MD 4516 B1 2017.09.30

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4516** (13) **B1**

(51) **Int.Cl:** ***C07D 495/04*** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENŢIE

In termen de 6 luni de la data publicării menţiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenţie, orice persoană poate face opoziţie la acordarea brevetului

(21) Nr. depozit: a 2014 0137
(22) Data depozit: 2014.12.22
(67) Numărul cererii transformate şi data transformării:
(31) Nr.: 1363500
(32) Data: 2013.12.23
(33) Ţara: FR
(41) Data publicării cererii: 2015.06.30, BOPI nr. 6/2015

(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
2017.09.30, BOPI nr. 9/2017
(62) Divizată din cererea:
Nr.: **Data:**
(85)
(86)
(87)

(71) Solicitant: LES LABORATOIRES SERVIER, FR; VERNALIS (R&D) LTD, GB
(72) Inventatori: ANDRAS Kotschy, HU; ZOLTAN Szlavik, HU; MARTON Csekei, HU; ATTILA Paczal, HU; ZOLTAN Szabo, HU; SZABOLCS Sipos, HU; GABOR Radics, HU; AGNES Proszenyak, HU; BALAZS Balint, HU; ALAIN Bruno, FR; OLIVIER Geneste, FR; DAVIDSON James Edward Paul, GB; MURRAY James Brooke, NZ; CHEN I-Jen, GB; PERRON-SIERRA Francoise, FR
(73) Titular: LES LABORATOIRES SERVIER, FR; VERNALIS (R&D) LTD, GB
(74) Mandatar autorizat: SIMANENKOVA Tatiana

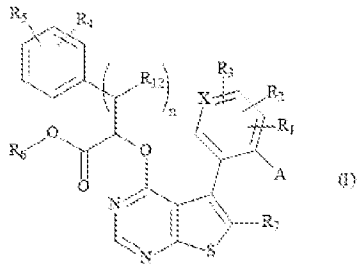
MD 4516 B1 2017.09.30

(54) Derivaţi noi de tienopirimidină, procedeu de preparare a acestora, compoziţii farmaceutice care îi conţin şi utilizările lor în calitate de agenţi proapoptotici

(57) Rezumat:

1

Invenţia se referă la derivaţi noi de tienopirimidină cu formula (I):



(I)

2

in care R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{12}, X, A şi n au semnificaţiile definite în descriere. Invenţia se mai referă la un procedeu de preparare a acestora şi la compoziţii farmaceutice care îi conţin.

Compoziţiile menţionate pot fi utilizate in calitate de agenţi proapoptotici in tratamentul cancerelor, maladiilor autoimune şi ale sistemului imun.

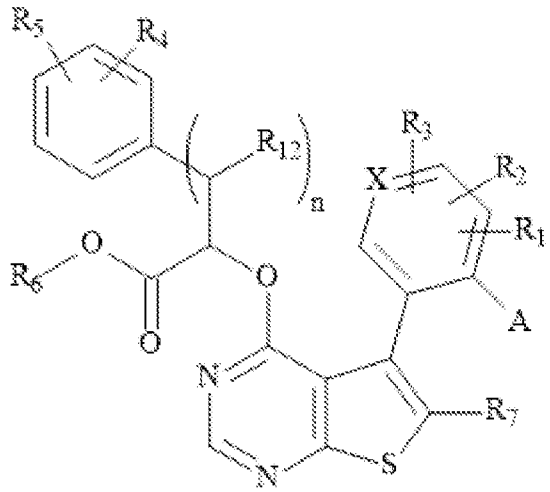
Revendicări: 35

(54) New thienopyrimidine derivatives, a process for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their uses as proapoptotic agents

(57) Abstract:

1

The invention relates to new thienopyrimidine derivatives of Formula (I):



(I)

wherein R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{12}, X, A and n are as defined in the description. The invention further relates to a process for their preparation and to pharmaceutical compositions containing them.

2

Said compositions can be used as proapoptotic agents in the treatment of cancer, autoimmune and immune system diseases.

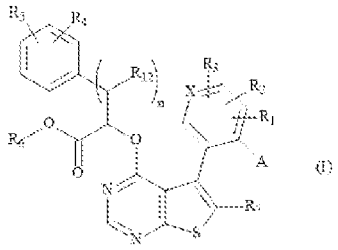
Claims: 35

(54) Новые производные тиенопиримидина, способ их получения, фармацевтические композиции их содержащие и их использования в качестве проапоптотических агентов

(57) Реферат:

1

Изобретение относится к новым производным тиенопиримидина формулы (I):



(I)

где R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{12}, X, A и n имеют значения, представленные в описании. Изобретение также относится к способу их получения и к

2

фармацевтическим композициям их содержащим.

Указанные композиции могут быть использованы в качестве проапоптотических агентов для лечения рака, аутоиммунных заболеваний и заболеваний иммунной системы.

П. формулы: 35

MD 4516 B1 2017.09.30

Descriere:

Prezenta invenţie se referă la derivaţi noi de tienopirimidină, la un procedeu pentru prepararea acestora şi la compoziţii farmaceutice care îi conţin.

Compuşii din prezenta invenţie sunt noi şi au caracteristici farmacologice foarte valoroase în domeniul apoptozei şi oncologiei.

Apoptoza, sau moartea celulară programată, este un proces fiziologic care este crucial pentru dezvoltarea embrionului şi pentru întreţinerea homeostaziei ţesuturilor.

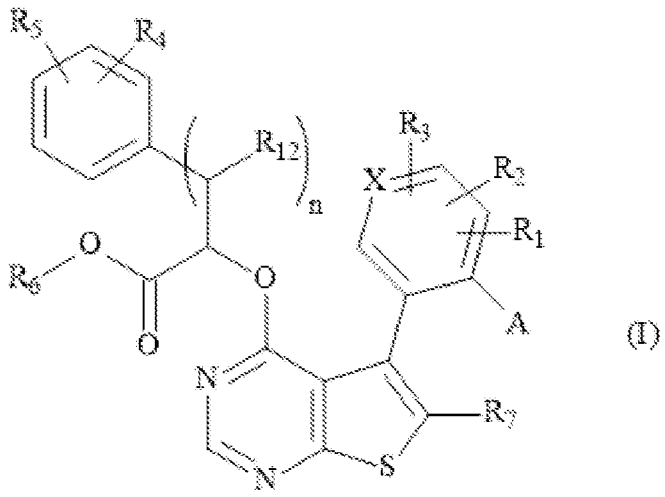
Moartea celulelor de tip apoptotic implică modificări morfologice, cum ar fi condensarea nucleului, fragmentarea ADN, precum şi fenomene biochimice, cum ar fi activarea caspazelor, care deteriorează componentele structurale cheie ale celulei, astfel inducând dezasamblarea şi moartea acestora. Reglementarea procesului de apoptoză este complexă şi implică activarea sau reprimarea anumitor căi de semnalizare intracelulară [1].

Dereglarea apoptozei este implicată în anumite patologii. Intensificarea apoptozei este asociată cu boli neurodegenerative, cum ar fi boala Parkinson, boala Alzheimer şi ischemia. Invers, deficitul de implementare a apoptozei joacă un rol semnificativ în dezvoltarea cancerelor şi în chimiorezistenţa acestora, în bolile autoimune, bolile inflamatorii şi infecţiile virale. În consecinţă, absenţa apoptozei este unul dintre semnele fenotipice ale cancerului [2].

Proteinele anti-apoptotice din familia Bcl-2 sunt asociate cu numeroase patologii. Implicarea proteinelor din familia Bcl-2 este descrisă în numeroase tipuri de cancer, cum ar fi cancerul de colon, cancerul mamar, cancerul pulmonar cu celule mici, cancerul pulmonar cu celule non-mici, cancerul de vezică urinară, cancerul ovarian, cancerul de prostată, leucemia limfoidă cronică, limfomul, mielomul, leucemia mieloidă acută, cancerul pancreatic, etc. Supraexpresia proteinelor anti-apoptotice din familia Bcl-2 este implicată în tumorigeneză, în rezistenţa la chimioterapie şi în prognosticul clinic al pacienţilor afectaţi de cancer. Este necesar de remarcat, că MCL-1, un membru din familia anti-apoptotice Bcl-2, este supraexprimat în diverse tipuri de cancer [3]. Există, prin urmare, o necesitate terapeutică de compuşi care inhibă activitatea anti-apoptotică a proteinelor din familia Bcl-2.

Adiţional la faptul că noii compuşi din prezenta invenţie au proprietăţi pro-apoptotice, este posibilă utilizarea acestora în patologiile care implică un defect în apoptoză, cum ar fi, de exemplu, în tratamentul cancerului şi bolilor imune şi autoimune .

Prezenta invenţie se referă în special la compuşii cu formula (I):



(I)

in care:

- A reprezintă o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată, o grupă (C_2-C_6)alchenil liniară sau ramificată, o grupă (C_2-C_6)alchinil liniară sau ramificată, o grupă (C_1-C_6)alcoxi liniară sau ramificată, o grupă -S-(C_1-C_6)alchil, o grupă (C_1-C_6)polihaloalchil liniară sau ramificată, o grupă hidroxi, cian, -$NR_{10}R_{10}$', -Cy_6 sau un atom de halogen,

- R_1, R_2, R_3, R_4 şi R_5 independent unul de celălalt reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată, o grupă (C_2-C_6)alchenil liniară sau ramificată, o grupă (C_2-C_6)alchinil liniară sau ramificată, o grupă (C_1-C_6)polihaloalchil liniară sau ramificată, o grupă hidroxi, o grupă (C_1-C_6)alcoxi liniară sau ramificată, o grupă -S-(C_1-C_6)alchil, cian, o grupă nitro, -alchil(C_0-C_6)-NR_8R_8', -O-Cy_1, -alchil(C_0-C_6)-Cy_1, -alchenil(C_2-C_6)-Cy_1, -alchinil(C_2-C_6)-Cy_1, -O-alchil(C_1-C_6)-R_9, -C(O)-OR_8, -O-C(O)-R_8, -C(O)-NR_8R_8', -NR_8-C(O)-R_8', -NR_8-C(O)-OR_8', -alchil(C_1-C_6)-NR_8-C(O)-R_8', -SO_2-NR_8R_8', -SO_2-alchil(C_1-C_6),

sau substituenţii unei din perechile (R_1, R_2), (R_2, R_3), (R_1, R_3), (R_4, R_5) grefate pe doi atomi de carbon adiacenţi, formând împreună cu atomii de carbon, care îi poartă, un inel aromatic sau nearomatic conţinând de la 5 la 7 membri în inel, care poate conţine de la unu până la trei heteroatomi selectaţi dintre oxigen, sulf şi azot, înţelegându-se că inelul rezultat poate fi substituit cu o grupă selectată dintre o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată, -$NR_{10}R_{10}$', -alchil(C_0-C_6)-Cy_1 sau oxo,

- X reprezintă un atom de carbon sau azot,

- R_6 reprezintă hidrogen, o grupă (C_1-C_8)alchil liniară sau ramificată, un aril, o grupă heteroaril, o grupă arilalchil(C_1-C_6), o grupă (C_1-C_6)heteroarilalchil,

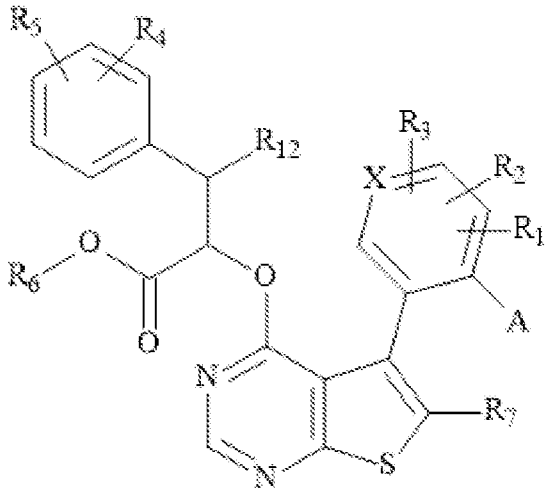
- R_7 reprezintă o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată, o grupă (C_2-C_6)alchenil liniară sau ramificată, o grupă (C_2-C_6)alchinil liniară sau ramificată, -Cy_3, -alchil(C_1-C_6)-Cy_3, -alchenil(C_2-C_6)-Cy_3, -alchinil(C_2-C_6)-Cy_3, -Cy_3-Cy_4,

-alchinil(C_2-C_6)-O-Cy_3, -Cy_3-alchil(C_0-C_6)-O-alchil(C_0-C_6)-Cy_4, un atom de halogen, cian, -C(O)-R_{11}, -C(O)-$NR_{11}R_{11}$',

- R_8 şi R_8' independent unul de celălalt reprezintă un atom de hidrogen, o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată sau -alchil(C_0-C_6)-Cy_1, sau (R_8, R_8') formează împreună cu atomul de azot purtat un inel aromatic sau nearomatic compus din 5 până la 7 membri în inel, care mai poate conţine adiţional la atomul de azot de la unul până la 3 heteroatomi selectaţi dintre oxigen, sulf şi azot, înţelegându-se că azotul în cauză poate fi substituit cu o grupă care reprezintă un atom de hidrogen sau o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată şi înţelegându-se că unul sau mai mulţi atomi de carbon ai substituenţilor posibili poate fi deuterat,
- R_9 reprezintă -Cy_1, -Cy_1-alchil(C_0-C_6)-Cy_2, -Cy_1-alchil(C_0-C_6)-O-alchil(C_0-C_6)-Cy_2, -Cy_1-alchil(C_0-C_6)-NR_8-alchil(C_0-C_6)-Cy_2, -Cy_1-Cy_2-O-alchil(C_0-C_6)-Cy_5, -C(O)-NR_8R_8', -NR_8R_8', -OR_8, -NR_8-C(O)-R_8', -O-alchil(C_1-C_6)-OR_8, -SO_2-R_8, -C(O)-OR_8, -NH-C(O)-NH-R_8,
- R_{10}, R_{10}', R_{11} şi R_{11}' independent unul de celălalt reprezintă un atom de hidrogen sau o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată opţional substituită,
- R_{12} reprezintă hidrogen sau o grupă hidroxi,
- Cy_1, Cy_2, Cy_3, Cy_4, Cy_5 şi Cy_6 independent unul de celălalt reprezintă o grupă cicloalchil, o grupă heterocicloalchil, o grupă aril sau o grupă heteroaril,
- n este un număr întreg egal cu 0 sau 1,

înţelegându-se că:
- "aril" înseamnă o grupă fenil, naftil, bifenil, indanil sau indenil,
- "heteroaril" înseamnă orice grupă mono- sau biciclică conţinând de la 5 până la 10 membri în inel, având cel puţin un fragment aromatic şi conţinând de la 1 până la 3 heteroatomi selectaţi dintre oxigen, azot şi sulf, "cicloalchil" înseamnă orice grupă carbociclică mono- sau biciclică nearomatică conţinând de la 3 până la 10 membri în inel,
- "heterocicloalchil" semnifică orice grupă carbociclică mono- sau biciclică nearomatică conţinând de la 3 până la 10 membri în inel şi conţinând de la 1 până la 3 heteroatomi selectaţi dintre oxigen, azot şi sulf, care poate include sisteme condensate, cu punte sau spiro inelare, fiind posibil ca grupele arii, heteroaril, cicloalchil şi heterocicloalchil, astfel definite şi alchil, alchenil, alchinil, alcoxi să fie substituite cu 1 până la 4 grupe selectate dintre grupa (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată opţional substituită, grupa (C_2-C_6)alchenil liniară sau ramificată opţional substituită, grupa (C_2-C_6)alchinil liniară sau ramificată opţional substituită, grupa (C_1-C_6)alcoxi liniară sau ramificată opţional substituită, (C_1-C_6)alchil-S- opţional substituită, hidroxi, oxo (sau N-oxid acolo unde este cazul), nitro, cian, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -NR'R'', -(C=NR')-OR'', grup (C_1-C_6)polihaloalchil liniară sau ramificată, trifluormetoxi sau halogen, înţelegându-se, că R' şi R'' independent unul de celălalt reprezintă un atom de hidrogen sau o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată opţional substituită şi înţelegându-se, că unul sau mai mulţi atomi de carbon din substituenţii precedenţi posibili pot fi deuteraţi, enantiomerii, diastereoizomerii şi atropoizomerii şi sărurile de adiţie ale acestora cu un acid sau cu o bază farmaceutic acceptabilă.

Intr-o altă realizare, invenţia se referă la compuşi cu formula (I-a):



(I-a)

in care:

- A reprezintă o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată sau un atom de halogen,
- R_1, R_2, R_3, R_4 şi R_5 independent unul de celălalt reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată, o grupă (C_2-C_6)alchenil liniară sau ramificată, o grupă (C_2-C_6)alchinil liniară sau ramificată, o grupă (C_1-C_6)polihaloalchil liniară sau ramificată, o grupă hidroxi, o grupă (C_1-C_6)alcoxi liniară sau ramificată, o grupă -S-(C_1-C_6)alchil, cian, o grupă nitro, -alchil(C_0-C_6)-NR_8R_8', -O-Cy_1, -alchil(C_0-C_6)-Cy_1, -alchenil(C_2-C_6)-Cy_1, -alchinil(C_2-C_6)-Cy_1, -O-alchil(C_1-C_6)-R_9, -C(O)-OR_8, -O-C(O)-R_8, -C(O)-NR_8R_8', -NR_8-C(O)-R_8', -NR_8-C(O)-OR_8', -alchil(C_1-C_6)-NR_8-C(O)-R_8', -SO_2-NR_8R_8', -SO_2-alchil(C_1-C_6),
sau substituenţii unei din perechile (R_1, R_2), (R_2, R_3), (R_1, R_3), (R_4, R_5) grefate pe doi atomi de carbon adiacenţi, formează împreună cu atomii de carbon, care îi poartă, un inel aromatic sau nearomatic conţinând de la 5 la 7 membri în inel, care poate conţine unul până la trei heteroatomi selectaţi dintre oxigen, sulf şi azot, înţelegându-se că inelul rezultat poate fi substituit cu o grupă selectată dintre o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată, -$NR_{10}R_{10}$', -alchil(C_0-C_6)-Cy_1 sau oxo,
- X reprezintă un atom de carbon sau azot,
- R_6 reprezintă hidrogen, o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată, aril, o grupă heteroaril, o grupă arilalchil(C_1-C_6), o grupă heteroarilalchil(C_1-C_6),
- R_7 reprezintă o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată, o grupă (C_2-C_6)alchenil liniară sau ramificată, o grupă (C_2-C_6)alchinil liniară sau ramificată, -Cy_3, -alchil(C_1-C_6)-Cy_3, -alchenil(C_2-C_6)-Cy_3, -alchinil(C_2-C_6)-Cy_3, -Cy_3-Cy_4,
-Cy_3-alchil(C_0-C_6)-O-alchil(C_0-C_6)-Cy_4, un atom de halogen, cian, -C(O)-R_{11},
-C(O)-$NR_{11}R_{11}$',
- R_8 şi R_8' independent unul de celălalt reprezintă un atom de hidrogen, o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată sau -alchil(C_0-C_6)-Cy_1, sau (R_8, R_8') formează împreună cu atomul de azot purtat un inel aromatic sau nearomatic compus din 5 până la 7 membri în inel, care mai poate conţine

adiţional la atomul de azot de la unul până la 3 heteroatomi selectaţi dintre oxigen, sulf şi azot, înţelegându-se că azotul în cauză poate fi substituit cu o grupă care reprezintă un atom de hidrogen, o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată,

- R_9 reprezintă -Cy_1, -Cy_1-alchil(C_0-C_6)-Cy_2, -Cy_1-alchil(C_0-C_6)-O-alchil(C_0-C_6)-Cy_2, -Cy_1-alchil(C_0-C_6)-NR_8-alchil(C_0-C_6)-Cy_2, -C(O)-NR_8R_8', -NR_8R_8', -NR_8-C(O)R_8', -OR_8, O-alchil(C_1-C_6)-OR_8, -SO_2-R_8, -C(O)-OR_8, -NH-C(O)-NH-R_8,
- R_{10}, R_{10}', R_{11} şi R_{11}' independent unul de celălalt reprezintă un atom de hidrogen sau o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată opţional substituită,
- R_{12} reprezintă hidrogen sau o grupă hidroxi,
- Cy_1, Cy_2, Cy_3 şi Cy_4, independent unul de celălalt, reprezintă o grupă cicloalchil, o grupă heterocicloalchil, aril sau o grupă heteroaril, înţelegându-se că:

- "aril" înseamnă o grupă fenil, naftil, bifenil, indanil sau indenil,
- "heteroaril" înseamnă orice grupă mono- sau biciclică conţinând de la 5 până la 10 membri în inel, având cel puţin un fragment aromatic şi conţinând de la 1 până la 3 heteroatomi selectaţi dintre oxigen, azot şi sulf,
- "cicloalchil" înseamnă orice grupă carbociclică mono- sau biciclică nearomatică conţinând de la 3 până la 10 membri în inel,
- "heterocicloalchil" semnifică orice grupă carbociclică mono- sau biciclică nearomatică conţinând de la 3 până la 10 membri în inel şi conţinând de la 1 până la 3 heteroatomi selectaţi dintre oxigen, azot şi sulf, care poate include sisteme condensate, cu punte sau spiro inelare, fiind posibil ca grupele arii, heteroaril, cicloalchil şi heterocicloalchil, astfel definite, şi alchil, alchenil, alchinil, alcoxi să fie substituite cu 1 până la 4 grupe selectate dintre grupa (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată opţional substituită, grupa (C_2-C_6)alchenil liniară sau ramificată opţional substituită, grupa (C_2-C_6)alchinil liniară sau ramificată opţional substituită, grupa (C_1-C_6)alcoxi liniară sau ramificată opţional substituită, (C_1-C_6)alchil-S- opţional substituită, hidroxi, oxo (sau N-*oxid acolo unde este cazul), nitro, cian, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -NR'R'', -(C=NR')-OR'', grupa (C_1-C_6)polihaloalchil liniară sau ramificată, trifluormetoxi sau halogen, înţelegându-se, că R' şi R'' independent unul de celălalt reprezintă un atom de hidrogen sau o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată opţional substituită, enantiomerii, diastereoizomerii şi atropoizomerii şi sărurile de adiţie ale acestora cu un acid sau o bază farmaceutic acceptabilă.*

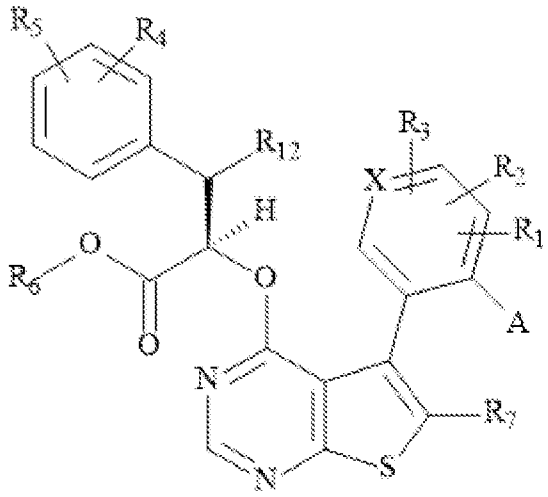
Printre acizii farmaceutic acceptabili poate fi menţionat, fără a implica nici o limitare, acidul clorhidric, acidul bromhidric, acidul sulfuric, acidul fosfonic, acidul acetic, acidul trifluoracetic, acidul lactic, acidul piruvic, acidul malonic, acidul succinic, acidul glutaric, acidul fumaric, acidul, tartric, acidul maleic, acidul citric, acidul ascorbic, acidul oxalic, acidul metansulfonic, acidul camforic, etc.

Printre bazele farmaceutic acceptabile poate fi menţionat, fără a implica nici o limitare, hidroxidul de sodiu, hidroxidul de potasiu, trietilamină, terţ-butilamină, etc.

În mod avantajos, cel puţin una din grupele selectate dintre R_1, R_2 şi R_3 nu reprezintă un atom de hidrogen.

În mod special, dintre compuşii cu formula (I) sunt preferaţi compuşii în care n este un număr întreg egal cu 1.

Intr-o altă variantă de realizare a prezentei invenţiei o posibilitate avantajoasă o constituie compuşii cu formula (I-b):

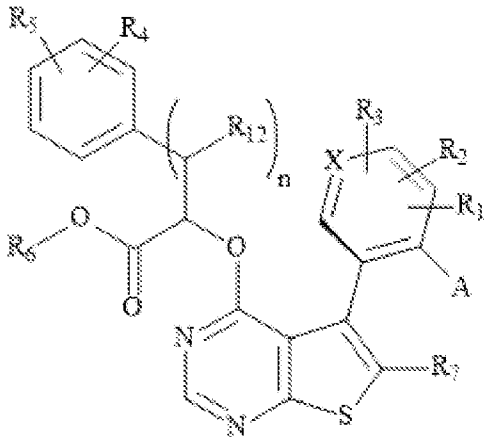


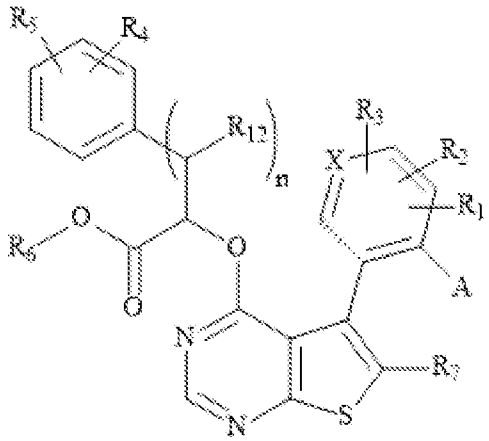
(I-b)

in care A, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{12} şi X au semnificaţiile definite pentru formula (I).

În compuşii preferaţi ai prezentei invenţii, A reprezintă o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată sau un atom de halogen. Mai preferat, A reprezintă o grupă metil, un etil, un atom de brom sau un atom de clor.

Atropizomeri sunt stereoizomeri, care rezultă din cauza împiedicării rotaţiei de o legătură simplă, în cazul în care diferenţele de energie din cauza uzurii sterice sau altor contributori creează un obstacol în rotaţie, care este suficient de mare pentru a permite izolarea conformerilor individuali. Pentru compuşii, conform prezentei invenţii, atropizomerii sunt următorii:



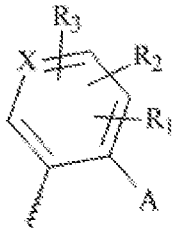


Atropizomerul preferat este ($5S_a$) in cazul, în care X reprezintă un atom de carbon. Atropizomerul preferat este ($5R_a$) în cazul, în care X reprezintă un atom de azot.

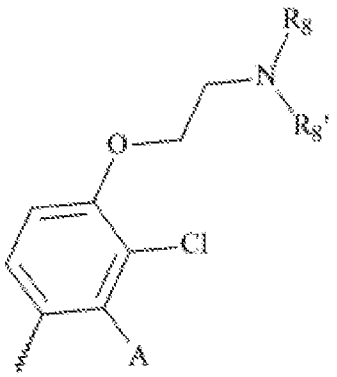
De preferinţă, X reprezintă un atom de carbon.

De preferinţă R_{12} reprezintă un atom de hidrogen.

In unele variante preferate de realizare a invenţiei



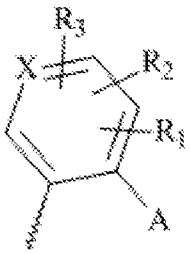
reprezintă



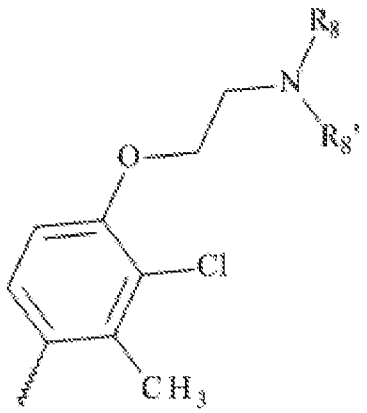
,

in care A, R_8 şi R_8' au semnificaţiile definite pentru formula (I).

În compuşii preferaţi ai prezentei invenţii



reprezintă



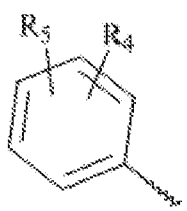
,

in care R_8 şi R_8' au semnificaţiile definite pentru formula (I).

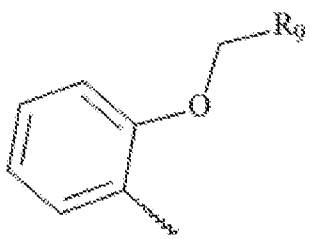
Intr-o altă realizare a prezentei invenţii R_4 reprezintă o grupă (C_1-C_6)alcoxi liniară sau ramificată opţional substituită sau o grupă -O-alchil(C_1-C_6)-R_9. De preferinţă, R_4 reprezintă o grupă 2,2,2-trifluoretoxi, o grupă metoxi, o grupă 2-metoxietoxi sau o grupă -O-alchil(C_1-C_6)-R_9.

R_5 de preferinţă reprezintă un atom de hidrogen.

În compuşii preferaţi ai prezentei invenţii



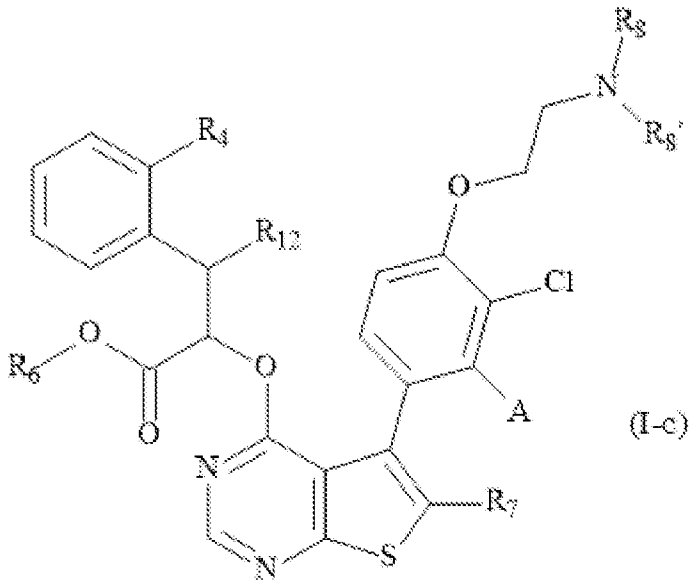
reprezintă



,

in care R_9 are semnificaţiile definite pentru formula (I).

Intr-o altă variantă de realizare a prezentei invenţii o posibilitate avantajoasă o constituie compuşii cu formula (I-c):



in care R_4, R_6, R_7, R_8, R_8', R_{12} şi au semnificaţiile definite pentru formula (I).

De preferinţă, R_6 reprezintă a hidrogen, o grupă $(C_1$-$C_8)$alchil liniară sau ramificată opţional substituită sau o grupă heteroarilalchil$(C_1$-$C_6)$. Grupele R_6 preferate sunt următoarele: hidrogen; metil; etil; 2-metoxietil; 2,2,2-trifluoretil; terţ-*butilcarboniloximetil; (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil; 2-(dimetilamino)-2-oxoetil; 2-(2-metoxietoxi)etil. Mai preferabil fiind cand R_6 reprezintă hidrogen.*

În compuşii preferaţi, conform prezentei invenţii, R_7 reprezintă o grupă $(C_1$-$C_6)$alchil liniară sau ramificată, o grupă $(C_2$-$C_6)$alchenil liniară sau ramificată, o grupă $(C_2$-$C_6)$alchinil liniară sau ramificată, aril sau o grupă heteroaril. De preferinţă R_7 reprezintă o grupă $(C_2$-$C_6)$alchinil liniară sau ramificată, aril sau o grupă heteroaril. Mai preferat fiind când R_7 reprezintă o grupă prop-1-in-1-il, o grupă but-1-in-1-il, o grupă fenil sau o grupă furan-2-il. Intr-o realizare mai preferată R_7 reprezintă o grupă 4-(benziloxi)fenil, o grupă 4-(piridin-4-ilmetoxi)fenil, o grupă 4-fenilbut-1-in-1-il, o grupă 4-fluorfenil sau o grupă 5-fluorfuran-2-il. Mult mai preferat fiind cand R_7 reprezintă o grupă 4-fluorfenil.

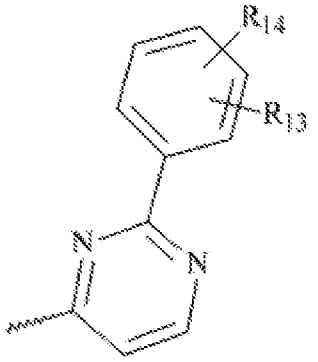
În compuşii preferaţi ai prezentei invenţii R_8 şi R_8' independent unul de celălalt reprezintă o grupă $(C_1$-$C_6)$alchil liniară sau ramificată sau (R_8, R_8') formează împreună cu atomul de azot purtat un inel aromatic sau nearomatic compus din 5 până la 7 membri în inel, care mai poate conţine adiţional la atomul de azot de la unul până la 3 heteroatomi selectaţi dintre oxigen, sulf şi azot, înţelegându-se că azotul în cauză poate fi substituit cu o grupă care reprezintă un atom de hidrogen, o grupă $(C_1$-$C_6)$alchil liniară sau ramificată. Mai preferat fiind când R_8 şi R_8' reprezintă o grupă metil sau (R_8, R_8') formează împreună o grupă 4-metil-piperazinil sau o grupă 4-etil-piperazinil. Intr-o realizare mai preferată (R_8, R_8') formează împreună o grupă 4-metil-piperazinil. Intr-o altă realizare preferată R_8 şi R_8' reprezintă o grupă metil.

De preferinţă R_9 reprezintă -Cy_1, -Cy_1-alchil(C_0-C_6)-O-alchil(C_0-C_6)-Cy_2 sau -Cy_1-alchil(C_0-C_6)-Cy_2. In particular R_9 reprezintă -Cy_1, -Cy_1-O-CH_2-Cy_2 sau -Cy_1-Cy_2.

Cy_1 de preferinţă reprezintă o grupă heteroaril, în special o grupă pirimidinil, o grupă pirazolil, o grupă triazolil, o grupă pirazinil sau o grupă piridinil. Mai preferat fiind când Cy_1 reprezintă o grupă pirimidin-4-il, o grupă pirazol-5-il, o grupă triazol-5-il, o grupă sau o grupă piridin-4-il. În compuşii preferaţi ai prezentei invenţii Cy_1 reprezintă o grupă pirimidin-4-il.
Intr-o altă realizare preferată a prezentei invenţii Cy_1 reprezintă o grupă heteroaril, care este substituită cu o grupă (C_1-C_6)alchil liniară or ramificată opţional substituită, cu o grupă (C_1-C_6)alcoxi liniară or ramificată opţional substituită, o grupă -NR'R'' sau o grupă (C_1-C_6)polihaloalchil liniară sau ramificată, înţelegându-se că R' şi R'' independent unul de celălalt reprezintă un atom de hidrogen sau o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată opţional substituită.

De preferinţă Cy_2 reprezintă o grupă fenil, o grupă piridinil, o grupă pirazolil, o grupă morfolinil, o grupă furanil sau o grupă ciclopropil. Mai preferat fiind când Cy_2 reprezintă o grupă fenil, o grupă piridin-2-il, o grupă piridin-3-il, o grupă piridin-4-il, o grupă pirazol-1-il, o grupă morfolin-4-il, o grupă furan-2-il sau o grupă ciclopropil. În compuşii preferaţi ai prezentei invenţii Cy_2 reprezintă o grupă fenil.

Alţi compuşi ai invenţiei preferaţi sunt acei, în care R_9 reprezintă -Cy_1-Cy_2, in care Cy_1 reprezintă o grupă pirimidinil şi Cy_2 reprezintă o grupă fenil, o grupă piridinil, o grupă pirazolil, o grupă morfolinil, o grupă furanil sau o grupă ciclopropil. Încă mai preferat

R_9 reprezintă 

,

in care R_{13} şi R_{14} independent unul de celălalt reprezintă hidrogen, o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată opţional substituită, o grupă (C_1-C_6)alkoxi liniară sau ramificată opţional substituit, hidroxi, (C_1-C_6)polihaloalchil liniară sau ramificată, sau un atom de halogen. Grupele preferate R_{13} şi R_{14} sunt următoarele: hidrogen; metil; etil; metoxi; etoxi; izopropoxi; metoxietoxi; fluor; hidroxi; trifluormetil. De preferinţă, R_{14} reprezintă hidrogen şi R_{13} este plasat în poziţia orto *a grupei fenil.*

Printre compuşii preferaţi ai prezentei invenţii poate fi menţionat:

- *acidul (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic ,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(2-metoxietoxi)fenil] propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(2,2,2-trifluor etoxi)fenil]propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi) fenil]propanoic,*

- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(trifluormetil)piridin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-etoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(propan-2-iloxi)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxietil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(ciclopropilmetoxi)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il) tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}propanoic,*
- *acidul (2R)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}propanoic,*
- *acidul (2R)-3-{2-[(1-terț-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il) tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}propanoic,*
- *etil(2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoat,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-ciclopropilpirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-propilpirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic,*

- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(tiofen-2-il) pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(morfolin-4-il) pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(piridin-4-il) pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-etoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxietil) pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metoxipiridin-4-il)metoxi]fenil}propanoic,*
- *acidul (2R)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil) pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*

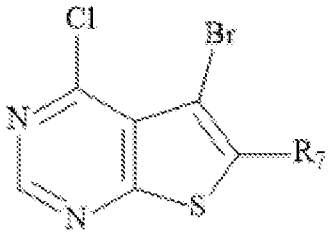
- *acidul (2R)-3-{2-[(1-butil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(4-metilpiridin-3-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(morfolin-4-il) pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2,2,2-trifluor etoxi)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({2-[(2-metoxietil) amino]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metilfenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(morfolin-4-il) pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(morfolin-4-il) pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-etoxifenil) pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(3-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(3,3,3-trifluor propoxi)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(3-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(metoximetil) pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(3-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*

- acidul (*2R*)-2-{[(*5S$_a$*)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(4-metilpiridin-3-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil) pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2,2,2-trifluor etoxi)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *etil(2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2,2,2-trifluoretoxi)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat,*
- *etil (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat,*
- *2,2,2-trifluoretil (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat,*
- propan-2-il (*2R*)-2-{[(*5S$_a$*)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat,
- 2-metoxietil (*2R*)-2-{[(*5S$_a$*)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat,
- *etil (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(etoximetil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-3-{2-[(1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-fluorfenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic,*
- *acidul (2R)-3-{2-[(1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}propanoic,*

- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-hidroxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({2-[2-(propan-2-iloxi) fenil]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoic,*
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S$_a$*)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({2-[2-(2-metoxi etoxi)fenil]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S$_a$*)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-etilfenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S$_a$*)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({2-[4-metoxi-2-(trifluormetil)fenil]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S$_a$*)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2,5-dimetilpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S$_a$*)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(5-metoxi-2-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S$_a$*)-5-{3-clor-2-etil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{2-brom-3-clor-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil) pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{2,3-diclor-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-3-{2-[(1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d] pirimidin-4-il]oxi}propanoic,*
- *acidul (2R)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-fluorfenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*
- *acidul (2R)-2-[(6-[4-(benziloxi)fenil]-(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metil piperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,*

- acidul (*2R*)-2-[((*5S$_a$*)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[4-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S$_a$*)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fenilbut-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxi fenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- *metil (*2R*)-2-{[(*5S$_a$*)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat,*
- etil (*2R*)-2-{[(*5S$_a$*)-5-{3-clor-4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-2-metil fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-fluorfenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat,
- *etil (*2R*)-3-{2-[(1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[5(*5S$_a$*)-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}propanoat,*
- {[(*2R*)-2-{[(*5S$_a$*)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoil]oxi}metil 2,2-dimetilpropanoat,
- *(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil (*2R*)-2-{[(*5S$_a$*)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil) propanoat,*
- *2-(dimetilamino)-2-oxoetil(*2R*)-2-{[(*5S$_a$*)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metil piperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il] oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat,*
- 2-(2-metoxietoxi)etil(*2R*)-2-{[(*5S$_a$*)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat.

