2-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропан-1-он	567,2
208		(R)-2-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропан-1-он	567,2
209		(S)-3-(циклопропілметиламін)-2-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	522,2
210		(S)-3-(циклопропілметиламін)-2-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	538,2

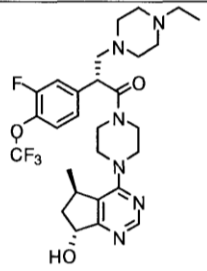
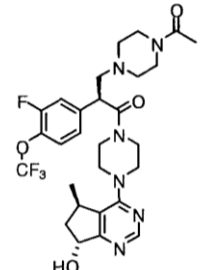
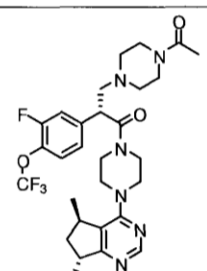
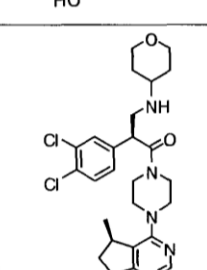
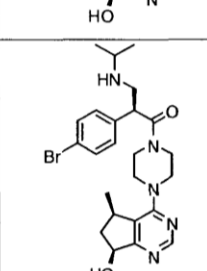
211		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)-2-(4-(трифторметил)феніл)пропан-1-он	492,3
212		(S)-3-амін-2-(4-бромфеніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	m/z 460/462 (Br ізоотоп) [M+H] <sup>+</sup>
213		(S)-3-амін-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	m/z 434 [M+H] <sup>+</sup>
214		(S)-2-(4-бромфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іламін)пропан-1-он	546,2
215		3-((S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропіламін)пропанамід	487,2
216		3-((S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-оксопропіламін)пропанамід	487,2

217		(4-(4-хлорфеніл)піперидин-4-іл)(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)метанон	456,2
218		(S)-2-(4-бромфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	504,2
219		(S)-3-амін-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	434,3
220		(S)-3-амін-2-(4-бромфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	462,2
221		(S)-2-(4-бромфеніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іламін)пропан-1-он	m/z 544/546 (Br ізотоп) [M+H] <sup>+</sup>

222		(S)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іламін)пропан-1-он	m/z 518 [M+H] <sup>+</sup>
223		(S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іламін)пропан-1-он	534,2
224		(S)-3-амін-2-(3,4-дихлорфеніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	450,3
225		(R)-2-(3,4-дихлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)пропан-1-он	534,2
226		(S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)пропан-1-он	561,3

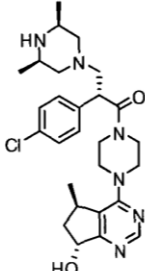
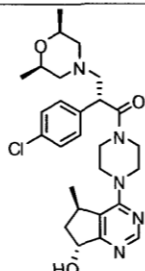
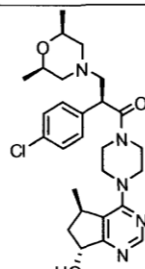
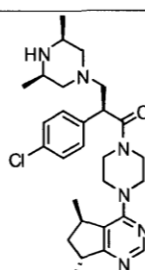
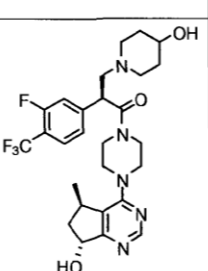
227		(S)-2-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)пропан-1-он	568,2
228		(R)-2-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)пропан-1-он	568,2
229		(S)-2-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)пропан-1-он	595,3
230		(S)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	460,3
231		(S)-3-((R)-3-амінпіролідин-1-іл)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	485,3