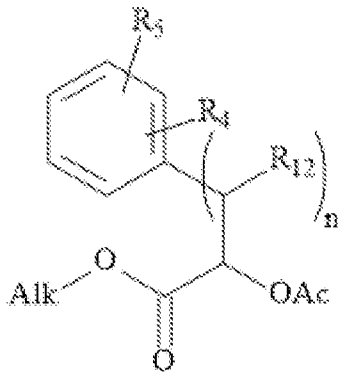
Invenţia se referă, de asemenea, la o metodă de preparare a compuşilor cu formula (I), care se caracterizează prin aceea, că în calitate de material iniţial se utilizează compusul cu formula (II-a):



(II-a)

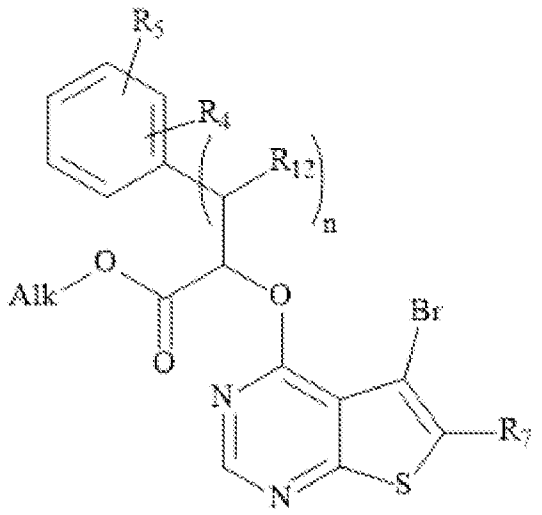
în care R_7 are semnificaţiile definite pentru formula (I),

în care compusul cu formula (II-a) se cuplează cu compusul cu formula (III):



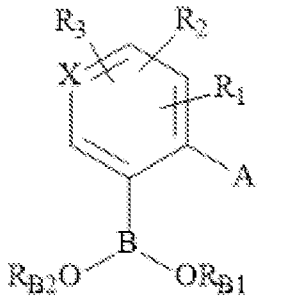
(III)

in care R_4, R_5, R_{12} şi n-au semnificaţiile definite pentru formula (I) şi Alk reprezintă o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată, pentru a obţine compusul cu formula (IV):



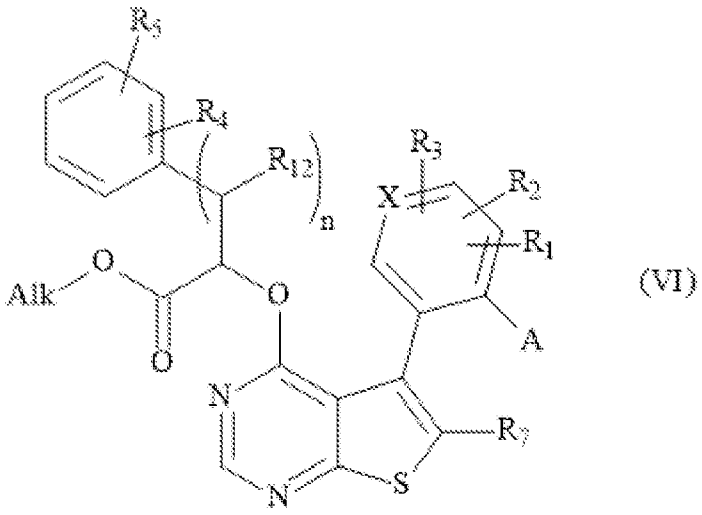
(IV)

in care R_4, R_5, R_7, R_{12} şi n au semnificaţiile definite pentru (I) şi Alk are semnificaţia definită anterior, compusul cu formula (IV) fiind in continuare cuplat cu compusul cu formula (V):



(V)

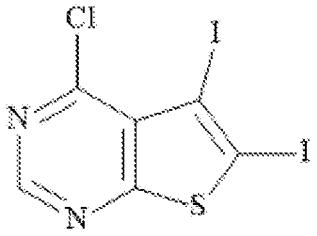
in care R_1, R_2, R_3, X şi A au semnificaţiile definite pentru formula (I) şi R_{B1} şi R_{B2} reprezintă hidrogen, o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată sau R_{B1} şi R_{B2} formează cu oxigenul, transportat de aceştia, un inel opţional metilat, pentru a obţine compusul cu formula (VI):



(VI)

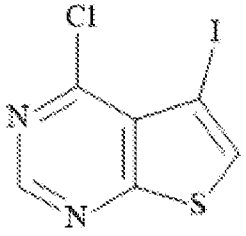
in care R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_7, R_{12}, X, A şi n-au semnificaţiile definite pentru formula (I) şi Alk are semnificaţia definită anterior, funcţia de Alk-O-C(O)-ester, din care compusul cu formula (VI) se hidrolizează pentru a obţine acidul carboxilic, opţional poate interacţiona cu un alcool cu formula R_6OH, in care R_6 are semnificaţia definită în formula (I),pentru a obţine compusul cu formula (I), care poate fi purificat, conform unei tehnici uzuale de separare, care se transformă, dacă se doreşte, în sărurile sale de adiţie cu un acid sau cu o bază farmaceutic acceptabilă şi care este opţional separat în izomerii săi, conform unei tehnici uzuale de separare, înţelegându-se că în orice moment considerat oportun în cadrul metodei descrise anterior, unele grupe (hidroxi, amino ...) ale reagenţilor de pornire sau ale compuşilor intermediari de sinteză pot fi protejate, ulterior deprotejate şi funcţionalizate, în conformitate cu sinteza.

Intr-o altă realizare a prezentei invenţii, compuşii cu formula (I) se pot obţine, utilizând o metodă alternativă, care se caracterizează prin aceea, că în calitate de material de iniţial se utilizează compusul cu formula (II-b):



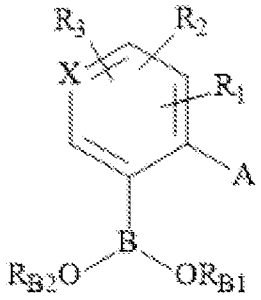
(II-b)

in care compusul cu formula (II-b) se transformă în compusul cu formula (II-c):



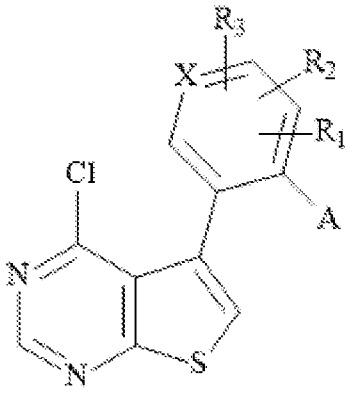
(II-c)

in care compusul cu formula (II-c) se cuplează cu compusul cu formula (V):



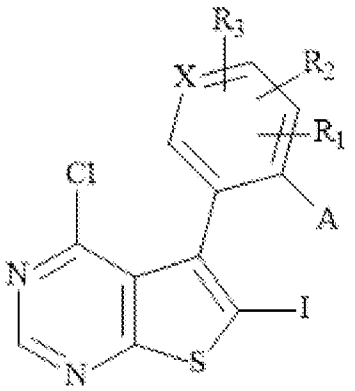
(V)

in care R_1, R_2, R_3, X şi A au semnificaţiile definite pentru formula (I) şi R_{B1} şi R_{B2} reprezintă hidrogen, o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată sau R_{B1} şi R_{B2} formează cu oxigenul, purtat de aceştia, un inel opţional metilat, pentru a obţine compusul cu formula (VII):



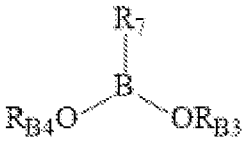
(VII)

in care R_1, R_2, R_3, A şi X au semnificaţiile definite în formula (I), în care compusul cu formula (VII) este supus în continuare acţiunii cu I_2 în prezenţa litiu diizopropilamidei (o bază puternică) pentru a obţine compusul cu formula (VIII):



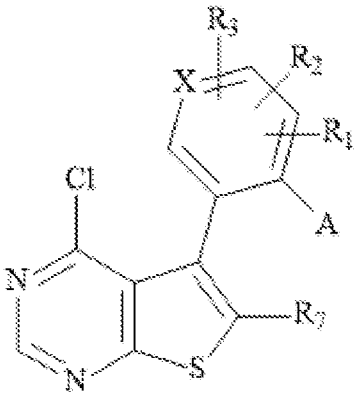
(VIII)

in care R_1, R_2, R_3, A şi X au semnificaţiile definite în formula (I), în care compusul cu formula (VIII) este in continuare cuplat cu compusul cu formula (IX):



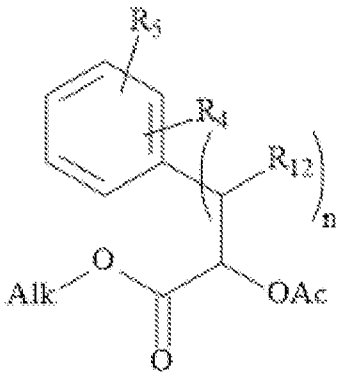
(IX)

in care R_7 are semnificaţia definită pentru formula (I) şi R_{B3} şi R_{B4} reprezintă hidrogen, o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată sau R_{B3} şi R_{B4} formează cu oxigenul, purtat de aceştia, un inel opţional metilat, pentru a obţine compusul cu formula (X):



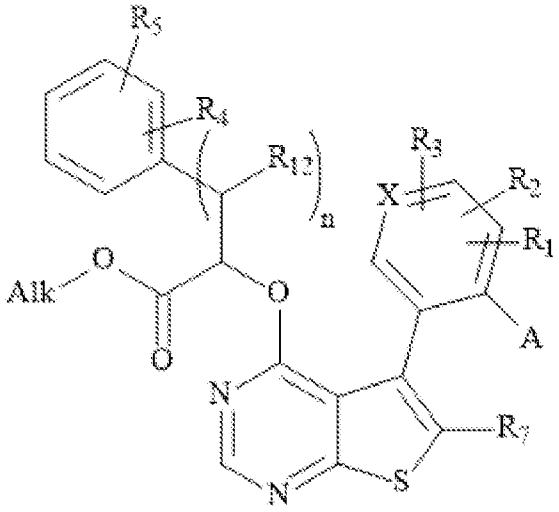
(X)

in care R_1, R_2, R_3, A, X şi R_7 au semnificaţiile definite în formula (I), în care compusul cu formula (X) este in continuare cuplat cu compusul cu formula (III):



(III)

in care R_4, R_5, R_{12} şi n au semnificaţiile definite pentru formula (I) şi Alk reprezintă o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată, pentru a obţine compusul cu formula (VI):



(VI)

in care R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_7, R_{12}, X, A şi n au semnificaţiile definite pentru formula (I) şi Alk are semnificaţia definită anterior, funcţia de ester din care compusul cu formula (VI) se hidrolizează pentru a obţine acidul carboxilic, opţional poate interacţiona opţional cu un alcool cu formula R_6OH, in care R_6 are semnificaţia definită în formula (I), pentru a obţine compusul cu formula (I), care poate fi purificat, conform unei tehnici uzuale de separare, care se transformă, dacă se doreşte, în sărurile sale de adiţie cu un acid sau cu o bază farmaceutic acceptabilă şi care este opţional separat în izomerii săi, conform unei tehnici uzuale de separare, înţelegându-se că în orice moment considerat oportun în cadrul metodei descrise anterior, unele grupe (hidroxi, amino ...) ale reagenţilor de pornire sau ale compuşilor intermediari de sinteză pot fi protejate, ulterior deprotejate şi funcţionalizate, în conformitate cu sinteza.

Compuşii cu formulele (II-a), (II-b), (III), (V), (IX) şi alcoolul R_6OH sunt fiecare comercial disponibili sau pot fi obţinuţi de un specialist, utilizând reacţii chimice uzuale, descrise în literatură.

Un studiu farmacologic al compuşilor invenţiei a arătat, că aceştia au proprietăţi pro-apoptotice. Capacitatea de a reactiva procesul apoptotic in celulele canceroase este de un interes terapeutic major în tratamentul cancerelor şi al bolilor imune şi auto-imune.

În particular, compuşii, conform prezentei invenţii, vor fi utili în tratamentul cancerelor chimio- sau radio-rezistente.

Printre tratamentele de cancer preconizate se poate menţiona, fără a implica nici o limitare, tratamentul cancerelor vezicii urinare, creierului, mamar şi uterin, leucemii limfoide cronice, cancerului de colon, de esofag şi hepatic, leucemiei limfoblastice, leucemiei mieloide acute, limfoamelor, melanoamelor, hemopatiilor maligne, mieloamelor, cancerului ovarian, cancerului pulmonar cu celule non-mici, cancerului de prostată, cancerului pancreatic şi cancerului pulmonar cu celule mici.

Prezenta invenţie se referă, de asemenea, la compoziţii farmaceutice care cuprind cel puţin un compus cu formula (I) în combinaţie cu unul sau mai mulţi excipienţi farmaceutic acceptabili.

Printre compoziţiile farmaceutice, conform prezentei invenţii, pot fi menţionate în mod special acele, care sunt potrivite pentru administrare orală, parenterală, nazală, per- sau trans- cutanată, rectală, perlinguală, oculară sau respiratoare, în special în formă de tablete sau drajeuri, comprimate sublinguale, caşete, pliculeţe, capsule, tablete sublinguale cu dizolvare lentă, pastile, supozitoare, creme, unguente, geluri dermice, fiole buvabile sau injectabile.

Doza variază în funcţie de sex, vârstă şi masa corporală a pacientului, calea de administrare, natura indicaţiei terapeutice sau de oricare tratamente asociate şi constituie de la 0,01 mg până la 1 g pentru 24 ore în una sau mai multe administrări.

Mai mult decât atât, prezenta invenţie se referă, de asemenea, la o combinaţie a unui compus cu formula (I) cu un agent anticanceros selectat dintre agenţi genotoxici, toxine mitotice, antimetaboliţi, inhibitori de proteazom, inhibitori de kinază şi anticorpi, precum şi la compoziţii farmaceutice care conţin acest tip de combinaţie şi la utilizarea acestora în prepararea medicamentelor pentru utilizare în tratamentul cancerului.

De preferinţă, prezenta invenţie se referă la combinaţia unui compus cu formula (I) cu un inhibitor de EGFR, precum şi la compoziţii farmaceutice cu conţinut de acest tip de combinaţie.
Intr-o altă realizare prezenta invenţie se referă la combinaţia unui compus cu formula (I) cu un inhibitor de mTOR/PI3K, precum şi la compoziţii farmaceutice cu conţinut de acest tip de combinaţie.

Intr-o variantă preferată prezenta invenţie se referă la combinaţia unui compus cu formula (I) cu un inhibitor al MEK, precum şi la compoziţii farmaceutice cu conţinut de acest tip de combinaţie.

De preferinţă, prezenta invenţie se referă la combinaţia unui compus cu formula (I) cu un inhibitor de HER2, precum şi la compoziţii farmaceutice cu conţinut de acest tip de combinaţie.

De preferinţă, prezenta invenţie se referă la combinaţia unui compus cu formula (I) cu un inhibitor de RAF, precum şi la compoziţii farmaceutice cu conţinut de acest tip de combinaţie.

Intr-o altă realizare prezenta invenţie se referă la combinaţia unui compus cu formula (I) cu un inhibitor EGFR/HER2, precum şi la compoziţii farmaceutice cu conţinut de acest tip de combinaţie.

Intr-o variantă preferată prezenta invenţie se referă la combinaţia unui compus cu formula (I) cu un taxan, precum şi la compoziţii farmaceutice cu conţinut de acest tip de combinaţie.

Intr-o altă realizare, prezenta invenţie se referă la combinaţia unui compus cu formula (I) cu un inhibitor de proteazom, un imunomodulator sau un agent de alchilare, precum şi la compoziţii farmaceutice cu conţinut de acest tip de combinaţie.

Intr-o altă realizare prezenta invenţie se referă la combinaţia unui compus cu formula (I) cu un inhibitor de mTOR/PI3K, precum şi la compoziţii farmaceutice cu conţinut de acest tip de combinaţie.

Intr-o variantă preferată prezenta invenţie se referă la combinaţia unui compus cu formula (I) cu un inhibitor de MEK, precum şi la compoziţii farmaceutice cu conţinut de acest tip de combinaţie.

De preferinţă, prezenta invenţie se referă la combinaţia unui compus cu formula (I) cu un inhibitor de HER2, precum şi la compoziţii farmaceutice cu conţinut de acest tip de combinaţie.

De preferinţă, prezenta invenţie se referă la combinaţia unui compus cu formula (I) cu un inhibitor de RAF, precum şi la compoziţii farmaceutice cu conţinut de acest tip de combinaţie.

Intr-o altă realizare prezenta invenţie se referă la combinaţia unui compus cu formula (I) cu un inhibitor de EGFR/HER2, precum şi la compoziţii farmaceutice cu conţinut de acest tip de combinaţie.

Intr-o variantă preferată prezenta invenţie se referă la combinaţia unui compus cu formula (I) cu un taxan, precum şi la compoziţii farmaceutice cu conţinut de acest tip de combinaţie.

Intr-o altă realizare, prezenta invenţie se referă la combinaţia unui compus cu formula (I) cu un inhibitor de proteazom, un imunomodulator sau un agent de alchilare, precum şi la compoziţii farmaceutice cu conţinut de acest tip de combinaţie.

Combinaţia unui compus cu formula (I) cu un agent anticancerigen poate fi administrată simultan sau succesiv. Calea de administrare este, de preferinţă, calea orală şi compoziţiile farmaceutice respective pot permite eliberarea imediată sau întârziată a ingredientelor active. Compuşii combinaţiei pot fi administraţi, de asemenea, în formă de două compoziţii farmaceutice separate, fiecare conţinând unul dintre ingredientele active, sau în forma unei singure compoziţii farmaceutice, in care ingredientele active sunt in amestec.

În tratamentul cancerului compuşii prezentei invenţii pot fi, de asemenea, utilizaţi în combinaţie cu radioterapia.

În sfârşit, compuşii, conform prezentei invenţii, pot fi legaţi la anticorpi monoclonali sau fragmente ale acestora sau pot fi legaţi la proteine de carcasă, care pot fi legate sau nu pot fi legate la anticorpi monoclonali.

Fragmentele de anticorpi trebuie înţelese ca fragmente de tip Fv, scFv, Fab, F(ab')2, F(ab'), scFv-Fc sau diacorpi, care au în general aceeaşi specificitate de legare ca şi anticorpul din care sunt descendente. Fragmentele de anticorpi, conform invenţiei, pot fi obţinute pornind de la anticorpi prin aşa metode, cum ar fi digestia cu enzime, de exemplu, cu pepsină sau papaină şi/sau prin scindarea punţilor disulfurice prin reducere chimică. Într-un alt mod, fragmentele de anticorp din prezenta invenţie pot fi obţinute prin tehnici de recombinare genetică, de asemenea, bine cunoscute unui specialist in domeniu sau prin sinteza peptidei cu, de exemplu, sintetizatoare automate de peptide, cum ar fi cele furnizate de compania Applied Biosystems, etc.

Proteinele scaffold, care pot fi legate sau nu la anticorpi monoclonali, sunt înţelese ca insemnand o proteină care conţine sau nu un strat de imunoglobulină care rezultă cu o capacitate similară de legare cu un anticorp monoclonal. Un specialist în domeniu ştie cum să selecteze proteina scaffold. În particular, este cunoscut faptul că, pentru a fi selectat, un astfel de scaffold (eşafod) trebuie afişate mai multe caracteristici [4], cum ar fi: conservarea filogenetică bună, arhitectura robustă cu o organizare moleculară tridimensională bine cunoscută (cum ar fi, de exemplu, cristalografia sau RMN), dimensiunea mică, absenţa sau un grad redus de modificări post-translaţionale, facilitatea producerii, exprimării şi purificării. O astfel de proteină scaffold poate fi, nefiind exhaustivă, o structură selectată din grupa constand din fibronectină şi preferenţial domeniul zece al fibronectinei de tip III (FNfn10), lipocalină, anticalină [5], proteina Z derivată din domeniul B al proteine stafilococice A, tioredoxina A sau orice proteină cu un domeniu repetat, cum ar fi o "repetare anchirină" [6], "repetare armadillo", "repetare leucin-saturată" sau "repetare tetratricopeptidă". Ar putea fi, de asemenea, menţionat un scaffold derivat din toxine (cum ar fi, de exemplu, toxine de scorpion, insecte, plante sau de moluşte) sau inhibitori ai proteinei sintazei oxidului nitric neuronal (PIN).

Următoarele metode de preparare şi exemple ilustrează invenţia, dar nu o limitează în nici într-un mod.

Metode generale

Toţi reagenţii obţinuţi din surse comerciale au fost utilizaţi fără purificare suplimentară. Solvenţii anhidri au fost obţinuţi din surse comerciale şi utilizaţi fără uscare suplimentară.

Flash cromatografia a fost realizată pe ISCO CombiFlash Rf 200i cu cartuşe de silicagel preambalate (RediSep® R_f Gold High Performance).

Cromatografia in strat subţire a fost realizată cu plăci 5 x 10 cm acoperite cu silicagel Merck Tip 60 F254.

Încălzirea cu microunde a fost realizată într-un dispozitiv Anton Parr MonoWave sau CEM Discover®.

Purificările cu CLÎP preparativă au fost realizate pe un sistem Armen Spot Liquid Cromatografie cu coloană Gemeni-NX® 10 µM C18, 250 mm x 50 mm i.d. la un debit de 118 ml min^{-1} cu detecţie UV cu matrice de diode (210-400 nm), folosind soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi dacă nu se specifică altfel.

CL-SM analitică: Compuşii prezentei invenţii au fost caracterizaţi prin cromatografia lichidelor de înaltă performanţă - spectroscopia de masă (CLÎP-SM) pe Agilent HP1200 cu Agilent 6140 cvadrupol CL/SM, cu operare in mod de ionizare pozitiv sau negativ cu electrospray cu ioni. Intervalul greutăţii moleculare de scanare este de 100 până la 1350. Detecţia UV paralelă s-a efectuat la 210 nm şi 254 nm. Probele au fost furnizate sub formă de soluţie 1 mM în ACN sau în THF/H_2O (1:1) cu 5 µl injecţie în ansă. Analizele CLSM au fost efectuate pe două instrumente, unul dintre care a fost operat cu eluenţi bazici şi celălalt cu eluenţi acizi.

CLSM bazică: coloană Gemini-NX, 3 µm, C18, 50 mm×3.00 mm i.d. la 23°C, la o rată a fluxului de 1 ml min^{-1}, utilizand 5 mM bicarbonat de amoniu (Solventul A) şi acetonitril (Solventul B) cu un gradient iniţial de 100% Solvent A şi de finalizare la 100% Solvent B pentru diferite/anumită durată de timp.

CLSM acidă: coloană ZORBAX Eclipse XDB-C18, 1.8 µm, 50 mm×4.6 mm i.d. la 40 °C, la o rată a fluxului de 1 ml min^{-1}, utilizând 0.02% v/v acid formic apos (Solventul A) şi 0.02% v/v acid formic în acetonitril (Solventul B) cu un gradient iniţial de 100% Solvent A şi de finalizare la 100% Solvent B pentru diferite/anumită durată de timp.

Măsurările ^{1}H-RMN au fost realizate cu spectrometrul Bruker Avance III 500 MHz şi spectrometrul Bruker Avance ŞI III 400 MHz, folosind în calitate de solvent DMSO-d_6 sau $CDCl_3$. Datele ^{1}H RMN sunt sub formă de valori delta, prezentate în părţi per milion (ppm), folosind varful rezidual de solvent (2,50 ppm pentru DMSO- d_6 şi 7,26 ppm pentru $CDCl_3$) ca standard intern. Divizarea eşantioanelor sunt desemnate ca: s (singlet), d (dublet), t (triplet), q (cvartet), quint (cvintet), m (multiplet), br s (singlet larg), dd (dublet de dublete), td (triplet de dublete), dt (dublet de triplete), ddd (dublet de dublet de dublete).

Combinaţia cromatografiei de gaze şi spectrometriei de masă de rezoluţie joasă a fost realizată cu cromatograful de gaze Agilent 6850 şi spectrometrul de masă Agilent 5975C, utilizând coloană de 15 m × 0,25 mm cu 0,25 µm HP-5MS de acoperire şi heliu ca gaz purtător. Sursa de ion: EI^+, 70 eV, 230°C, cvadrupol: 150°C, interfaţă: 300°C.

SMIR: a fost determinat cu un Shimadzu IT-TOF, temperatura sursei de ioni 200°C, ESI +/-, tensiune de ionizare: (+-) 4,5 kV. Rezoluţia masei min. 10000.

Analizele elementare au fost realizate cu un Thermo Flash EA 1112 Elemental Analyzer.

Lista abrevierilor

Abrevierea	Denumirea
2-Me-THF	2-metil-tetrahidrofuran
Ac	acetil
Ad	adamantil
AIBN	2-[(1-cian-1-metil-etil)azo]-2-metil-propanenitril
AtaPhos	bis(di-*terţ*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfin)diclorpaladiu(II)
CuTC	cupru(I) tiofen-2-carboxilat
DAST	trifluorură de dietilaminosulf
dba	dibenzilidenacetonă
DCM	clorură de metilen
Dess-Martin periodinan	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodxol-3-(1*H*)-onă
DIPA	diizopropilamină
DIPEA	diizopropiletilamină
DME	1,2-dimetoxietan
DMF	dimetilformamidă
dppf	1,1'-bis(difenilfosfin)ferocen
echiv.	echivalent
Et	etil
HMDS	hexametildisilazan
^{i}Pr	izopropil
LDA	litiu diizopropilamidă
Me	metil
MeCN	acetonitril
NBS	*N*-bromsuccinimidă
^{n}Bu	*n*-butil
NCS	*N*-clorsuccinimidă
Ph	fenil
PyBOP	benzotriazol-1-iloxi(tripirolidin-1-il)fosfoniu hexafluorfosfat
rt	temperatura camerei
Selectfluor bis(tetrafluorborat)	1-clormetil-4-fluor-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octan
SPhos	2-diciclohexilfosfină-2',6'-dimetoxibifenil
TBAF	fluorură de tetrabutil amoniu
TBAOH	hidroxid de tetrabutil amoniu
^{t}Bu	terţ-butil

*t*BuXPhos	2-di(terţ-butilfosfin)-2',4',6'-triizopropilbifenil
TEA	trietilamină
TFA	acid trifluoracetic
THF	tetrahidrofuran
TIPSCl	clorură de triizopropilsilil

Prepararea 1a: 5-Brom-4-clor-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidină

Etapa A: 6-Iod-3H-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-onă

Un balon cu fund rotund cu un volum de 2 l, echipat cu agitator mecanic, termometru şi condensator de reflux, se încarcă cu o soluţie din 433 ml de acid acetic, 13 ml de acid sulfuric şi 87 ml de apă. La soluţia agitată încălzită la 60°C timp de 1 oră se adaugă 69,3 g de 3H-tien[2,3-d] pirimidin-4-onă (0,46 mol), 51,9 g de acid periodic (0,23 mol) şi 104 g de iod (0,41 mol). Suspensia rezultată se răceşte până la temperatura camerei, se filtrează, se spală cu un amestec de acid acetic şi apă (5:1) şi apoi cu dietil eter. Substanţa solidă bej cristalină rezultată se usucă în aer.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 12.57 (brs, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.65 (s, 1H).

Etapa B: 4-Clor-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidină

Un balon cu fund rotund cu un volum de 1l, echipat cu agitator mecanic, termometru, condensator de reflux şi un tub de $CaCl_2$, se încarcă cu 113 ml de oxiclorură de fosfor şi 35 ml de N,N-dimetilanilină (0,29 mol). La amestec se adaugă în porţii timp de 5 min 75,54 g de 6-iod-3H-tien[2,3-d]pirimidin-4-onă (0,27 mol). Amestecul de reacţie se agită la 105°C timp de 1 oră. Suspensia rezultată se răceşte până la 10°C, se filtrează şi se spală cu hexan. Produsul brut se adaugă la apă cu gheaţă timp de 10 minute, se filtrează, se spală cu apă rece, dietil eter şi se usucă cu aer. Se obţine o substanţă solidă bej cristalină.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.89 (s, 1H), 7.98 (s, 1H).

Etapa C: 5-Brom-4-clor-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidină

Un balon cu fund rotund cu un volum de 2 l, echipat cu agitator mecanic, termometru şi un barbotor se încarcă cu 600 ml acetonitril. Se adaugă 84,9 g de 4-clor-6-iod-tien[2,3-d]pirimidină (0,29 mol), 50,9 g de NBS (0,29 mol) şi 8,5 ml de complex eter dietilic cu acid tetrafluorboric. Amestecul de reacţie se agită la temperatura camerei timp de 16 ore. Apoi la amestec în trei porţii se adaugă 22,9 g (0,12 mol) NBS. După răcirea suspensiei până la 0°C şi agitare timp de încă 1 oră precipitatul se filtrează, se spală cu acetonitril şi se usucă la aer. Se obţine produsul sub formă de substanţă solidă cristalină bej.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 8.88 (s, 1H).

Prepararea 1b: 4-Clor-5,6-diiod-tien[2,3-*d*]pirimidină

Etapa A: 5,6-Diiod-3H-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-onă

La o suspensie bine agitată din 61,3 g de 3H-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-onă (396 mmol), 92,4 g acid periodic (405 mmol), 1 l de acid acetic, 200 ml de apă şi 6 ml de acid sulfuric concentrat se adaugă 203 g de iod (799 mmol). Amestecul de reacţie se încălzeşte până la 110°C şi se agită timp de 3 ore. Suspensia se răceşte la temperatura camerei şi apoi se adaugă 940 ml de dietil eter agitat în continuare la 10°C timp de 30 minute. Precipitatul se filtrează, se spală cu amestec 2:1 de dietil eter şi etanol (100 ml), în cele din urmă cu dietil eter (3 x 250 ml) şi se usucă cu aer pentru a da produsul sub formă de pulbere cafenie.

Etapa B: 4-Clor-5,6-diiod-tien[2,3-*d*]pirimidină

La o suspensie bine agitată din 180 g de 5,6-diiod-3H-tien[2,3-d]pirimidin-4-onă (445 mmol) în 2,5 l de oxiclorură de fosfor se adaugă 64 ml de N,N-dimetilanilină. Amestecul de reacţie se încălzeşte până la 105°C şi se agită timp de 1,5 ore. Suspensia rezultată se răceşte până la temperatura camerei şi se adaugă 1,5 l de hexan şi aceasta se agită în continuare timp de 20 minute. Precipitatul se filtrează, se spală cu hexan (3 x 500 ml) şi apă (3 x 100 ml), apoi se usucă la aer pentru a da produsul sub forma unei substanţe solide cristaline de culoare gri.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.88 (s, 1H).

Prepararea 1c: 4-Clor-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidină

52.8 g de 4-clor-5,6-diiod-tien[2,3-*d*]pirimidină **(Prepararea 1b)** (125 mmol) se dizolvă în 400 ml de THF abs. şi se răcesc până la 0 °C. Timp de 15 minute se adaugă 100 ml de ^{t}BuMgCl (200 mmol, 2 M în dietil eter). Se adaugă 50 ml de apă şi apoi soluţia se decantează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se tratează cu ultrasunete intr-un amestec de acetonitril şi apă (3:1) şi apoi se colectează prin filtrare.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.95 (s, 1H), 8.45 (s, 1H).

Prepararea 1d: 4-Clor-6-etil-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidină

Etapa A: 6-Etil-3H-tien [2,3-*d*] pirimidin-4-onă

Amestecul din 701 g de ester etilic al acidului 2-amino-5-etil-tiofen-3-carboxilic (3,52 mol) şi 2200 ml de formamidă se încălzeşte până la 200°C şi solvenţii cu punct de fierbere jos se distilează. Peste 2 ore se adaugă suplimentar 250 ml de formamidă şi amestecul se agită la aceeaşi temperatură timp de încă o oră, apoi la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul rezultat se toarnă în 7,5 I de apă şi precipitatul se filtrează, se spală cu 1,5 I de toluen şi 3 I de apă, apoi se usucă cu aer pentru a da produsul sub forma unei substanţe solide cristaline maro.

Etapa B: 6-Etil-5-iod-3H-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-onă

Amestecul di 301 g de 6-etil-3H-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-onă, 847 g de iod, 1040 g de sulfat de argint şi 1,7 I de etanol se agită la temperatura camerei timp de 3 zile. Precipitatul rezultat se filtrează şi se spală cu etanol (3 x 400 ml). Produsul se eluează din turta de filtrare prin următoarea procedură: turta de filtrare se agită cu 800 ml de N,N-dimetilformamidă la 50°C timp de 1 oră, apoi suspensia se filtrează. Această succesiune se repetă de 6 ori. Stratul organic combinat se evaporă până la uscat pentru a da produsul sub forma unei substanţe solide cristaline brune.

Etapa C: 4-Clor-6-etil-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidină

Amestecul agitat din 880 ml de oxiclorură de fosfor şi 102 ml de N,N-dimetilanilină se încălzeşte până la 95°C se adaugă rapid la aceeaşi temperatură 220 g de 6-etil-5-iod-3H-tien[2,3-d]pirimidin-4-onă (0,719 mol) şi apoi se agită timp de încă 15 minute. Amestecul de reacţie se răceşte până la 80°C şi se toarnă pe un amestec agitat de apă (1 l), gheaţă pisată (2 kg) şi DCM (700 ml). Amestecul rezultat se agită timp de încă 30 minute, timp în care temperatura se menţine sub 20°C. Fazele se separă, stratul anorganic se extrage cu DCM (100 ml) şi stratul organic se spală cu apă (100 ml). Stratul organic combinat se usucă cu $MgSO_4$ şi se concentrează sub presiune redusă pentru a da produsul sub forma unei substanţe solide cristaline brune.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.79 (s, 1H), 3.02 (q, 2H), 1.39 (t, 3H).

Prepararea 1e: 6-Brom-4-clor-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidină

Etapa A: 6-Brom-3H-tien [2,3-*d*] pirimidin-4-onă

Amestecul din 60,1 g de 3H-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-onă (0,395 mol), 605 ml de acid acetic şi 24 ml de brom (0,468 mol) se agită la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul de reacţie se monitorizează prin CLSM. În continuare se adaugă brom în trei porţii (12 ml, 5 ml, 10 ml) până conversia depăşeşte 95%.Precipitatul se filtrează, se spală cu acid acetic (3x50 ml), eter dietil (3x100 ml) şi apoi se usucă în aer pentru a da produsul ca o pulbere cafenie.

Etapa B: 6-Brom-5-iod-3H-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-onă

1 l de acid sulfuric concentrat. se răceşte cu baie de apă cu gheaţă şi se adaugă 72,0 g de iodură de potasiu (0,434 mol) în porţii timp de 15 min şi apoi 32,4 g de periodat de sodiu (0,151 mol) timp de 10 minute. Amestecul rezultat se agită la temperatura camerei timp de 30 minute, la amestec în porţii se adaugă 80,0 g de 6-brom-3H-tien[2,3-d]pirimidin-4-onă (0,346 mol) timp de 30 de minute, timp in care temperatura internă se menţine între -21°C şi -19°C. Amestecul de reacţie se agită la -20°C timp de 1,5 ore. La suspensie se adaugă gheaţă (3 kg), apoi precipitatul se filtrează, se spală cu apă (3x500 ml), în cele din urmă cu dietil eter (3x200 ml) şi se usucă cu aer pentru a da produsul sub formă de o substanţă solidă cristalină brună.

Etapa C: 6-Brom-4-clor-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidină

La o suspensie bine agitată din 116 g de 6-brom-5-iod-3H-tien[2,3-d]-pirimidin-4-onă în 910 ml de oxiclorură de fosfor se adaugă 41 ml de N,N-dimetilanilină (0,324 mol). Amestecul de reacţie agitat se încălzeşte până la 100°C timp de 1,5 ore. Suspensia rezultată se răceşte până la temperatura camerei, Se adaugă hexan (1100 ml) şi se agită pentru încă 20 de minute. Precipitatul se filtrează, se spală cu hexan (3x500 ml), apă (3x100 ml) şi diizopropil eter (2x200 ml), în final se usucă cu aer pentru a da **Prepararea1e** sub formă de pulbere de culoare verde umbrită.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.95 (s, 1H)

Prepararea 2a: 5-Brom-4-clor-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidină

75.08 g de 5-brom-4-clor-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 1a**) (200 mmol), 53,63 g de 2-(4-fluorfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (240 mmol), 130 g de carbonat de cesiu (400 mmol), 2.245 g de $Pd(OAc)_2$ (10 mmol) şi 8,50 g de ^{t}BuX-Phos (20 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 2 l. Se adaugă 600 ml de THF şi 200 ml de apă şi apoi se agită peste noapte la 70 ° C sub atmosferă de argon. THF se evaporă şi apoi produsul se colectează prin filtrare. Produsul brut se tratează cu ultrasunete în 250 ml de acetonitril şi se filtrează din nou. Apoi **Prepararea 2a** se cristalizează din EtOH/THF (2:1).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.02 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 2H).

Prepararea 2b: 5-Brom-4-clor-6-(5-fluor-2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidină

112.6 g (300 mmol) de 5-brom-4-clor-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 1a**), 254.4 g (1200 mmol) de 2-(5-fluor-2-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan, 195.5 g (600 mmol) de carbonat de cesiu, 3.36 g (15 mmol) de $Pd(OAc)_2$, 12.74 g (30 mmol) de ^{t}BuX-Pho se plasează într-un balon cu un volum de 2 l. Se adaugă 1000 ml de THF şi 400 ml de apă şi apoi se agită peste noapte la 70°C sub o atmosferă de argon. THF se evaporă şi apoi produsul se colectează prin filtrare. Produsul brut se dizolvă în THF şi apoi se adaugă celite şi substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă. Reziduul solid se purifică prin flash cromatografie pe silicagel, utilizând heptan/EtOAc ca eluenţi.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.95 (s, 1H), 7.55 (t, 1H), 6.23 (dd, 1H).

Prepararea 2c: 5-Brom-4-clor-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidină

112.6 g de 5-brom-4-clor-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 1a**) (300 mmol), 93.14 g de 2-(2-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (480 mmol), 215.0 g de carbonat de cesiu (660 mmol), 3.367 g de $Pd(OAc)_2$ (15 mmol) şi 12.74 g de ^{t}BuX-Phos (20 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 2 l. Se adaugă 1000 ml de THF şi 300 ml de apă şi apoi se agită timp de 7 ore la 70°C sub o atmosferă de argon. THF se evaporă şi apoi produsul se colectează prin filtrare. Produsul brut se tratează cu ultrasunete în 250 ml de acetonitril şi se filtrează din nou. Apoi **Prepararea 2c** se cristalizează din EtOH/THF (2:1).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.96 (s, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H).

Prepararea 2d: 5-Brom-4-clor-6-(5-clor-2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidină

33.29 g de 5-brom-4-clor-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 2c**) (105.7 mmol) şi 16.90 g de NCS (126.6 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 1 l. Se adaugă 400 ml de THF şi 20 ml de TFA şi se agită timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul de reacţie se spală cu $NaHCO_3$ saturat. Faza organică se usucă deasupra $MgSO_4$, se filtrează şi se concentrează, se obţine **Prepararea 2d**.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.84 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 6.45 (d, 1H).

Prepararea 2e: 5-Brom-4-clor-6-(4-fluor-3-metoxi-fenil)tien[2,3-*d*] pirimidină

15.01 g de 5-brom-4-clor-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 1a**) (40 mmol), 12.10 g de 2-(4-fluor-3-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (44 mmol), 32.58 g de carbonat de cesiu(100 mmol), 1.463 g de Pd(dppf)Cl_2 (2 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 1 l. Se adaugă 150 ml de THF şi 150 ml de apă şi apoi se agită peste noapte la 70°C sub o atmosferă de argon. La amestecul de reacţie se adaugă o soluţie salină saturată şi pH se ajustează până la 6 cu 2 M HCl şi apoi se extrage cu DCM. Substanţele volatile din faza organică se evaporă sub presiune redusă şi produsul brut se purifică prin flash cromatografie pe silicagel,, utilizând heptan/DCM ca eluenţi.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.94 (s, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 3.90 (s, 3H).

Prepararea 2f: 4-Clor-5-iod-6-(prop-1-inil)-tien[2,3-*d*]pirimidină

42.24 g de 4-clor-5,6-diiod-tien[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 1b**) (100 mmol), 3.509 g de Pd(PPh_3)$_2$Cl (5 mmol) şi 1.904 g de CuI (10 mmol) se dizolvă în 400 ml de DIPA, apoi se barbotează cu propin prin amestecul de reacţie, care se agită pentru 6 ore la temperatura camerei. După conversia completă substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi produsul brut se purifică prin flash cromatografie pe silicagel, utilizând heptan/EtOAc ca eluenţi.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.92 (s, 1H), 2.25 (s, 3H).

Prepararea 2g: 5-Brom-4-clor-6-(3,4-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidină

9.39 g de 5-brom-4-clor-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 1a**) (25 mmol), 9.00 g de 2-(3,4-difluorfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (37.5 mmol), 16.29 g de carbonat de cesiu (50 mmol), 912 mg de Pd(dppf)Cl_2 (1.25 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 250 ml. Se adaugă 100 ml de THF şi 50 ml de apă şi apoi se agită timp de 2 ore la 70°C sub o atmosferă de argon . THF se evaporă şi apoi se extrage cu EtOAc. Stratul organic se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.06 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.60 (m, 1H).

Prepararea 2h: **5-Brom-4-clor-6-(2,3-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidină**

9.39 g de 5-brom-4-clor-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 1a**) (25 mmol), 9.00 g de 2-(2,3-difluorfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (37.5 mmol), 16.29 g de carbonat de cesiu (50 mmol), 912 mg de $Pd(dppf)Cl_2$ (1.25 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 250 ml. Se adaugă 100 ml de THF şi 50 ml de apă şi apoi se agită timp de 2 ore la 70°C sub o atmosferă de argon. THF se evaporă şi apoi se extrage cu EtOAc. Stratul organic se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 2h**.

SMÎR: calculată pentru $C_{12}H_4BrClF_2N_2S$: 359.8935, detectată: 360.9013 (M+H).

Prepararea 2i: 5-Brom-4-clor-6-[4-(metoximetoxi)fenil]tien[2,3-*d*] pirimidină

15.904 g (42.4 mmol) de 5-brom-4-clor-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 1a**), 16.784 g (63.5 mmol) de 2-(4-metoximetoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan, 1.798 g (4.2 mmol) de ^{t}BuXPhos, 473 mg (2.1 mmol) de $Pd(OAc)_2$ şi 41.365 g (127 mmol) de Cs_2CO_3 se dizolvă în 200 ml de THF şi 200 ml de H_2O. Amestecul se agită la 70°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Se diluează cu o soluţie salină saturată, pH se ajustează până la 7 cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 2i.**

SM: (M+H) = 385.0, 387.0.

În cazul, în care nu se specifică altfel, cea mai mare parte din compuşii din Prepararea 3aa până la 3br se obţin, utilizând metodele generale 3A, 3B sau 3C descrise în continuare.

Metoda generală 3A:

Etapa A:

1.0 echiv. de etil (*2R*)-2-acetoxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 3aa-(*R*)**), 2.0 echiv. de alcool potrivit şi 2.0 echiv. de trifenilfosfină se dizolvă în toluen uscat (0.2 M pentru fenol), apoi se adaugă 2.0 echiv. de di-*terţ*-butil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot. După atingerea unui conversie adecvate substanţele volatile se elimină sub presiune redusă, compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan/EtOAc ca eluenţi.

Etapa B:

Compusul intermediar obţinut se dizolvă în etanol (0.5 M pentru produsul din Etapa A) apoi se adaugă soluţie de etoxid de sodiu (1.0 M în etanol) (2-5 mol%). Amestecul obţinut se agită la temperatura camerei. In cazul, in care conversia nu este completă se adaugă suplimentar soluţie de etoxid de sodiu.

Amestecul se concentrează până la jumătate din volum, apoi se adaugă apă şi o soluţie salină saturată şi se extrage cu acetat de etil. Fazele organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se evaporă sub presiune redusă, apoi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan/EtOAc ca eluenţi sau alţi solvenţi, dacă este indicat.

Metoda generală 3B: *(Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 5205-5208*)*

Etapa A:

La un amestec agitat din 1.0 echiv. de carbaldehidă potrivită şi 1.25 echiv. de cloracetat de etil în THF (1.0 M pentru carbaldehidă) la -78°C se adaugă în picături 1.25 echiv. de soluţie de sodiu bis(trimetilsilil-amidă) (1.0 M în THF). După adiţie temperatura se lasă să ajungă până la temperatura camerei. Când reacţia atinge o conversie adecvată a oxiranului, amestecul se stinge cu NH_4Cl saturată, straturile se separă, stratul apo se extrage cu Et_2O, se usucă deasupra Na_2SO_4 se filtrează şi se concentrează.

Etapa B:

Oxiranul brut se dizolvă în THF sau EtOAc (1.0 M) şi se transferă într-un vas de hidrogenare, se adaugă 5 mol% de $Pd(OH)_2$ şi amestecul se hidrogenează la presiune de 3-4.5 bar de hidrogen. In cazul unei conversii joase, la amestec se adaugă acid acetic glacial şi $Pd(OH)_2$ şi hidrogenarea se continue. Când reducerea potrivită s-a realizat, amestecul se filtrează printr-un strat de celite, filtratul se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan/EtOAc ca eluenţi (sau alţi solvenţi, dacă este indicat).

Metoda generală 3C:

Etapa A:

La un amestec agitat de apă/terţ-butanol (1:1, 0.2 M pentru derivatul de cinamat) se adaugă la temperatura camerei 1.0 echiv. de metan sulfonamidă, 1 g/mmol de AD-mix-α şi 1.0 echiv. de derivat de cinamat. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie şi apoi amestecul se răceşte până la 0-5°C şi se adaugă în porţii mici 2.5 echiv. de sodiu metabisulfit, apoi agitarea se continue pentru 30 minute la temperatura camerei. Amestecul se diluează cu apă şi se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se evaporă sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM/metanol ca eluenţi, se obţine dihidroxi compus potrivit.

Etapa B:

O soluţie de dihidroxi compus în diclormetan/anhidridă trifluoracetică (4:1, 0.25 M) se agită la temperatura camerei pentru 1 oră. Amestecul se concentrează sub presiune redusă şi reziduul se dizolvă în metanol (~ 0.25 M), se adaugă 5 mol% Pd/C (10 m/m%) şi apoi se agită peste noapte la

temperatura camerei sub o presiune atmosferică de hidrogen. Amestecul de reacţie se filtrează printr-un strat celite şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând hexane/cloroform ca eluenţi sau alţi solvenţi, dacă este indicat.

Prepararea 3aa-*(rac)*: Etil 2-acetoxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat

Etapa A: [2-(Brommetil)fenil]acetat

60.07 g de 2-metilfenil acetat (400 mmol) şi 106.8 g de NBS (600 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 1 l. Se adaugă 500 ml de ciclohexan şi apoi cu agitare intensivă se adaugă 3.284 g de AIBN (20 mmol) timp de 30 min. Amestecul se agită la 80°C până nu se mai observă conversie, apoi se răceşte până la temperatura camerei. Precipitatul se filtrează şi se spală cu ciclohexan. Lichidul iniţial se concentrează sub presiune redusă şi produsul brut se utilizează în Etapa B fără purificare ulterioară.

Etapa B: Etil 2-acetoxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat

23.10 g de LiCl anhidru (545 mmol) şi 65.36 g de $ZnCl_2$ anhidru (479.6 mmol) se plasează într-un flacon cu un volum de 2 l, apoi se usucă la 160°C sub 0.1mm Hg pentru 1 oră. După răcire până la temperatura camerei sub o atmosferă de argon, se adaugă 26.49 g de pulbere de magneziu (1090 mmol) şi 1 l de THF uscat prerăcit (0°C). Amestecul rezultat se imersează într-o baie de gheaţă şi apoi se agită pentru 30 min.

100 g de [2-(brommetil)fenil] acetat - produsul brut din Etapa A- (~ 436 mmol) se dizolvă în 120 ml de THF uscat şi se adaugă la substanţele anorganice răcite în prealabil timp de 15 min. După adiţia reagentului amestecul rezultat se agită pentru 45 min, menţinând în acelaşi timp temperatura între 0-5°C. La amestec se adaugă timp de 5 min 64.82 ml de etil 2-oxoacetat (654 mmol, 50% în toluen) şi amestecul rezultat se agită pentru încă 15 min.

Din amestec prin filtrare se elimină substanţele anorganice restante şi apoi la filtrat se adaugă 500 ml de MeOH. Acest amestec se agită până când migrarea grupei acetil intramoleculare de la oxigenul fenolic la oxigenul alchil este completă. La amestec se adaugă 30 ml de acid acetic, apoi se evaporă substanţele volatilele sub presiune redusă. La reziduu se adaugă 350 ml de apă şi se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se spală cu soluţie saturată de NaHCO3 şi cu o soluţie salina saturată şi apoi se usucă deasupra $MgSO_4$, se filtrează şi se evaporă sub presiune redusă. La reziduu se adaugă 100 ml hexan şi se agită pentru 30 min la temperatura de 0°C. Cristalele albe formate se colectează prin filtrare şi se spală cu hexan, se obţine **Prepararea 3aa-(*rac*)**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.53 (s, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.71 (t, 1H), 5.10 (dd, 1H), 4.05 (q, 2H), 3.06 (dd, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.09 (t, 3H).

Prepararea 3aa-*(S)*: Etil (2*S*)-2-acetoxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat

şi

Prepararea 3aa-(R*): Etil (2R)-2-acetoxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat*

Enantiomerii **Preparării 3aa-(*rac*)** se separă prin cromatografie chirală. Coloană: OD; Eluenţi: heptan/EtOH; enantiomerul care eluează mai precoce se colectează ca **Preparare 3aa-(*S*)** cu 99.8% ee şi enantiomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Preparare 3aa-(*R*)** cu 99.9% ee.

Prepararea 3ab-(*R*): Etil (*2R*)-2-hidroxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil) propanoat

Etapa A: Etil (*2R*)-2-acetoxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

103.3 g de etil (2R)-2-acetoxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 3aa-(R)**) (409 mmol) se dizolvă în 280 ml de 3,4-dihidro-2*H*-piran. Se adaugă 300 mg de monohidrat de acid *para*-toluensulfonic şi amestecul se agită până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu 1 l de acetat de etil, se spală cu 200 ml de soluţie saturată de $NaHCO_3$, apoi cu 200 ml de apă. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează. Apoi se purifică prin flash cromatografie, utilizand heptan/EtOAc.

Etapa B: Etil (*2R*)-2-hidroxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

137.57 g de etil (*2R*)-2-acetoxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (409 mmol) se dizolvă în 600 ml etanol, apoi se adaugă 20 ml de soluţie de etoxid de sodiu (1.0 M în etanol) şi se agită până nu se mai observă conversie. Amestecul se concentrează până la jumătate din volum, apoi se adaugă 300 ml de apă şi 300 ml de o soluţie salină saturată şi se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează şi se concentrează. Enantiopuritatea materialului iniţial se conservează.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, amestec de diastereomeri 1:1) δ 7.16 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.87 (t, 1H), 5.51/5.47 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.04/4.02 (q, 2H), 3.73/3.56 (m, 2H), 3.06/3.04/2.74/2.71 (dd, 2H), 1.95/1.64 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.65/1.50 (m, 2H), 1.12/1.10 (t, 3H).

Prepararea 3ab-(S): Etil (2S)-2-hidroxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil) propanoat

Etapa A: Etil (*2S*)-2-acetoxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

103.3 g de etil (*2S*)-2-acetoxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 3aa-(S)**) (409 mmol) se dizolvă în 280 ml de 3,4-dihidro-2*H*-piran. Se adaugă 300 mg de monohidrat de acid para-toluensulfonic şi amestecul se agită până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu 1 l de acetat de etil, se spală cu 200 ml de soluţie saturată de $NaHCO_3$, apoi cu 200 ml de apă. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează. Apoi se purifică prin flash cromatografie, utilizand heptan/EtOAc.

Etapa B: Etil (*2S*)-2-hidroxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

137.57 g de etil (*2S*)-2-acetoxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (409 mmol) se dizolvă în 600 ml de etanol, apoi se adaugă 20 ml soluţie de etoxid de sodiu (1.0 M în etanol) şi se agită până nu se mai observă conversie. Amestecul se concentrează până la jumătate de volum, apoi se adaugă 300 ml de apă şi 300 ml de o soluţie salină saturată şi se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează şi se concentrează. Enantiopuritatea materiei prime se conservează.

SMÎR: calculată pentru $C_{16}H_{22}O_5$: 294.1467, detectată: 317.1349 şi 317.1343 (M+Na).

Prepararea 3ac: Etil (*2R*)-2-hidroxi-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoat

Utilizând Metoda generală 3A şi pirazin-2-ilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Prepararea 3ac**. Produsul se purifică prin cromatografia pe coloană, utilizând DCM/metanol.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6,) δ 8.88 (s, 1H), 8.64 (dd, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 5.46 (d, 1H), 5.27 (dd, 2H), 4.29 (dq, 1H), 4.00 (q, 2H), 3.09 (dd, 1H), 2.79 (dd, 1H), 1.08 (t, 3H).

Prepararea 3ad: Etil (*2R*)-2-hidroxi-3-(2-metoxifenil)propanoat

şi

Prepararea 3bi: Etil (*2S*)-2-hidroxi-3-(2-metoxifenil)propanoat

Utilizând Metoda generală 3B şi 2-metoxi-benzaldehida ca o carbaldehidă potrivită se obţine esterul lactic în formă racemică.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (dt, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.89-6.84 (m, 2H), 5.26 (dd, 1H), 4.14 (dq, 2H), 3.24 (dd, 1H), 3.03 (dd, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.19 (t, 3H).

Enantiomerii se separă prin cromatografia chirală; *Coloană:* AD, *Eluent:* 2-PrOH; enantiomerul care eluează mai repede se colectează ca **Preparare 3ad** cu 99.8% ee şi enantiomerul care eluează mai repede se colectează ca **Preparare 3bi** cu 97.8% ee.

Prepararea 3ae: Etil (*2R*)-2-hidroxi-3-[2-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil] propanoat

Utilizând Metoda generală 3A şi (4-metoxifenil)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Prepararea 3ae**.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, 2H), 7.21 (dt, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.92-6.88 (m, 4H), 5.29 (dd, 1H), 5.05 (d, 1H), 5.01 (d, 1H), 4.12 (dq, 2H), 3.31 (dd, 1H), 3.04 (dd, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.16 (t, 3H).

Prepararea 3af: Etil (*2R*)-2-hidroxi-3-[2-[[(*2S*)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]fenil]propanoat

şi

Prepararea 3bj: Etil (*2R*)-2-hidroxi-3-[2-[[(*2R*)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]fenil]propanoat

Utilizând Metoda generală 3A şi tetrahidrofuran-2-ilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine amestecul de diastereoizomer al esterilor lactici. Diastereoizomerii se separă prin cromatografia chirală.

Coloană: IC, Eluenţi: heptan/EtOH; diastereoizomerul care eluează mai repede se colectează ca **Preparare 3af** cu 99.6% de.

^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7.26-7.24 (m, 2H), 6.92 (dt, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 4.20 (dq, 2H), 4.04 (dd, 1H), 3.99-3.93 (m, 2H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.32 (d, 1H), 3.17 (dd, 1H), 3.00 (dd, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.25 (t, 3H).

Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Preparare 3bj** cu 99.5% de.

^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7.23-7.15 (m, 2H), 6.91 (dt, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 4.18 (dq, 2H), 4.06-3.97 (m, 3H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.35 (d, 1H), 3.18 (dd, 1H), 3.00 (dd, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.24 (t, 3H).

Prepararea 3ag: Metil (*2R*)-2-hidroxi-3-fenil-propanoat

1.66 g de acid (*2R*)-2-hidroxi-3-fenil-propanoic (10 mmol) se dizolvă în 30 ml metanol uscat şi se agită în prezenţa unei cantităţi catalitice de acid sulfuric concentrat până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se concentrează sub presiune redusă, la reziduu se adaugă 50 ml de EtOAc şi se spală cu $NaHCO_3$ saturat şi cu o soluţie salină saturată. Faza organică se usucă deasupra $MgSO_4$, se filtrează şi se evaporă sub presiune redusă, se obţine **Prepararea 3ag**.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.21 (m, 5H), 4.46 (q, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.14 (dd, 1H), 2.98 (dd, 1H), 2.77 (d, 1H).

Prepararea 3ah: Etil (*2R*)-2-hidroxi-3-[2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi] fenil]propanoat

Utilizând Metoda generală 3A şi (2-metoxipirimidin-4-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Prepararea 3ah**.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.89 (dt, 1H), 5.52 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 4.04 (dq, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.11 (dd, 1H), 2.83 (dd, 1H), 1.10 (t, 3H).

Prepararea 3ai: Metil (*2R*)-2-hidroxi-3-[2-(trifluormetoxi)fenil]propanoat

Utilizând Metoda generală 3C şi metil (2E)-3-[2-(trifluormetoxi)fenil]prop-2-enoat ca un derivat potrivit de acid cinamic se obţine **Prepararea 3ai** cu 99.4% ee.

H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.33 (m, 1H), 7.34-7.16 (m, 3H), 4.46 (ddd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.22 (dd, 1H), 3.03 (dd, 1H), 2.75 (d, 1H).

Prepararea 3aj: Metil (*2R*)-3-[2-(difluormetoxi)fenil]-2-hidroxi-propanoat

Utilizând Metoda generală 3C şi metil (2E)-3-[2-(difluormetoxi)fenil]prop-2-enoat ca un derivat potrivit de acid cinamic, se obţine **Prepararea 3aj** cu 99.9% ee.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (dd, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.53 (t, 1H), 4.46 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.21 (dd, 1H), 3.03 (dd, 1H), 2.68 (br s, 1H).

Prepararea 3ak: Metil (*2R*)-3-(3-fluorfenil)-2-hidroxi-propanoat

Utilizând Metoda generală 3C şi metil (2E)-3-(3-fluorfenil)prop-2-enoat ca un derivat potrivit de acid cinamic se obţine **Prepararea 3ak** cu 98.6% ee.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27-7.24 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.97-6.92 (m, 2H), 4.46 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.13 (dd, 1H), 2.96 (dd, 1H), 2.64 (br s, 1H).

Prepararea 3al: Metil (*2R*)-2-hidroxi-3-(3-metoxifenil)propanoat

Utilizând Metoda generală 3C şi metil (2E)-3-(3-metoxifenil)prop-2-enoat ca un derivat potrivit de acid cinamic se obţine **Prepararea 3al** cu 97.3% ee.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (t, 1H), 6.83-6.77 (m, 3H), 4.48 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.12 (dd, 1H), 2.96 (dd, 1H), 2.33 (br s, 1H).

Prepararea 3am: Metil (*2R*)-3-(2,3-difluorfenil)-2-hidroxi-propanoat

Utilizând Metoda generală 3C şi metil (2E)-3-(2,3-difluorfenil)prop-2-enoat ca un derivat potrivit de acid cinamic se obţine **Prepararea 3am** cu 96.9% ee.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19-6.93 (m, 3H), 4.48 (dd, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.20 (dd, 1H), 3.06 (dd, 1H), 2.73 (br s, 1H).

Prepararea 3an: Metil (*2R*)-2-hidroxi-3-[2-(trifluormetil)fenil]propanoat

Utilizând Metoda generală 3C şi metil (2E)-3-[2-(trifluormetil)fenil]prop-2-enoat ca un derivat potrivit de acid cinamic se obţine **Prepararea 3an** cu 99.6% ee.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 4.43 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.40 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H), 2.70 (br s, 1H).

Prepararea 3ao: Metil (*2R*)-2-hidroxi-3-(o-tolil)propanoat

Utilizând Metoda generală 3C şi metil (2E)-3-(*o*-tolil)prop-2-enoat ca un derivat potrivit de acid cinamic se obţine **Prepararea 3ao** cu 99.3% ee.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20-7.14 (m, 4H), 4.44 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.18 (dd, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.59 (br s, 1H), 2.37 (s, 3H).

Prepararea 3ap: Metil (*2R*)-2-hidroxi-3-(m-tolil)propanoat

Utilizând Metoda generală 3C şi metil (2E)-3-(*m*-tolil)prop-2-enoat ca un derivat potrivit de acid cinamic se obţine **Prepararea 3ap** cu 96.7% ee.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.46 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.11 (dd, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.54 (br s, 1H), 2.35 (s, 3H).

Prepararea 3aq: Etil (*2R*)-3-(3-fluor-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-propanoat

Utilizând Metoda generală 3C şi etil (2E)-3-(3-fluor-2-metoxi-fenil)prop-2-enoat ca un derivat potrivit de acid cinamic se obţine **Prepararea 3aq** cu 99.9% ee.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.04-6.03 (m, 3H), 4.44 (q, 1H), 4.23 (dq, 2H), 3.96 (d, 3H), 3.17 (dd, 1H), 3.02 (dd, 1H), 1.27 (t, 3H).

Prepararea 3ar: Etil (*2R*)-3-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-propanoat

Utilizand Metoda generală 3C şi etil (2E)-3-(5-fluor-2-metoxi-fenil)prop-2-enoat ca un derivat potrivit de acid cinamic se obţine **Prepararea 3ar** cu 99.9% ee.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.95-6.90 (m, 2H), 6.81-6.78 (m, 1H), 4.47 (q, 1H), 4.22 (dq, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.14 (dd, 1H), 2.97 (dd, 1H), 1.28 (t, 3H).

Prepararea 3as: Etil (*2R*)-3-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-propanoat

Utilizând Metoda generală 3C şi etil (2E)-3-(4-fluor-2-metoxi-fenil)prop-2-enoat ca un derivat potrivit de acid cinamic se obţine **Prepararea 3as** cu 99.9% ee.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.10 (t, 1H), 6.61-6.57 (m, 2H), 4.42 (q, 1H), 4.19 (dq, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.07 (dd, 1H), 2.96 (dd, 1H), 2.80 (d, 1H), 1.25 (t, 3H).

Prepararea 3at: Etil (*2R*)-2-hidroxi-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)propanoat

Utilizând Metoda generală 3C şi etil (2E)-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)prop-2-enoat ca un derivat potrivit de acid cinamic se obţine **Prepararea 3at** cu 99.9% ee.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.04 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.47 (dd, 1H), 4.21 (dq, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.14 (dd, 1H), 2.98 (dd, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.27 (t, 3H).

Prepararea 3au: Etil (*2R*)-2-hidroxi-3-(2-metoxi-3-metil-fenil)propanoat

Utilizând Metoda generală 3C şi etil (2E)-3-(2-metoxi-3-metil-fenil)prop-2-enoat ca un derivat potrivit de acid cinamic se obţine **Prepararea 3au** cu 99.8% ee.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.10-7.03 (m, 2H), 6.97 (t, 1H), 4.45 (q, 1H), 4.21 (dq, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.16 (dd, 1H), 3.01 (d, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.25 (t, 3H).

Prepararea 3av: Etil (*2R*)-3-[2-(terţ-butoxicarbonilamino)fenil]-2-hidroxi-propanoat

Utilizând Metoda generală 3C şi etil (2E)-3-[2-(terţ-butoxicarbonilamino)fenil]prop-2-enoat ca un derivat potrivit de acid cinamic se obţine **Prepararea 3av** cu 99.8% ee.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (br s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.51 (q, 1H), 4.27 (q, 2H), 3.34 (br s, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.35 (t, 3H).

Prepararea 3aw: Etil (*2R*)-3-[2-[(tert-butoxicarbonilamino)metil]fenil]-2-hidroxi-propanoat

Utilizand Metoda generală 3C şi etil (2E)-3-[2-[(terţ-butoxicarbonilamino)metil]fenil]prop-2-enoat ca un derivat potrivit de acid cinamic se obţine **Prepararea 3aw** cu 98.8% ee.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (m, 1H), 5.63 (br s, 1H), 4.44-4.35 (m, 3H), 4.26 (q, 2H), 3.21 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.32 (t, 3H).

Prepararea 3ax: Etil (*2S*)-2-hidroxi-3-[2-(2,2,2-trifluoretilsulfanil)fenil] propanoat

şi

Prepararea 3ay: Etil (*2R*)-2-hidroxi-3-[2-(2,2,2-trifluoretilsulfanil)fenil] propanoat

Etapa A: 1-Metil-2-(2,2,2-trifluoretilsulfanil)benzen

La o soluţie din 2.357 ml de 2-metilbenzentiol (20 mmol) în 30 ml de DMF uscat se adaugă 8.292 g de carbonat de potasiu (40 mmol). Peste 5 min cu agitare timp de 5 min se adaugă 3.168 ml de 2,2,2-trifluoretil trifluormetansulfonat (28 mmol). Amestecul rezultat se agită până nu se mai observă conversie. Se adaugă o soluţie salină saturată şi amestecul se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se usucă deasupra $MgSO_4$, se filtrează şi se evaporă sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan/EtOAc ca eluenţi.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (dd, 1H), 7.24-7.13 (m, 3H), 3.40 (q, 2H), 2.48 (s, 3H).

Etapa B: 1-(Brommetil)-2-(2,2,2-trifluoretilsulfanil)benzen

3.100 g de 1-metil-2-(2,2,2-trifluoretilsulfanil)benzen (15 mmol) şi 4.005 g de NBS (22.50 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 25 ml. Se adaugă 10 ml de CCl_4 şi apoi se adaugă timp de 5 min 49.2 mg de AIBN. Amestecul se agită la 80°C peste noapte, apoi se răceşte până la temperatura camerei; precipitatul se filtrează şi se spală cu hexan. Lichidul iniţial se concentrează şi se utilizează în Etapa următoare fără purificare ulterioară .

Etapa C: Etil (*2R*)-2-hidroxi-3-[2-(2,2,2-trifluoretilsulfanil)fenil]propanoat

632 mg LiCl anhidru (14.90 mmol) şi 1.787 g de $ZnCl_2$ anhidru (13.11 mmol) se plasează într-un balon cu volumul de 250 ml, apoi se usucă la 160°C sub 0.1 mm de Hg pentru 1 oră. După răcire până la temperatura camerei sub o atmosferă de argon se adaugă 725 mg de pulbere de magneziu (29.81 mmol) şi 80 ml de THF uscat, prerăcit (0°C). Amestecul rezultat se imersionează într-o baie cu gheaţă şi apoi se dizolvă 3.400 g de 1-(brommetil)-2-(2,2,2-trifluoretilsulfanil)benzen (~ 11.92 mmol, din Etapa B) in 20 ml de THF uscat şi se adaugă la substanţele anorganice răcite în prealabil timp de 10 min. Amestecul de reacţie se agită timp de 45 min între 0-5°C. La compusul organic de zinc preparat se adaugă timp de 5 min 3.546 ml de etil 2-oxoacetat (3.652 mmol, 50% in toluen) şi apoi se agită pentru 15 min. Din amestec se elimină prin filtrare substanţele anorganice restante şi după adiţia NH_4Cl saturate amestecul se extrage cu acetat de etil. Faza organică combinată se usucă deasupra Mg_2SO_4, se filtrează şi se evaporă sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan/acetat de etil ca eluenţi, se obţine esterul lactic potrivit în formă racemică.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (dd, 1H), 7.33-7.23 (m, 3H), 4.48-4.43 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.46-3.39 (m, 3H), 3.21 (dd, 1H), 2.78 (d, 1H), 1.29 (t, 1H).

Enantiomerii se separă prin cromatografia chirală. *Coloană:* AS-V, Eluenţi: heptan/2-PrOH; enantiomerul care eluează mai repede se colectează ca **Preparare 3ax** cu 99.6% ee şi enantiomerul cu eluare mai tardivă se colectează ca **Preparare 3ay** cu 99.5% ee.

Prepararea 3az: Etil (*2S*)-3-(2-fluorfenil)-2-hidroxi-propanoat

şi

Prepararea 3ba: Etil (*2R*)-3-(2-fluorfenil)-2-hidroxi-propanoat

Utilizând Metoda generală 3B şi 2-fluorbenzaldehidă ca o carbaldehidă potrivită se obţine esterul lactic în formă racemică.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.34-7.22 (m, 2H), 7.16-7.07 (m, 2H), 5.60 (d, 1H), 4.23 (dd, 1H), 4.05 (q, 2H), 2.99 (dd, 1H), 2.86 (dd, 1H), 1.12 (t, 3H).

Enantiomerii se separă prin cromatografia chirală. Coloană: AS-V, *Eluenţi:* heptan/2-BuOH; enantiomerul care eluează mai repede se colectează ca **Preparare 3az** cu 99.8% ee şi enantiomerul cu eluare mai tardivă se colectează ca **Preparare 3ba** cu 99.4% ee.

Prepararea 3bb: Etil 3-(benzofuran-7-il)-2-hidroxi-propanoat

Utilizând Metoda generală 3B şi benzofuran-7-carbaldehidă ca o carbaldehidă potrivită se obţine **Prepararea 3bb**. Prin reducere, de asemenea, se observă saturarea fragmentului furan, astfel hidrogenoliza se stopează în punctul, în care produsul dezirabil este prezent in amestec in cea mai mare concentraţie. Produsul se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM/EtOAc ca eluenţi.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO) δ 7.98 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 5.63 (d, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.02 (q, 2H), 3.25 (dd, 1H), 3.09 (dd, 1H), 1.07 (t, 3H).

Prepararea 3bc: Etil 3-(benzofuran-4-il)-2-hidroxi-propanoat

Utilizând Metoda generală 3B şi benzofuran-4-carbaldehidă ca o carbaldehidă potrivită se obţine **Prepararea 3bc**.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 4.53 (dd, 1H), 4.24-4.12 (m, 2H), 3.37 (dd, 1H), 3.21 (dd, 1H), 2.80 (bs, 1H), 1.24 (t, 3H).

Prepararea 3bd: Etil (*2R*)-3-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-propanoat

şi

Prepararea 3be: Etil (*2S*)-3-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-propanoat

Utilizând Metoda generală 3B şi benzofuran-7-carbaldehidă ca o carbaldehidă potrivită şi aplicarea timpului de reacţie mai lung în Etapa B, esterul lactic parţial saturat se obţine ca produs principal in formă racemică, care se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM/EtOAc ca eluenţi.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO) δ 7.07 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.72 (t, 1H), 5.49 (d, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.04 (q, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.88 (dd, 1H), 2.71 (dd, 1H), 1.12 (t, 3H).

Enantiomerii se separă prin cromatografia chirală. Coloană: OJ-H, Eluenţi: heptan/1-PrOH; enantiomerul care eluează mai repede se colectează ca **Preparare 3bd** cu 99.6% ee şi enantiomerul cu eluare mai tardivă se colectează ca **Preparare 3be** cu 92.4% ee.

Prepararea 3bf: Etil (*2R*)-3-[4-fluor-2-(metoximetoxi)fenil]-2-hidroxi-propanoat

Etapa A: 4-Fluor-2-(metoximetoxi)benzaldehidă

La o soluţie din 1.242 g de 4-fluor-2-hidroxi-benzaldehidă (8.86 mmol) în 10 ml acetonă uscată se adaugă 2.444 g de K_2CO_3 (17.7 mmol) şi 1.01 ml de clormetil-metil-eter (13.3 mmol) şi se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Amestecul se diluează cu acetat de etil şi se extrage cu apă şi cu o soluţie salină saturată. Faza organică se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă, se obţine 4-fluor-2-(metoximetoxi)benzaldehidă.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.39 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.78 (dt, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.53 (s, 3H).

Etapa B: Etil (*2R*)-3-[4-fluor-2-(metoximetoxi)fenil]-2-hidroxi-propanoat

Utilizând Metoda generală 3B şi 4-fluor-2-(metoximetoxi)benzaldehidă ca o carbaldehidă potrivită esterul lactic dezirabil se obţine în formă racemică. Enantiomerii se separă prin cromatografia chirală. Coloană: AS-V, Eluenţi: heptan/EtOH; enantiomerul cu eluare mai tardivă se colectează ca **Preparare 3bf** cu 96.6% ee.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO) δ 7.16 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.52 (brs, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.22 (brm, 1H), 4.03 (q, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.94 (dd, 1H), 2.77 (dd, 1H), 1.10 (t, 3H).

Prepararea 3bg: Etil (*2R*)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-hidroxi-propanoat

şi

Prepararea 3bh: Etil (*2S*)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-hidroxi-propanoat [7]

1,3-benzodioxol-4-carbaldehida se conduce în reacţie în conformitate cu metoda generală B cu excepţia, că în Etapa A după formarea oxiranului prelucrarea apoasă se omite complet şi soluţia se conduce direct în continuare în Etapa B, rezultând compusul din titlu în formă racemică.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO) δ 6.78 (dd, 1H), 6.74 (t, 1H), 6.71 (dd, 1H), 5.96 (d, 2H), 5.59 (d, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.05 (q, 2H), 2.91 (dd, 1H), 2.76 (dd, 1H), 1.13 (t, 3H).

Enantiomerii se separă prin cromatografia chirală. Coloană: AS-V, Eluenţi: heptan/1-BuOH; enantiomerul care eluează mai repede se colectează ca **Preparare 3bg** cu 99.4% ee şi enantiomerul cu eluare mai tardivă se colectează ca **Preparare 3bh** cu 99.8% ee.

Prepararea 3bk: Etil (*2R*)-2-hidroxi-3-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]propanoat

şi

Prepararea 3bo: Etil (*2S*)-2-hidroxi-3-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]propanoat

Utilizând Metoda generală 3A, pornind de la etil 2-acetoxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 3aa-(*rac*)**) şi 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol ca un alcool potrivit, se obţine esterul lactic în formă racemică.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.17 (m, 1H), 7.10 (dm, 1H), 6.94 (dm, 1H), 6.83 (m, 1H), 5.4 (d, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.06 (t, 2H), 4.02 (m, 2H), 2.97 (dd, 1H), 2.71 (dd, 1H), 2.69 (t, 2H), 2.49 (brs, 4H), 2.30 (brs, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.11 (t, 3H).

Enantiomerii se separă prin cromatografia chirală. Coloană: OD, Eluenţi: heptan/1-PrOH; enantiomerul care eluează mai repede se colectează ca **Preparare 3bk** cu 99.8% ee şi enantiomerul cu eluare mai tardivă se colectează ca **Preparare 3bo** cu 99.6% ee.

Prepararea 3bl: Etil (*2R*)-2-hidroxi-3-[2-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]propanoat

Etapa A: Etil (*2R*)-2-hidroxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat

La o soluţie din 13.633 g de etil (*2R*)-2-acetoxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 3aa-(*R*)**) (54 mmol) în 200 ml de etanol uscat se adaugă 30 ml de soluţie de etoxid de sodiu (1.0 M) şi se agită la temperatura camerei. Dacă este necesar, adiţia soluţiei de etoxid de sodiu se repetă până scindarea grupei acetil este completă. Amestecul se diluează cu 600 ml de apă şi se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se evaporă sub presiune redusă. Materialul obţinut se utilizează în etapa următoare fără purificare.

Etapa B: Etil (*2R*)-2-hidroxi-3-[2-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]propanoat

La o soluţie din 9.18 g de *etil* (*2R*)-2-hidroxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (43.7 mmol) in 130 ml de DMF uscat, se adaugă 6.040 g carbonat de potasiu (43.7 mmol). Peste 5 min se adaugă cu agitare timp de 5 min 7.7 ml de 2,2,2-trifluoretil trifluormetansulfonat (48 mmol). Amestecul rezultat se agită până nu se mai observă conversia. Amestecul de reacţie se extrage cu o soluţie salină saturată/EtOAc. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se evaporă sub presiune redusă. Produsul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan/EtOAc ca eluenţi.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.23 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 5.50 (d, 1H), 4.75 (q, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.02 (q, 2H), 3.00 (dd, 1H), 2.76 (dd, 1H), 1.09 (t, 3H).

Prepararea 3bm: Etil (*2S*)-2-hidroxi-3-[2-[[(*2R*)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]fenil]propanoat

Utilizând Metoda generală 3A, pornind de la etil (*2S*)-2-acetoxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 3aa-(*S*)**) şi [(*2R*)-tetrahidrofuran-2-il]metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Prepararea 3bm**.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26-7.24 (m, 2H), 6.92 (dt, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 4.20 (dq, 2H), 4.04 (dd, 1H), 3.99-3.93 (m, 2H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.32 (d, 1H), 3.17 (dd, 1H), 3.00 (dd, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.25 (t, 3H).

Prepararea 3bn: Etil (*2R*)-2-hidroxi-3-[2-(2-piridilmetoxi)fenil]propanoat

Utilizând Metoda generală 3A şi 2-piridilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Prepararea 3bn**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (dm, 1H), 7.85 (td, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.35 (ddd, 1H), 7.19 (td, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.88 (td, 1H), 5.52 (d, 1H), 5.21 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.09 (dd, 1H), 2.83 (dd, 1H), 1.09 (t, 3H).

Prepararea 3bp: Etil (*2R*)-2-hidroxi-3-[2-[[2-(2,2,2-trifluoretil)pirazol-5-il] metoxi]fenil]propanoat

10.1 g (40 mmol) de **Preparare 3aa-(*R*)**, 10.8 g (60 mmol) de **Preparare 9du** şi 15.7 g de PPh_3 (60 mmol) se dizolvă în 120 ml de toluen uscat, apoi se adaugă 13.8 g (60 mmol) de di*terţ*butil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizand EtOAc şi MeOH ca eluenţi. Compusul intermediar obţinut se dizolvă în 50 ml de amestec 1:1dioxan-apă şi se adaugă 4.0 g de LiOH × H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu diclormetan. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi. 688 mg din acest compus intermediar se dizolvă în 10 ml de EtOH şi se adaugă 0.3 ml de H_2SO_4 concentrat. Amestecul se agită la 70°C până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu soluţie concentrată de $NaHCO_3$, se extrage cu diclormetan. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizand heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 3bp**.

SM: $(M+H)^+$ = 373.2.

Prepararea 3bq: Etil (*2R*)-3-[2-[[2-(2-fluorfenil)pirimidin-4-il]metoxi] fenil]-2-hidroxi-propanoat

3.98 g (15.8 mmol) de etil (2R)-2-hidroxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat, 4.84 g (23.7 mmol) de **Preparare 9eq.** şi 6.22 g (23.7 mmol) de PPh_3 se dizolvă în 17 ml de toluen abs. şi se adaugă în picături 10.8 ml 40% (23.7 mmol) DEAD (în toluen). Amestecul se agită la 50°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi. SM: $(M+H)^+$ = 369.0. Apoi se dizolvă în 50 ml de EtOH şi se adaugă 4 ml de H_2SO_4 concentrat.. Amestecul se agită la 50°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Amestecul se neutralizează cu soluţie concentrată de $NaHCO_3$ şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 3bq**.

SM: $(M+H)^+$ = 397.0.

Prepararea 3br: **Acidul (*2R*)-2-Hidroxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil] propanoic**

37.84 g (150 mmol) de etil (2R)-2-acetoxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 3aa-(*R*)**), 48.65 g (225 mmol) de [2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9bp**) şi 59.01 g (225 mmol) de trifenilfosfină se dizolvă în 160 ml de toluen abs., apoi se adaugă 102.47 ml (225 mmol) de dietilazodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă. Apoi se adaugă 400 ml de Et_2O, amestecul se tratează cu ultrasunete şi se filtrează (pentru a elimina PPh_3). Et_2O se elimină în vid. Reziduul se dizolvă în 130 ml de THF, apoi se adaugă 30 g de NaOH în 130 ml H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se acidulează cu 2 M HCl, THF se elimină în vid. Se adaugă 300 ml de diclormetan şi precipitatul se filtrează, se spală cu H_2O rece şi DCM se usucă în vid, se obţine **Prepararea 3br**.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.88 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.49-7-44 (m, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.17-7.11 (m, 2H), 7.06 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.88 (t, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.81 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (dd, 1H), 2.44 (dd, 1H).

Prepararea 3bs: Etil (*2R*)-2-hidroxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il] metoxi]fenil]propanoat

51.7 g (136 mmol) de **Preparare 3br** se dizolvă în 520 ml de EtOH, apoi se adaugă 20 ml de H_2SO_4 concentrat. Amestecul se agită la 60°C până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu apă, se neutralizează cu soluţie concentrată de $NaHCO_3$ şi se extrage cu diclormetan. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 3bs**.

SMIR: calculat pentru $C_{23}H_{24}N_2O_5$: 408.1685, determinat: 409.1757 (M+H).

Prepararea 4a: Etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetra-hidropiran-2-iloxifenil)propanoat

48.45 g de 5-brom-4-clor-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidină (**Prepararea 2a**) (141 mmol), 45.63 g de etil (2R)-2-hidroxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil) propanoat (**Prepararea 3ab-(*R*)**) (155 mmol) şi 137.8 g de Cs_2CO_3 (423 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 2 l. Se adaugă 1.4 l de terţ-butanol şi amestecul se agită la 70°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Aproximativ 1 l de solvent se evaporă sub presiune redusă, apoi se diluează cu apă, pH se ajustează până la 8 cu 2 M HCl şi apoi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 4a** ca un amestec de diastereoizomeri.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 8.67/8.66 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.43 (dm, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.08/7.06 (dm, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.87/5.70 (dd, 1H), 5.60/5.55 (m, 1H), 4.23-4.08 (m, 2H), 3.80-3.48 (m, 2H), 3.52/3.49 (dd, 1H), 3.19/3.17 (dd, 1H), 2.09-1.49 (m, 6H), 1.15/1.10 (t, 3H).

SMIR: calculat pentru $C_{28}H_{26}BrFN_2O_5S$: 600.0730, determinat: 601.0809/601.0798 (M+H).

Prepararea 4b: Etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoat

1.718 g de 5-brom-4-clor-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidină (**Prepararea 2a**) (5.00 mmol), 1.512 g de etil (2R)-2-hidroxi-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoat (**Prepararea 3ac**) (5.00 mmol) şi 5.700 g de Cs_2CO_3 (17.5 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 50 ml. Se adaugă 15 ml de *terţ*-butanol şi amestecul se agită la 70°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se diluează cu apă, pH se stabileşte între 6-7 cu 2 M HCl şi apoi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 4b**.

SM: $(M+H)^+ = 609.0$.

Prepararea 4c: Etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(5-fluor-2-furil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

50.03 g de 5-brom-4-clor-6-(5-fluor-2-furil)tien[2,3-d]pirimidină (**Prepararea 2b**) (150 mmol), 44.15 g de etil (*2R*)-2-hidroxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil) propanoat (**Prepararea 3ab-(*R*)**) (150 mmol) şi 146.6 g Cs_2CO_3 (450 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 2 l. Se adaugă 1.5 l de terţ-butanol şi amestecul se agită la 70°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Aproximativ 1 l de solvent se evaporă, apoi se diluează cu DCM şi apă, pH se ajustează până la 8 cu 2 M HCl şi apoi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 4c** ca un amestec de diastereoizomeri.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 8.63/8.62 (s, 1H), 7.44 (dm, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.19 (tm, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.17 (m, 1H), 5.80/5.68 (dd, 1H), 5.61/5.55 (t, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.78-3.40 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1.68-1.37 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.14/1.11 (t, 3H).

SMIR: calculat pentru: $C_{26}H_{24}BrFN_2O_6S$: 590.0522, determinat: 591.0599 (M+H).

Prepararea 4d: Etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

36.87 g de 5-brom-4-clor-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 2c**) (117 mmol), 37.83 g de etil (*2R*)-2-hidroxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 3ab-(*R*)**) (129 mmol) şi 98.00 g de Cs_2CO_3 (300 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 1 l. Se adaugă 400

ml terţ-butanol şi amestecul se agită la 50°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se diluează cu DCM şi o soluţie salină saturată şi apoi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 4d** ca un amestec de diastereoizomeri.