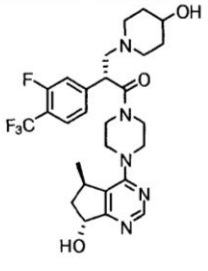
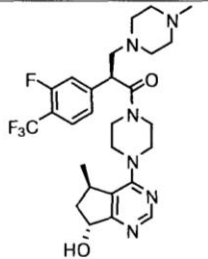
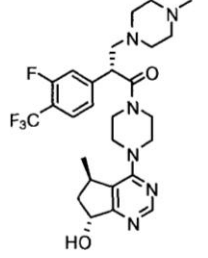
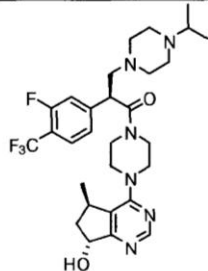
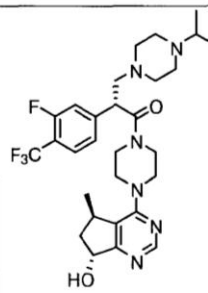
232		(R)-3-((R)-3-амініпіролідин-1-іл)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	485,3
233		(S)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)пропан-1-он	545,3
234		(S)-2-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-морфолінопропан-1-он	554,3
235		(R)-2-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-морфолінопропан-1-он	554,3
236		(S)-3-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	581,3

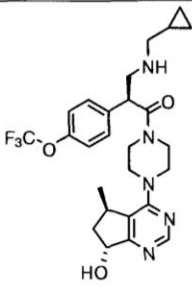
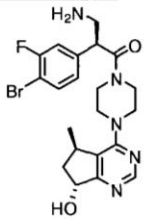
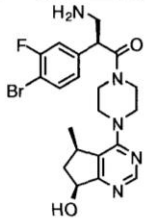
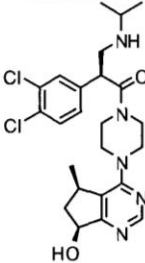
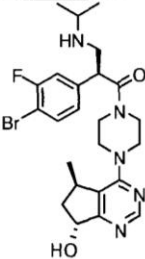
237		(R)-3-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	581,3
238		(S)-3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-2-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	595,3
239		(R)-3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-2-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	595,3
240		(S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іламін)пропан-1-он	534,2
241		(S)-2-(4-бромфеніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	m/z 502/504 (Br ізотоп) [M+H] <sup>+</sup>

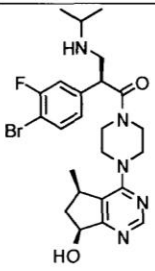
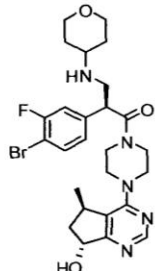
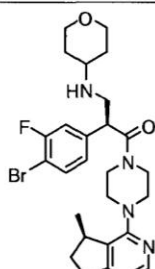
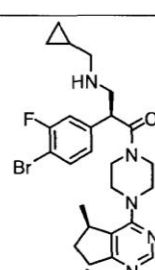
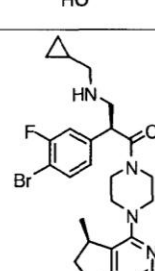
242		(S)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	m/z 476 [M+H] <sup>+</sup>
243		(S)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-3-(циклопропілметиламін)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	m/z 488 [M+H] <sup>+</sup>
244		(S)-3-(біс(циклопропілметил)амін)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	m/z 542 [M+H] <sup>+</sup>
245		(S)-2-(4-бромфеніл)-3-(циклопропілметиламін)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	m/z 514/516 (Br ізоотоп) [M+H] <sup>+</sup>
246		(S)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іламін)пропан-1-он	MCPX (APCI+) m/z 518, 520 [M+H] <sup>+</sup>

247		(S)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	MCPX (APCI+) m/z 476, 478 [M+H] <sup>+</sup>
248		(S)-2-(4-бромфеніл)-3-((циклопропілметил)(метил)амін)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	m/z 528/530 (Br ізоотоп) [M+H] <sup>+</sup>
249		(S)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-3-(циклопропілметиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	MCPX (APCI+) m/z 488, 490 [M+H] <sup>+</sup>
250		(S)-3-(циклопропілметиламін)-2-(3,4-дихлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	504,3
251		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іламін)-2-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-1-он	550,3