SM: $(M+H)^+ = 609.0$.

Prepararea 4e: Etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat

0.631 g de 5-brom-4-clor-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 2c**) (2.00 mmol), 0.673 g de etil (*2R*)-2-hidroxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 3ad**) (3.00 mmol) şi 0.195 g de Cs_2CO_3 (6.00 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 25 ml. Se adaugă 10 ml de terţ-butanol şi amestecul se agită la 60°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se diluează cu DCM şi o soluţie salină saturată şi apoi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 4e**.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.60 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.22 (td, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.86 (td, 1H), 6.77 (dd, 1H), 5.64 (dd, 1H), 4.10 (q, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.87 (dd, 1H), 3.24 (dd, 1H), 1.10 (t, 3H).

Prepararea 4f: Etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(5-clor-2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil]propanoat

6.05 g de 5-brom-4-clor-6-(5-clor-2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 2d**) (17.3 mmol), 6.28 g de etil (2R)-2-hidroxi-3-[2-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil]propanoat (**Prepararea 3ae**) (19.0 mmol) şi 19.7 g Cs_2CO_3 (60.5 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 250 ml. Se adaugă 60 ml de terţ-butanol şi amestecul se agită la 80°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Se adaugă apă, se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă, se obţine **Prepararea 4f**.

SM: $(M+H)^+ = 643.0$.

Prepararea 4g: Etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(5-clor-2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]fenil]propanoat

0.315 g de 5-brom-4-clor-6-(5-clor-2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 2d**) (0.90 mmol), 0.267 g de etil (*2R*)-2-hidroxi-3-[2-[[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]fenil]propanoat (**Prepararea 3af**) (0.90 mmol) şi 0.977 g de Cs_2CO_3 (3.00 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 25 ml. Se adaugă 5 ml de terţ-butanol şi amestecul se agită la 65°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Se adaugă apă, pH se ajustează până la 8 cu 2 M HCl, apoi se extrage cu DCM.

Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează, se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 4g**.

SM: $(M+H)^+ = 607.0$.

Prepararea 4h: Etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(4-fluor-3-metoxi-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

24.00 g de 5-brom-4-clor-6-(4-fluor-3-metoxi-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 2e**) (64.0 mmol), 22.69 g de etil (*2R*)-2-hidroxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 3ab-(*R*)**) (77.0 mmol) şi 62.8 g de Cs_2CO_3 (63.0 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 250 ml. Se adaugă 150 ml de terţ-butanol şi amestecul se agită la 70°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Se adaugă apă, apoi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează, se concentrează şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 4h** ca un amestec de diastereoizomeri.

SM: $(M+H)^+ = 631.0$.

Prepararea 4i: Metil (*2R*)-2-(6-etil-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-fenil-propanoat

5.00 g de 4-clor-6-etil-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 1d**) (15.4 mmol), 3.47 g de metil (*2R*)-2-hidroxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 3ag**) (19.3 mmol) şi 6.28 g de Cs_2CO_3 (19.3 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 50 ml. Se adaugă 15 ml DMSO şi amestecul se agită la 60°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se toarnă pe gheaţă, pH se ajustează până la 4 cu 2M HCl şi amestecul se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra $MgSO_4$, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 4i**.

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.48 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.30 (t, 2H), 7.23 (m, 1H), 5.75 (dd, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.44-3.40 (m, 2H), 2.93 (q, 2H), 1.33 (t, 3H).

Prepararea 4j: Etil (*2R*)-2-(6-etil-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

3.25 g de 4-clor-6-etil-5-iod-tien[2,3-d]pirimidină (**Prepararea 1d**) (10.0 mmol), 3.24 g de etil (2R)-2-hidroxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 3ab-(*R*)**) (11.0 mmol) şi 9.77 g de Cs_2CO_3 (30.0 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 100 ml. Se adaugă 50 ml de terţ-butanol şi amestecul se agită la 70°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Se adaugă o soluţie salină saturată, apoi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 4j** ca un amestec de diastereoizomeri.

SM: $(M+H)^+ = 583.0$.

Prepararea 4k: Etil (*2R*)-2-(5-iod-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat

0.669 g de 4-clor-5-iod-6-prop-1-inil-tien[2,3-d]pirimidină (**Prepararea 2f**) (2.00 mmol), 0.673 g de etil (2R)-2-hidroxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 3ad**) (3.00 mmol) şi 1.955 g de Cs_2CO_3 (6.00 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 25 ml. Se adaugă 10 ml de *terţ*-butanol şi amestecul se agită la 60°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se diluează cu o soluţie salină saturată şi apoi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 4k**.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.52 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.89-6.84 (m, 2H), 5.78 (dd, 1H), 4.23-4.12 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (dd, 1H), 3.39 (dd, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.18 (t, 3H).
MS: $(M+H)^+$ = 523.0.

Prepararea 4l: Etil (*2R*)-2-(5-iod-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

8.92 g de 4-clor-5-iod-6-prop-1-inil-tien[2,3-d]pirimidină (**Prepararea 2f**) (26.7 mmol), 8.83 g de etil (2R)-2-hidroxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 3ab-(*R*)**) (30.0 mmol) şi 29.3 g de Cs_2CO_3 (90.0 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 500 ml. Se adaugă 300 ml de terţ-butanol şi amestecul se agită la 65°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Se adaugă o soluţie salină saturată, apoi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează, se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 4l** ca un amestec de diastereoizomeri.
SM: $(M+H)^+$ = 593.0

Prepararea 4m: Acidul 2-(6-Etil-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-fenil-propanoic

500 mg de acid (2R)-2-hidroxi-3-fenil-propanoic (2.77 mmol) se dizolvă în 3 ml DMF uscat, apoi se adaugă 133 mg de hidrură de sodiu (3.32 mmol, 60% în ulei mineral) şi se agită pentru 15 minute la temperatura camerei. Se adaugă în picături la DMF o soluţie (5 ml) de 650 mg de 4-clor-6-etil-5-iod-tien[2,3-d]pirimidină (**Prepararea 1d**) (2.00 mmol) şi amestecul se agită timp de 1 oră. Apoi se adaugă 2.5 ml de 10% soluţie de NaOH şi amestecul de reacţie se agită timp de 30 minute. Se diluează cu apă şi se spală cu Et_2O. Faza apoasă se acidulează şi precipitatul galben se filtrează şi se usucă, se obţine **Prepararea 4m**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 13.29 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 5.62 (dd, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.29 (dd, 1H), 2.91 (q, 2H), 1.26 (t, 3H).

SMIR: calculate pentru $C_{17}H_{15}IN_2O_3S$: 453.9848, determinat: 454.9918 (M+H).

Prepararea 4n: Etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat

687 mg de 5-brom-4-clor-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidină (**Prepararea 2a**) (2.00 mmol), 673 mg de etil (*2R*)-2-hidroxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 3ad**) (3.00 mmol) şi 1.955 g de Cs_2CO_3 (6.00 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 25 ml. Se adaugă 10 ml de *terţ*-butanol şi amestecul se agită la 60°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se diluează cu o soluţie salină saturată şi apoi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 4n**.

SM: $(M+H)^+ = 531.0$.

Prepararea 4o: Etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(3,4-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

6.0 g de 5-brom-4-clor-6-(3,4-difluorfenil)tien[2,3-d]pirimidină (**Prepararea 2g**) (16.59 mmol), 5.97 g de etil (*2R*)-2-hidroxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil) propanoat (**Prepararea 3ab-(R)**) (18.25 mmol) şi 18.93 g de Cs_2CO_3 (58.1 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 250 ml. Se adaugă 100 ml de *terţ*-butanol şi amestecul se agită la 60°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Aproximativ 50 ml de solvent se evaporă sub presiune redusă, apoi se diluează cu apă, pH se ajustează până la 8 cu 2 M HCl şi apoi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 4o** ca un amestec de diastereoizomeri.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.69 (d, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.90 (t, 1H), 5.82/5.70 (dd, 1H), 5.62/5.56 (t, 1H), 4.22-4.08 (m, 2H), 3.75/3.65 (td, 1H), 3.61-3.45 (m, 2H), 3.20/3.16 (d, 1H), 2.10-1.48 (m, 6H), 1.17/1.14 (t, 3H).

Prepararea 4p: Etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]fenil]propanoat

4.12 g de 5-brom-4-clor-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidină (**Prepararea 2a**) (12.0 mmol) şi 3.80 g de etil (2R)-2-hidroxi-3-[2-[[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi] fenil]propanoat (**Prepararea 3bj**) (12.9 mmol) se dizolvă în 30 ml de terţ-butanol, apoi se adaugă 13.03 g de Cs_2CO_3 (40.0 mmol) şi amestecul se agită la 65°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Apoi se toarnă pe apă glacială, pH se ajustează până la 6 cu 2 M HCl, se filtrează şi se spală cu apă, se obţine **Prepararea 4p**.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.67 (s, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.21 (dt, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.86 (t, 1H), 5.71 (dd, 1H), 4.20-4.09 (m, 3H), 4.04-3.96 (m, 2H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.40 (dd, 1H), 3.22 (dd, 1H), 2.04-1.78 (m, 4H), 1.12 (t, 3H).

Prepararea 4q: Etil (*2R*)-2-(6-etil-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat

2.809 g de 4-clor-6-etil-5-iod-tien[2,3-d]pirimidină (**Prepararea 1d**) (8.92 mmol), 1.00 g de etil (2R)-2-hidroxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 3ad**) (4.46 mmol) şi 1.598 g de Cs_2CO_3

(4.91 mmol) se dizolvă în 5 ml de DMSO uscat şi se încălzesc la 60°C până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu apă, pH se ajustează până la 7 cu 2 M HCl şi apoi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 4q**.

SM: $(M+H)^+ = 513.0$.

Prepararea 4r: Etil (*2S*)-2-(6-etil-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat

2.809 g de 4-clor-6-etil-5-iod-tien[2,3-d]pirimidină (**Prepararea 1d**) (8.92 mmol), 1.00 g de etil (*2S*)-2-hidroxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 3bi**) (4.46 mmol) şi 1.598 g de Cs_2CO_3 (4.91 mmol) se dizolvă în 5 ml de DMSO uscat şi se încălzesc la 60°C până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu apă, pH se ajustează până la 7 cu 2 M HCl şi apoi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 4r**.

SM: $(M+H)^+ = 513.0$.

Prepararea 4s: Etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]propanoat

5.39 g de 5-brom-4-clor-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidină (**Prepararea 2a**) (15.7 mmol) şi 5.50 g de etil (2R)-2-hidroxi-3-[2-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil] propanoat (**Prepararea 3bl**) (18.8 mmol) se dizolvă în 60 ml *terţ*-butanol, apoi se adaugă 15.32 g de Cs_2CO_3 (47.0 mmol) şi amestecul se agită la 60°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Apoi se toarnă pe apă glacială, pH se ajustează până la 6 cu 2 M HCl şi se filtrează, se spală cu apă, se obţine **Prepararea 4s**.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.53 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.27-7.16 (m, 3H), 6.97 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.75 (dd, 1H), 4.45-4.38 (m, 2H), 4.22 (q, 2H), 3.55 (dd, 1H), 3.33 (dd, 1H), 1.24 (t, 3H).

Prepararea 4t: Etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(2,3-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

6.00 g de **Preparare 2h** (16.59 mmol), 5.97 g de **Preparare 3ab-(*R*)** (18.25 mmol) şi 18.93 g de Cs_2CO_3 (58.1 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 250 ml. Se adaugă 100 ml de *terţ*-butanol şi amestecul se agită la 60°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Aproximativ 50 ml de solvent se evaporă sub presiune redusă, apoi se diluează cu apă, pH se ajustează până la 8 cu 2 M HCl şi apoi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 4t** ca un amestec de diastereoizomeri.

SMIR: calculat pentru $C_{28}H_{25}BrF_2N_2O_5S$: 618.0636; determinat: 619.0695 (M+H).

Prepararea 4u: Etil (2R)-2-[5-brom-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-fluorfenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat

1.718 g (5 mmol) de **Preparare 2a** şi 2.18 g (6 mmol) de **Preparare 3bq** se dizolvă în 50 ml de dioxan, apoi se adaugă 4.887 g de Cs_2CO_3 (15 mmol). Amestecul se agită la 70°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Se diluează cu apă, pH se ajustează până la 7 cu 2 M HCl şi apoi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 4u.**

SM: $(M+H)^+ = 702.6$, $(M+2H)^{2+} = 351.0$.

Prepararea 4v: Etil (2R)-2-[5-brom-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat

20.0 g de 5-brom-4-clor-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 2a**) (58.2 mmol), 23.77 g de etil (2R)-2-hidroxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat (**Prepararea 3bs**) (58.2 mmol) şi 56.89 g de Cs_2CO_3 (174.6 mmol) se plasează într-un balon, apoi se adaugă 250 ml de THF abs. şi amestecul se agită la 70°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se diluează cu apă, apoi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând diclormetan şi metanol ca eluenţi, se obţine **Prepararea 4v**.

SM: $(M+H)^+ = 715.0, 717.2$.

Prepararea 4w: Etil (*2S*)-2-[5-brom-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

48.45 g de 5-brom-4-clor-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 2a**) (141 mmol), 45.63 g de etil (*2S*)-2-hidroxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 3ab-(*S*)**) (155 mmol) şi 137.8 g de Cs_2CO_3 (423 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 2 l. Se adaugă 1.4 l de terţ-butanol şi amestecul se agită la 70°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Aproximativ 1 l de solvent se evaporă sub presiune redusă, apoi se diluează cu apă, pH se ajustează până la 8 cu 2 M HCl şi apoi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 4w** ca un amestec de diastereoizomeri.

SM: (M+H) = 601.2.

Prepararea 5a: 2-Clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenol

Etapa A: (4-Brom-2-clor-fenoxi)-trimetil-silan

20.8 g de 4-brom-2-clor-fenol (100 mmol) se dizolvă în 150 ml de THF uscat, apoi se adaugă 24.2 g de HMDS (150 mmol). Amestecul de reacţie se agită la 85°C sub o atmosferă de argon timp de 1.5 ore, apoi se concentrează sub presiune redusă, rezultând un produs utilizat fără purificare ulterioară .

^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): 7.49 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 0.26 (s, 9H).

Etapa B: 4-Brom-2-clor-3-metil-fenol

48 ml de soluţie ^{n}BuLi în hexani (2.5 M, 120 mmol) se adaugă în picături la o soluţie din 12.1 g de DIPA uscată (120 mmol) in 250 ml de THF uscat la -78°C sub o atmosferă de argon. Amestecul se agită timp de 30 minute la aceeaşi temperatură, apoi se adaugă în picături 28.0 g de (4-brom-2-clor-fenoxi)-trimetil-silan (100 mmol). Peste 2.5 ore se adaugă în picături 21.3 g de MeI (150 mmol), apoi baia de răcire se îndepărtează şi amestecul se agită peste noapte. Reacţia se stinge cu 100 ml soluţie de NH_4OH şi 200 ml soluţie de NH_4Cl şi se extrage cu EtOAc, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Masa întunecată rezultată se conduce în reflux cu hexan pur de mai multe ori (150-150 ml alicote) şi se decantează lăsând un gudron negru. Fazele organice combinate se concentrează sub presiune redusă, obţinându-se 19.0 g de produs brut utilizat fără purificare ulterioară .

^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): 7.32 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.62 (s, 1H), 2.49 (s, 3H).

Etapa C: (4-Brom-2-clor-3-metil-fenoxi)-trimetil-silan

20.8 g de HMDS (129 mmol) se adaugă la o soluţie din 19.0 g de 4-brom-2-clor-3-metil-fenol (86.0 mmol) în 150 ml THF uscat. Amestecul se agită la 85°C sub balon de argon pentru 1.5 ore şi apoi se concentrează sub presiune redusă. Produsul obţinut se utilizează fără purificare ulterioară .

^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): 7.30 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 2.50 (s, 3H), 0.28 (s, 9H).

Etapa D: 2-Clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

O soluţie din 25.2 g de (4-brom-2-clor-3-metil-fenoxi)-trimetil-silan (86.0 mmol) in 250 ml de THF uscat se răceşte până la -78°C sub argon şi apoi se adaugă în picături 38 ml ^{n}BuLi in hexani (2.5 M, 94.6 mmol). Peste 5 minute se adaugă în picături 19.2 g de 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (103 mmol). Baia de răcire se îndepărtează şi amestecul se lasă încet să se încălzească până la temperatura camerei. Apoi amestecul se adaugă la 200 ml de soluţie de NH_4Cl şi se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate se concentrează sub presiune redusă şi se trece printr-un strat de silica gel, utilizând hexan şi EtOAc ca eluenţi. Produsul brut se recristalizează dintr-un amestec de EtOAc şi hexan, se obţine **Prepararea 5a**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 10.40 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.27 (s, 12H).

Prepararea 5b: 1-[2-[2-Clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metil-piperazină

10.0 g de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (37.2 mmol), 8.7 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (60.3 mmol) şi 15.8 g de PPh_3 (60.3 mmol) se dizolvă in 100 ml toluen uscat şi apoi se adaugă în picături 27 ml de dietil azodicarboxilat (60.3 mmol, 40% soluţie în toluen). Amestecul se agită la 50°C sub argon timp de 1.5 ore. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi se adaugă 100 ml de Et_2O. Cristalele albe precipitate se filtrează şi se spală cu Et_2O. Filtratul se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizand $CHCl_3$ şi MeOH ca eluenţi. Uleiul rezultat de culoare cafeniu deschis se cristalizează din hexan, se obţine **Prepararea 5b** sub formă de substanţă solidă aproape albă.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 7.56 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.15 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.50 (br s, 4H), 2.29 (br s, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.29 (s, 12H).

Prepararea 5c: [2-Clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenoxi]-triizopropil-silan

Etapa A: (4-Brom-2-clor-fenoxi)-triizopropil-silan

200 g de 4-brom-2-clor-fenol (0.97 mol) şi 126 ml de TIPSCl (1.18 mol) se dizolvă în 1.6 l DCM. Se adaugă 167 g de imidazol (2.45 mol) şi amestecul se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se dizolvă în 1.5 L EtOAc. Amestecul se spală cu o soluţie salină saturată, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Impuritatea hidroxid de triizopropilsilil se elimină prin distilare (120°C la 0.01 mmHg). Reziduul se filtrează printr-un tampon scurt de silice cu hexan şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul (ulei incolor) se utilizează în etapa următoare fără purificare ulterioară.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.49 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 1.31 (septet, 3H), 1.14 (d, 18H).

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 63 (30), 79 (24), 93 (41), 170 (17), 235 (19), 251 (16), 265 (24), 293 (23), 319 (77), 321 (100), 323 (28), 362 (1, [M^+]).

Etapa B: (4-Brom-2-clor-3-metil-fenoxi)-triizopropil-silan

76.0 ml de DIPA uscată (0.54 mol) se dizolvă în 1.2 l de THF uscat sub o atmosferă de argon şi la -78°C se adaugă în picături 51.2 ml de soluţie de ^{n}BuLi (10 M in hexani, 0.512 mol). Amestecul se agită timp de 45 minute la aceeaşi temperatură. La o temperatură de -78°C se adaugă în picături 178 g de (4-brom-2-clor-fenoxi)-triizopropil-silan (0.488 mol) şi suspensia albă se agită timp de 8 ore. La această temperatură se adaugă 36.5 ml de MeI (0.586 mmol) şi amestecul de reacţie se agită peste noapte fără răcire ulterioară. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă. Reziduul se dizolvă în 1.5 l de EtOAc, se spală cu o soluţie salină saturată, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se filtrează printr-un strat scurt de silice, utilizand hexan ca eluent şi se concentrează sub presiune redusă, se obţine produsul sub forma unui ulei galben pal.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.30 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.32 (septet, 3H), 1.14 (d, 18H).

Etapa C: [2-Clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-triizopropil-silan

178 g de (4-brom-2-clor-3-metil-fenoxi)-triizopropil-silan (0.472 mol) se dizolvă în 1.4 l de THF uscat sub o atmosferă de argon şi la -78°C se adaugă în picături 52 ml de soluţie de ^{n}BuLi (10 M in hexani, 0.52 mol). Amestecul se agită timp de 5 minute la această temperatură. Apoi se adaugă 116 ml de 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (0.569 mol) şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă. Reziduul se dizolvă în 1.5 l de EtOAc, se spală cu o soluţie salină saturată, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Impuritatea de 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan se elimină prin distilare (80°C la 0.01 mmHg). Produsul brut se triturează în MeOH, se obţine **Prepararea 5c** ca o substanţă solidă albă.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.53 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.34 (s, 12H), 1.32 (m, 3H), 1.12 (d, 18H).

Prepararea 5d: 2-(3-Clor-4-metoxi-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan

5.371 g de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (20.0 mmol) şi 15.74 g de PPh_3 (60.0 mmol) se dizolvă în 50 ml de MeOH uscat sub N_2, apoi se adaugă 13.82 g de di*terţ*butil azodicarboxilat (60.0 mmol) şi amestecul se agită la 50°C pentru 2 ore. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 5d**.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.59 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.29 (s, 12H).

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 77 (21), 82 (100), 225 (29), 267 (18), 282 (32, $[M]^+$), 284 (11, $[M]^+$).

Prepararea 5e: [2-Clor-3-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenoxi]-triizopropil-silan

Etapa A: (4-Brom-2-clor-3-etil-fenoxi)-triizopropil-silan

7.07 g de (4-brom-2-clor-fenoxi)-triizopropil-silan (19.4 mmol, a vedea Etapa A la **Prepararea 5c**) se dizolvă în 60 ml THF uscat sub N_2 şi se răcesc până la -78°C cu gheaţă uscată-acetonă. Se adaugă 11.7 ml de LDA (23.3 mmol in 2 M THF, EtPh) şi amestecul se agită timp de 1 oră. Apoi se adaugă 4.23 g iodură de etil (38.9 mmol) şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Se stinge cu soluţie de NH_4Cl saturată, se extrage cu EtOAc, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan ca eluent, se obţine un amestec de produs şi material iniţial. Acestea se separă prin cromatografie cu fază inversă,, utilizând MeCN pur ca eluent.

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 63 (15), 93 (65), 121 (26), 161 (15), 183 (13), 263 (10), 279 (14), 347 (71), 349 (100), 351 (28), 390 (1, [M^+]), 392 (1, [M^+]).

Etapa B: [2-Clor-3-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-triizopropil-silan

1.08 g de (4-brom-2-clor-3-etil-fenoxi)-triizopropil-silan (2.76 mmol) se dizolvă în 20 ml THF uscat sub N_2 şi se răcesc până la -78°C cu gheaţă uscată-acetonă. Se adaugă 1.9 ml de ^{n}BuLi (3.03 mmol in 1.6 M hexani) şi amestecul se agită timp de 5 minute, apoi se adaugă 1.02 ml de 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (4.00 mmol) şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Se stinge cu soluţie saturată de NH_4Cl, se extrage cu EtOAc, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 5e**.

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 55 (25), 83 (100), 93 (50), 225 (14), 295 (9), 395 (67), 397 (26).

Prepararea 5f: 1-[2-[2-Clor-3-fluor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metil-piperazină

Etapa A: 1-[2-(4-Brom-3-fluor-fenoxi)etil]-4-metil-piperazină

1.91 g de 4-brom-3-fluor-fenol (10.0 mmol), 1.73 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (12.0 mmol) şi 5.00 g de PPh_3 imobilizat (15.0 mmol) se dizolvă în 30 ml toluen uscat sub N_2, apoi se adaugă 2.99 g de di*terţ*butil azodicarboxilat (13.0 mmol) şi amestecul se agită la 50°C timp de 6 ore. Apoi se filtrează, filtratul se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine 1-[2-(4-brom-3-fluor-fenoxi)etil]-4-metil-piperazină.

SM (M+H): 317.2.

Etapa B: 1-[2-(4-Brom-2-clor-3-fluor-fenoxi)etil]-4-metil-piperazină

2.35 g de 1-[2-(4-brom-3-fluor-fenoxi)etil]-4-metil-piperazină (7.41 mmol) se dizolvă în 40 ml THF uscat sub N_2 şi se răcesc până la -78°C cu gheaţă uscată-acetonă. Se adaugă 7.2 ml de LDA (14.4 mmol în 2 M THF, EtPh) şi amestecul se agită timp de 1 oră, apoi se adaugă 2.10 g de 1,1,1,2,2,2-hexacloretan (8.89 mmol) şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Se stinge cu o soluţie salină saturată, se extrage cu DCM, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine 1-[2-(4-brom-2-clor-3-fluor-fenoxi)etil]-4-metil-piperazină.

SM (M+H): 351.0.

Etapa C: 1-[2-[2-Clor-3-fluor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi] etil]-4-metil-piperazină

1.94 g de 1-[2-(4-brom-2-clor-3-fluor-fenoxi)etil]-4-metil-piperazină (5.50 mmol) se dizolvă în 25 ml THF uscat sub N_2 şi se răcesc până la -78°C cu gheaţă uscată-acetonă. Se adaugă 4.2 ml de ^nBuLi (6.60 mmol în 1.6 M hexani) şi amestecul se agită timp de 5 minute, apoi se adaugă 2.04 ml de 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (10.0 mmol) şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Se stinge cu o soluţie salină saturată, se extrage cu DCM, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 5f**.
SM (M+H): 399.2.

Prepararea 5g: 2-Fluor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenol

Etapa A: (4-Brom-2-fluor-fenoxi)-triizopropil-silan
3.82 g de 4-brom-2-fluor-fenol (20.0 mmol) se dizolvă în 50 ml DCM, apoi se adaugă 5.14 ml de TIPSCl (24.0 mmol) şi 2.72 g de imidazol (40.0 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan ca eluent, se obţine (4-brom-2-fluor-fenoxi)-triizopropil-silan.
SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 63 (35), 77 (100), 105 (44), 153 (43), 182 (25), 233 (75), 235 (75), 261 (9), 263 (9), 303 (17), 305 (17), 346 (3, $[M^+]$), 348 (3, $[M^+]$).

Etapa B: (4-Brom-2-fluor-3-metil-fenoxi)-triizopropil-silan
6.50 g de (4-brom-2-fluor-fenoxi)-triizopropil-silan (18.7 mmol) se dizolvă în 60 ml THF uscat sub N_2 şi se răcesc până la -78°C cu gheaţă uscată-acetonă. Se adaugă 11.2 ml de LDA (22.5 mmol în 2 M THF, EtPh) şi amestecul se agită timp de 1 oră, apoi se adaugă 2.3 ml de MeI (37.4 mmol) şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Se stinge cu soluţie saturată de NH_4Cl, se extrage cu EtOAc, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan ca eluent, se obţine (4-brom-2-fluor-3-metil-fenoxi)-triizopropil-silan.
SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 63 (21), 77 (100), 61 (105), 167 (52), 196 (43), 247 (60), 249 (59), 275 (25), 277 (25), 317 (14), 319 (14), 360 (5, $[M^+]$), 362 (5, $[M^+]$).

Etapa C: [2-Fluor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-triizopropil-silan
6.61 g de (4-brom-2-fluor-3-metil-fenoxi)-triizopropil-silan (18.3 mmol) se dizolvă în 80 ml THF uscat sub N_2 şi se răcesc până la -78°C cu gheaţă uscată-acetonă. Se adaugă 13.8 ml de ^nBuLi (22.0 mmol în 1.6 M hexani) şi amestecul se agită timp de 10 minute, apoi se adaugă 5.6 ml de 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (27.4 mmol) şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Se stinge cu soluţie saturată de NH_4Cl, se extrage cu Et_2O, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin

flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine [2-fluor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-triizopropil-silan.

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 77 (39), 83 (100), 195 (26), 223 (20), 241 (10), 323 (4), 365 (4).

Etapa D: 2-Fluor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

6.00 g de [2-fluor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-triizopropil-silan (14.7 mmol) se dizolvă în 20 ml de THF, apoi se adaugă 16.2 ml de TBAF (16.2 mmol în 1 M THF) şi amestecul se agită timp de 10 minute. Apoi se diluează cu EtOAc şi Et_2O, se spală cu apă şi o soluţie salină saturată, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 5g**.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 10.09 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H), 6.75 (t, 1H), 2.36 (d, 3H), 1.27 (s, 12H).

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 152 (100), 166 (18), 195 (21), 237 (18), 252 (19, $[M^+]$).

Prepararea 5h: 1-Metil-4-[2-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]piperazină

Etapa A: 1-[2-(3-Brom-4-metil-fenoxi)etil]-4-metil-piperazină

0.50 g de 3-brom-4-metil-fenol (2.67 mmol), 0.46 g 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (3.21 mmol) şi 0.84 g de PPh_3 (3.21 mmol) se dizolvă în 10 ml THF uscat sub N_2, apoi se adaugă 1.47 ml de dietil azodicarboxilat (3.21 mmol, 40% în toluen) şi amestecul se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 0.1% de TFA şi MeCN ca eluenţi, se obţine 1-[2-(3-brom-4-metil-fenoxi)etil]-4-metil-piperazină.

SM (M+H): 313.1.

Etapa B: 1-Metil-4-[2-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi] etil]piperazină

1.70 g de 1-[2-(3-brom-4-metil-fenoxi)etil]-4-metil-piperazină (5.43 mmol), 1.52 g de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolan (5.97 mmol), 395 mg de $PdCl_2 \times dppf$ (0.54 mmol) şi 1.60 g de KOAc (16.3 mmol) se dizolvă în 20 ml de DMF uscat sub N_2. Amestecul se agită la 85°C timp de 5 ore, apoi se filtrează prin celite, se diluează cu Et_2O, se spală cu apă, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Apoi se adaugă heptan, impurităţile solide se filtrează şi filtratul se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se utilizează ca **Preparare 5h** fără purificare ulterioară .

SM (M+H): 361.2.

Prepararea 5i: 2-(3-Clor-5-fluor-4-metoxi-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan

Etapa A: 1-Brom-3-clor-5-fluor-4-metoxi-2-metil-benzen

13.01 g de 3-clor-1-fluor-2-metoxi-4-metil-benzen (74.5 mmol) se dizolvă în 200 ml de AcOH, apoi se adaugă 4.1 ml de brom (80.0 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei. Adiţional sunt necesare 6 ml de brom pentru a realiza o conversie completă. Apoi amestecul se toarnă pe apă glacială, pH cu precauţie se ajustează până la 8 cu KOH solid şi K_2CO_3, apoi se adaugă soluţie saturată de $Na_2S_2O_3$ până când culoarea maro a bromului dispare. Apoi se extrage cu Et_2O. Straturile organice combinate se spală cu apă, apoi o soluţie salină saturată, apoi se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă, se obţine 1-brom-3-clor-5-fluor-4-metoxi-2-metil-benzen.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.29 (d, 1H), 3.95 (d, 3H), 2.47 (d, 3H).

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 75 (26), 95 (42), 107 (25), 130 (96), 132 (35), 237 (57), 239 (74), 252 (77, [M^+]), 254 (100, [M^+]), 256 (23, [M^+]).

Etapa B: 2-(3-Clor-5-fluor-4-metoxi-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan

761 mg de 1-brom-3-clor-5-fluor-4-metoxi-2-metil-benzen (3.0 mmol) se dizolvă in 15 ml THF uscat sub N_2 şi se răcesc până la -78°C cu gheaţă uscată-acetonă. Se adaugă 2.1 ml de ^{n}BuLi (3.3 mmol in 1.6 M hexani) şi amestecul se agită timp de 10 minute, apoi se adaugă 0.69 ml de 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (3.4 mmol) şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Se stinge cu soluţie saturată de NH_4Cl, se extrage cu DCM, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 5i**.

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 200 (100), 201 (57), 243 (52), 285 (26), 300 (35, [M^+]), 302 (11, [M^+]).

Prepararea 5j: 1-[3-Clor-2-metoxi-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-4-metil-piperazină

Etapa A: 1-(5-Brom-3-clor-2-metoxi-4-metil-fenil)-4-metil-piperazină

1.27 g de 1-brom-3-clor-5-fluor-4-metoxi-2-metil-benzen (5.00 mmol, a vedea Etapa A la **Prepararea 5i**) se dizolvă în 15 ml THF uscat sub N_2 şi se răcesc până la -78°C cu gheaţă uscată-acetonă. Separat 0.58 ml de 1-metilpiperazină (5.25 mmol) se dizolvă, de asemenea, în 15 ml THF uscat sub N_2 şi se răcesc până la 0°C cu apă glacială. Apoi se adaugă 3.3 ml de ^{n}BuLi (5.25 mmol in 1.6 M hexani) şi amestecul se agită timp de 10 minute, apoi se răceşte până la -78°C cu gheaţă uscată-acetonă. Acest ultim amestec transferă la THF soluţia de 1-brom-3-clor-5-fluor-4-metoxi-2-metil-benzen şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Se adaugă apă şi o soluţie salină saturată şi

amestecul se extrage cu DCM, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin cromatografie cu fază inversă, utilizând 25 mM soluţie apoasă de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

MS (M+H): 333.0.

Etapa B: 1-[3-Clor-2-metoxi-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-4-metil-piperazină

334 mg de 1-(5-brom-3-clor-2-metoxi-4-metil-fenil)-4-metil-piperazină (1.00 mmol) se dizolvă în 10 ml THF uscat sub N_2 şi se răcesc până la -78°C cu gheaţă uscată-acetonă. Se adaugă 0.66 ml de ^nBuLi (1.05 mmol în 1.6 M hexani) şi amestecul se agită timp de 15 minute, apoi se adaugă 0.25 ml de 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (1.20 mmol) şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Se stinge cu o soluţie salină saturată , se extrage cu DCM, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se utilizează ca ***Preparare 5j*** *fără purificare ulterioară .*

SM (M+H): 381.2.

Prepararea 5k: 2-Clor-6-metoxi-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

Etapa A: 4-Brom-2-metoxi-5-metil-fenol

1.38 g de 2-metoxi-5-metil-fenol (10.0 mmol) se dizolvă în 20 ml de THF, apoi se adaugă 1.87 g de NBS (10.5 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 4-brom-2-metoxi-5-metil-fenol.

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.00 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 51 (44), 65 (40), 94 (88), 137 (22), 173 (29), 175 (30), 201 (83), 203 (78), 216 (100, $[M^+]$), 218 (96, $[M^+]$).

Etapa B: 4-Brom-2-clor-6-metoxi-3-metil-fenol

1.09 g de 4-brom-2-metoxi-5-metil-fenol (5.00 mmol) se dizolvă în 20 ml THF, apoi se adaugă 701 mg de NCS (5.25 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei timp de 1 zi. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie cu fază inversă, utilizând 0.1% soluţie apoasă de TFA şi MeCN ca eluenţi, se obţine 4-brom-2-clor-6-metoxi-3-metil-fenol.

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 6.98 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 63 (37), 128 (53), 171 (42), 209 (26), 237 (67), 250 (77, $[M^+]$), 252 (100, $[M^+]$), 254 (24, $[M^+]$).

Etapa C: (4-Brom-2-clor-6-metoxi-3-metil-fenoxi)-triizopropil-silan

772 mg de 4-brom-2-clor-6-metoxi-3-metil-fenol (3.07 mmol) şi 788 µL de TIPSCl (3.68 mmol) se dizolvă în 10 ml DCM. Se adaugă 418 mg de imidazol (6.14 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash

cromatografie, utilizând heptan ca eluent, se obţine (4-brom-2-clor-6-metoxi-3-metil-fenoxi)-triizopropil-silan.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 6.95 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.30 (septet, 3H), 1.10 (d, 18H).

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 59 (19), 183 (15), 279 (27), 308 (13), 348 (76), 350 (100), 352 (28), 363 (66), 365 (89), 367 (24).

Etapa D: [2-Clor-6-metoxi-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenoxi]-triizopropil-silan

3.07 mmol de (4-brom-2-clor-6-metoxi-3-metil-fenoxi)-triizopropil-silan se dizolvă în 20 ml THF uscat sub N_2 şi se răcesc până la -78°C cu gheaţă uscată-acetonă. Se adaugă 2.1 ml de ^{n}BuLi (3.40 mmol în 1.6 M hexani) şi amestecul se agită timp de 5 minute, apoi se adaugă 820 µL de 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (4.00 mmol, dizolvat în 5 ml THF uscat) şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Se stinge cu soluţie saturată de NH_4Cl, se extrage cu EtOAc, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine [2-clor-6-metoxi-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-triizopropil-silan.

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 225 (14), 254 (10), 296 (13), 396 (67), 398 (26), 411 (100), 413 (39).

Etapa E: 2-Clor-6-metoxi-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenol

3.07 mmol de [2-clor-6-metoxi-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-triizopropil-silan se dizolvă în 5 ml THF, apoi se adaugă 3.5 ml de TBAF (3.50 mmol în 1 M THF) şi amestecul se agită timp de 10 minute. Apoi se diluează cu EtOAc, se spală cu apă şi o soluţie salină saturată, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 5k**.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.71 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.28 (s, 12H).

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 183 (23), 198 (100), 199 (52), 223 (13), 241 (9), 283 (6), 298 (51, [M^+]), 300 (17, [M^+]).

Prepararea 5l: 2-Clor-3,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

Etapa A: (4-Brom-2-clor-6-metil-fenoxi)-triizopropil-silan

5.00 g de 4-brom-2-clor-6-metil-fenol (22.6 mmol) şi 5.80 ml de TIPSCl (27.1 mmol) se dizolvă în 50 ml de DCM. Se adaugă 3.07 g de imidazol (45.1 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan ca eluent, se obţine (4-brom-2-clor-6-metil-fenoxi)-triizopropil-silan.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.31 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.39 (septet, 3H), 1.13 (d, 18H).

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 93 (33), 183 (30), 307 (14), 333 (87), 335 (100), 337 (30).

Etapa B: (4-Brom-2-clor-3,6-dimetil-fenoxi)-triizopropil-silan

6.70 g de (4-brom-2-clor-6-metil-fenoxi)-triizopropil-silan (17.7 mmol) se dizolvă în 80 ml THF uscat sub N_2 şi se răcesc până la -78°C cu gheaţă uscată-acetonă. Se adaugă 10.6 ml de LDA (21.2 mmol în 2 M THF, EtPh) şi amestecul se agită timp de 1 oră, apoi se adaugă 2.2 ml de MeI (35.4 mmol) şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Se stinge cu soluţie saturată de NH_4Cl, se extrage cu Et_2O, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan ca eluent. Materialul iniţial, care nu a reacţionat, se separă prin cromatografie cu fază inversă, utilizând MeCN ca eluent, se obţine (4-brom-2-clor-3,6-dimetil-fenoxi)-triizopropil-silan.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.23 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.40 (septet, 3H), 1.13 (d, 18H).

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 93 (23), 146 (17), 197 (26), 347 (76), 349 (100), 351 (27).

Etapa C: [2-Clor-3,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-triizopropil-silan

1.18 g de (4-brom-2-clor-3,6-dimetil-fenoxi)-triizopropil-silan (3.00 mmol) se dizolvă în 15 ml THF uscat sub N_2 şi se răcesc până la -78°C cu gheaţă uscată-acetonă. Se adaugă 2.25 ml de ^{n}BuLi (3.60 mmol în 1.6 M hexani) şi amestecul se agită timp de 15 minute, apoi se adaugă 1.02 ml de 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (5.00 mmol) şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Se stinge cu soluţie saturată de NH_4Cl, se extrage cu Et_2O, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine [2-clor-3,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-triizopropil-silan.

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 83 (100), 101 (30), 225 (14), 395 (54), 397 (21).

Etapa D: 2-Clor-3,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

968 mg de [2-clor-3,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-triizopropil-silan (2.20 mmol) se dizolvă în 10 ml THF, apoi se adaugă 2.4 ml TBAF (2.40 mmol în 1 M THF) şi amestecul se agită timp de 5 minute. Apoi se diluează cu Et_2O şi EtOAc, se spală cu apă şi o soluţie salină saturată, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 5l**.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.48 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 91 (14), 147 (22), 182 (100), 183 (61), 225 (43), 267 (14), 282 (26, [M^+]), 284 (9, [M^+]).

Prepararea 5m: 2-Clor-6-fluor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

Etapa A: 4-Brom-2-clor-6-fluor-3-metil-fenol

3.21 g de 2-clor-6-fluor-3-metil-fenol (20.0 mmol) se dizolvă în 60 ml THF, apoi se adaugă 3.74 g de NBS (21.0 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei timp de 10 minute. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 4-brom-2-clor-6-fluor-3-metil-fenol.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.25 (d, 1H), 5.63 (s, 1H), 2.44 (d, 3H).

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 75 (37), 95 (36), 159 (100), 161 (31), 238 (47, $[M^+]$), 240 (61, $[M^+]$), 242 (15, $[M^+]$).

Etapa B: (4-Brom-2-clor-6-fluor-3-metil-fenoxi)-triizopropil-silan

4.06 g de 4-brom-2-clor-6-fluor-3-metil-fenol (19.9 mmol) şi 4.35 ml de TIPSCl (20.3 mmol) se dizolvă în 50 ml DCM. Se adaugă 2.31 g de imidazol (33.9 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan ca eluent, se obţine (4-brom-2-clor-6-fluor-3-metil-fenoxi)-triizopropil-silan.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.21 (d, 1H), 2.45 (d, 3H), 1.32 (septet, 3H), 1.10 (d, 18H).

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 77 (100), 97 (37), 187 (22), 215 (58), 267 (42), 269 (54), 311 (13), 351 (32), 353 (43).

Etapa C: [2-Clor-6-fluor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenoxi]-triizopropil-silan

6.22 g de (4-brom-2-clor-6-fluor-3-metil-fenoxi)-triizopropil-silan (15.7 mmol) se dizolvă în 65 ml de THF uscat sub N_2 şi se răcesc până la -78°C cu gheaţă uscată-acetonă. Se adaugă 11.8 ml de ^{n}BuLi (18.9 mmol în 1.6 M hexani) şi amestecul se agită timp de 30 minute, apoi se adaugă 5.34 ml de 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (26.2 mmol) şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Se stinge cu soluţie saturată de NH_4Cl, se extrage cu DCM, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine [2-clor-6-fluor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-triizopropil-silan.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.37 (d, 1H), 2.54 (d, 3H), 1.33 (m, 15H), 1.10 (d, 18H).

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 83 (100), 101 (18), 275 (8), 399 (7).

Etapa D: 2-Clor-6-fluor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

5.18 g de [2-clor-6-fluor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenoxi]-triizopropil-silan (11.7 mmol) se dizolvă în 15 ml THF, apoi se adaugă 12.9 ml de TBAF (12.9 mmol în 1 M THF) şi amestecul se agită timp de 5 minute. Apoi se diluează cu EtOAc, se spală cu soluţie de HCl

cu pH 5 , apă şi o soluţie salină saturată, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 5m**.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.45 (d, 1H), 5.74 (s, 1H), 2.56 (d, 3H), 1.34 (s, 12H).

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 59 (30), 85 (17), 151 (23), 186 (100), 187 (63), 229 (49), 272 (25), 286 (22, [M^+]), 288 (7, [M^+]).

Prepararea 5n: 3-[2-Clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil]-*N*,*N*-dimetil-propan-1-amină

Etapa A: 1-Brom-3-clor-4-iod-2-metil-benzen

7.93 g de 4-brom-2-clor-1-iod-benzen (25.0 mmol) se dizolvă în 300 ml THF uscat sub N_2 şi se răcesc până la -78°C cu gheaţă uscată-acetonă. Se adaugă 13.8 ml de LDA (27.5 mmol în 2 M THF, EtPh) şi amestecul se agită timp de 75 minute, apoi se adaugă 3.1 ml de MeI (50.0 mmol) şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Se stinge cu soluţie saturată de NH_4Cl şi majoritatea substanţelor volatile se evaporă sub presiune redusă. Apoi se extrage cu DCM, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan ca eluent, se obţine 1-brom-3-clor-4-iod-2-metil-benzen.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.55 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 2.62 (s, 3H).

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 63 (27), 89 (47), 124 (35), 251 (43), 330 (81, [M^+]), 332 (100, [M^+]), 334 (25, [M^+]).

Etapa B: 3-(4-Brom-2-clor-3-metil-fenil)-N,N-dimetil-prop-2-in-1-amină

1.66 g de 1-brom-3-clor-4-iod-2-metil-benzen (5.00 mmol), 626 µL de *N*,*N*-dimetilprop-2-in-1-amină (7.00 mmol), 176 mg de $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.25 mmol) şi 95 mg iodură de cupru(I) (0.50 mmol) se dizolvă în 26 ml de DIPA uscată şi amestecul se agită la 40°C sub N_2 timp de 30 minute. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi. Apoi în continuare se purifică prin cromatografie cu fază inversă, utilizând 25 mM soluţie apoasă de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine 3-(4-brom-2-clor-3-metil-fenil)-*N*,*N*-dimetil-prop-2-in-1-amină.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.38 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.38 (s, 6H). MS (M+H): 286.0.

Etapa C: 3-(4-Brom-2-clor-3-metil-fenil)-N,N-dimetil-propan-1-amine

641 mg de 3-(4-brom-2-clor-3-metil-fenil)-*N*,*N*-dimetil-prop-2-in-1-amină (2.13 mmol) se dizolvă în 3 ml de AcOH, apoi se adaugă 300 mg de fosfor roşu şi 5 ml de HI (67% soluţie apoasă). Amestecul se încălzeşte până la 180°C timp de 20 minute prin iradiere cu microunde. După răcire până la temperatura camerei se neutralizează cu 2 M NaOH, se extrage cu DCM, se usucă deasupra Na_2SO_4,

se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin cromatografie cu fază inversă, utilizând 25 mM soluţie apoasă de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine 3-(4-brom-2-clor-3-metil-fenil)-*N*,*N*-dimetil-propan-1-amină.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.35 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 2.70 (t, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.29 (t, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.74 (quint, 2H). MS (M+H): 290.0.

Etapa D: 3-[2-Clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-N,N-dimetil-propan-1-amină

378 mg de 3-(4-brom-2-clor-3-metil-fenil)-*N*,*N*-dimetil-propan-1-amină (1.30 mmol) se dizolvă în 5 ml de THF uscat sub N_2 şi se răcesc până la -78°C cu gheaţă uscată-acetonă. Se adaugă 0.94 ml de ^{n}BuLi (1.50 mmol în 1.6 M hexani) şi amestecul se agită timp de 5 minute, apoi se adaugă 370 µL de 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (1.80 mmol) şi amestecul se lasă să se încălzească pană la temperatura camerei. Se stinge cu apă şi o soluţie salină saturată, se extrage cu EtOAc, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se utilizează ca **Preparare 5n** fără purificare ulterioară.

SM (M+H): 338.2.

Prepararea 5o: [2-Brom-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenoxi]-triizopropil-silan

Etapa A: (2,4-Dibromfenoxi)-triizopropil-silan

7.56 g de 2,4-dibromfenol (30.0 mmol) şi 7.7 ml de TIPSCl (36.0 mmol) se dizolvă în 100 ml DCM. Se adaugă 4.08 g de imidazol (60.0 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan ca eluent, se obţine (2,4-dibromfenoxi)-triizopropil-silan.

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 109 (39), 137 (43), 201 (22), 279 (24), 309 (27), 337 (20), 363 (48), 365 (100), 367 (52).

Etapa B: (2,4-Dibrom-3-metil-fenoxi)-triizopropil-silan

11.15 g de (2,4-dibromfenoxi)-triizopropil-silan (27.3 mmol) se dizolvă în 100 ml de THF uscat sub N_2 şi se răcesc până la -78°C cu gheaţă uscată-acetonă. Se adaugă 16.4 ml de LDA (32.8 mmol în 2 M THF, EtPh) şi amestecul se agită timp de 1 oră, apoi se adaugă 3.4 ml de MeI (54.6 mmol) şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Se stinge cu soluţie saturată de NH_4Cl, se extrage cu EtOAc, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan ca eluent, se obţine (2,4-dibrom-3-metil-fenoxi)-triizopropil-silan.

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 139 (19), 161 (14), 351 (13), 377 (54), 379 (100), 381 (53).

Etapa C: [2-Brom-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-triizopropil-silan

8.70 g de (2,4-dibrom-3-metil-fenoxi)-triizopropil-silan (20.6 mmol) se dizolvă în 50 ml de THF uscat sub N_2 şi se răcesc până la -78°C cu gheaţă uscată-acetonă. Se adaugă 14.2 ml de ^{n}BuLi (22.7 mmol in 1.6 M hexani) şi amestecul se agită timp de 1 minut, apoi se adaugă 6.1 ml de 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (30.0 mmol) şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Se stinge cu soluţie saturată de NH_4Cl, se extrage cu EtOAc, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin cromatografie cu fază inversă, utilizând MeCN ca eluent, se obţine **Prepararea 5o**.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.57 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.37-1.27 (m, 15H), 1.13 (d, 18H).

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 55 (54), 83 (100), 139 (27), 425 (53), 427 (54).

Prepararea 5p: 1-[2-[2,3-Diclor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenoxi]etil]-4-metil-piperazină

Etapa A: 4-Brom-2,3-diclor-fenol

1.63 g de 2,3-diclorfenol (10.0 mmol) se dizolvă în 30 ml DCM şi se răcesc până la 0°C. Apoi se adaugă 512 µl de brom (10.0 mmol) şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei şi amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte. Apoi se spală cu soluţie saturată de $Na_2S_2O_3$, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine un amestec de 6-brom-2,3-diclor-fenol şi 4-brom-2,3-diclor-fenol.

SM (M-H): 239.0.

Etapa B: 1-[2-(4-Brom-2,3-diclor-fenoxi)etil]-4-metil-piperazină

1.90 g de amestec de 6-brom-2,3-diclor-fenol şi 4-brom-2,3-diclor-fenol (7.85 mmol), 2.27 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (15.7 mmol) şi 4.12 g de PPh_3 (15.7 mmol) se dizolvă în 20 ml toluen uscat sub N_2, apoi se adaugă 3.62 g de di*terţ*butil azodicarboxilat (15.7 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi regioizomerii se separă prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi. Izomerul dezirabil ulterior se purifică prin cromatografie cu fază inversă,, utilizând apă şi MeCN ca eluenţi, se obţine 1-[2-(4-brom-2,3-diclor-fenoxi)etil]-4-metil-piperazină.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.69 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.42-2.18 (m, 8H), 2.13 (s, 3H). MS (M+H): 367.0.

Etapa C: 1-[2-[2,3-Diclor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi] etil]-4-metil-piperazină

2.10 g de 1-[2-(4-brom-2,3-diclor-fenoxi)etil]-4-metil-piperazină (5.70 mmol) se dizolvă în 25 ml de THF uscat sub N_2 şi se răcesc până la -78°C cu gheaţă uscată-acetonă. Se adaugă 3.9 ml de ^{n}BuLi (6.28 mmol în 1.6 M hexani) şi amestecul se agită timp de 5 minute, apoi se adaugă 2.0 ml de 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (10.0 mmol) şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Se stinge cu o soluţie salină saturată, se extrage cu DCM, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin cromatografie cu fază inversă, utilizând 25 mM soluţie apoasă de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Prepararea 5p**.

SM (M+H): 415.2.

Prepararea 5q: 1-[2-[[3-clor-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]oxi]etil]-4-metil-piperazină

Etapa A: 5-Brom-3-clor-4-metil-piridin-2-ol

4.86 g de 5-brom-4-metil-piridin-2-ol (25.8 mmol) se dizolvă în 250 ml de THF, apoi se adaugă 4.49 g de NCS (33.6 mmol) şi amestecul se agită la 60°C în întuneric timp de 45 minute. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi se cristalizează din Et_2O şi heptan, pentru a obţine un produs supraponderal, care se cristalizează din 100 ml MeCN, se obţine 5-brom-3-clor-4-metil-piridin-2-ol.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 11.50 (br s, 1H), 7.74 (s, 1H), 2.36 (s, 3H). MS (M+H): 222.0, (M-H): 220.0.

Etapa B: 1-[2-[(5-Brom-3-clor-4-metil-2-piridil)oxi]etil]-4-metil-piperazină

2.326 g de 5-brom-3-clor-4-metil-piridin-2-ol (10.45 mmol), 2.163 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (15.00 mmol) şi 3.935 g de PPh_3 (15.00 mmol) se dizolvă în 30 ml de toluen uscat sub N_2, apoi se adaugă 3.454 g de diteţtbutil azodicarboxilat (15.00 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei sub N_2 timp de 20 minute. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi izomerii structurali se separă prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi. Izomerul care eluează mai precoce se colectează ca 1-[2-[(5-brom-3-clor-4-metil-2-piridil)oxi]etil]-4-metil-piperazină.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.24 (s, 1H), 4.41 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.48-2.15 (m, 11H), 2.12 (s, 3H). MS (M+H): 348.0.

Etapa C: 1-[2-[[3-Clor-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]oxi]etil]-4-metil-piperazină

1.917 g de 1-[2-[(5-brom-3-clor-4-metil-2-piridil)oxi]etil]-4-metil-piperazină (5.50 mmol) se dizolvă in 30 ml de THF uscat sub N_2 şi se răcesc până la -78°C cu gheaţă uscată-acetonă. Se adaugă 4.1 ml de ^{n}BuLi (6.60 mmol în 1.6 M hexani) şi amestecul se agită timp de 5 minute, apoi se adaugă 1.46 ml de 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (7.15 mmol) şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Se stinge cu o soluţie salină saturată, se extrage cu DCM, se

usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 5q**.
SM (M+H): 396.2.

Prepararea 5r: 1-[3-[2-Clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propil]-4-metil-piperazină

Etapa A: 3-(4-Brom-2-clor-3-metil-fenil)prop-2-in-1-ol
17.43 g de 1-brom-3-clor-4-iod-2-metil-benzen (52.60 mmol, a vedea Etapa A la **Prepararea 5n**), 3.37 ml de prop-2-in-1-ol (57.86 mmol), 369 mg de $(PPh_3)_2$ (0.53 mmol) şi 501 mg de iodură de cupru(I) (2.63 mmol) se dizolvă în 100 ml DIPA uscată şi amestecul se agită la 40°C sub N_2 timp de 20 minute. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 3-(4-brom-2-clor-3-metil-fenil)prop-2-in-1-ol.
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.40 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.54 (d, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.87 (t, 1H).
SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 63 (35), 115 (100), 223 (56), 258 (15, $[M^+]$), 260 (18, $[M^+]$), 262 (5, $[M^+]$).

Etapa B: 3-(4-Brom-2-clor-3-metil-fenil)prop-2-inil metansulfonat
5.427 g de 3-(4-brom-2-clor-3-metil-fenil)prop-2-in-1-ol (20.9 mmol) şi 4.37 ml de DIPEA (25.1 mmol) se dizolvă în 50 ml de DCM uscat sub N_2, apoi se adaugă cu precauţie 1.78 ml de clorură de metansulfonil (23.0 mmol) şi amestecul se agită timp de 10 minute. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 3-(4-brom-2-clor-3-metil-fenil)prop-2-inil metansulfonat.
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.45 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).

Etapa C: 1-[3-(4-Brom-2-clor-3-metil-fenil)prop-2-inil]-4-metil-piperazină
4.31 g de 3-(4-brom-2-clor-3-metil-fenil)prop-2-inil metansulfonat (12.8 mmol) se dizolvă în 120 ml MeCN la un amestec agitat din 2.65 g de K_2CO_3 (19.2 mmol), 14.2 ml de 1-metilpiperazină (127.7 mmol) şi 120 ml de MeCN. Amestecul se agită timp de 30 minute, apoi se filtrează şi filtratul se concentrează sub presiune redusă. Se adaugă o soluţie salină saturată şi amestecul se extrage cu DCM, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă se obţine 1-[3-(4-brom-2-clor-3-metil-fenil)prop-2-inil]-4-metil-piperazină.
SM (M+H): 341.0.

Etapa D: 1-[3-(4-Brom-2-clor-3-metil-fenil)propil]-4-metil-piperazină
1.51 g de 1-[3-(4-brom-2-clor-3-metil-fenil)prop-2-inil]-4-metil-piperazină (4.42 mmol) se dizolvă în 15 ml AcOH, apoi se adaugă 500 mg de fosfor roşu şi 10 ml de HI (67% soluţie apoasă). Amestecul se încălzeşte până la 180°C timp de 5 minute prin iradiere cu microunde. După răcire până la

temperatura camerei se neutralizează cu 2 M NaOH, se extrage cu DCM, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin cromatografie cu fază inversă, utilizând 25 mM soluţie apoasă de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine 1-[3-(4-brom-2-clor-3-metil-fenil)propil]-4-metil-piperazină.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.50 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 2.68 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.46-2.15 (m, 10H), 2.13 (s, 3H), 1.67 (quint, 2H). MS (M+H): 345.0.

Etapa E: 1-[3-[2-Clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil] propil]-4-metil-piperazină

708 mg de 1-[3-(4-brom-2-clor-3-metil-fenil)propil]-4-metil-piperazină (2.04 mmol) se dizolvă în 10 ml THF uscat sub N_2 şi se răcesc până la -78°C cu gheaţă uscată-acetonă. Se adaugă 1.7 ml de ^{n}BuLi (2.70 mmol în 1.6 M hexani) şi amestecul se agită timp de 5 minute, apoi se adaugă 0.61 ml de 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (3.00 mmol) şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Se stinge cu o soluţie salină saturată, se extrage cu DCM, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin cromatografie cu fază inversă, utilizând 25 mM soluţie apoasă de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Prepararea 5r**.

SM (M+H): 393.4.

Prepararea 5s: 1-[2-[2,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenoxi]etil]-4-metil-piperazină

Etapa A: 4-Brom-2,3-dimetil-fenol

1.22 g de 2,3-dimetilfenol (10.0 mmol) se dizolvă în 50 ml de MeCN, apoi se adaugă 1.78 g de NBS (10.0 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **4-brom-2,3-dimetil-fenol**.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.24 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 4.68 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 77 (45), 91 (62), 121 (100), 200 (76, $[M]^+$), 202 (74, $[M]^+$).

Etapa B: 1-[2-(4-Brom-2,3-dimetil-fenoxi)etil]-4-metil-piperazină

1.54 g de 4-brom-2,3-dimetil-fenol (7.66 mmol), 2.21 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (15.3 mmol) şi 6.03 g de PPh_3 (23.0 mmol) se dizolvă în 20 ml toluen uscat sub N_2, apoi se adaugă 5.29 g de diterţbutil azodicarboxilat (23.0 mmol) şi amestecul se agită la 45°C timp de 2 ore. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine 1-[2-(4-brom-2,3-dimetil-fenoxi)etil]-4-metil-piperazină.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.31 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.06 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.70-2.38 (m, 8H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

Etapa C: 1-[2-[2,3-Dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi] etil]-4-metil-piperazină

2.10 g de 1-[2-(4-brom-2,3-dimetil-fenoxi)etil]-4-metil-piperazină (6.42 mmol) se dizolvă în 25 ml THF uscat sub N_2 şi se răcesc până la -78°C cu gheaţă uscată-acetonă. Se adaugă 4.2 ml de ^{n}BuLi (6.74 mmol în 1.6 M hexani) şi amestecul se agită timp de 15 minute, apoi se adaugă 1.44 ml de 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (7.06 mmol) şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Se stinge cu o soluţie salină saturată, se extrage cu DCM, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 5s**.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.46 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.02 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.48 (br s, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (br s, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.26 (s, 12H). MS (M+H): 375.4.

Prepararea 5t: 2-(4-Brom-3-clor-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan

2.92 g de 1-brom-2-clor-4-iod-3-metil-benzen (8.81 mmol) se dizolvă în 30 ml de THF uscat sub N_2 şi se adaugă în picături la temperatura camerei 4.8 ml de EtMgCl (9.69 mmol în 2 M THF). Se agită timp de 10 minute, apoi se adaugă 5.4 ml 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (26.4 mmol) şi amestecul se agită timp de 10 minute. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 5t**.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.49 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.34 (s, 12H).

Prepararea 5u: 1-[2-[2-Clor-3-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metil-piperazină

Etapa A: 1-[2-(4-Brom-2-clor-fenoxi)etil]-4-metil-piperazină

10.373 g (50 mmol) de 4-brom-2-clorfenol, 14.442 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (100 mmol) şi 26.229 g de PPh_3 (100 mmol) se dizolvă în 250 ml toluen, apoi se adaugă 23.027 g de di*terţ*butil azodicarboxilat (100 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Toluenul se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi

SM $(M+H)^+$ = 333.0.

Etapa B: 1-[2-(4-Brom-2-clor-3-etil-fenoxi)etil]-4-metil-piperazină

2.0 g (6 mmol) de 1-[2-(4-brom-2-clor-fenoxi)etil]-4-metil-piperazină se dizolvă în 50 ml de THF uscat sub N_2 şi se răcesc până la -78°C cu gheaţă uscată-acetonă. Se adaugă 6 ml de LDA (12 mmol în 2 M THF) şi amestecul se agită timp de 3 ore, apoi se adaugă 982 mg (6.3 mmol) de iodetan şi

amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Se stinge cu soluţie saturată de NH_4Cl, se extrage cu EtOAc, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă.

SM $(M+H)^+$ = 360.8, 362.8.

Etapa C: 1-[2-[2-Clor-3-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi] etil]-4-metil-piperazină

2099 mg (5.8 mmol) de 1-[2-(4-brom-2-clor-3-etil-fenoxi)etil]-4-metil-piperazină se dizolvă in 30 ml de THF uscat sub N_2 şi se răcesc până la -78°C cu gheaţă uscată-acetonă şi se adaugă în picături 4.645 ml de BuLi (11.61 mmol în 2.5 M THF). Se agită timp de 5 ore, apoi se adaugă 2.6 ml de 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (12.77 mmol) şi amestecul se agită timp de 30 minute. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 5u**.

MS: $(M+H)^+$ = 409.2

Prepararea 5v: 1-[2-[3-Brom-2-clor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metil-piperazină

Etapa A: (2-Clor-4-iod-fenoxi)-triizopropil-silan

10.178 g de 2-clor-4-iodfenol (40.0 mmol), 11.06 g (80 mmol) de K_2CO_3 şi 10.17 ml de TIPSCl (48.0 mmol) se dizolvă în 100 ml ACN. Amestecul se agită la temperatura camerei pentru 1 oră. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan ca eluent, se obţine (2-clor-4-iod-fenoxi)-triizopropil-silan.

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 63 (6.5), 93 (8), 155 (9), 170 (10), 281 (7), 297 (7.5), 311 (10), 339 (17), 367 (100), 368 (20), 369 (40), 370 (6.5), 410 (1.5, $[M^+]$).

Etapa B: (3-Brom-2-clor-4-iod-fenoxi)-triizopropil-silan

820 mg de (2-clor-4-iod-fenoxi)-triizopropil-silan (2 mmol) se dizolvă în 10 ml de THF uscat sub N_2 şi se răcesc până la -78°C cu gheaţă uscată-acetonă. Se adaugă 1.15 ml de LDA (2.3 mmol în 2 M THF) şi amestecul se agită pentru 1 oră, apoi se adaugă 814 mg (2.5 mmol) de 1,2-dibromtetracloretan şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Se stinge cu soluţie saturată de NH_4Cl, se extrage cu EtOAc, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan ca eluent, se obţine (3-brom-2-clor-4-iod-fenoxi)-triizopropil-silan.

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 63 (21), 79 (20), 93 (48), 195 (18), 248 (15), 250 (19), 445 (75), 447 (100), 448 (18), 449 (26), 488 (0.4, $[M^+]$).

Etapa C: [3-Brom-2-clor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-triizopropil-silan

900 mg de (3-brom-2-clor-4-iod-fenoxi)-triizopropil-silan (1.84 mmol) se dizolvă în 10 ml THF uscat sub N_2 şi se adaugă în picături la temperatura camerei 1.01 ml de EtMgCl (2.02 mmol in 2 M THF). Se agită timp de 10 minute, apoi se adaugă 0.47 ml de 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (2.3 mmol) şi amestecul se agită timp de 10 minute. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine [3-brom-2-clor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-triizopropil-silan.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.39 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 1.38 (s, 12H), 1.32 (m, 3H), 1.12 (d, 18H).

Etapa D: 3-Brom-2-clor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

Compusul intermediar rezultat se dizolvă în 10 ml de THF şi se adaugă 0.5 ml de soluţie 1M de fluorură de tetrabutilamoniu. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 3-brom-2-clor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 10.97 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 1.28 (s, 12H).

Etapa E: 1-[2-[3-Brom-2-clor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi] etil]-4-metil-piperazină

133 mg de 3-brom-2-clor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (0.4 mmol) se dizolvă în 5 ml de toluen, se adaugă 82 mg de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (0.57 mmol) şi 149 mg de PPh_3 (0.57 mmol), apoi se adaugă 131 mg de di*terţ*butil azodicarboxilat (0.57 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Toluenul se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine 1-[2-[3-brom-2-clor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metil-piperazină (**Prepararea 5v**).

SM: $(M+H)^+$ = 459.2.

Prepararea 5w: 1-[2-[2,3-Diclor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metil-piperazină

Etapa A: 1-[2-(4-Brom-2,3-diclor-fenoxi)etil]-4-metil-piperazină

2.0 g (6 mmol) de 1-[2-(4-brom-2-clor-fenoxi)etil]-4-metil-piperazină (Prepararea 5, Etapa A) se dizolvă în 50 ml de THF uscat sub N_2 şi se răcesc până la -78°C cu gheaţă uscată-acetonă. Se adaugă 6 ml de LDA (12 mmol în 2 M THF) şi amestecul se agită timp de 3 ore, apoi se adaugă 3125 mg (13.2 mmol) de hexacloretan şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Se stinge cu soluţie saturată de NH_4Cl, se extrage cu EtOAc, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă, se obţine 1-[2-(4-brom-2,3-diclor-fenoxi)etil]-4-metil-piperazină.

Etapa B: 1-[2-[2,3-Diclor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metil-piperazină

1630 mg (4.43 mmol) de 1-[2-(4-brom-2,3-diclor-fenoxi)etil]-4-metil-piperazină se dizolvă în 20 ml de THF uscat sub N_2 şi se răcesc până la -78°C cu gheaţă uscată-acetonă şi se adaugă în picături 3.9 ml de BuLi (2.5 M THF). Se agită timp de 5 ore, apoi se adaugă 2.1 ml de 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (10.2 mmol) şi amestecul se agită timp de 30 minute. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 5w**.

SM: $(M+H)^+$ = 415.0, 417.0.

Prepararea 5x: Acidul (3-clor-2-cian-4-triizopropilsililoxi-fenil)boric

Etapa A: (4-brom-2-clor-3-iod-fenoxi)-triizopropil-silan

10.91 g de (4-brom-2-clor-fenoxi)-triizopropil-silan (**Prepararea 5c**, Etapa A) (30 mmol) se dizolvă în 100 ml de THF uscat, apoi se răcesc până la -78°C. la această temperatură se adaugă timp de 5 min 20 ml (1.8 M în THF, 1.2 echiv.) de LDA. Amestecul rezultat ulterior se agită timp de 90 min. Apoi se adaugă la -78°C intr-o porţie 9.89 g (39 mmol, 1.3 echiv.) de I_2. Peste 20 min de agitare se stinge cu soluţie saturată de NH_4Cl, se extrage cu EtOAc, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan ca eluent, se obţine (4-brom-2-clor-3-iod-fenoxi)-triizopropil-silan.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.59 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 1.31 (m, 3H), 1.06 (d, 18H).

Etapa B: 6-brom-2-clor-3-triizopropilsililoxi-benzonitril

3.62 g de (4-brom-2-clor-3-iod-fenoxi)-triizopropil-silan (7.40 mmol) se dizolvă în 20 ml DMF uscat şi se adaugă 0.795 g (8.88 mmol, 1.2 echiv.) de CuCN, apoi se agită peste noapte la 120°C. Amestecul de reacţie se diluează cu o soluţie salină saturată şi apoi se extrage cu EtOAc. Faza organică se usucă deasupra MgSO4, se filtrează şi se evaporă sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 6-brom-2-clor-3-triizopropilsililoxi-benzonitril.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.41 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 1.31 (m, 3H), 1.13 (d, 18H).

Etapa C: Acidul (3-clor-2-cian-4-triizopropilsililoxi-fenil)boric

1.50 g de 6-brom-2-clor-3-triizopropilsililoxi-benzonitril (3.85 mmol) se dizolvă în 10 ml THF uscat sub N_2 şi se răcesc până la -78°C cu gheaţă uscată-acetonă. Se adaugă 1.85 ml de nBuLi (4.63 mmol, 2.5 M în hexani) şi amestecul se agită timp de 10 minute, apoi se adaugă 0.853 ml de trietil borat (5.01 mmol, 1.3 echiv.) şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Se stinge cu soluţie saturată de NH4Cl, se extrage cu EtOAc, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă se obţine acid (3-clor-2-cian-4-triizopropilsililoxi-fenil)boric.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.52 (bs, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 1.34 (m, 3H), 1.07 (d, 18H).

Prepararea 5y: [2-clor-3-(metoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-triizopropil-silan

Etapa A: 2-clor-3-triizopropilsililoxi-fenol

La o soluţie agitată din 10.0 g de 2-clorbenzen-1,3-diol (69.17mmol) in 100 ml MeCN uscat, se adaugă 19.12 g de carbonat de potasiu (138.35 mmol, 2 echiv.) şi 16.15 ml TIPSCl (76.09 mmol. 1.1 echiv.). Amestecul rezultat se agită timp de 30 min. Carbonatul de potasiu se elimină prin filtrare, apoi filtratul se concentrează sub presiune redusă. Acest produs brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 2-clor-3-triizopropilsililoxi-fenol ca un ulei incolor.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.01 (t, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.52 (dd, 1H), 5.62 (bs, 1H), 1.33 (m, 3H), 1.14 (d, 18H).

Etapa B: [2-clor-3-(metoximetoxi)fenoxi]-triizopropil-silan

4.70 g de 2-clor-3-triizopropilsililoxi-fenol (15.62 mmol) se dizolvă în 50 ml THF uscat şi apoi se răcesc până la 0°C sub o atmosferă de argon. Apoi se adaugă lent 0.687 g de NaH (17.18 mmol, 1.1 echiv., 60% în ulei mineral) şi se agită timp de 15 min la această temperatură. După adiţia a 1.41 ml de MOMCl (18.74 mmol, 1.2 echiv.) amestecul rezultat se lasă să se încălzească până la temperatura camerei şi se agită până nu se mai observă conversie. Din amestecul de reacţie substanţele anorganice se elimină prin filtrare. Filtratul se evaporă sub presiune redusă, se obţine [2-clor-3-(metoximetoxi)fenoxi]-triizopropil-silan ca un ulei galben pal, care se utilizează în etapa următoare fără purificare ulterioară .

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.03 (t, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.63 (dd, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 1.33 (m, 3H), 1.14 (d, 18H).

Etapa C: [2-clor-3-(metoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-triizopropil-silan

5.39 g de [2-clor-3-(metoximetoxi)fenoxi]-triizopropil-silan (15.62 mmol) se dizolvă în 50 ml de THF uscat şi apoi se răcesc până la -78°C sub o atmosferă de argon. Apoi se adaugă 7.50 ml de butil litiu (18.74 mmol, 1.2 echiv., 2.5 M în hexan). Amestecul rezultat se agită timp de 90 min. La compusul intermediar orto-litiat se adaugă 4.78 ml de 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (23.43 mmol, 1.5 echiv.). Peste 30 min de agitare la -78°C se observă conversia completă. Se stinge cu soluţie saturată de NH_4Cl, se extrage cu EtOAc, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă, se obţine [2-clor-3-(metoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-triizopropil-silan ca un ulei galben.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.52 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 1.35 (s, 12H), 1.33 (m, 3H), 1.14 (d, 18H).

Prepararea 6a: Etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil) propanoat

186.6 g de etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetra-hidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 4a**) (310.3 mmol) şi 99.99 g de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (372.3 mmol) se dizolvă în 1.2 l de THF, apoi se adaugă 202.2 g de Cs_2CO_3 (620.6 mmol) dizolvat în 300 ml de apă. Apoi se adaugă 11.0 g de AtaPhos (15.51 mmol) şi amestecul se agită sub azot la temperatură de reflux până nu se mai observă conversie. Majoritatea substanţelor volatile se evaporă sub presiune redusă, apoi se diluează cu diclormetan şi o soluţie salină saturată. După agitare pH fazei apoase se ajustează până la 8 cu 2 M HCl. După separarea fazelor, faza apoasă se extrage cu diclormetan. Straturile organice se combină şi se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Diastereoizomerii se separă prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi. Perechea de diastereoizomeri care eluează mai târziu se colectează ca **Preparare 6a**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, amestec de diastereomeri 1:1): 10.27 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.16/7.14 (d, 1H), 7.12 (m ,1H), 7.00 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.74/6.73 (t, 1H), 6.34/6.36 (d, 1H), 5.55/5.52 (m, 1H), 5.54/5.41 (dd, 1H), 4.06 (q, 2H), 3.68/3.54 (m, 2H), 3.10/3.07 (dd, 1H), 2.44 (dd, 1H), 1.98/1.90 (br s, 1H), 1.85/1.83 (s, 3H), 1.79 (br s, 2H), 1.64 (br s, 1H), 1.59 (br s, 1H), 1.54 (br s, 1H), 1.09/1.08 (t, 3H).

SMIR:: (M+H) = 663.1728 şi 663.1717.

Prepararea 6b: Etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoat

2.52 g de etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoat (**Prepararea 4b**) (4.1 mmol) şi 2.2 g de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (8.2 mmol) se dizolvă în 30 ml de 1,4-dioxan, apoi se adaugă 2.67 g de Cs_2CO_3 (8.2 mmol) dizolvat in 15 ml de apă. Apoi se adaugă 284 mg de AtaPhos (0.41 mmol) şi amestecul se agită sub azot la100°C până nu se mai observă conversie. Majoritatea substanţelor volatile se evaporă sub presiune redusă, apoi se diluează cu diclormetan şi o soluţie salină saturată. După agitare pH fazei apoase se ajustează până la 7 cu 2 M HCl. După separarea fazelor, faza apoasă se extrage cu diclormetan. Straturile organice se combină şi se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Diastereoizomerii se separă prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi. Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Preparare 6b**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 10.27 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.76-8.61 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.07 (dm, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.30 (dm, 1H), 5.46 (dd, 1H), 5.30 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.16 (dd, 1H), 2.49 (dd, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.08 (t, 3H).

SMIR:: (M+H) = 671.1533.

Prepararea 6c: Etil *(2R)*-2-[(5S$_a$)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(5-fluor-2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

şi

Prepararea 6q: Etil (*2R*)-2-[(5*R$_a$*)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(5-fluor-2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil) propanoat

174.0 g de etil *(2R)*-2-[5-brom-6-(5-fluor-2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 4c**) (294.2 mmol) şi 94.81 g de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (353.0 mmol) se dizolvă în 1.18 L de THF, apoi se adaugă 191.7 g de Cs_2CO_3 (588.4 mmol) dizolvat în 300 ml de apă. Apoi se adaugă 10.41 g de AtaPhos (14.71 mmol) şi amestecul se agită sub azot la60°C până nu se mai observă conversie. Majoritatea substanţelor volatile se evaporă sub presiune redusă, apoi se diluează cu diclormetan şi o soluţie salină saturată. După agitare pH fazei apoase se ajustează până la 8 cu 2 M HCl. După separarea fazelor, faza apoasă se extrage cu diclormetan. Straturile organice se combină şi se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Diastereoizomerii se separă prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi. Perechea de diastereoizomeri care eluează mai repede se colectează ca **Preparare 6q**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, amestec de diastereomeri 1:1): 10.44 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.02/7.00 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.95/6.94 (d, 1H), 6.73 (t, 1H), 6.21/6.19 (d, 1H), 5.87 (dd, 1H), 5.71 (t, 1H), 5.55/5.49 (t, 1H), 5.47/5.34 (dd, 1H), 4.10 (q, 1H), 4.08 (q, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.23 (dd, 1H), 2.33 (dd, 1H), 2.22/2.21 (t, 3H), 2.03-1.49 (m, 6H), 1.11/1.10 (t, 3H).

SMIR:: (M+H) = 653.1518

Perechea de diastereoizomeri care eluează mai târziu se colectează ca **Preparare 6c**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, amestec de diastereomeri 1:1): 10.40 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.81/6.80 (t, 1H), 6.38/6.36 (d, 1H), 5.89 (dd, 1H), 5.69 (t, 1H), 5.56/5.52 (t, 1H), 5.56/5.43 (dd, 1H), 4.05 (q, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.13 (dd, 1H), 2.36 (dd, 1H), 1.95/1.94 (s, 3H), 1.82-1.51 (m, 6H), 1.09 (t, 3H).

SMÎR:: (M+H) = 653.1485 şi 653.1492.

Prepararea 6d: Etil (2R)-2-[(5*S$_a$*)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil) propanoat

36.3 g de etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(2-furil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 4d**) (63.3 mmol) şi 18.7 g de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (69.6 mmol) se dizolvă în 400 ml de THF, apoi se adaugă 32.6 g de Cs_2CO_3 (100.0 mmol) dizolvat în 100 ml de apă. Apoi se adaugă 1.8 g de AtaPhos (2.5 mmol) şi amestecul se agită sub azot la temperatură de reflux până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu diclormetan şi o soluţie salină saturată. pH fazei apoase se ajustează până la 8 cu 2 M HCl. După separarea fazelor, faza apoasă se extrage cu diclormetan. Straturile organice se combină şi se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Diastereoizomerii se separă prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi. Perechea de diastereoizomeri care eluează mai târziu se colectează ca **Preparare 6d**.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, amestec de diastereomeri 1:1): 10.40 (s, 1H), 8.58/8.57 (s, 1H), 7.80/7.79 (d, 1H), 7.15 (tm, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.54 (dd, 1H), 6.39 (dm, 1H), 5.69 (dm, 1H), 5.57 (m, 1H), 5.55/5.43 (ddd, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.13 (td 1H), 2.36 (m, 1H), 1.94/1.93 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.71-1.48 (m, 3H), 1.09 (td, 3H).

SM: $(M+H)^+$ = 635.0.

Prepararea 6e: Etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat

2.013 g de etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 4e**) (4.0 mmol) şi 1.396 g de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (5.2 mmol) se dizolvă în 16 ml 1,4-dioxan, apoi se adaugă 2.607 g de Cs_2CO_3 (8.0 mmol) dizolvat în 4 ml de apă. Apoi se adaugă 57 mg de AtaPhos (0.08 mmol), se spală cu azot şi se încălzeşte la 110°C prin iradiere cu microunde până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu diclormetan şi o soluţie salină saturată. După agitare pH fazei apoase se ajustează până la 5 cu 2 M HCl. După separarea fazelor, faza apoasă se extrage cu diclormetan. Straturile organice se combină şi se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Diastereoizomerii se separă prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi. Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Preparare 6e**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 10.40 (br s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.18 (td, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.77 (t, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.36 (dd, 1H), 5.67 (d, 1H), 5.40 (dd, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.00 (dd, 1H), 2.42 (dd, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.07 (t, 3H).

SMIR:: (M+H) = 565.1187.

Prepararea 6f: Etil (*2R*)-2-[6-(5-clor-2-furil)-(5S$_a$)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(4-metoxifenil)metoxi] fenil]propanoat

11.11 g de etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(5-clor-2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil]propanoat (**Prepararea 4f**) (17.28 mmol) şi 7.0 g de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (26.0 mmol) se dizolvă în 100 ml de 1,4-dioxan, apoi se adaugă 11.4 g de Cs_2CO_3 (35.0 mmol) dizolvat în 50 ml apă. Apoi se adaugă 1.22 g de AtaPhos (1.73 mmol) şi amestecul se agită sub azot la temperatură de reflux până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu diclormetan şi o soluţie salină saturată. După agitare pH fazei apoase se ajustează până la 6 cu 2 M HCl. După separarea fazelor, faza apoasă se extrage cu diclormetan. Straturile organice se combină şi se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Diastereoizomerii se separă prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi. Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Preparare 6f**.

SM: (M+H) = 705.0.

Prepararea 6g: Etil (*2R*)-2-[6-(5-clor-2-furil)-(5S$_a$)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[(2S)-tetrahidrofuran-2-il] metoxi]fenil]propanoat

547 mg de etil *(2R)*-2-[5-brom-6-(5-clor-2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[(*2S*)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]fenil]propanoat (**Prepararea 4g**) (0.752 mmol) şi 403 mg de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (1.5 mmol) se dizolvă în amestecul din 5 ml THF şi 5 ml de 1,4-dioxan, apoi se adaugă 652 mg de Cs_2CO_3 (2.0 mmol) dizolvat în 5 ml de apă. Apoi se adaugă 53 g de AtaPhos (0.075 mmol), se clăteşte cu azot, se încălzeşte la 100°C prin iradiere cu microunde până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu diclormetan şi o soluţie salină saturată. După agitare pH fazei apoase se ajustează până la 6 cu 2 M HCl. După separarea fazelor, faza apoasă se extrage cu diclormetan. Straturile organice se combină şi se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Diastereoizomerii se separă prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi. Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Preparare 6g**.

SM: (M+H) = 669.0.

Prepararea 6h: Etil *(2R)*-2-[(5S$_a$)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluor-3-metoxi-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

22.0 g de etil (2R)-2-[5-brom-6-(4-fluor-3-metoxi-fenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 4h**) (34.84 mmol) şi 11.23 g de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (41.80 mmol) se dizolvă în 200 ml de THF, apoi se adaugă 34.05 g de Cs_2CO_3 (104.5 mmol) dizolvat în 200 ml de apă. Apoi se adaugă 2.46 g de AtaPhos (3.48 mmol) şi amestecul se agită sub azot la 60°C până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu diclormetan şi o soluţie salină saturată. După agitare pH fazei apoase se ajustează până la 7 cu 2 M HCl. După separarea fazelor, faza apoasă se extrage cu diclormetan.

Straturile organice se combină şi se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Diastereoizomerii se separă prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi. Perechea de diastereoizomeri care eluează mai târziu se colectează ca **Preparare 6h**.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, amestec de diastereomeri 1:1): 10.30 (s, 1H), 8.61/8.60 (s, 1H), 7.26/7.23 (d, 1H), 7.19/7.17 (d, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.56/5.53 (m, 1H), 5.53/5.42 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.68/3.56 (m, 2H), 3.59/3.58 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 2.42 (dd, 1H), 2.03-1.89 (br s, 1H), 1.86/1.84 (s, 3H), 1.79 (br s, 2H), 1.71-1.48 (br s, 3H), 1.10 (td, 3H).