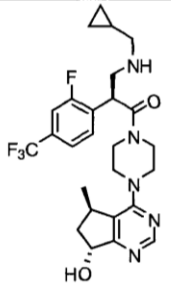
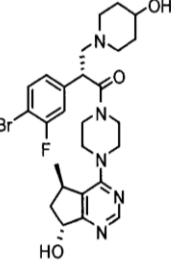
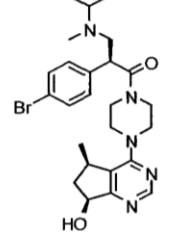
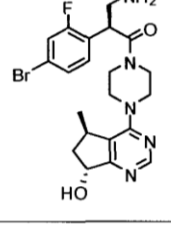
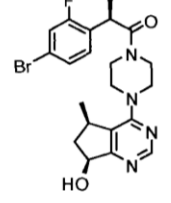
252		(R)-2-(4-хлорфеніл)-3-((3S,5R)-3,5-диметилпіперазин-1-іл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	513,3
253		(R)-2-(4-хлорфеніл)-3-((2S,6R)-2,6-диметилморфоліно)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	514,3
254		(S)-2-(4-хлорфеніл)-3-((2S,6R)-2,6-диметилморфоліно)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	514,3
255		(S)-2-(4-хлорфеніл)-3-((3S,5R)-3,5-диметилпіперазин-1-іл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	513,3
256		(S)-2-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)пропан-1-он	552,3

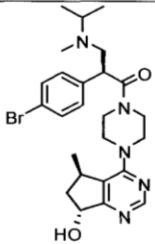
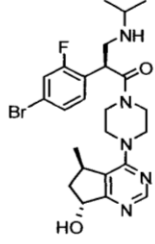
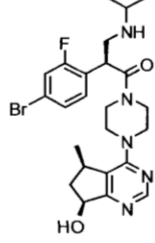
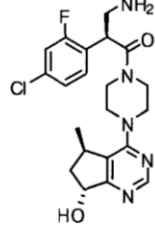
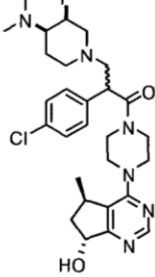
257		(R)-2-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)пропан-1-он	552,3
258		(S)-2-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропан-1-он	551,3
259		(R)-2-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропан-1-он	551,3
260		(S)-2-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)пропан-1-он	579,3
261		(R)-2-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)пропан-1-он	579,3

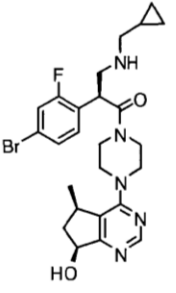
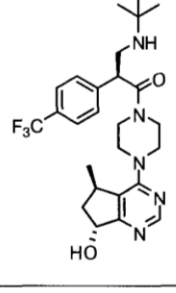
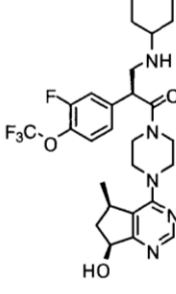
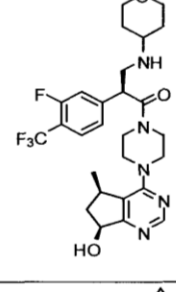
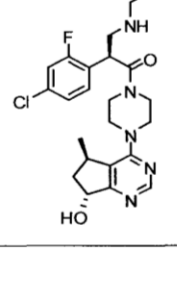
262		(S)-3-(циклопропілметиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-2-(4-(трифторметокси)феніл)пропан-1-он	520,3
263		(S)-3-амін-2-(4-бром-3-фторфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	480,2
264		(S)-3-амін-2-(4-бром-3-фторфеніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	480,1
265		(S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	492,3
266		(S)-2-(4-бром-3-фторфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	m/z 520, 522 [M+H] <sup>+</sup>

267		(S)-2-(4-бром-3-фторфеніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	m/z 520, 522 [M+H] <sup>+</sup>
268		(S)-2-(4-бром-3-фторфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іламін)пропан-1-он	m/z 562, 564 [M+H] <sup>+</sup>
269		(S)-2-(4-бром-3-фторфеніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іламін)пропан-1-он	m/z 562, 564 [M+H] <sup>+</sup>
270		(S)-2-(4-бром-3-фторфеніл)-3-(циклопропілметиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	m/z 532, 534 [M+H] <sup>+</sup>
271		(S)-2-(4-бром-3-фторфеніл)-3-(циклопропілметиламін)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	m/z 532, 534 [M+H] <sup>+</sup>