SM: (M+H) = 693.0.

Prepararea 6i: Metil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat

şi

Prepararea 6n: Metil (*2R*)-2-[(5R_a)-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat

13.17 g de metil *(2R)*-2-(6-etil-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 4i**) (28.12 mmol) şi 10.57 g de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (39.37 mmol) se dizolvă în 100 ml de 2-Me-THF, apoi se adaugă 40 ml de TBAOH (1 M soluţie apoasă). Apoi se adaugă 893 mg de AtaPhos (1.406 mmol) şi amestecul se agită sub azot la temperatură de reflux până nu se mai observă conversie. Se diluează cu EtOAc şi 1 ml de HCl (2 M soluţie apoasă), apoi se spală cu apă şi o soluţie salină saturată. Straturile organice se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Diastereoizomerii se separă prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi. Diastereoizomerul care eluează mai repede se colectează ca **Preparare 6n**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6):10.22 (br,s 1H), 8.53 (s, 1H), 7.16 (m, 3H), 7.07 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.66 (m, 2H), 5.45 (dd, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.93 (dd, 1H), 2.66 (dd, 1H), 2.62 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.15 (t, 3H).

SMIR:: (M+H) = 483.1137.

Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Preparare 6i**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 10.26 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.14 (m, 3H), 6.97 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.65 (m, 2H), 5.30 (dd, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.99 (dd, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.54 (dd, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.15 (t, 3H).

SMIR:: (M+H) = 483.1126.

Prepararea 6j: Metil (*2R*)-2-[6-etil-(5S_a)-5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat

şi

Prepararea 6o: Metil (*2R*)-2-[6-etil-(5R$_a$)-5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat

2.25 g de metil *(2R)*-2-(6-etil-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 4i**) (2.67 mmol) şi 1.76 g de 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (8.0 mmol) se dizolvă în 15 ml de 2-Me-THF, apoi se adaugă 2.75 g de Ag_2CO_3 (10.0 mmol). Apoi se adaugă 309 mg de $Pd(PPh_3)_4$ (0.267 mmol), se clăteşte cu azot, se încălzeşte la 100°C prin iradiere cu microunde până nu se mai observă conversie. Se diluează cu acetat de etil şi o soluţie salină saturată. După agitare pH fazei apoase se ajustează până la 5 cu 2 M HCl. După separarea fazelor, stratul organic se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Diastereoizomerii se separă prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi. Diastereoizomerul care eluează mai repede se colectează ca **Preparare 6j**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d$_6$): 9.44 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.16 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.70 (m, 2H), 5.47 (dd, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.95 (dd, 1H), 2.68 (dd, 1H), 2.62 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.15 (t, 3H).

SMIR:: (M+H) = 449.1509.

Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Preparare 6o**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d$_6$):9.64 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.14 (m, 3H), 6.94 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.66 (m, 2H), 5.28 (dd, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.97 (dd, 1H), 2.64 (m, 2H), 2.58 (dd, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.14 (st, 3H).

SMIR:: (M+H) = 449.1540.

Prepararea 6k: Etil (*2R*)-2-[(5S$_a$)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

5.0 g de etil *(2R)*-2-(6-etil-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 4j**) (9.33 mmol) şi 3.22 g de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (12.0 mmol) se dizolvă în 60 ml THF, apoi se adaugă 6.52 g de Cs_2CO_3 (20.0 mmol) dizolvat în 20 ml apă. Apoi se adaugă 330 mg de AtaPhos (0.466 mmol) şi amestecul se agită sub azot la 65 °C până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu diclormetan şi o soluţie salină saturată. După agitare pH fazei apoase se ajustează până la 8 cu 2 M HCl. După separarea fazelor, faza apoasă se extrage cu diclormetan. Straturile organice se combină şi se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Diastereoizomerii se separă prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi. Perechea de diastereoizomeri care eluează mai târziu se colectează ca **Preparare 6k**.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d$_6$, amestec de diastereomeri 1:1): 10.24 (br s, 1H), 8.52/8.51 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.01 (dm, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 5.55/5.51 (m, 1H), 5.50 (dd, 1H), 5.37 (dd, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.06 (dd, 1H), 2.65

(dd, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.98/1.97 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.68-1.47 (m, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.06 (td, 3H).

SM: (M+H) = 597.2.

Prepararea 6l: Etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat

472 mg de etil *(2R)*-2-(5-iod-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 4k**) (0.90 mmol) şi 403 mg de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (1.5 mmol) se dizolvă în 10 ml de 1,4-dioxan, apoi se adaugă 652 mg de Cs_2CO_3 (2.0 mmol) dizolvat în 2 ml apă. Apoi se adaugă 64 mg de AtaPhos (0.09 mmol), se clăteşte cu azot, se încălzeşte la 110°C prin iradiere cu microunde până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu diclormetan şi o soluţie salină saturată. După agitare pH fazei apoase se ajustează până la 5 cu 2 M HCl. După separarea fazelor, faza apoasă se extrage cu diclormetan. Straturile organice se combină şi se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Diastereoizomerii se separă prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi. Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Preparare 6l**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6):10.34 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.89 (dm, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.19 (dm, 1H), 5.34 (dd, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.01 (dd, 1H), 2.49 (dd, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.07 (t, 3H).

SMIR: (M+H) = 537.1247.

Prepararea 6m: Etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

10.59 g de etil (*2R*)-2-(5-iod-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 4l**) (17.87 mmol) şi 5.76 g de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (21.45 mmol) se dizolvă în 100 ml THF, apoi se adaugă 11.64 g de Cs_2CO_3 (35.74 mmol) dizolvat în 30 ml apă. Apoi se adaugă 1.26 g de AtaPhos (1.79 mmol) şi amestecul se agită sub azot la 60C până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu diclormetan şi o soluţie salină saturată. După agitare pH fazei apoase se ajustează până la 8 cu 2 M HCl. După separarea fazelor, faza apoasă se extrage cu diclormetan. Straturile organice se combină şi se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Diastereoizomerii se separă prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi. Perechea de diastereoizomeri care eluează mai târziu se colectează ca **Preparare 6m**.

SM: (M+H) = 607.0.

Prepararea 6p: Etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(3,4-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

9.18 g de etil *(2R)*-2-[(5S_a)-5-brom-6-(3,4-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 4o**) (14.82 mmol) şi 5.17 g de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (19.26 mmol) se dizolvă în 50 ml THF, apoi se adaugă 6.52 g de Cs_2CO_3 (20 mmol) dizolvat în 20 ml apă. Apoi se adaugă 525 mg de AtaPhos (0.74 mmol) şi amestecul se agită sub azot la temperatură de reflux până nu se mai observă conversie. Majoritatea substanţelor volatile se evaporă sub presiune redusă, apoi se diluează cu diclormetan şi o soluţie salină saturată. După agitare pH fazei apoase se ajustează până la 8 cu 2 M HCl. După separarea fazelor, faza apoasă se extrage cu diclormetan. Straturile organice se combină şi se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Diastereoizomerii se separă prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi. Perechea de diastereoizomeri care eluează mai târziu se colectează ca **Prepararea 6p**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, amestec de diastereomeri 1:1): 10.33 (br s, 1H), 8.63/8.62 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.19/7.17 (d, 1H), 7.13 (m ,2H), 7.00 (m, 2H), 6.76/6.76 (dd, 1H), 6.34/6.29 (d, 1H), 5.56/5.53 (m, 1H), 5.54/5.42 (dd, 1H), 4,07 (m, 2H), 3.68/3.54 (m, 2H), 3.11/3.08 (dd, 1H), 2.44 (dd, 1H), 2.05-1.89 (m, 1H), 1.86/1.84 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.72-1.45 (m, 3H), 1.09/1.08 (t, 3H).

SM: (M+H) = 681.0

Prepararea 6r: Etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]fenil]propanoat

7.22 g de etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]fenil]propanoat (**Prepararea 4p**) (12.00 mmol) şi 4.83 g de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (18.00 mmol) se dizolvă în 60 ml dioxan, apoi se adaugă 7.82 g de Cs_2CO_3 (24.00 mmol) dizolvat în 30 ml apă. Apoi se adaugă 708 mg de AtaPhos (1.00 mmol) şi amestecul se agită sub azot la temperatură de reflux până nu se mai observă conversie. Majoritatea substanţelor volatile se evaporă sub presiune redusă, apoi se diluează cu diclormetan şi o soluţie salină saturată. După agitare pH fazei apoase se ajustează până la 6 cu 2 M HCl. După separarea fazelor, faza apoasă se extrage cu diclormetan. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Diastereoizomerii se separă prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi. Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Preparare 6r**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 10.25 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.14 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.70 (t, 1H), 6.32 (d, 1H), 5.43 (dd, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.97 (dd, 1H), 3.93 (dd, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 2.97 (dd, 1H), 2.48 (dd, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.05 (t, 3H).

Prepararea 6s: Etil (*2R*)-2-[5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil] propanoat (amestec de diastereoizomeri)

9.17 g de etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]propanoat (**Prepararea 4s**) (15.35 mmol) şi 4.95 g de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (18.42 mmol) se dizolvă în 50 ml THF, apoi se adaugă 15.00 g de Cs_2CO_3 (46.05 mmol) dizolvat in 50 ml de apă. Apoi se adaugă 1.09 g de AtaPhos (1.54 mmol) şi amestecul se agită sub azot la60°C până nu se mai observă conversie. Apoi majoritatea substanţelor volatile se evaporă sub presiune redusă şi se diluează cu o soluţie salină saturată. PH se ajustează până la 6 cu 2 M HCl şi amestecul se extrage cu diclormetan. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi, se obţine **Prepararea 6s** ca un amestec de diastereoizomeri.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 10.26 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 3H), 7.15-7.11 (m, 1H), 7.03-6.94 (m, 2H), 6.82-6.68 (m, 1H), 6.33/6.19 (dd, 1H), 5.36/5.29 (dd, 1H), 4.83-4.64 (m, 2H), 4.09/4.04 (q, 2H), 3.15/3.01 (dd, 1H), 2.50/2.37 (dd, 1H), 2.32/1.85 (s, 3H), 1.11/1.07 (t, 3H).

Prepararea 6t: Etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(2,3-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil) propanoat

9.18 g de etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-5-brom-6-(2,3-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 4t**) (14.82 mmol) şi 5.17 g de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (19.26 mmol) se dizolvă în 50 ml THF, apoi se adaugă 6.52 g de Cs_2CO_3 (20 mmol) dizolvat în 20 ml de apă. Apoi se adaugă 525 mg de AtaPhos (0.74 mmol) şi amestecul se agită sub azot la temperatură de reflux până nu se mai observă conversie. Majoritatea substanţelor volatile se evaporă sub presiune redusă şi apoi se diluează cu diclormetan şi o soluţie salină saturată. După agitare pH fazei apoase se ajustează până la 8 cu 2 M HCl. După separarea fazelor, faza apoasă se extrage cu diclormetan. Straturile organice se combină şi se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Diastereoizomerii se separă prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi. Perechea de diastereoizomeri care eluează mai târziu se colectează ca **Preparare 6t**.

SMIR: calculate pentru $C_{35}H_{31}ClF_2N_2O_6S$: 680.1559; determinat: 681.1618 şi 681.1624 pentru doi izomeri.

Prepararea 6u: Etil (*2R*)-2-[(5S$_a$)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-fluorfenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat

1.407 g (2 mmol) de **Prepararea 4u** şi 699 mg de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (2.6 mmol) se dizolvă în 25 ml THF, apoi se adaugă 912 mg

de Cs_2CO_3 (2.8 mmol) dizolvat în 15 ml de apă. Apoi se adaugă 71 mg de AtaPhos (0.1 mmol) şi amestecul se agită sub azot la90°C până nu se mai observă conversie. Majoritatea substanţelor volatile se evaporă sub presiune redusă, apoi se diluează cu diclormetan şi o soluţie salină saturată. După agitare pH fazei apoase se ajustează până la 6 cu 2 M HCl. După separarea fazelor, faza apoasă se extrage cu diclormetan. Straturile organice se combină şi se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Diastereoizomerii se separă prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi. Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Preparare 6u**.

SM: $(M+H)^+ = 764.6$.

Prepararea 6v: etil (*2R*)-2-[5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat

Utilizand Metoda generală (XXXIV) şi **Prepararea 5a** ca derivat de acid boric potrivit, se obţine **Prepararea 6v** sub formă de un amestec de diastereomeri.

SM (ESI+): 777.2

Prepararea 6w: Etil (*2R*)-2-[(5*Ra*)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

186.6 g de etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 4a**) (310.3 mmol) şi 99.99 g de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (372.3 mmol) se dizolvă în 1.2 L THF, apoi se adaugă 202.2 g de Cs_2CO_3 (620.6 mmol) dizolvat în 300 ml de apă. Apoi se adaugă 11.0 g de AtaPhos (15.51 mmol) şi amestecul se agită sub azot la temperatură de reflux până nu se mai observă conversie. Majoritatea substanţelor volatile se evaporă sub presiune redusă, apoi Se diluează cu diclormetan şi o soluţie salină saturată. După agitare pH fazei apoase se ajustează până la 8 cu 2 M HCl. După separarea fazelor, faza apoasă se extrage cu diclormetan. Straturile organice se combină şi se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Diastereoizomerii se separă prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi. Perechea de diastereoizomeri care eluează mai precoce se colectează ca **Preparare 6w**.

SMÎR:: (M+H) = 663.1717 şi 663.1746

Prepararea 6x: etil (*2S*)-2-[5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

186.6 g de etil (*2S*)-2-[5-brom-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetra-hidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 4w**) (310.3 mmol) şi 99.99 g de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (372.3 mmol) se dizolvă în 1.2 L THF, apoi se adaugă 202.2 g de Cs_2CO_3 (620.6 mmol) dizolvat în 300 ml de apă. Apoi se adaugă 11.0 g de

AtaPhos (15.51 mmol) şi amestecul se agită sub azot la temperatură de reflux până nu se mai observă conversie. Majoritatea substanţelor volatile se evaporă sub presiune redusă, apoi se diluează cu diclormetan şi o soluţie salină saturată. După agitare pH fazei apoase se ajustează până la 8 cu 2 M HCl. După separarea fazelor, faza apoasă se extrage cu diclormetan. Straturile organice se combină şi se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi produsul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi, se obţine **Prepararea 6x** ca un amestec de diastereoizomeri.

SM: (M+H) = 663.2.

Prepararea 7a: Etil (2*R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

132.3 g de etil (2*R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorfenil)-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 6a**) (199.5 mmol), 43.17 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (299.3 mmol) şi 94.20 g de PPh_3 (359.1 mmol) se dizolvă în 1 l de toluen uscat, apoi se adaugă 78.09 g de di*terţ*butil azodicarboxilat (339.2 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. 980 ml toluen se evaporă, apoi 500 ml Et_2O se adaugă şi amestecul se agită şi se tratează cu ultrasunete. Cristalele albe precipitate se filtrează, se spală cu Et_2O, se obţin 65.9 g de oxid de trifenilfosfină pur. Filtratul se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 7a**.

SM: $(M+H)^+$ = 789.2.

Prepararea 7b: Etil (2*R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metil-fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

4.94 g de etil (2*R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorfenil)-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 6a**) (7.5 mmol), 1.34 g de 2-(dimetilamino)etanol (15 mmol) şi 3.94 g de PPh_3 (15 mmol) se dizolvă în 30 ml toluen uscat, apoi se adaugă 3.45 g de di*terţ*butil azodicarboxilat (15 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Toluenul se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 7b**.

SM: $(M+H)^+$ = 734.2.

Prepararea 7c: Etil (2*R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluor-2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

11.55 g de etil (2*R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(5-fluor-2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 6c**) (7.5 mmol), 5.77 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (40 mmol) şi 10.49 g de PPh_3 (40 mmol) se dizolvă în 100 ml toluen uscat, apoi se adaugă 9.21 g de di*terţ*butil azodicarboxilat (40 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub N_2

până nu se mai observă conversie. Toluenul se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 7c**.

SM: $(M+H)^+ = 695.2$.

Prepararea 7d: Etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-5-[3-clor-4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metil-fenil]-6-(5-fluor-2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

2.87 g de etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(5-fluor-2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 6c**) (5.05 mmol), 1.35 g de 2-(dimetilamino)etanol (15.15 mmol) şi 3.98 g de PPh_3 (15.15 mmol) se dizolvă în 100 ml toluen uscat, apoi se adaugă 3.49 g de di*terţ*butil azodicarboxilat (15.15 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Toluenul se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 7d**.

SM: $(M+H)^+ = 724.2$.

Prepararea 7e: Etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

19.05 g de etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(2-furil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 6d**) (30 mmol), 8.65 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (60 mmol) şi 15.74 g de PPh_3 (60 mmol) se dizolvă în 200 ml toluen uscat, apoi se adaugă 13.81 g di*terţ*butil azodicarboxilat (60 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Toluenul se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 7e**.

SM: $(M+H)^+ = 761.2$.

Prepararea 7f: Etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluor-3-metoxi-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

13.5 g de etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluor-3-metoxi-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 6h**) (13.5 mmol), 5.62 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (39 mmol) şi 10.22 g de PPh_3 (39 mmol) se dizolvă în 250 ml toluen uscat, apoi se adaugă 10.22 g de di*terţ*butil azodicarboxilat (39 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Toluenul se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 7f**.

SM: $(M+H)^+ = 819.0$.

Prepararea 7g: Etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

9.86 g de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 6k**) (6.46 mmol), 1.73 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (12.0 mmol) şi 3.15 g de PPh_3 (12.0 mmol) se dizolvă în 40 ml toluen uscat, apoi se adaugă 2.76 g de di*terţ*butil azodicarboxilat (12.0 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Toluenul se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 7g**.

SM: $(M+H)^+$ = 723.2.

Prepararea 7h: Etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

6.60 g de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 6m**) (10.87 mmol), 2.88 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (20 mmol) şi 5.25 g de PPh_3 (20 mmol) se dizolvă în 450 ml toluen uscat, apoi se adaugă 4.61 g de di*terţ*butil azodicarboxilat (20 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Toluenul se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 7h**.

SM: $(M+H)^+$ = 733.2.

Prepararea 7i: Etil (*2R*)-2-[6-(5-clor-2-furil)-5-(5S_a)-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil]propanoat

5.30 g de etil (*2R*)-2-[6-(5-clor-2-furil)-5-(5S_a)-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil]propanoat (**Prepararea 6f**) (7.5 mmol), 2.16 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (15 mmol) şi 3.93 g de PPh_3 (15 mmol) se dizolvă în 30 ml toluen uscat, apoi se adaugă 3.45 g de di*terţ*butil azodicarboxilat (15 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Toluenul se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 7i**.

SM: $(M+H)^+$ = 831.0.

Prepararea 7j: Etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3,4-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

6.85 g de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(3,4-difluorfenil) tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 6p**) (10.06 mmol), 2.90 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (20.12 mmol) şi 5.27 g de PPh_3 (20.12 mmol) se dizolvă în 20 ml toluen uscat, apoi se adaugă 4.63 g de di*terţ*butil azodicarboxilat (20.12 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Toluenul se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 7j**.

SM: $(M+H)^+$ = 681.0.

Prepararea 7k: Etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2,3-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

Etapa A: 5-Brom-4-clor-6-(2,3-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidină

9.39 g de 5-brom-4-clor-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 1a**) (25 mmol), 9.00 g de 2-(2,3-difluorfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (37.5 mmol), 16.29 g de Cs_2CO_3 (50 mmol) şi 0.912 g de Pd(dppf)Cl_2 (1.25 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 250 ml. Se adaugă 100 ml de THF şi 50 ml de apă şi apoi se agită la 70°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 9.07 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.46 (m, 2H).

SMIR: calculate pentru: $C_{12}H_4BrClF_2N_2S$: 359.8935, determinat: 360.9013 (M+H).

Etapa B: Etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(2,3-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

8.3 g de 5-brom-4-clor-6-(2,3-difluorfenil)tien[2,3-d]pirimidină (23 mmol), 7.48 g de etil (2R)-2-hidroxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 3ab-(R)**) (25.4 mmol) şi 26.23 g de Cs_2CO_3 (80.5 mmol) se plasează într-u balon cu un volum de 250 ml. Se adaugă 100 ml *terţ-butanol* şi amestecul se agită la 60°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se diluează cu o soluţie salină saturată, pH se stabileşte între 6-7 cu 2 M HCl şi apoi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine produsul din Etapa B ca un amestec de diastereoizomeri.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 8.71 (d, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.89 (t, 1H), 5.83/5.71 (dd, 1H), 5.60/5.56 (t, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.75-3.18 (m, 4H), 1.99-1.56 (m, 4H), 1.82 (m, 2H), 1.15/1.16 (t, 3H).

SMIR: calculat pentru: $C_{28}H_{25}BrF_2N_2O_5S$: 618.0636, determinat: 619.0695 (M+H).

Etapa C: Etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(2,3-difluor fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

8.75 g de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-brom-6-(2,3-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (14.1 mmol) şi 4.92 g de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (18.3 mmol) se dizolvă în 50 ml THF, apoi se adaugă 6.11 g de Cs_2CO_3 (18.8 mmol) dizolvat în 20 ml de apă. Apoi se adaugă 0.5 g de AtaPhos (0.7 mmol) şi amestecul se agită sub N_2 la temperatură de reflux până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se diluează cu o soluţie salină saturată şi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Diastereoizomerii se

separă prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi. Perechea de diastereoizomeri care eluează mai târziu se colectează ca produs din Etapa C.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, amestec de diastereomeri 1:1): 10.24 (br s, 1H), 8.66/8.65 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.74 (t, 1H), 6.38/6.32 (d, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.45 (dd, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.68/3.54 (m, 2H), 3.32 (dd, 1H), 2.47 (dd, 1H), 2.06-1.48 (m, 6H), 1.90/1.88 (s, 3H), 1.07/1.06 (t, 3H).

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{31}ClF_2N_2O_6S$: 680.1559, determinat: 681.1618/681.1624 (M+H).

Etapa D: Etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(3,4-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

6.49 g de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(2,3-difluorfenil) tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (9.5 mmol), 2.75 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (19 mmol) şi 4.98 g de PPh_3 (19 mmol) se dizolvă în 20 ml toluen uscat, apoi se adaugă 4.38 g di*terţ*butil azodicarboxilat (19 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Toluenul se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 7k**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, amestec de diastereomeri 1:1): 8.67 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 3H), 7.13 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.33/6.28 (d, 1H), 5.54/5.51 (m, 1H), 5.45 (dd, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.68/3.54 (m, 2H), 3.02/2.99 (dd, 1H), 2.69 (t, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.46 (br s, 4H), 2.22 (br s, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.03-1.46 (m, 6H), 1.93/1.92 (s, 3H), 1.05 (t, 3H).

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{45}ClF_2N_2O_6S$: 806.2716, determinat: 807.2763/807.2793 (M+H).

Prepararea 7l: Etil (*2R*)-2-[(5*Sa*)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(dimetilamino) etoxi]fenil]-6-(2,3-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

6.85 g de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(2,3-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 6t**) (10.06 mmol), 1.793 g de *N,N*-dimetiletanolamină (20.12 mmol) şi 5.27 g de PPh_3 (20.12 mmol) se dizolvă în 20 ml toluen uscat, apoi se adaugă 4.63 g de di*terţ*butil azodicarboxilat (20.12 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Toluenul se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 7l**.

SM: $(M+H)^+$ = 752.6.

Prepararea 7m: Etil (*2R*)-2-[(5*Sa*)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(piperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

862 mg de etil (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorfenil)-tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 6a**) (1.3 mmol), 338 mg de *N*-(2-hidroxietil)piperazină (2.6 mmol) şi 682 mg de PPh_3 (2.6 mmol) se dizolvă în 25 ml toluen uscat, apoi

se adaugă 600 mg de diterţbutil azodicarboxilat (2.6 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Toluenul se evaporă, apoi se adaugă 5 ml Et_2O şi amestecul se agită şi se tratează cu ultrasunet. Cristalele albe precipitate se filtrează, se spală cu Et_2O. Filtratul se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 7m**.

SM: $(M+H)^+$ = 775.2.

Prepararea 7n: Etil (*2R*)-2-[(*5Sa*)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

862 mg de etil (*2R*)-2-[(*5Sa*)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorfenil)-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 6a**) (1.3 mmol), 411 mg de 2-(4-etilpiperazin-1-il)etanol (2.6 mmol) şi 682 mg de PPh_3 (2.6 mmol) se dizolvă în 25 ml toluen uscat, apoi se adaugă 600 mg de di*terţ*butil azodicarboxilat (2.6 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Toluenul se evaporă, apoi 5 ml Et_2O se adaugă şi amestecul se agită şi se tratează cu ultrasunet. Cristalele albe precipitate se filtrează, se spală cu Et_2O (PPh_3O). Filtratul se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 7n**.

SM: $(M+H)^+$ = 802.4, 803.4.

Prepararea 7o: Etil (2R)-2-[($5R_a$)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

132.3 g de etil (2R)-2-[($5R_a$)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorfenil)-tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 6w**) (199.5 mmol), 43.17 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (299.3 mmol) şi 94.20 g de PPh_3 (359.1 mmol) se dizolvă în 1 L toluen uscat, apoi se adaugă 78.09 g di*terţ*butil azodicarboxilat (339.2 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Se evaporă 980 ml de toluen, apoi se adaugă 500 ml de Et_2O şi amestecul se agită şi se tratează cu ultrasunete. Cristalele albe precipitate se filtrează, se spală cu Et_2O, se obţin 65.9 g de oxid de trifenilfosfină pur. Filtratul se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 7o**.

SM: $(M+H)^+$ = 789.2.

Prepararea 7p: Etil (*2S*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

132.3 g de etil (*2S*)-2-[5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorfenil)-tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 6x**) (199.5 mmol), 43.17 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (299.3 mmol) şi 94.20 g de PPh_3 (359.1 mmol) se dizolvă în 1 L toluen uscat, apoi se adaugă 78.09 g di*terţ*butil azodicarboxilat (339.2 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub

N_2 până nu se mai observă conversie. Se evaporă 980 ml de toluen, apoi se adaugă 500 ml de Et_2O şi amestecul se agită şi se tratează cu ultrasunet. Cristalele albe precipitate se filtrează, se spală cu Et_2O, se obţin 65.9 g de oxid de trifenilfosfină pur. Filtratul se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 7p**.

SM: $(M+H)^+ = 789.2$.

Prepararea 8a: Etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat

199.5 mmol de etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-il-oxifenil)-propanoat (**Prepararea 7a**) se dizolvă în 1 l de EtOH, apoi se adaugă 1 l de 1.25 M HCl în EtOH şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. În mare parte EtOH se evaporă, apoi se adaugă Et_2O şi sarea de HCl precipitată (o substanţă solidă albă) se filtrează, se spală cu Et_2O. Sarea de HCl cu precauţie se tratează cu soluţie saturată de $NaHCO_3$, se extrage cu DCM, faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă, se obţine **Prepararea 8a**.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.53 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.53 (t, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 2.92 (dd, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.53 (br s, 4H), 2.44 (dd, 1H), 2.36 (br s, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.06 (t, 3H).

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{38}ClFN_4O_5S$: 704.2235, determinat: 705.2288 (M+H).

Prepararea 8b: Etil (*2R*)-2-[(5S$_a$)-[3-clor-4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metil-fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil) propanoat

5.60 mmol de etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-5-[3-clor-4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metil-fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 7b**) se dizolvă în 40 ml EtOH, apoi se adaugă 20 ml de 1.25 M HCl în EtOH şi amestecul se agită până nu se mai observă conversie. Apă şi soluţia saturată de $NaHCO_3$ se adaugă cu precauţie şi amestecul se extrage cu DCM, Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 8b**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 9.53 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.71 (dm, 1H), 6.52 (m, 1H), 6.18 (dm, 1H), 5.46 (dd, 1H), 4.20 (t, 2H), 4.04 (m, 2H), 2.92 (dd, 1H), 2.69 (t, 2H), 2.43 (dd, 1H), 2.22 (s, 6H), 1.88 (s, 3H), 1.06 (t, 3H).

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{33}ClFN_3O_5S$: 649.1813, determinat: 650.1887 (M+H).

Prepararea 8c: Etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluor-2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat

184 mmol de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluor-2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 7c**) se dizolvă în 1 L EtOH, apoi se adaugă 1 L de 1.25 M HCl în EtOH şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. În mare parte EtOH se evaporă, apoi se adaugă Et_2O şi sarea de HCl precipitată (o substanţă solidă albă) se filtrează, se spală cu Et_2O. Sarea de HCl se tratează cu precauţie cu soluţie saturată de $NaHCO_3$, se extrage cu DCM, faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 8c**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 9.55 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 6.99 (t, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.59 (t, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.88 (dd, 1H), 5.72 (t, 1H), 5.47 (dd, 1H), 4.27 (t, 2H), 4.04 (m, 2H), 2.95 (dd, 1H), 2.77 (t, 2H), 2.53 (br s, 4H), 2.35 (dd, 1H), 2.30 (br s, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.06 (t, 3H).

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{36}ClFN_4O_6S$: 694.2028, determinat: 695.2106 (M+H).

Prepararea 8d: Etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metil-fenil]-6-(5-fluor-2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat

30 ml de 1.25 M HCl în EtOH se adaugă la 1.5 mmol de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metil-fenil]-6-(5-fluor-2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 7d**) şi amestecul se agită până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie cu precauţie se diluează cu soluţie saturată $NaHCO_3$ şi amestecul se extrage cu DCM, faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 8d**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 9.56 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 6.99 (td, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.59 (td, 1H), 6.23 (dd, 1H), 5.88 (dd, 1H), 5.71 (t, 1H), 5.48 (dd, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 2.96 (dd, 1H), 2.71 (t, 2H), 2.35 (dd, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.98 (s, 3H), 1.06 (t, 3H).

SMIR: calculat pentru: $C_{32}H_{31}ClFN_3O_6S$: 639.1606, determinat: 640.1679 (M+H).

Prepararea 8e: Etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil) propanoat

30 mmol de etil (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 7e**) se dizolvă în 200 ml EtOH, apoi se adaugă 200 ml de 1.25 M HCl în EtOH şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Se adaugă soluţie saturată de $NaHCO_3$ şi amestecul de reacţie se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 8e**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 9.55 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.60 (t, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.69 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H), 4.28 (t, 2H), 4.04 (m, 2H), 2.95 (dd, 1H), 2.78 (t, 2H), 2.51 (br s, 4H), 2.34 (dd, 1H), 2.31 (br s, 4H), 2.13 (br s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.06 (t, 3H).

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{37}ClN_4O_6S$: 676.2122, determinat: 677.2194 (M+H).

Prepararea 8f: Etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-6-(5-clor-2-furil)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat

200 ml de 1.25 M HCl în EtOH se adaugă la 7 mmol de etil (2R)-2-[6-(5-clor-2-furil)-5-(5S$_a$)-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil]propanoat (**Prepararea 7i**) şi amestecul se agită la 80°C până nu se mai observă conversie. La amestecul de reacţie se adaugă soluţie saturată de $NaHCO_3$ şi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 8f**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 9.56 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 6.99 (t, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.59 (t, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.74 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H), 4.28 (t, 2H), 4.04 (m, 2H), 2.95 (dd, 1H), 2.79 (t, 2H), 2.58 (br s, 4H), 2.44 (br s, 4H), 2.35 (dd, 1H), 2.23 (br s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.06 (t, 3H).

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{36}Cl_2N_4O_6S$: 710.1733, determinat: 711.1797 (M+H).

Prepararea 8g: Etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluor-3-metoxi-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat

19 mmol de etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluor-3-metoxi-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 7f**) se dizolvă în 300 ml de EtOH, apoi se adaugă 150 ml de 1.25 M HCl în EtOH şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Se adaugă soluţie saturată de $NaHCO_3$ şi amestecul se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 8g**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 9.57 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.97 (td, 1H), 6.93 (ddd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.53 (t, 1H), 6.16 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.95 (dd, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.72 (br s, 4H), 2.68 (br s, 4H), 2.41 (dd, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.07 (t, 3H).

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{40}ClFN_4O_6S$: 734.2341, determinat: 735.2406 (M+H).

Prepararea 8h: Etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat

6 mmol de etil (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-etil-tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 7g**) se dizolvă în 100 ml EtOH, apoi se adaugă 40 ml de 1.25 M HCl în EtOH şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Se adaugă soluţie saturată de $NaHCO_3$ şi amestecul de reacţie se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 8h**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 9.53 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.58 (t, 1H), 6.22 (d, 1H), 5.42 (dd, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 2.90 (dd, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.49 (br s, 4H), 2.41 (dd, 1H), 2.27 (br s, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.17 (t, 3H), 1.05 (t, 3H).

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{39}ClFN_4O_5S$: 638.2330, determinat: 639.2377 (M+H).

Prepararea 8i: Etil (*2R*)-2-[($5S_a$)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat

10 mmol de etil (*2R*)-2-[($5S_a$)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 7h**) se dizolvă în 100 ml EtOH, apoi se adaugă 40 ml de 1.25 M HCl în EtOH şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. În mare parte EtOH se evaporă, apoi se adaugă soluţie saturată de $NaHCO_3$ şi amestecul se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 8i**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 9.53 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.70 (dm, 1H), 6.52 (m, 1H), 6.05 (dm, 1H), 5.41 (dd, 1H), 4.25 (t, 2H), 4.05 (m, 2H), 2.97 (dd, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.51 (br s, 4H), 2.42 (dd, 1H), 2.26 (br s, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.08 (t, 3H).

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{37}ClN_4O_5S$: 648.2173, determinat: 649.2275 (M+H).

Prepararea 8j: Etil (*2R*)-2-[5-[5-clor-4-metil-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-3-piridil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (amestec de diastereoizomeri)

Etapa A: Etil (*2R*)-2-[5-[5-clor-4-metil-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-3-piridil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

1.504 g de etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 4a**) (2.50 mmol) şi 1.052 g de 1-[2-[[3-clor-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]oxi]etil]-4-metil-piperazină (**Prepararea 5q**) (2.66 mmol) se dizolvă în 15 ml THF, apoi se adaugă 1.63 g de Cs_2CO_3 (5.00 mmol) dizolvat în 5 ml de apă. Apoi

se adaugă 177 mg de AtaPhos (0.25 mmol) şi amestecul se agită sub azot la temperatură de reflux până nu se mai observă conversie. Apoi amestecul se diluează cu o soluţie salină saturată, se extrage cu DCM, faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă, apoi se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi.

Etapa B: Etil (*2R*)-2-[5-[5-clor-4-metil-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-3-piridil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil) propanoat (amestec de diastereoizomeri)

Etil (2R)-2-[5-[5-clor-4-metil-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-3-piridil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoatul obţinut se dizolvă în 50 ml de EtOH, apoi se adaugă 10 ml de 1.25 M HCl în EtOH şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Se adaugă cu precauţie soluţie saturată de $NaHCO_3$ şi amestecul se extrage cu DCM, faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 8j** ca un amestec de diastereoizomeri.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.57 (br s, 1H), 8.65/8.64 (s, 1H), 8.07/7.68 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 2H), 6.98/6.96 (td, 1H), 6.72/6.70 (dd, 1H), 6.54/6.48 (td, 1H), 6.29/6.05 (dd, 1H), 5.55/5.42 (dd, 1H), 4.60-4.41 (m, 2H), 4.07-4.01 (m, 2H), 3.05/2.92 (dd, 1H), 2.72/2.69 (t, 2H), 2.48-2.12 (m, 9H), 2.09 (s, 3H), 2.08/1.90 (s, 3H), 1.10/1.05 (t, 3H).

SM (M+H): 706.2.

Prepararea 8k: Etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3,4-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat

7.85 g de etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(3,4-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 7j**) (9.72 mmol) se dizolvă în 70 ml de EtOH, apoi se adaugă 50 ml de 1.25 M HCl în EtOH şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. În mare parte EtOH se evaporă, apoi se adaugă apă şi soluţie saturată de $NaHCO_3$ şi amestecul se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 8k**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 9.54 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.53 (t, 1H), 6.19 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 2.92 (dd, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.50 (br s, 4H), 2.43 (dd, 1H), 2.25 (br s, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.06 (t, 3H).

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{37}ClF_2N_4O_5S$: 722.2141, determinat: 723.2211 (M+H).

Prepararea 8l: Etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat

Etapa A: Etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorfenil) tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

12.47 g de etil (2R)-2-[5-brom-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetra-hidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 4a**) (20.7 mmol) şi 8.20 g de 2-(3-clor-4-metoxi-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (**Prepararea 5d**) (29.0 mmol) se dizolvă în 145 ml THF, apoi se adaugă 13.50 g de Cs_2CO_3 (41.50 mmol) dizolvat în 48 ml de apă. Apoi se adaugă 1.17 g de AtaPhos (1.66 mmol) şi amestecul se agită sub azot la temperatură de reflux până nu se mai observă conversie. Apoi majoritatea substanţelor volatile se evaporă şi reziduul se diluează cu o soluţie salină saturată. PH se ajustează până la 6 cu 2 M HCl şi amestecul se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă, apoi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi. Perechea de diastereoizomeri care eluează mai tarziu se colectează ca etil *(2R)*-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat.

Etapa B: Etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorfenil) tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat

Produsul din Etapa A se dizolvă în 300 ml EtOH, apoi se adaugă 150 ml de 1.25 M HCl în EtOH şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. În mare parte EtOH se evaporă, apoi se adaugă cu precauţie soluţie saturată de $NaHCO_3$ şi amestecul se extrage cu DCM, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 8l**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 9.52 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.22 (t, 2H), 7.14 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.53 (t, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.45 (dd, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.91 (dd, 1H), 2.44 (dd, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.06 (t, 3H).

SMIR: calculat pentru: $C_{31}H_{26}ClFN_2O_5S$: 592.1235; determinat: 593.1307 (M+H).

Prepararea 8m: Etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2,3-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat

9.72 mmol de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(2,3-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 7k**) se dizolvă în 70 ml EtOH, apoi se adaugă 60 ml de 1.25 M HCl în EtOH şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Se adaugă gheaţă şi soluţie saturată de $NaHCO_3$ şi amestecul se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 8m**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 9.54 (br s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 3H), 7.09 (m, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.52 (t, 1H), 6.21 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.02 (m,

2H), 2.86 (dd, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.53 (dd, 1H), 2.51 (br s, 4H), 2.39 (br s, 4H), 2.19 (br s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.04 (t, 3H).

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{37}ClF_2N_4O_5S$: 722.2141; determinat: 723.2177 (M+H).

Prepararea 8n: **Etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-[3-clor-2-metil-4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]-6-(2,3-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil) propanoat**

7.85 g de etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-dimetilaminoetoxi]fenil]-6-(2,3-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 7l**) (9.72 mmol) se dizolvă în 70 ml EtOH, apoi se adaugă 50 ml de 1.25 M HCl în EtOH şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. În mare parte EtOH se evaporă, apoi se adaugă apă şi soluţie saturată de $NaHCO_3$ şi amestecul se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 8n**.

MS: $(M+H)^+$ = 667.8.

Prepararea 8o: Etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-[3-clor-2-metil-4-[2-(piperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil) propanoat

900 mg de etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-[3-clor-2-metil-4-[2-(piperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-il-oxifenil)-propanoat (**Prepararea 7m**) se dizolvă în 5 ml EtOH, apoi se adaugă 5 ml de 1.25 M HCl în EtOH şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. În mare parte EtOH se evaporă, apoi se adaugă Et_2O şi sarea de HCl precipitată (o substanţă solidă albă) se filtrează, se spală cu Et_2O. Sarea de HCl se tratează cu precauţie cu soluţie saturată de $NaHCO_3$, se extrage cu DCM, faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă, se obţine **Prepararea 8o**.

MS: $(M+H)^+$ = 691.0.

Prepararea 8p: Etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-etilpiperazin-1-il) etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat

952 mg de etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-il-oxifenil)-propanoat (**Prepararea 7n**) se dizolvă în 5 ml EtOH, apoi se adaugă 5 ml de 1.25 M HCl în EtOH şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. În mare parte EtOH se evaporă, apoi se adaugă Et_2O şi sarea de HCl precipitată (o substanţă solidă albă) se filtrează, se spală cu Et_2O. Sarea de HCl se tratează cu precauţie cu soluţie saturată de $NaHCO_3$, se extrage cu DCM, faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă, se obţine **Prepararea 8p**.

SM: $(M+H)^+$ = 719.2.

Prepararea 8q: Etil (2*R*)-2-[(5R_a)-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat

199.5 mmol de etil (2*R*)-2-[(5R_a)-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-il-oxifenil)-propanoat (**Prepararea 7o**) se dizolvă în 1 L de EtOH, apoi se adaugă 1 L de 1.25 M HCl în EtOH şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. În mare parte EtOH se evaporă, apoi se adaugă Et_2O şi sarea de HCl precipitată (o substanţă solidă albă) se filtrează, se spală cu Et_2O. Sarea de HCl se tratează cu precauţie cu soluţie saturată de $NaHCO_3$, se extrage cu DCM, faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă se obţine **Prepararea 8q**.

SM: (M+H) = 705.2.