272		(S)-2-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	510,3
273		(S)-2-(4-бромфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)пропан-1-он	571,3
274		(S)-2-(4-бромфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)пропан-1-он	546,2
275		(S)-3-(циклопропілметиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-2-(4-(трифторметил)феніл)пропан-1-он	504,3
276		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іламін)-2-(4-(трифторметил)феніл)пропан-1-он	534,3

277		(S)-3-(циклопропілметиламін)-2-(2-фтор-4-(трифторметил)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	522,3
278		(R)-2-(4-бром-3-фторфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)пропан-1-он	562,2
279		(S)-2-(4-бромфеніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіл(метил)амін)пропан-1-он	518,2
280		(S)-3-амін-2-(4-бром-2-фторфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	478,2
281		(S)-3-амін-2-(4-бром-2-фторфеніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	478,2

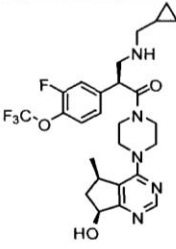
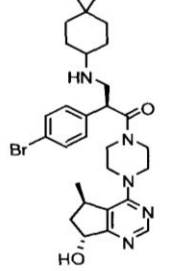
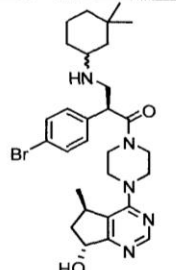
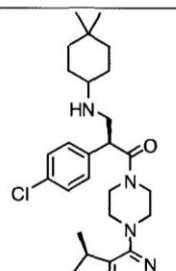
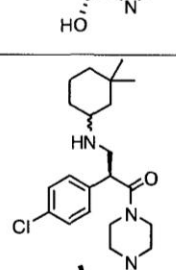
282		(S)-2-(4-бромфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіл(метил)амін)пропан-1-он	443,2
283		(S)-2-(4-бром-2-фторфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	520,2
284		(S)-2-(4-бром-2-фторфеніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	520,2
285		(S)-3-амін-2-(4-хлор-2-фторфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	434,2
286		2-(4-хлорфеніл)-3-((3S,4R)-4-(диметиламін)-3-фторпіперидин-1-іл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	545,3

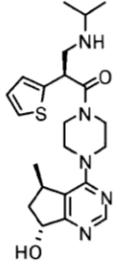
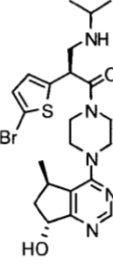
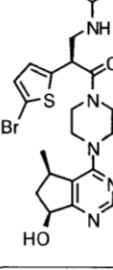
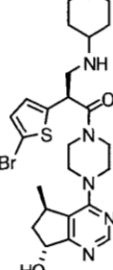
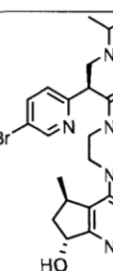
287		(S)-2-(4-бром-2-фторфеніл)-3-(циклопропілметиламін)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	532,2
288		(S)-3-(терт-бутиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-2-(4-(трифторметил)феніл)пропан-1-он	506,3
289		(S)-2-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іламін)пропан-1-он	567,6
290		(S)-2-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іламін)пропан-1-он	552,3
291		(S)-2-(4-хлор-2-фторфеніл)-3-(циклопропілметиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	488,3

292		(S)-2-(4-бром-2-фторфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іламін)пропан-1-он	562,2
293		(S)-2-(4-хлор-2-фторфеніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іламін)пропан-1-он	518,2
294		(S)-2-(4-хлор-2-фторфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іламін)пропан-1-он	518,3
295		(S)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іламін)-2-(4-(трифторметил)феніл)пропан-1-он	534,2
296		(S)-3-(циклопропілметиламін)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-2-(4-(трифторметил)феніл)пропан-1-он	504,2