Prepararea 8r: Etil (2*S*)-2-[(5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat

199.5 mmol de etil (2*S*)-2-[(5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-il-oxifenil)-propanoat (**Prepararea 7p**) se dizolvă în 1 L de EtOH, apoi se adaugă 1 L de 1.25 M HCl în EtOH şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. În mare parte EtOH se evaporă, apoi se adaugă Et_2O şi sarea de HCl precipitată (o substanţă solidă albă) se filtrează, se spală cu Et_2O. Sarea de HCl se tratează cu precauţie cu soluţie saturată de $NaHCO_3$, se extrage cu DCM, faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă, se obţine **Prepararea 8r**.

SM: (M+H) = 705.2.

În lipsa unor specificaţii, cea mai mare parte din compuşii din Prepararea 9aa până la 9er au fost obţinuţi, utilizând metodele generale 9A până la 9H descrise în continuare.

Metoda generală 9A:

Acetalul potrivit (1.0 echiv.) se agită cu 2N soluţie de HCl (3 ml/mmol) la 60°C până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se răcesc până la 0°C, apoi se adaugă în porţii NaOH (5.7 echiv.). PH se ajustează până la 8, utilizând 10% soluţie de K_2CO_3, apoi se adaugă în porţii borhidrură de sodiu (2.0 echiv.), menţinând temperatura sub 5°C şi amestecul se agită timp de 30 min la 0°C. Amestecul de reacţie se extrage cu EtOAc, faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi.

Metoda generală 9B:

Acetalul potrivit (1.0 echiv.) se agită cu 1N soluţie de HCl (3 ml/mmol) la 50°C timp de 45 min. Amestecul de reacţie se răceşte până la 0°C, apoi se adaugă în porţii NaOH (2.85 echiv.). PH se ajustează până la 8, utilizând 10% soluţie de K_2CO_3, apoi se adaugă în porţii borhidrură de sodiu (2.0 echiv.), menţinând temperatura sub 5°C şi se agită timp de 30 min la 0°C. Amestecul de reacţie se extrage cu EtOAc, faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi.

Metoda generală 9C:

La amestecul de hidroclorură de amidină potrivită (1.2 echiv.) şi (*E*)-4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxi-but-3-en-2-onă (**Prepararea 9a1**, 1.0 echiv.) în metanol uscat (0.5 ml/mmol) se adaugă în porţii metoxid de sodiu (1.2 echiv.) şi amestecul se agită la 75 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacţie se răceşte şi se concentrează sub presiune redusă. La reziduu se adaugă apă şi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra $MgSO_4$, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi.

Metoda generală 9D:

La amestecul de hidroclorură de hidrazină (1.2 echiv.) şi (*E*)-4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxi-but-3-en-2-onă (**Prepararea 9a1**, 1.0 echiv.) în metanol uscat (0.5 ml/mmol) se adaugă în porţii metoxid de sodiu (1.2 echiv.) şi amestecul se agită la 75 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacţie se răceşte şi se concentrează sub presiune redusă. La reziduu se adaugă apă şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra $MgSO_4$, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi.

Metoda generală 9E:

La o soluţie de derivat de metilsulfonil potrivit (**Prepararea 9a3** 1.0 echiv.) in acetonitril uscat (3ml/mmol) se adaugă K_2CO_3 (2.0 echiv.) şi o amină potrivită (1.5 echiv.) şi se agită la 70°C până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se răceşte, se filtrează, precipitatul se spală cu EtOAc, apoi filtratul se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi.

Metoda generală 9F:

La soluţia de 1H-pirazol (1.0 echiv.) în DMF (0.5 ml/mmol) se adaugă KOH (1.0 echiv.), apoi se răceşte până la 0°C şi se adaugă în picături o halogenură potrivită. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Amestecul se diluează cu DCM şi se spală cu apă. Stratul organic se usucă deasupra $MgSO_4$, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi.

Metoda generală 9G:

La o suspensie de hidrură de sodiu (1.10 echiv.) în tetrahidrofuran (0.20 ml/mmol) se adaugă în picături o soluţie de pirazol (**1**) (1.0 echiv.) in tetrahidrofuran (0.12 ml/mmol), temperatura fiind menţinută sub 20°C. După ce amestecul se agită la temperatura camerei timp de 30 minute, se adaugă o halogenură potrivită (1.20 echiv.) şi amestecul se agită ulterior la aceeaşi temperatură timp de 16 ore. Apoi, amestecul de reacţie se conduce în reflux timp de 15 ore. Precipitatul rezultat se filtrează, filtratul se concentrează, apoi reziduul se toarnă într-un amestec de apă şi acetat de etil. Pazele se separă şi stratul apo se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin distilare.

Metoda generală 9H:

La o soluţie de alchil pirazol potrivit (1.0 echiv.) în tetrahidrofuran uscat (1.5 ml/mmol) se adaugă în picături la -70 °C n-butillitiu (1.10 echiv.). Amestecul se agită în continuare la aceeaşi temperatură timp de 30 minute; se lasă apoi să se încălzească până la 0°C în aproximativ 30 minute şi se răceşte intr-o baie de gheaţă uscată. Se adaugă în picături la -70°C *N,N*-dimetilformamidă (1.10 echiv.), apoi amestecul de reacţie se agită la temperatura camerei peste noapte. Amestecul se răceşte până la 15 °C şi adaugă în picături la amestec la 15°C soluţie saturată de clorură de amoniu, apoi amestecul se toarnă intr-o soluţie saturată de clorură de amoniu. Fazele se separă, stratul apo se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se utilizează în etapa următoare fără purificare ulterioară.

La o soluţie de aldehidă brută potrivită (1.0 echiv.) în etanol (0.5 ml/mmol) se adaugă în porţii la -15°C borhidrură de sodiu (1.30 echiv.), apoi amestecul de reacţie se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul se toarnă pe gheaţă mărunţită şi se agită timp de 16 ore. Precipitatul se filtrează şi filtratul se concentrează sub presiune redusă. Faza uleioasă se separă şi stratul apo se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează până la uscat.

Prepararea 9a1: (*E*)-4-(Dimetilamino)-1,1-dimetoxi-but-3-en-2-onă

502.1 g de 1,1-dimetoxipropan-2-onă (4.25 mol) şi 506.4 g de 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetil-metanamină (4.25 mol) se amestecă într-un balon cu un volum de 2 L şi se agită la 105°C timp de 3 ore. MeOH format se elimină continuu prin distilare. Când formarea MeOH se stopează (la 65°C punctul superior al temperaturii), amestecul de reacţie se distilează în vid (reducerea lentă a presiunii până la 30 mbar) pentru eliminarea produselor secundare şi materialelor iniţiale restante. Produsul brut se distilează la 0.1 mbar. Fracţiile se colectează între 107-118°C nivelul cel mai înalt al temperaturii (temperatura băii 160-165°C), se obţine un ulei galben.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 7.59 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.25 (s, 6H), 3.09 (s, 3H), 2.78 (s, 3H).

Prepararea 9a2: 4-(Dimetoximetil)-2-metilsulfanil-pirimidină

198 g de metoxid de sodiu (3.67 mmol) se dizolvă în 3 l MeOH şi se răcesc până la 0°C. Se adaugă în porţii 322 g de tiocarbamidă (4.23 mol) şi amestecul se agită timp de 1 oră. Apoi se adaugă în picături la 0°C 488 g de (*E*)-4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxi-but-3-en-2-onă (**Prepararea 9a1**) (2.82 mol), apoi se încălzeşte până la 70°C timp de 4 ore. Se răceşte până la temperatura camerei, se adaugă în picături 237 ml de iodură de etil (3.81 mol), menţinând temperatura sub 28°C şi amestecul rezultat se agită peste noapte la temperatura camerei. Se filtrează, filtratul se concentrează sub presiune redusă, se diluează cu EtOAc, se spală cu apă şi o soluţie salină saturată. Straturile apoase combinate se extrag cu EtOAc. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se dizolvă în 500 ml Et_2O, se filtrează printr-un start de silice, utilizand Et_2O ca eluent. Filtratul se concentrează sub presiune redusă, se obţine un ulei cafeniu deschis.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.69 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.33 (s, 6H), 2.52 (s, 3H).

Prepararea 9a3: 4-(Dimetoximetil)-2-metilsulfonil-pirimidină

La soluţia din 180 g de 4-(dimetoximetil)-2-metilsulfanil-pirimidină (**Prepararea 9a2**, 940 mmol) in 1.5 L de metanol şi 1.5 L de H_2O se adaugă în porţii la -5°C 752 g de Oxon (peroximonosulfat de potasiu, 1220 mmol), apoi se agită la 0°C peste noapte. Amestecul de reacţie se concentrează sub presiune redusă până la jumătate de volum, utilizând o baie de 30°C şi apoi amestecul se filtrează şi precipitatele se spală cu DCM. Filtratul se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra $MgSO_4$, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă, se obţine un ulei cafeniu deschis.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.98 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.47 (s, 6H), 3.39 (s, 3H).

Prepararea 9a4: 2-Metilsulfonil-4-(tetrahidropiran-2-iloximetil)pirimidină

Etapa A:

La o soluţie din 7.24 g de (2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9aa**, 47.5 mmol) şi 30.0 g de 3,4-dihidro-2H-piran (357 mmol) în 150 ml DCM se adaugă 452 mg de acid p-toluensulfonic monohidrat (2.30 mmol) şi se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacţie se diluează cu DCM, apoi se spală cu apă şi soluţie apoasă saturată de $NaHCO_3$. Stratul organic se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 2-metilsulfanil-4-(tetrahidropiran-2-iloximetil)pirimidină.

SM: $(M+H)^+$ = 241.2.

Etapa B:

La o soluţie din 11.4 g de 2-metilsulfanil-4-(tetrahidropiran-2-iloximetil)pirimidină (47.5 mmol) in 500 ml DCM se adaugă în porţii la 0°C 24.6 g de MCPBA (acid 3-clorperoxibenzoic, 143 mmol) şi

se agită la această temperatură timp de 1 oră. Precipitatele se filtrează şi filtratule se spală cu apă şi $NaHCO_3$ apos saturat. Stratul organic se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 9.05 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 4.83 (d, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.74 (d, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.88-1.40 (m, 6H).

Prepararea 9a5: 5-(Dimetoximetil)-1H-pirazol

La un amestec din 4.11 g de hidroclorură de hidrazină (60.0 mmol) şi 8.66 g de (*E*)-4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxi-but-3-en-2-onă (**Prepararea 9a1**, 50.0 mmol) în metanol uscat se adaugă în porţii 3.241 g de metoxid de sodiu (60.0 mmol) şi amestecul se agită la 50°C timp de 45 min. Amestecul de reacţie se răceşte şi se concentrează sub presiune redusă. La reziduu se adaugă apă şi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra $MgSO_4$ şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 12.78 (br s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.22 (d, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.24 (s, 6H).

Prepararea 9aa: (2-Metilsulfanilpirimidin-4-il)metanol

Pornind de la 4-(dimetoximetil)-2-metilsulfanil-pirimidină (**Prepararea 9a2**), utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu sub formă de cristale albe.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.61 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 5.63 (t, 1H), 4.49 (d, 2H), 2.49 (s, 3H).

Prepararea 9ab: [2-(2-Metoxietilsulfanil)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

1.51 g de metoxid de sodiu (28.0 mmol) se dizolvă în 15 ml MeOH şi se răcesc până la 0°C. Se adaugă în porţii 2.44 g de tiocarbamidă (32.0 mol) şi amestecul se agită timp de 1 oră. Apoi se adaugă în picături la 0°C 3.46 g de (*E*)-4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxi-but-3-en-2-onă (**Prepararea 9a1**) (20.0 mol), apoi se încălzeşte până la 80°C şi se agită timp de 2 ore. Se răceşte până la temperatura camerei, se adaugă 4.17 g de 1-brom-2-metoxi-etan (30 mmol) şi amestecul se agită timp de 1 oră la 50°C, apoi peste noapte la temperatura camerei. Se filtrează, filtratul se concentrează sub presiune redusă, se diluează cu EtOAc, se spală cu apă şi o soluţie salină saturată. Stratul organic se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi etil-acetat ca eluenţi, se obţine un ulei galben pal (4-(dimetoximetil)-2-(2-metoxietilsulfanil)pirimidină).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.68 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.59 (t, 2H), 3.33 (s, 6H), 3.32 (t, 2H), 3.28 (s, 3H).

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.60 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 5.63 (t, 1H), 4.48 (d, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.29 (t, 2H), 3.27 (s, 3H).

Prepararea 9ac: [2-(3-Metoxipropilsulfanil)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

1.51 g de metoxid de sodiu (28.0 mmol) se dizolvă în 15 ml de MeOH şi se răcesc până la 0°C. Se adaugă în porţii 2.44 g de tiocarbamidă (32.0 mol) şi amestecul se agită timp de 1 oră. Apoi se adaugă in picături la 0°C 3.46 g de (*E*)-4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxi-but-3-en-2-onă (**Prepararea 9a1**) (20.0 mol), apoi se încălzeşte la 80°C timp de 2 ore. Se răceşte până la temperatura camerei, se adaugă 4.59 g de 1-brom-3-metoxi-propan (30 mmol) şi se agită 1 oră la 50°C, apoi peste noapte la temperatura camerei. Se filtrează, filtratul se concentrează sub presiune redusă, se diluează cu EtOAc, se spală cu apă şi o soluţie salină saturată. Stratul organic se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică, utilizând flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi, se obţine un ulei galben pal (4-(dimetoximetil)-2-(3-metoxipropilsulfanil)pirimidină).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.68 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.43 (t, 2H), 3.33 (s, 6H), 3.24 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 1.90 (m, 2H).

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.60 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 5.63 (t, 1H), 4.48 (d, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.12 (t, 2H) 1.88 (m, 2H).

Prepararea 9ad: (2-Etoxipirimidin-4-il)metanol

Etapa A:

La o soluţie din 1500 mg de 4-(dimetoximetil)-2-metilsulfonil-pirimidină (**Prepararea 9a3**, 6.46 mmol) in 60 ml etanol se adaugă 527 mg de etoxid de sodiu (7.75 mmol) şi se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 4-(dimetoximetil)-2-etoxi-pirimidină.

SM: $(M+H)^+$ = 199.2.

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

SM: $(M+H)^+$ = 155.2

Prepararea 9ae: (2-Izopropoxipirimidin-4-il)metanol

Etapa A:

La o soluţie din 1500 mg de 4-(dimetoximetil)-2-metilsulfonil-pirimidină (**Prepararea 9a3**, 6.46 mmol) in 50 ml propan-2-ol se adaugă o soluţie din 310 mg de hidrură de sodiu (60%, 7.75 mmol) în 10ml propan-2-ol şi se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 4-(dimetoximetil)-2-izopropoxi-pirimidină.

SM: $(M+H)^+$ = 213.2.

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A** se obţine produsul din titlu.

SM: $(M+H)^+$ = 169.2

Prepararea 9af: (2-Propoxipirimidin-4-il)metanol

Etapa A:

La o soluţie din 1500 mg de 4-(dimetoximetil)-2-metilsulfonil-pirimidină (**Prepararea 9a3**, 6.46 mmol) in 50 ml propan-1-ol se adaugă o soluţie din 310 mg de hidrură de sodiu (60%, 7.75 mmol) în 10ml propan-1-ol şi se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 4-(dimetoximetil)-2-propoxi-pirimidină.

MS: $(M+H)^+$ = 213.2.

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand Metoda **generală 9A**se obţine produsul din titlu.

SM: $(M+H)^+$ = 169.2

Prepararea 9ag: [2-(2-Metoxietoxi)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

2-Metoxietanolul (10 ml) se răceşte până la 0°C şi se adaugă în porţii 413 mg de hidrură de sodiu (60%, 10.33 mmol), apoi se adaugă 2.00 g de 4-(dimetoximetil)-2-metilsulfonil-pirimidină (**Prepararea 9a3**) (8.61 mmol) şi se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacţie se concentrează sub presiune redusă. La reziduu se adaugă apă şi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra $MgSO_4$ şi se concentrează sub presiune redusă, se obţine 4-(dimetoximetil)-2-(2-metoxietoxi)pirimidină.

SM: $(M+H)^+$ = 229.2.

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

SM: $(M+H)^+$ = 185.2

Prepararea 9ah: [2-(2-Etoxietoxi)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

20 ml de 2-etoxietanol se răcesc până la 0°C, apoi se adaugă în porţii 240 mg de hidrură de sodiu (6.00 mmol) şi amestecul se agită la această temperatură timp de 15 min. Se adaugă o soluţie din 1.16 g de 4-(dimetoximetil)-2-metilsulfonil-pirimidină (**Prepararea 9a3**, 5.00 mmol) in 3 ml de 2-etoxietanol, apoi eliminate prin răcire şi amestecul de reacţie se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. Se adaugă o soluţie salină saturată, apoi amestecul se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra $MgSO_4$ şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 4-(dimetoximetil)-2-(2-etoxietoxi)pirimidină.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.54 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.53 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.59 (q, 2H), 3.42 (s, 6H), 1.22 (t, 3H).

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.47 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.71 (br s, 2H), 4.56 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.62 (q, 2H), 1.25 (t, 3H).

Prepararea 9ai: [2-(2,2,2-Trifluoretoxi)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

La o soluţie din 5.00 g 4-(dimetoximetil)-2-metilsulfonil-pirimidină (**Prepararea 9a3**, 21.5 mmol) in 54 ml acetonitril uscat se adaugă 5.95 g de K_2CO_3 (43.1 mmol) şi 3.24 g de 2,2,2-trifluoretanol (32.3 mmol) şi se agită la 60°C până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se răceşte, se filtrează, precipitatul se spală cu EtOAc, apoi filtratul se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 4-(dimetoximetil)-2-(2,2,2-trifluoretoxi)pirimidină.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.74 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.05 (q, 2H), 3.34 (s, 6H).

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.65 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 5.69 (t, 1H), 5.02 (q, 2H), 4.51 (d, 2H).

Prepararea 9aj: [2-(3,3,3-Trifluorpropoxi)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

La o soluţie din 2.00 g de **Preparare 9a3** (8.61 mmol) în acetonitril se adaugă 2.38 g de K_2CO_3 (17.2 mmol), apoi 3,3,3-trifluorpropan-1-ol şi amestecul astfel obţinut se agită timp de 10 ore la 60°C. Amestecul de reacţie se răceşte, se filtrează şi filtratul se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi etil-acetat ca eluenţi, se obţine 4-(dimetoximetil)-2-(3,3,3-trifluorpropoxi) pirimidină.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.68 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.53 (t, 2H), 3.33 (s, 6H), 2.83 (m, 2H).

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.59 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 5.63 (t, 1H), 4.49 (m, 4H), 2.81 (m, 2H).

Prepararea 9ak: (2-Fenoxipirimidin-4-il)metanol

Etapa A:

La o soluţie din 1.50 g de **Preparare 9a3** (6.46 mmol) în 50 ml de THF se adaugă 2.14 g de K_2CO_3 (15.5 mmol), apoi 729 mg de fenol (7.75 mmol) şi amestecul astfel obţinut se agită timp de 3 zile la temperatura camerei. Amestecul de reacţie se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi, se obţine 4-(dimetoximetil)-2-fenoxi-pirimidină.

SM: $(M+H)^+$ = 247.2.

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

SM: $(M+H)^+$ = 203.2

Prepararea 9al: (2-Aminopirimidin-4-il)metanol

Etapa A:

La un amestec agitat din 2.29 g de hidroclorură de guanidină (24.0 mmol) şi 8 ml de metanol se adaugă 1.30 g metoxid de sodiu (24.0 mmol) şi 3.46 g de **Preparare 9a1** (20.0 mmol), apoi se agită la 75 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacţie se răceşte, se concentrează sub presiune redusă, apoi se

adaugă 30 ml de apă. Precipitatul format se filtrează, se spală cu apă şi se usucă, se obţine 4-(dimetoximetil)pirimidin-2-amină.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.26 (d, 1H), 6.71 (br s, 2H), 6.61 (d, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.28 (s, 6H).

Etapa B:

O soluţie din 5.01 g de 4-(dimetoximetil)pirimidin-2-amină (29.5 mmol) în 100 ml 2N soluţie apoasă de HCl se agită la 60°C timp de 5 ore. Amestecul de reacţie se răceşte până la 0°C, apoi se adaugă în porţii 7.60 g de NaOH (190 mmol). PH se ajustează până la 8, utilizând 10% soluţie de K_2CO_3, apoi se adaugă în porţii 2.24 g de borhidrură de sodiu (59.0 mmol), menţinând temperatura sub 5°C şi se agită timp de 30 min la 0°C. Amestecul de reacţie se extrage cu EtOAc, Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie (MeOH - conţinând 1%NH_3- şi DCM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.20 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.49 (br s, 2H), 5.35 (t, 1H), 4.30 (d, 2H).

Prepararea 9am: [2-(Metilamino)pirimidin-4-il]metanol

La o soluţie 2M de metilamină în THF (3 ml) se adaugă 232 mg 4-(dimetoximetil)-2-metilsulfonil-pirimidină (**Prepararea 9a3**, 1.00 mmol) şi se agită la temperatura camerei timp de 1oră. Amestecul de reacţie se concentrează sub presiune redusă, reziduul se diluează cu EtOAc şi se spală cu o soluţie salină saturată. Stratul organic se usucă deasupra $MgSO_4$ şi se concentrează sub presiune redusă. La reziduu se adaugă 3 ml 2N HCl şi se agită la 60°C timp de 2 ore. Apoi se răceşte până la 0°C, pH se ajustează până la 9, utilizând soluţie 2N de NaOH şi apoi se adaugă 76 mg borhidrură de sodiu (2.0 mmol) şi amestecul se agită timp de 1 oră. Amestecul de reacţie se extrage cu EtOAc, straturile organice combinate se usucă deasupra $MgSO_4$ şi se concentrează sub presiune redusă, se obţine produsul din titlu.

MS: $(M+2H)^+$ = 141.4.

Prepararea 9an: [2-(Dimetilamino)pirimidin-4-il]metanol

La o soluţie din 3 ml de dimetilamină (2M în THF, 6 mmol) se adaugă 232 mg de 4-(dimetoximetil)-2-metilsulfonil-pirimidină (**Prepararea 9a3**, 1.00 mmol) şi se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacţie se concentrează sub presiune redusă, reziduul se diluează cu EtOAc şi se spală cu o soluţie salină saturată. Stratul organic se usucă deasupra $MgSO_4$ şi se concentrează sub presiune redusă. La reziduu se adaugă 3 ml 2N HCl şi se agită la 60°C timp de 2 ore. Se răceşte până la 0°C, pH se ajustează până la 9, utilizând soluţie 2N de NaOH şi apoi se adaugă 76 mg de borhidrură de sodiu (2.0 mmol) şi se agită timp de 1 oră. Amestecul de reacţie se extrage cu EtOAc şi straturile organice combinate se usucă deasupra $MgSO_4$ şi se concentrează sub presiune redusă, se obţine produsul din titlu.

SM: $(M+H)^+$ = 154.4.

Prepararea 9ao: [2-(2-Metoxietilamino)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

Pornind de la 4-(dimetoximetil)-2-metilsulfonil-pirimidină (**Prepararea 9a3**) şi 2-metoxietanamină, utilizand **Metoda generală 9E,** se obţine 4-(dimetoximetil)-N-(2-metoxietil)pirimidin-2-amină.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.32 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.61 (br s, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.62 (m, 2H) 3.56 (m, 2H), 3.38 (s, 6H), 3.36 (s, 3H).

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand Metoda **generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.22 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 5.64 (br s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.65 (m, 2H) 3.58 (m, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.39 (s, 3H).

Prepararea 9ap: [2-[2-Metoxietil(metil)amino]pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

Pornind de la 4-(dimetoximetil)-2-metilsulfonil-pirimidină (**Prepararea 9a3**) şi 2-metoxi-*N*-metil-etanamină ca reagent de amină, utilizând **Metoda generală 9E,** se obţine 4-(dimetoximetil)-*N*-(2-metoxietil)-*N*-metil-pirimidin-2-amină.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.32 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.82 (t, 2H) 3.58 (t, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.34 (s, 3H), 3.21 (s, 3H).

Etapa B:

Pornind de la acest produs, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.25 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 4.57 (d, 2H), 3.90 (br s, 1H), 3.85 (t, 2H) 3.61 (t, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.24 (s, 3H).

Prepararea 9aq: [2-(4-Metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

Pornind de la 4-(dimetoximetil)-2-metilsulfonil-pirimidină (**Prepararea 9a3**) şi 1-metilpiperazină, utilizand **Metoda generală 9E,** se obţine 4-(dimetoximetil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidină.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.34 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.85 (m, 4H), 3.41 (s, 6H), 2.46 (m, 4H), 2.34 (s, 3H).

Etapa B:

Pornind de la 4-(dimetoximetil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidină, utilizând Metoda **generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.33 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.41 (t, 1H), 4.35 (d, 2H), 3.70 (m, 4H), 2.36 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).

Prepararea 9ar: (2-(Morfolin-4-il)pirimidin-4-il)metanol

Etapa A:

3.50 g de **Preparare 9a3** (15.1 mmol) se agită în 23 ml morfolină la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacţie se concentrează sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi, se obţine 4-[4-(dimetoximetil)pirimidin-2-il]morfolină.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.42 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.67 (m, 8H), 3.31 (s, 6H).

Etapa B:

Pornind de la 4-[4-(dimetoximetil)pirimidin-2-il]morfolină, utilizând Metoda **generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.36 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.43 (t, 1H), 4.36 (d, 2H), 3.65 (m, 8H).

Prepararea 9as: [2-(1*H*-[1,2,3]Triazol-1-il)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

La o soluţie din 829 mg de 1*H*-[1,2,3]triazol (12.0 mmol) în acetonă se adaugă 2.07 g de K_2CO_3 (15.0 mmol), apoi se adaugă **Prepararea 9a3** şi amestecul se agită timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul de reacţie se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi, se obţine 4-(dimetoximetil)-2-(1*H*-[1,2,3]triazol-1-il)pirimidină, sub formă de cristale albe.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.06 (d, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.40 (s, 6H).

Notă: Se obţine de asemenea 4-(dimetoximetil)-2-(1*H*-[1,2,3]triazol-2-il)pirimidină.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.03 (d, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.66 (d, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.39 (s, 6H).

Etapa B:

Pornind de la 1.40 g de 4-(dimetoximetil)-2-(1*H*-[1,2,3]triazol-1-il)pirimidină, utilizând **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.97 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 5.86 (t, 1H), 4.69 (d, 2H).

Prepararea 9at: [2-(Benzilamino)pirimidin-4-il]metanol

La o soluţie din 0.32 ml de benzilamină în 4 ml DCM se adaugă 460 mg de 4-(dimetoximetil)-2-metilsulfonil-pirimidină (**Prepararea 9a3**, 2.00 mmol) şi se agită la 40°C timp de 16 ore. Amestecul

de reacţie se diluează cu DCM şi se spală cu o soluţie salină saturată. Stratul organic se usucă deasupra $MgSO_4$ şi se concentrează sub presiune redusă. La reziduu se adaugă 6 ml 2N HCl şi se agită la 60°C timp de 2 ore. Se răceşte până la 0°C, pH se ajustează până la 9, utilizând soluţie 2N de NaOH şi apoi se adaugă 152 mg de borhidrură de sodiu (2.0 mmol) şi se agită timp de 1 oră. Amestecul de reacţie se extrage cu EtOAc, straturile organice combinate se usucă deasupra $MgSO_4$ se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă, se obţine produsul din titlu.

SM: $(M+H)^+ = 216.2$.

Prepararea 9au: [2-(Ciclopropilmetoxi)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

10 ml ciclopropilmetanol se răcesc până la 0°C, apoi se adaugă în porţii 1.10 g hidrură de sodiu (27.5 mmol) şi amestecul se agită la această temperatură timp de 30 min. Acest amestec se adaugă la 953 mg de 2-metilsulfonil-4-(tetrahidropiran-2-iloximetil)pirimidină (**Prepararea 9a4**, 3.50 mmol) şi se agită la temperatura camerei timp de 30 min. Se adaugă apă, apoi amestecul se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra $MgSO_4$, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 2-(ciclopropilmetoxi)-4-(tetrahidropiran-2-iloximetil)pirimidină.

SM: $(M+H)^+ = 265.2$.

Etapa B:

La o soluţie din 732 mg de 2-(ciclopropilmetoxi)-4-(tetrahidropiran-2-iloximetil) pirimidină (2.77 mmol) în 50 ml EtOH se adaugă 160 mg de p-toluensulfonat de piridină (0.64 mmol) şi amestecul se agită la 50°C timp de 16 ore. Amestecul se concentrează sub presiune redusă, reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine produsul din titlu.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.55 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 5.59 (t, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.11 (d, 2H), 1.25 (m, 1H), 0.55 (m, 2H), 0.33 (m, 2H).

Prepararea 9aw: [2-(4-Piridil metoxi)pirimidin-4-il]metanol

La o soluţie din 164 mg de 4-piridil metanol (1.50 mmol) în 3 ml DMF se adaugă 80 mg de hidrură de sodiu (60%, 2.0 mmol) la 0°C şi se agită la temperatura camerei timp de 30 min. Acest amestec se adaugă la o soluţie din 272 mg de 2-metilsulfonil-4-(tetrahidropiran-2-iloximetil)pirimidină (**Prepararea 9a4**, 1.00 mmol) în 1 ml DMF. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 1 oră, apoi se diluează cu apă şi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se dizolvă în 15 ml de EtOH, apoi se adaugă 160 mg de p-toluensulfonat de piridină (0.64 mmol) şi se agită la 50°C timp de 16 ore. Amestecul se concentrează sub presiune redusă, reziduul se diluează cu apă şi se extrage cu DCM. Straturile

organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine produsul din titlu.
SM: $(M+H)^+ = 218.2$.

Prepararea 9ax: (2-Benziloxipirimidin-4-il)metanol

Etapa A:
La 4.25 ml de fenilmetanol răcit până la 0°C se adaugă în porţii 545 mg de hidrură de sodiu (13.6 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei timp de 30 min. Acest amestec se adaugă la 460 mg de 2-metilsulfonil-4-(tetrahidropiran-2-iloximetil) pirimidină (**Prepararea 9a4**, 1.69 mmol) şi se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. Se adaugă apă, apoi amestecul se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra $MgSO_4$ şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 2-benziloxi-4-(tetrahidropiran-2-iloximetil)pirimidină.
SM: $(M+H)^+ = 301.2$.

Etapa B:
La o soluţie din 408 mg de 2-benziloxi-4-(tetrahidropiran-2-iloximetil)pirimidină (1.36 mmol) în 50 ml EtOH se adaugă 79 mg de p-toluensulfonat de piridină (0.30 mmol) şi amestecul se agită la 50°C timp de 16 ore. Amestecul se concentrează sub presiune redusă, reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine produsul din titlu.
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.59 (d, 1H), 7.47-7.30 (m, 5H), 7.21 (d, 1H), 5.62 (t, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.49 (m, 2H).

Prepararea 9ay: {2-[(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metoxi]pirimidin-4-il}metanol
La o soluţie din 224 mg de (1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metanol (2.00 mmol) în 5 ml DMF se adaugă la 0°C 158 mg de hidrură de sodiu (60%, 3.95 mmol) şi se agită la temperatura camerei timp de 30 min. Acest amestec se adaugă la o soluţie din 500 mg de 2-metilsulfonil-4-(tetrahidropiran-2-iloximetil)pirimidină (**Prepararea 9a4**, 1.84 mmol) în 1 ml DMF. Amestecul de reacţie se agită la temperatura camerei timp de 1 oră, apoi se diluează cu apă şi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se dizolvă în 5 ml HCl în EtOH (1.25M) şi se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul se concentrează sub presiune redusă, reziduul se diluează cu apă şi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine produsul din titlu.
SM: $(M+H)^+ = 221.2$.

Prepararea 9ba: (2-Etilpirimidin-4-il)metanol

Etapa A:

Pornind de la hidroclorură de propanamidină, utilizând Metoda **generală 9C,** se obţine 4-(dimetoximetil)-2-etil-pirimidină.

SM: $(M+H)^+$ = 183.2.

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand Metoda **generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.69 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 5.59 (t, 1H), 4.52 (d, 2H), 2.84 (q, 2H), 1.25 (t, 3H).

Prepararea 9bb: (2-Propilpirimidin-4-il)metanol

Etapa A:

Pornind de la hidroclorură de butanamidină, utilizând **Metoda generală 9C,** se obţine 4-(dimetoximetil)-2-propil-pirimidină.

SM: $(M+H)^+$ = 197.2.

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.68 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 5.59 (t, 1H), 4.51 (d, 2H), 2.79 (t, 2H), 1.75 (h, 2H), 0.90 (t, 3H).

Prepararea 9bc: (2-Butilpirimidin-4-il)metanol

Etapa A:

Pornind de la hidroclorură de n-pentanamidină, utilizând **Metoda generală 9C,** se obţine 2-butil-4-(dimetoximetil)pirimidină.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.77 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.32 (s, 6H), 2.87 (t, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.70 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 5.59 (t, 1H), 4.51 (d, 2H), 2.81 (t, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 0.89 (t, 3H).

Prepararea 9bd: (2-Izopropilpirimidin-4-il)metanol

Etapa A:

Pornind de la hidroclorură de 2-metilpropanamidină, utilizând **Metoda generală 9C,** se obţine 4-(dimetoximetil)-2-izopropil-pirimidină.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.79 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.34 (s, 6H), 3.14 (h, 1H), 1.27 (d, 6H).

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.70 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 5.59 (t, 1H), 4.52 (d, 2H), 3.08 (h, 1H), 1.25 (d, 6H).

Prepararea 9be: (2-Ciclopropilpirimidin-4-il)metanol

Etapa A:

Pornind de la hidroclorură de ciclopropancarboxamidină, utilizând Metoda **generală 9C,** se obţine 2-ciclopropil-4-(dimetoximetil)pirimidină.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.67 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.31 (s, 6H), 2.20 (m, 1H), 1.07-0.96 (m, 4H).

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.59 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 5.56 (t, 1H), 4.47 (d, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.03-0.92 (m, 4H).

Prepararea 9bf: (2-Isobutilpirimidin-4-il)metanol

Etapa A:

Pornind de la hidroclorură de 3-metilbutanamidină, utilizand **Metoda generală 9C,** se obţine 4-(dimetoximetil)-2-isobutil-pirimidină.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.77 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.32 (s, 6H), 2.75 (d, 2H), 2.22 (m, 1H), 0.89 (d, 6H).

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.69 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 5.59 (t, 1H), 4.51 (d, 2H), 2.69 (d, 2H), 2.19 (m, 1H), 0.88 (d, 6H).

Prepararea 9bg: [2-(Ciclopropilmetil)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

Pornind de la hidroclorură de 2-ciclopropilacetamidină, utilizând **Metoda generală 9C,** se obţine 2-(ciclopropilmetil)-4-(dimetoximetil)pirimidină.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.79 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.34 (s, 6H), 2.78 (d, 2H), 1.18 (m, 1H), 0.46 (m, 2H), 0.22 (m, 2H).

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.70 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 5.59 (t, 1H), 4.52 (d, 2H), 2.71 (d, 2H), 1.17 (m, 1H), 0.45 (m, 2H), 0.25 (m, 2H).

Prepararea 9bh: (2-tert-Butilpirimidin-4-il)metanol

Etapa A:

Pornind de la hidroclorură de 2,2-dimetilpropanamidină, utilizând **Metoda generală 9C,** se obţine 2-tert-butil-4-(dimetoximetil)pirimidină.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.80 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.34 (s, 6H), 1.35 (s, 9H).

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.72 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 5.57 (t, 1H), 4.52 (d, 2H), 1.33 (s, 9H).

Prepararea 9bi: (2-Ciclopentilpirimidin-4-il)metanol

Etapa A:

Pornind de la hidroclorură de ciclopentancarboxamidină, utilizând **Metoda generală 9C,** se obţine 2-ciclopentil-4-(dimetoximetil)pirimidină.

SM: $(M+H)^+$ = 223.2.

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.68 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 5.57 (t, 1H), 4.51 (d, 2H), 3.25 (p, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.87-1.57 (m, 6H).

Prepararea 9bj: [2-(Trifluormetil)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

Amestecul din 500 mg de **Preparare 9a1** (2.89 mmol) şi 356 mg de 2,2,2-trifluoracetamidine (3.18 mmol) se încălzeşte la 110°C timp de 40 min într-un reactor cu microunde. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 4-(dimetoximetil)-2-(trifluormetil)pirimidină.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.97 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.48 (s, 6H).

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.90 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 5.87 (br s, 1H), 4.91 (d, 2H).

Prepararea 9bk: [2-(Metoximetil)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

Pornind de la hidroclorură de 2-metoxiacetamidină, utilizând **Metoda generală 9C,** se obţine 4-(dimetoximetil)-2-(metoximetil)pirimidină.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.86 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.34 (s, 6H).

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.77 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 5.66 (t, 1H), 4.55 (d, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.36 (s, 3H).

Prepararea 9bl: [2-(2-Metoxietil)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

Pornind de la hidroclorură de 3-metoxipropanamidină, utilizând **Metoda generală 9C,** se obţine 4-(dimetoximetil)-2-(2-metoxietil)pirimidină.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.78 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.80 (t, 2H), 3.33 (s, 6H), 3.22 (s, 3H), 3.11 (t, 2H).

Notă: Se obţine de asemenea 2-[4-(dimetoximetil)pirimidin-2-il]-*N,N*-dimetil-etanamină.

SM: $(M+H)^+$ = 226.2. (A vedea de asemenea Etapa A in **Prepararea 9bm**)

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.70 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 5.60 (t, 1H), 4.52 (d, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.06 (t, 2H).

Prepararea 9bm: [2-(2-Dimetilaminoetil)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

La amestecul din 1.63 g de dihidroclorură de 3-(dimetilamino)propanamidină (8.67 mmol) şi 1.25 g de (*E*)-4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxi-but-3-en-2-onă (**Prepararea 9a1**, 7.23 mmol) in 4 ml de metanol uscat se adaugă în porţii metoxid de sodiu (17.3 mmol) şi amestecul se agită la 75 °C timp

de 2 ore. Amestecul de reacţie se răceşte şi se concentrează sub presiune redusă. La reziduu se adaugă apă şi se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate se usucă deasupra $MgSO_4$ şi se concentrează sub presiune redusă, se obţine 2-[4-(dimetoximetil)pirimidin-2-il]-*N,N*-dimetil-etanamină.

SM: $(M+H)^+ = 226.2$.

Etapa B:

1.474 g de 2-[4-(dimetoximetil)pirimidin-2-il]-*N,N*-dimetil-etanamină brută, obţinută în Etapa A, se agită cu 20 ml de soluţie 2N HCl la 60°C timp de 2 ore. Amestecul de reacţie se răceşte până la 0°C, apoi se adaugă în porţii 1.52 g de NaOH (3.8 mmol). PH se ajustează până la 8, utilizând soluţie 10% de K_2CO_3, apoi se adaugă în porţii 492 mg de borhidrură de sodiu (13.0 mmol), menţinând temperatura sub 5°C şi se agită timp de 30 min la 0°C. Amestecul de reacţie se sărează (4g de NaCl), apoi se extrage cu 2-Me-THF. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă, se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.69 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 5.64 (br s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.25 (s, 6H).

Prepararea 9bn: [2-(Etoximetil)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

Pornind de la hidroclorură de 2-etoxiacetamidină, utilizând **Metoda generală 9C,** se obţine 4-(dimetoximetil)-2-(etoximetil)pirimidină.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.86 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.58 (q, 2H), 3.33 (s, 6H), 1.16 (t, 3H).

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.77 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 5.65 (t, 1H), 4.56 (m, 4H), 3.57 (q, 2H), 1.14 (t, 3H).

Prepararea 9bo: [2-(4-Clorfenil)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

Pornind de la hidroclorură de 4-clorbenzamidină, utilizând **Metoda generală 9C,** se obţine 2-(4-clorfenil)-4-(dimetoximetil)pirimidină.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.97 (d, 1H), 8.40 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.39 (s, 6H).

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.89 (d, 1H), 8.39 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 5.71 (t, 1H), 4.64 (d, 2H).

Prepararea 9bp: [2-(2-Metoxifenil)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

Pornind de la sarea de 2-metoxibenzamidină a acidului acetic, utilizând **Metoda generală 9C,** se obţine 4-(dimetoximetil)-2-(2-metoxifenil)pirimidină.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.93 (d, 1H), 7.55-7.44 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 7.06 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.37 (s, 6H).

Etapa B:

261 mg de 4-(dimetoximetil)-2-(2-metoxifenil)pirimidină (1.00 mmol) se dizolvă în 2 ml de HCl în dioxan (4M soluţie), apoi se adaugă 2 ml de apă şi acest amestec se agită la 50 °C timp de 16 ore. Amestecul de reacţie se răceşte până la 0°C, apoi se adaugă în porţii 320 mg de NaOH (8.0 mmol). PH se ajustează până la 8, utilizând soluţie 10% de K_2CO_3, apoi se adaugă 76 mg borhidrură de sodiu (2.0 mmol) şi amestecul se agită timp de 30 min la 0°C. Amestecul de reacţie se diluează cu 5 ml apă şi se extrage cu EtOAc. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizand heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.84 (d, 1H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.14 (d, 1H), 7.03 (m, 1H), 5.66 (t, 1H), 4.58 (d, 2H), 3.75 (s, 3H).