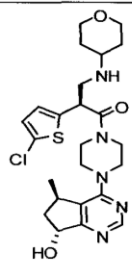
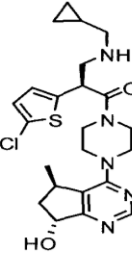
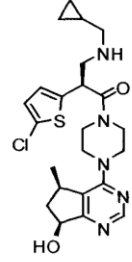
297		(S)-2-(4-бромфеніл)-3-(терт-бутиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	516,2
298		(S)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізобутиламін)пропан-1-он	m/z 490, 492 [M+H] <sup>+</sup>
299		(S)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-3-(циклопентилметиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	m/z 516, 518 [M+H] <sup>+</sup>
300		(S)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-3-(циклопентиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	m/z 502, 504 [M+H] <sup>+</sup>
301		(S)-2-(2-фтор-4-(трифторметил)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіл(метил)амін)пропан-1-он	524,2

302		(S)-2-(4-хлорфеніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-((2-гідроксietил)(ізопропіл)амін)пропан-1-он	502,3
303		(S)-2-(2-фтор-4-(трифторметил)феніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	510,2
304		(S)-2-(2-фтор-4-(трифторметил)феніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іламін)пропан-1-он	552,3
305		(S)-3-амін-2-(2-фтор-4-(трифторметил)феніл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	467,2
306		(S)-3-(циклопропілметиламін)-2-(3-фтор-4-(трифторметил)феніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	552,2

307		(S)-3-(циклопропілметиламін)-2-(3-фтор-4-(трифторметокси)феніл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	538,2
308		(S)-2-(4-бромфеніл)-3-(4,4-диметилциклогексиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	572,3
309		(S)-2-(4-бромфеніл)-3-(3,3-диметилциклогексиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	570,3
310		(S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(4,4-диметилциклогексиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	526,4
311		(S)-2-(4-хлорфеніл)-3-(3,3-диметилциклогексиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	526,3

312		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)-2-(тіофен-2-іл)пропан-1-он	430,3
313		(S)-2-(5-бромтіофен-2-іл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	508,2
314		(S)-2-(5-бромтіофен-2-іл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	508,2
315		(S)-2-(5-бромтіофен-2-іл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іламін)пропан-1-он	550,2
316		(R)-2-(5-бромпіридин-2-іл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	503,2

317		(S)-2-(5-бромпіридин-2-іл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	503,2
318		(S)-2-(5-бромтіофен-2-іл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іламін)пропан-1-он	550,2
319		(S)-2-(5-бромтіофен-2-іл)-3-(циклопропілметиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	520,2
320		(S)-2-(5-хлортіофен-2-іл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іламін)пропан-1-он	506,2
321		(S)-2-(5-хлортіофен-2-іл)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламін)пропан-1-он	464,2

322		(S)-2-(5-хлортіофен-2-іл)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іламін)пропан-1-он	506,2
323		(S)-2-(5-хлортіофен-2-іл)-3-(циклопропілметиламін)-1-(4-((5R,7R)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	476,2
324		(S)-2-(5-хлортіофен-2-іл)-3-(циклопропілметиламін)-1-(4-((5R,7S)-7-гідрокси-5-метил-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-4-іл)піперазин-1-іл)пропан-1-он	476,2

Наведений вище опис вважається лише ілюстративним щодо принципів даного винаходу. Крім того, оскільки численні модифікації та зміни будуть легко очевидними спеціалістам у цій галузі, не бажано обмежувати винахід показаними точною конструкцією та способом, описаними вище. Відповідно, всі підходящі модифікації та еквіваленти можуть вважатись такими, що охоплені даним винаходом, як визначено наведеною нижче формулою винаходу.

Слова «містити (вміщувати), мати у своєму складі», «містить (вміщує, має у своєму складі)», «включати», «включаючи» та «включає» при використанні у цьому описі та наведених далі формулі винаходу позначають присутність вказаних ознак, цілих, компонентів або етапів, але вони не виключають присутності або додавання однієї або більше інших ознак, цілих, компонентів, етапів або груп.