Prepararea 9bq: [2-(2-Piridil)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

Pornind de la hidroclorură de piridin-2-carboxamidină, utilizând **Metoda generală 9C,** se obţine 4-(dimetoximetil)-2-(2-piridil)pirimidină.

SM: $(M+H)^+$ = 232.2.

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.94 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 5.74 (t, 1H), 4.67 (d, 2H).

Prepararea 9br: [2-(3-Piridil)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

Pornind de la hidroclorură de piridin-3-carboxamidină, utilizând **Metoda generală 9C,** se obţine 4-(dimetoximetil)-2-(3-piridil)pirimidină.

SM: $(M+H)^+$ = 232.2.

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.51 (dd, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.66 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 5.73 (t, 1H), 4.67 (d, 2H).

Prepararea 9bs: [2-(4-Piridil)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

Pornind de la hidroclorură de piridin-4-carboxamidină, utilizând **Metoda generală 9C,** se obţine 4-(dimetoximetil)-2-(4-piridil)pirimidină.

SM: $(M+H)^+$ = 232.2.

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.98 (d, 1H), 8.77 (m, 2H), 8.25 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 5.76 (t, 1H), 4.68 (d, 2H).

Prepararea 9bt: [2-(3-Furil)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

Pornind de la hidroclorură de furan-3-carboxamidină, utilizând **Metoda generală 9C,** se obţine 4-(dimetoximetil)-2-(3-furil)pirimidină.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.85 (d, 1H), 8.43 (br s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.36 (s, 6H).

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.77 (d, 1H), 8.39 (br s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 5.65 (t, 1H), 4.58 (d, 2H).

Prepararea 9bu: [2-(3-Tienil)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

Pornind de la hidroclorură de tiofen-3-carboxamidină, utilizând **Metoda generală 9C,** se obţine 4-(dimetoximetil)-2-(3-tienil)pirimidină.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.89 (d, 1H), 8.39 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.38 (s, 6H).

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.81 (d, 1H), 8.36 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 5.66 (t, 1H), 4.60 (d, 2H).

Prepararea 9bv: [2-(2-Tienil)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

Pornind de la hidroclorură de tiofen-2-carboxamidină, utilizând **Metoda generală 9C,** se obţine 4-(dimetoximetil)-2-(2-tienil)pirimidină.

SM: $(M+H)^+$ = 237.2.

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.77 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 5.68 (t, 1H), 4.58 (d, 2H).

Prepararea 9bw: (2-(1*H*-Pirazol-1-il)pirimidin-4-il)metanol

Etapa A:

La un amestec agitat din 4.18 g de hidroclorură de pirazol-1-carboxamidină (28.5 mmol) şi 120 ml de etanol se adaugă 4.05 g de Na_2HPO_4 (28.5 mmol) şi 4.12 g de **Preparare 9a1** (23.78 mmol), apoi se agită la 85 °C timp de 10 ore. Amestecul de reacţie se răceşte, se concentrează sub presiune redusă şi produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 4-(dimetoximetil)-2-(1*H*-pirazol-1-il)-pirimidină.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.92 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.38 (s, 6H).

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.84 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 5.77 (t, 1H), 4.63 (d, 2H).

Prepararea 9bx: (2-Thiazol-2-ilpirimidin-4-il)metanol

Etapa A:

La un amestec agitat din 1.00 g de hidroclorură de tiazol-2-carboxamidină (6.11 mmol) şi 3 ml de metanol se adaugă 330 mg de metoxid de sodiu (6.11 mmol) şi 1.05 g de **Preparare 9a1** (6.11mmol), apoi se agită la 75 °C timp de 7 ore. Amestecul de reacţie se răceşte, se concentrează sub presiune redusă, se adaugă o soluţie salină saturată şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 2-[4-(dimetoximetil)pirimidin-2-il]tiazol.

MS: $(M+H)^+ = 238.2$.

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.91 (d, 1H), 8.03 (dd, 2H), 7.61 (d, 1H), 5.78 (t, 1H), 4.65 (d, 2H).

Prepararea 9by: (2-Benzilpirimidin-4-il)metanol

Etapa A:

Pornind de la hidroclorură de 2-fenilacetamidină, utilizând **Metoda generală 9C,** se obţine 2-benzil-4-(dimetoximetil)pirimidină.

SM: $(M+H)^+ = 245.2$.

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.71 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 5.61 (t, 1H), 4.52 (d, 2H), 4.16 (s, 2H).

Prepararea 9bz: [2-(Fenoximetil)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

Pornind de la hidroclorură de 2-fenoxiacetamidină, utilizând **Metoda generală 9C,** se obţine 4-(dimetoximetil)-2-(fenoximetil)pirimidină.

SM: $(M+H)^+ = 261.2$.

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.81 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.95 (m, 3H), 5.68 (t, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.57 (d, 2H).

Prepararea 9ca: (5-Brompirimidin-4-il)metanol

Etapa A:

La o soluţie din 3.90 g de 4-(dimetoximetil)pirimidină (25.3 mmol) în 100 ml AcOH se adaugă 4.15 g de acetat de sodiu (50.6 mmol) şi 8.08 g de brom (50.6 mmol) şi amestecul se agită la 40°C timp de 7 ore. Amestecul de reacţie se concentrează sub presiune redusă, la reziduu se adaugă DCM şi se spală cu $NaHCO_3$ apos saturat. Faza organică se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 5-brom-4-(dimetoximetil)pirimidină.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.18 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.40 (s, 6H).

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.14 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 5.49 (t, 1H), 4.62 (d, 2H).

Prepararea 9cb: (5-Brom-2-metoxi-pirimidin-4-il)metanol

Etapa A:

Pornind de la hidroclorură de metilcarbamimidat, utilizand **Metoda generală 9C,** se obţine 4-(dimetoximetil)-2-metoxi-pirimidină.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.66 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.92 (s, 3H) 3.33 (s, 6H).

Etapa B:

La o soluţie din 5.49 g de 4-(dimetoximetil)-2-metoxi-pirimidină (30.0 mmol) în 100 ml AcOH se adaugă 4.92 g de acetat de sodiu (60.0 mmol) şi 9.59 g de brom (60.0 mmol) şi se agită la 40°C timp de 24 ore. Amestecul de reacţie se concentrează sub presiune redusă, la reziduu se adaugă DCM şi se spală cu $NaHCO_3$ apos saturat. Faza organică se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 5-brom-4-(dimetoximetil)-2-metoxi-pirimidină.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.79 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.40 (s, 6H).

Etapa C:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.68 (s, 1H), 5.41 (t, 1H), 4.54 (d, 2H), 3.94 (s, 3H).

Prepararea 9cc: [2-Metoxi-5-(3-tienil)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

La o soluţie din 766 mg of 5-brom-4-(dimetoximetil)-2-metoxi-pirimidină (produsul din **Prepararea 9cb**, Etapa B, 2.91 mmol) in 15 ml THF-apă (1:1) se adaugă 934 mg de 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolan (4.45 mmol), 1.96 g de Cs_2CO_3 (6.00 mmol) şi 522 mg de tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (0.450 mmol) şi amestecul se încălzeşte sub N_2 intr-un reactor cu

microunde la 110°C timp de 30 ore. Amestecul de reacţie se filtrează; filtratul se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi, se obţine 4-(dimetoximetil)-2-metoxi-5-(3-tienil)pirimidină.

SM: $(M+H)^+$ = 267.2.

Etapa B:

Pornind de la acest material, utilizand **Metoda generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.62 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.39 (dd, 1H), 5.39 (t, 1H), 4.49 (d, 2H), 3.98 (s, 3H).

Prepararea 9cd: (2,6-Dimetoxipirimidin-4-il)metanol

Etapa A:

La un amestec din 12.16 g de hidroclorură de *O*-metilizouree (110 mmol) şi 20.0 g etil 4,4-dimetoxi-3-oxo-butanoat (91.6 mmol) în metanol uscat se adaugă în porţii 5.94 g de metoxid de sodiu (110 mmol) şi amestecul se agită la 75 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacţie se răceşte, se adaugă celite şi substanţele volatile se elimină sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 4-(dimetoximetil)-2-metoxi-1*H*-pirimidin-6-onă.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 12.37 (br s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.57 (m, 4H), 1.15 (t, 6H).

Etapa B:

La o soluţie din 2.00 g de 4-(dimetoximetil)-2-metoxi-1*H*-pirimidin-6-onă (8.76 mmol) în 8 ml DMF se adaugă în picături la 0°C 1612 mg de clorură de fosforil (10.5 mmol) şi se agită la această temperatură timp de 30 min. Amestecul se diluează cu 40 ml DCM şi se toarnă pe gheaţă. Stratul organic se spală cu apă, apoi se usucă deasupra $MgSO_4$ şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se dizolvă în 30 ml metanol şi la 0°C se adaugă 946 mg de metoxid de sodiu (17.52 mmol) şi se agită la această temperatură timp de 1 oră. Se adaugă celite şi substanţele volatile se elimină sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 4-(dimetoximetil)-2,6-dimetoxi-pirimidină.

SM: $(M+H)^+$ = 243.2.

Etapa C:

Pornind de la acest material, utilizand Metoda **generală 9A,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 6.53 (br s, 1H), 5.53 (t, 1H), 4.40 (dd, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).

Prepararea 9ce: (6-Clorpirimidin-4-il)metanol

Etapa A:

La o soluţie din 3.00 g clormetil benzoat (17.59 mmol) în 21 ml MeCN se adaugă 5.799 g de NaI (38.69 mmol). Amestecul de reacţie se agită la temperatura camerei timp de 14 ore. Precipitatul se filtrează şi faza organic se concentrează, se obţine iodmetil benzoat sub formă de un ulei galben.

Etapa B:

Prepararea zincului activat: Zincul se spală repede cu 10% HCl, urmat de apă, apoi etanol, apoi dietil eter. Zincul activat se păstrează sub argon. Un exces de zinc activat se suspendează în 3 ml THF, se tratează cu 349 mg de 1,2-dibrometan (160 µl, 1.857 mmol) şi amestecul rezultat se încălzeşte la 60 °C sub argon timp de 30 minute. Amestecul de reacţie se lasă să se răcească până la temperatura camerei, se tratează cu 154 mg de trimetilclorsilan (180 µl, 1.418 mmol) şi amestecul rezultat se agită la temperatura camerei timp de 30 minute. Amestecul de reacţie se tratează cu 64.5 mg de LiCl (1.521 mmol) şi amestecul rezultat se agită la temperatura camerei timp de 30 minute.

Se adaugă o soluţie de iodmetil benzoat (1.60 g, 6.11 mmol) în 3 ml THF şi amestecul rezultat se agită la temperatura camerei timp de 1.5 ore. Acest amestec de reacţie se adaugă la o soluţie din 537 mg de 4,6-diclorpirimidină (3.605 mmol) şi 502 mg tris[tris(3,5-bis(trifluormetil)-fenil)fosfină]palladiu(0) {catalizator superstabil de Pd(0)} (0.180 mmol) în 6mL de THF şi amestecul rezultat se agită la temperatura camerei sub argon timp de 18 ore. Amestecul de reacţie se filtrează prin celite, se diluează cu soluţie saturată de clorură de amoniu şi se extrage cu acetat de etil. Straturile de acetat de etil se combină, se usucă pe sulfat de magneziu şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană.

Etapa C:

La o soluţie din 800 mg de (6-clorpirimidin-4-il)metil benzoat (3.217 mmol) in 32 ml MeOH se adaugă 17 mg de NaOMe (0.315 mmol). Se agită la temperatura camerei timp de 2.5 ore. Amestecul de reacţie se concentrează sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, se obţine produsul din titlul.

^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): 8.94 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.76 (s, 2H).

Prepararea 9cf: (2-Metoxi-6-metil-pirimidin-4-il)metanol

La o soluţie din 1.00 g de metil 2-metoxi-6-metil-pirimidină-4-carboxilat (5.49 mmol) in 15 ml THF se adaugă 12 ml de DIBAL-H (1M în THF) şi se agită la temperatura camerei timp de 30 min, apoi se adaugă 12 ml de DIBAL-H. Peste 1 oră excesul de DIBAL-H se stinge cu propan-2-ol, apoi cu apă. La amestecul de reacţie se adaugă o soluţie apoasă saturată de NaF, apoi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.07 (s, 1H), 5.55 (t, 1H), 4.43 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

Prepararea 9cg: (6-Fenilpirimidin-4-il)metanol

La o soluţie din 1.00 g de etil 6-fenilpirimidină-4-carboxilat (4.38 mmol) în 15 ml MeOH se adaugă la temperatura camerei 175 mg de $NaBH_4$ (4.63 mmol) şi se agită la 70°C timp de 3 ore. Amestecul de reacţie se concentrează şi reziduul se diluează cu K_2CO_3 apos saturat şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.97 (s, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.68-7.45 (m, 4H), 5.45 (d, 2H).

Prepararea 9ch: (2-Clorpirimidin-4-il)metanol

La o soluţie din 1860 mg de metil 2-clorpirimidină-4-carboxilat (10.78 mmol) in 11 ml THF se adaugă în picături la -70°C 21.6 ml de DIBAL-H (1M în THF, 21.6 mmol) şi se agită la această temperatură timp de 16 ore. Apoi la -50°C se adaugă 5 ml de MeOH, urmat de adiţia a 5 ml de apă la 0°C. Se filtrează prin celite. Filtratul se concentrează sub presiune redusă şi apoi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi.

^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): 8.60 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 4.79 (s, 2H).

Prepararea 9da: (1-Etil-1*H*-pirazol-5-il)metanol

Etapa A:

Utilizand brometan in **Metoda generală 9G,** se obţine 1-etil-1H-pirazol.

Etapa B:

Pornind de la 1-etil-1H-pirazol, utilizand Metoda **generală 9H,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.36 (d, 1H), 6.15 (d, 1H), 4.66 (br s, 2H), 4.18 (q, 2H), 2.99 (br s, 1H), 1.42 (t, 3H).

Prepararea 9db: (1-Propil-1*H*-pirazol-5-il)metanol

Etapa A:

Utilizand 1-brompropan in **Metoda generală 9G,** se obţine 1-propilpirazol.

SM: $(M+H)^+$ = 111.2.

Etapa B:

Pornind de la 1-propil-1H-pirazol, utilizand Metoda **generală 9H,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.34 (d, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.07 (dd, 2H), 1.85 (m, 2H), 0.89 (t, 3H).

SM: $(M+H)^+$ = 141.2.

Prepararea 9dc: [1-(Propan-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]metanol

Etapa A:

Utilizand 2-brompropan in **Metoda generală 9G,** se obţine 1-izopropilpirazol.

Etapa B:

Pornind de la 1-izopropilpirazol, utilizand Metoda **generală 9H,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.32 (d, 1H), 6.10 (d, 1H), 5.21 (t, 1H), 4.60 (h, 1H), 4.50 (d, 2H), 1.36 (d, 6H).

SM: $(M+H)^+$ = 141.2.

Prepararea 9dd: (1-Butil-1*H*-pirazol-5-il)metanol

Pornind de la 1-butilpirazol, utilizand Metoda **generală 9H,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.30 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.23 (t, 1H), 4.49 (d, 2H), 4.06 (t, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).

SM: $(M+H)^+$ = 155.2.

Prepararea 9de: [1-(3-Metilbutil)-1*H*-pirazol-5-il]metanol

Etapa A:

Utilizand 1-brom-3-metil-butan in **Metoda generală 9F,** se obţine 1-(3-metilbutil)-1*H*-pirazol.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.71 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.20 (t, 1H), 4.11 (t, 2H), 1.65 (q, 2H), 1.44 (h, 1H), 0.89 (d, 6H).

Etapa B:

Pornind de la 1-(3-metilbutil)-1*H*-pirazol, utilizand Metoda **generală 9H,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.30 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.25 (t, 1H), 4.49 (d, 2H), 4.08 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.55 (h, 1H), 0.90 (d, 6H).

Prepararea 9df: [1-(Ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-5-il]metanol

Pornind de la 1-(ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol, utilizand Metoda **generală 9H,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.31 (d, 1H), 6.14 (d, 1H), 5.26 (t, 1H), 4.51 (d, 2H), 3.96 (d, 2H), 1.24 (m, 1H), 0.51-0.24 (m, 4H).

SM: $(M+H)^+$ = 153.2.

Prepararea 9dg: (1-Ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)metanol

Etapa A:

Utilizand bromciclopentan in **Metoda generală 9G,** se obţine 1-ciclopentil-1*H*-pirazol.

Etapa B:

Pornind de la 1-ciclopentil-1*H*-pirazol, utilizand **Metoda generală 9H,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.31 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.20 (t, 1H), 4.77 (p, 1H), 4.51 (d, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.61 (m, 2H).

SM: $(M+H)^+$ = 167.2.

Prepararea 9dh: (1-Ciclohexil-1*H*-pirazol-5-il)metanol

Etapa A:

Utilizand bromciclohexan in **Metoda generală 9G,** se obţine 1-ciclohexil-1*H*-pirazol.

SM: $(M+H)^+$ = 151.2.

Etapa B:

Pornind de la 1-ciclohexil-1*H*-pirazol, utilizand **Metoda generală 9H,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.44 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.70 (d, 2H), 4.20 (m, 1H), 2.05-1.21 (m, 10H).

SM: $(M+H)^+$ = 181.2.

Prepararea 9di: (1-(Tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)metanol

Etapa A:

Amestecul din 596 mg de pirazol (8.75 mmol), 2.89 g de 4-brom-tetrahidropiran (17.5 mmol) şi 1.47 g carbonat acid de sodiu (17.5 mmol) se agită la 120 °C timp de 10 zile. Apoi se diluează cu dietil eter (30 ml), precipitatul se filtrează şi substanţele volatile se elimină sub presiune redusă la temperatura camerei. Uleiul brut se diluează cu dietil eter (20 ml) şi se spală cu apă. Faza apoasă se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană (eluent: diclormetan:etanol=100:1), se obţine 1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol.

SM: $(M+H)^+$ = 153.2.

Etapa B:

Pornind de la 1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol, utilizand **Metoda generală 9H,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.46 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.12 (dd, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 1.88 (m, 2H).

SM: $(M+H)^+$ = 183.1.

Prepararea 9dj: {1-[2-(Dimetilamino)etil]-1*H*-pirazol-5-il}metanol

Etapa A:

Amestecul din 5 g de 1H-pirazol (79.44 mmol), 11.64 g de hidroclorură de 2-clor-*N*,*N*-dimetiletilamină (80.79 mmol) şi 30.0 g carbonat de potasiu (220.32 mmol) în 100 ml DMF se agită la 60 °C timp de 14 ore. Apoi substanţele volatile se elimină sub presiune redusă. Reziduul se diluează cu cloroform (100 ml) şi se spală cu apă. Stratul organic se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se diluează cu etanol (20 ml) şi se adaugă 34 ml de HCl (5N în EtOH). Precipitatul se filtrează, se spală cu dietil eter şi se usucă, se obţine *N*,*N*-dimetil-2-(1*H*-pirazol-1-il)-etanamină.

SM: $(M+H)^+ = 140.2$.

Etapa B:

Pornind de la *N*,*N*-dimetil-2-(1*H*-pirazol-1-il)-etanamină, utilizand **Metoda generală 9H,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.47 (br s, 1H), 6.25 (br s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.27 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.21 (s, 6H).

SM: $(M+H)^+ = 170.1$.

Prepararea 9dk: [1-(4-Metoxibenzil)-1*H*-pirazol-5-il]metanol

Etapa A:

Utilizand 1-(brommetil)-4-metoxi-benzen in **Metoda generală 9G,** se obţine 1-(4-metoxibenzil)-1*H*-pirazol.

Etapa B:

Pornind de la 1-(4-metoxibenzil)-1*H*-pirazol, utilizand **Metoda generală 9H,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.47 (d, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 6.24 (d, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

SM: $(M+H)^+ = 219.1$.

Prepararea 9dl: [1-(4,4,4-Trifluorbutil)-1*H*-pirazol-5-il]metanol

Etapa A:

Utilizand 4-brom-1,1,1-trifluor-butan in **Metoda generală 9F,** se obţine 1-(4,4,4-trifluorbutil)-1*H*-pirazol.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.75 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.24 (t, 1H), 4.19 (t, 2H), 2.26-2.13 (m, 2H), 1.98 (m, 2H).

Etapa B:

Pornind de la 1-(4,4,4-trifluorbutil)-1*H*-pirazol, utilizand **Metoda generală 9H,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.36 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 5.29 (br s, 1H), 4.50 (d, 2H), 4.16 (t, 2H), 2.31-2.18 (m, 2H), 1.99 (m, 2H).

Prepararea 9dm: (1-Pentil-1*H*-pirazol-5-il)metanol

Etapa A:

Utilizand 1-brompentan in **Metoda generală 9F,** se obţine 1-pentil-1*H*-pirazol.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.70 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.20 (t, 1H), 4.08 (t, 2H), 1.75 (p, 2H), 1.28 (m, 2H), 1.17 (m, 2H), 0.84 (t, 3H).

Etapa B:

Pornind de la 1-pentil-1*H*-pirazol, utilizand **Metoda generală 9H,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.31 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.25 (t, 1H), 4.49 (d, 2H), 4.05 (t, 2H), 1.74 (p, 2H), 1.34-1.17 (m, 4H), 0.86 (t, 3H).

Prepararea 9dn şi Prepararea 9do: (*1R* sau *S*)-1-(1-pentil-*1H*-pirazol-5-il)etanol şi (*1S* sau *R*)-1-(1-pentil-*1H*-pirazol-5-il)etanol

La o soluţie din 2.00 g de 1-pentil-1H-pirazol (**Prepararea 9dm**, Etapa A, 14.47 mmol) in 30 ml THF uscat se adaugă în picături la -78°C 10 ml de *n*-BuLi (1.6 M, 16 mmol) şi amestecul se agită timp de 1 oră la această temperatură, apoi se adaugă în picături 848 mg de acetaldehidă (20.0 mmol) şi se agită timp de 90 min la -78°C. Amestecul se toarnă soluţie apoasă saturată de NH_4Cl răcită. Fazele se separă; faza apoasă se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate se usucă deasupra $MgSO_4$ şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 1-(2-pentilpirazol-3-il)etanol.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.30 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 1.75 (p, 2H), 1.41 (d, 3H), 1.35-1.15 (m, 4H), 0.86 (t, 3H).

Enantiomerii se separă prin cromatografie chirală pe coloană: AD, *eluenţi*: heptan/EtOH. Produsul care elueaza mai precoce se colectează ca **Preparare 9dn** şi produsul care elueaza mai târziu se colectează ca **Preparare 9do**.

Prepararea 9dp: [1-(2-Metoxietil)-1*H*-pirazol-5-il]metanol

Etapa A:

Pornind de la 5-(dimetoximetil)-1H-pirazol (**Prepararea 9a5**) şi 1-brom-2-metoxi-etan, utilizand **Metoda generală 9F,** se obţine 5-(dimetoximetil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.40 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.24 (s, 6H), 3.22 (s, 3H).

Notă: Se obţine de asemenea 3-(dimetoximetil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.65 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.24 (s, 6H), 3.21 (s, 3H).

Etapa B:

Pornind de la 5-(dimetoximetil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol, utilizand **Metoda generală 9B** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.33 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.22 (t, 1H), 4.50 (d, 2H), 4.24 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.20 (s, 3H).

Prepararea 9dq: [1-(3-Metoxipropil)-1H-pirazol-5-il]metanol

Etapa A:

Pornind de la 5-(dimetoximetil)-1H-pirazol (**Prepararea 9a5**) şi 1-brom-3-metoxi-propane, utilizand **Metoda generală 9F,** se obţine 5-(dimetoximetil)-1-(3-metoxipropil)-1*H*-pirazol.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.40 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.29 (t, 2H), 3.25 (s, 6H), 3.23 (s, 3H), 1.96 (m, 2H).

Notă: Se obţine de asemenea 3-(dimetoximetil)-1-(3-metoxipropil)-1*H*-pirazol.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.66 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.23 (s, 6H), 3.21 (s, 3H), 1.97 (m, 2H).

Etapa B:

Pornind de la 5-(dimetoximetil)-1-(3-metoxipropil)-1*H*-pirazol, utilizand **Metoda generală 9B,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.33 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.24 (t, 1H), 4.48 (d, 2H), 4.11 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.97 (m, 2H).

Prepararea 9dr: [1-(2-Etoxietil)-1H-pirazol-5-il]metanol

Etapa A:

Pornind de la 5-(dimetoximetil)-1H-pirazol (**Prepararea 9a5**) şi 1-brom-2-etoxi-etan, utilizand **Metoda generală 9F,** se obţine 5-(dimetoximetil)-1-(2-etoxietil)-1H-pirazol.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.40 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.24 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.24 (s, 6H), 1.06 (t, 3H).

Notă: Se obţine de asemenea 3-(dimetoximetil)-1-(2-etoxietil)pirazol.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.65 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.39 (q, 2H), 3.24 (s, 6H), 1.05 (t, 3H).

Etapa B:

Pornind de la 5-(dimetoximetil)-1-(2-etoxietil)-1H-pirazol, utilizand **Metoda generală 9B,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.33 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.20 (t, 1H), 4.51 (d, 2H), 4.23 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.38 (q, 2H), 1.05 (t, 3H).

Prepararea 9ds: {1-[2-(2-Metoxietoxi)etil]-1H-pirazol-5-il}metanol

Etapa A:

Pornind de la 5-(dimetoximetil)-1*H*-pirazol (**Prepararea 9a5**) şi 1-(2-brometoxi)-2-metoxi-etan, utilizand **Metoda generală 9F,** se obţine 5-(dimetoximetil)-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1*H*-pirazol.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.40 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.25 (s, 6H), 3.21 (s, 3H).

Notă: Se obţine de asemenea 3-(dimetoximetil)-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-pirazol.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.66 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.24 (s, 6H), 3.21 (s, 3H).

Etapa B:

Pornind de la 5-(dimetoximetil)-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1*H*-pirazol, utilizand **Metoda generală 9B,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.33 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.19 (t, 1H), 4.51 (d, 2H), 4.24 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.20 (s, 3H).

Prepararea 9dt: (1-*tert*-Butil-1*H*-pirazol-5-il)metanol

Etapa A:

Pornind de la hidroclorură de terţ-butilhidrazină, utilizând **Metoda generală 9D,** se obţine 1-terţ-butil-5-(dimetoximetil)-1H-pirazol.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.34 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.24 (s, 6H), 1.57 (s, 9H).

Notă: Se obţine de asemenea 1-terţ-butil-3-(dimetoximetil)-1H-pirazol.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.75 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.24 (s, 6H), 1.50 (s, 9H).

Etapa B:

Pornind de la 1-terţ-butil-5-(dimetoximetil)-1H-pirazol, utilizand **Metoda generală 9B,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.27 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 5.31 (t, 1H), 4.61 (d, 2H), 1.56 (s, 9H).

Prepararea 9du: [1-(2,2,2-Trifluoretil)-1*H*-pirazol-5-il]metanol

Etapa A:

Pornind de la 2,2,2-trifluoretilhidrazină (70 w/w% în apă), utilizând **Metoda generală 9D** în absenţa metoxidului de sodiu, se obţine 5-(dimetoximetil)-1-(2,2,2-trifluoretil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ol.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 6.83 (t, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.40 (d, 6H), 2.88 (m, 1H), 2.50 (m, 1H).

Etapa B:

Pornind de la 5-(dimetoximetil)-1-(2,2,2-trifluoretil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ol, utilizand **Metoda generală 9B,** se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.48 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.46 (t, 1H), 5.08 (q, 2H), 4.56 (d, 2H).

Prepararea 9dv: [1-(ciclohexilmetil)-1*H*-pirazol-5-il]metanol

şi

Prepararea 9dw: [1-(ciclohexilmetil)-1*H*-pirazol-3-il]metanol

Etapa A:

Pornind de la hidroclorură de ciclohexilmetilhidrazină, utilizând **Metoda generală 9D,** se obţine 1-(ciclohexilmetil)-5-(dimetoximetil)-1H-pirazol. Acest produs eluează primul.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.38 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.24 (s, 6H), 1.89 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.48 (d, 2H), 1.16 (m, 2H), 0.95 (dd, 2H).

Notă: Produsul care eluează al doilea este 1-(ciclohexilmetil)-3-(dimetoximetil)-1H-pirazol.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.64 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.23 (s, 6H), 1.77 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.47 (d, 2H), 1.16 (m, 2H), 0.92 (dd, 2H).

Etapa B1:

Pornind de la 1-(ciclohexilmetil)-5-(dimetoximetil)-1*H*-pirazol, utilizand **Metoda generală 9B,** se obţine [1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-5-il]metanol.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.31 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.24 (t, 1H), 4.48 (d, 2H), 3.90 (d, 2H), 1.84 (m, 1H) 1.69-1.55 (m, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.15 (m, 3H), 0.96 (m, 2H).

Etapa B2:

Pornind de la 1-(ciclohexilmetil)-3-(dimetoximetil)-1H-pirazol, utilizand **Metoda generală 9B,** se obţine [1-(ciclohexilmetil)-1*H*-pirazol-3-il]metanol.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.56 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.94 (t, 1H), 4.37 (d, 2H), 3.85 (d, 2H), 1.75 (m, 1H) 1.69-1.56 (m, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.15 (m, 3H), 0.91 (m, 2H).

Prepararea 9ea: [6-(2-Furil)-2-piridil]metanol

La o soluţie din 940 mg de (6-brom-2-piridil)metanol (5.00 mmol) în 20 ml dioxan se adaugă 1.94 g de 2-(2-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (10.0 mmol), 4.89 g de Cs_2CO_3 (15.0 mmol) şi 577 mg de tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (0.50 mmol) şi se agită sub N_2 la 70°C timp de 16 ore.

Amestecul de reacţie se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi, se obţine produsul din titlu.
SM: $(M+H)^+$ = 176.2.

Prepararea 9eb: [6-(2-Tienil)-2-piridil]metanol

La o soluţie din 624 mg de (6-brom-2-piridil)metanol (3.30 mmol) în 15 ml dioxin se adaugă 850 mg de acid 2-tienilboric (6.60 mmol), 3.25 g de Cs_2CO_3 (10.0 mmol) şi 385 mg de tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (0.33 mmol) şi se agită sub N_2 la 70°C timp de 16 ore. Amestecul de reacţie se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi, se obţine produsul din titlu.
SM: $(M+H)^+$ = 192.2.

Prepararea 9ec: (1-Butil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metanol

Etapa A:
La o soluţie din 690 mg de 1*H*-[1,2,3]triazol (10.0 mmol) în 5 ml de DMF se adaugă 1.50 g de K_2CO_3 (11.0 mmol) şi 1.50 g de brombutan (11.0 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul de reacţie se toarnă în 50 ml apă şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Regioizomerii se separă prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi: 2-butil-2*H*-[1,2,3]triazolul elueză primul, apoi 1-butil-1*H*-[1,2,3]triazol.
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) pentru 1-butil-1*H*-[1,2,3]triazol: 7.62 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.27 (m, 2H), 0.87 (m, 3H).

Etapa B:
La o soluţie răcită din 428 mg de 1-butil-1*H*-[1,2,3]triazol (3.40 mmol) in 15 ml THF sub N_2 se adaugă la -78°C 2.35 ml de BuLi (1.6M, 3.74 mmol) şi se agită timp de 15 min, apoi se adaugă 0.300 ml de DMF (3.74 mmol). Amestecul de reacţie se agită la temperatura camerei timp de 24 ore. Se toarnă în 50 ml de gheaţă-apă şi se extrage cu EtOAc. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se dizolvă în 20 ml de EtOH şi se adaugă la 0°C 250 mg de borhidrură de sodiu (6.50 mmol) şi se agită timp de 1 oră la această temperatură, apoi se agită la temperatura camerei timp de 16 ore. Apoi se adaugă 1 ml apă şi substanţele volatile se elimină sub presiune redusă. Reziduul se diluează cu EtOAc şi se spală cu o soluţie salină saturată. Faza organic se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine produsul din titlu.
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.59 (s, 1H), 5.46 (t, 1H), 4.58 (d, 2H), 4.32 (t, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 0.90 (m, 3H).

Prepararea 9ed: [1-(3-Metoxipropil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]metanol

Etapa A:

La o soluţie din 690 mg de 1H-[1,2,3]triazol (10.0 mmol) în 5 ml de acetonitril se adaugă 1.50 g de K_2CO_3 (11.0 mmol) şi 1.68 g 1-brom-3-metoxi-propan (11.0 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei timp de 24 ore. Amestecul de reacţie se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Regioizomerii se separă prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi: 2-(3-metoxipropil)-1H-[1,2,3]triazolul eluează primul, apoi 1-(3-metoxipropil)-1H-[1,2,3]triazol.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) pentru 1-(3-metoxipropil)-1H-[1,2,3]triazol: 8.12 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 4.42 (t, 2H), 3.29 (t, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.04 (m, 2H).

Etapa B:

La o soluţie răcită din 378 mg de 1-(3-metoxipropil)-1H-[1,2,3]triazol (2.70 mmol) in 12 ml THF sub N_2 se adaugă la -78°C 1.90 ml de BuLi (1.6M, 3.04 mmol) şi se agită timp de 30 min, apoi se adaugă 0.220 ml de DMF (3.00 mmol). Amestecul de reacţie se agită la temperatura camerei timp de 4 ore. Se toarnă în 40 ml gheaţă-apă şi se extrage cu EtOAc. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se dizolvă în 16 ml EtOH şi se adaugă la 0°C 200 mg de borhidrură de sodiu (5.29 mmol) şi se agită timp de 1 oră la această temperatură, apoi se agită la temperatura camerei timp de 16 ore. Apoi se adaugă 1 ml apă şi substanţele volatile se elimină sub presiune redusă. Reziduul se diluează cu EtOAc şi se spală cu o soluţie salină saturată. Faza organic se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.60 (s, 1H), 5.46 (t, 1H), 4.57 (d, 2H), 4.37 (t, 2H), 3.31 (t, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.04 (m, 2H).

Prepararea 9ee: (1-Fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanol

Etapa A: (Tang, Bo-Xiao et al *Synthesis* 2008, 1707)

Amestecul din 207 mg de 1H-[1,2,3]triazol (3.00 mmol), 735 mg iodbenzen (3.60 mmol), 57 mg de oxid de cupru(I) (0.60 mmol), 216 mg de 1,10-fenantrolină (1.20 mmol) şi 2.35 g de TBAF hidrat (9.00 mmol) se încălzeşte la 115 °C timp de 22 ore sub argon. Amestecul de reacţie se diluează cu EtOAc şi se spală cu o soluţie salină saturată. Faza organică se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 1-fenil-1*H*-[1,2,3]triazol.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.84 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.49 (m, 1H).

Etapa B:

La o soluţie răcită din 216 mg de 1-fenil-1*H*-[1,2,3]triazol (1.50 mmol) in 7 ml THF sub N_2 se adaugă la -78°C 1.00 ml de BuLi (1.6M, 1.60 mmol) şi se agită timp de 15 min, apoi se adaugă 0.130 ml DMF (1.63 mmol). Amestecul de reacţie se agită la temperatura camerei timp de 90min. Se toarnă în 30 ml gheaţă-apă şi se extrage cu EtOAc. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se dizolvă în 9 ml de EtOH şi se adaugă la 0°C 111 mg de borhidrură de sodiu (2.94 mmol) şi se agită timp de 1 oră la această temperatură, apoi se agită la temperatura camerei timp de 16 ore. Apoi se adaugă 1 ml de apă şi amestecul de reacţie se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se diluează cu EtOAc şi se spală cu o soluţie salină saturată. Faza organică se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă, se obţine produsul din titlu.

SM: $(M+H)^+ = 176.2$.

Prepararea 9ef: [1-(2-Metoxietil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]metanol

Etapa A:

La o soluţie din 2.50 g de etil 1H-[1,2,3]triazole-5-carboxilate (17.7 mmol) în 20 ml de acetonitril şi în 3 ml de DMF se adaugă 3.19 g de K_2CO_3 (23.1 mmol) şi 3.20 g de 1-brom-2-metoxi-etan (23.1 mmol) şi amestecul se agită la 35°C timp de 24 ore. Apoi se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Regioizomerii se separă prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi: etil 2-(2-metoxietil)-2H-[1,2,3]triazole-4-carboxilatul eluează primul, apoi urmează etil 1-(2-metoxietil)-1*H*-1,2,3-triazole-5-carboxilatul.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) of etil 1-(2-metoxietil)-1*H*-1,2,3-triazole-5-carboxilate: 8.22 (s, 1H), 4.59 (t, 2H), 4.43 (q, 2H), 3.76 (t, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.42 (t, 3H).

Etapa B:

La o soluţie din 223 mg de etil 1-(2-metoxietil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-carboxilat (1.12 mmol) in 5 ml EtOH se adaugă la 0°C 105 mg de borhidrură de sodiu (2.78 mmol) şi amestecul se agită timp de 1 oră la această temperatură, apoi se agită la temperatura camerei timp de 16 ore. Apoi se adaugă 1 ml de apă şi amestecul de reacţie se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se digeră cu DCM, substanţele solide se filtrează şi filtratul se concentrează sub presiune redusă, se obţine produsul din titlu sub formă de un ulei galben.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.64 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.61 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.37 (s, 3H).

Prepararea 9eg: 4-(2-Hidroxietil)-1-metil-piperazin-2-one

La un amestec din 450 mg de 1-metilpiperazin-2-onă (3.00 mmol) şi 1.00 g de K_2CO_3 (7.24 mmol) in 5 ml THF se adaugă 1 ml de 2-brometanol (14.1mmol) şi amestecul se agită la 65°C timp de 16 ore. Amestecul se răceşte până la temperatura camerei, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă.

Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH, se obţine 4-(2-hidroxietil)-1-metil-piperazin-2-onă.

SM: $(M+H)^+$ = 159.4.

Prepararea 9eh: 2-[4-(2,2,2-Trifluoretil)piperazin-1-il]etanol

Etapa A:

La o soluţie din 5.208 g de 2-piperazin-1-iletanol (40 mmol) în 250 ml etanol uscat se adaugă in porţii 8.063 g de 4-dimetilaminopiridină (66 mmol) şi 12.1 ml de (2,2,2-trifluoracetil)2,2,2-trifluoracetat (87 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Amestecul se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine 2,2,2-trifluor-1-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etanonă.

Etapa B:

La un amestec din 3.300 g de 2,2,2-trifluor-1-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etanonă (14.6 mmol) şi 1.988 g de imidazol (29.2 mmol) în 50 ml de THF se adaugă în picături 4.7 ml de clor(triizopropil)silan (21.9 mmol) şi se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 2,2,2-trifluor-1-[4-(2-triizopropilsililoxietil)piperazin-1-il]etanonă.

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 166 (5), 195 (100), 339 (11), 382 (1, $[M^+]$).

Etapa C:

La o soluţie din 1.55 g de 2,2,2-trifluor-1-[4-(2-triizopropilsililoxietil)piperazin-1-il]etanonă (4.0 mmol) în 15 ml THF se adaugă cu agitare 12 ml de BH_3×THF (1.0 M în THF, 12 mmol) şi se încălzeşte la 45°C până nu se mai observă conversie. Amestecul se răceşte până la temperatura camerei, excesul de BH_3 se descompune prin adiţia MeOH. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se coevaporează cu MeOH din nou. Apoi produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine triizopropil-[2-[4-(2,2,2-trifluoretil)piperazin-1-il]etoxi]silan.

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 138 (7), 165 (5), 181 (100) 325 (9), 368 (4, $[M^+]$).

Etapa D:

La o soluţie din 0.536 g de triizopropil-[2-[4-(2,2,2-trifluoretil)piperazin-1-il]etoxi]silan (1.45 mmol) în 10 ml de THF se adaugă 1.52 ml de TBAF (1.0 M în THF) şi se agită la temperatura

camerei până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 3.64 (t, 2H), 3.06 (br s, 2H), 2.98 (q, 2H), 2.78-2.68 (m, 4H), 2.63-2.53 (m, 5H).

Prepararea 9ei: 2-[4-(2,2-Difluoretil)piperazin-1-il]etanol

Etapa A:

La o soluţie din 3.254 g de 2-piperazin-1-iletanol (25 mmol) in 60 ml de etanol uscat se adaugă 7.82 g de 4-dimetilaminopiridină (64 mmol) şi 8 ml de (2,2-difluoracetil) 2,2-difluoracetat (64 mmol) şi se agită la temperatura camerei. Mai târziu se adaugă porţia secundă din 7.82 g de 4-dimetilaminopiridină (64 mmol) şi 8 ml de (2,2-difluoracetil) 2,2-difluoracetat (64 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Amestecul se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine 2,2-difluor-1-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etanonă.

Etapa B:

1.800 g de 2,2-difluor-1-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etanonă (8.65 mmol) şi 1.178 g de imidazol (17.3 mmol) se dizolvă în 25 ml THF şi la soluţie se adaugă 2.8 ml de clor(triizopropil)silan (13.0 mmol), se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 2,2-difluor-1-[4-(2-triizopropilsililoxietil)piperazin-1-il]etanonă.

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 148 (4), 177 (100), 321 (5), 364 (1, [M^+]).

Etapa C:

La o soluţie din 1.40 g de 2,2-difluor-1-[4-(2-triizopropilsililoxietil)piperazin-1-il]etanonă (3.84 mmol) în 15 ml de THF se adaugă cu agitare 7.7 ml de BH_3×THF (1.0 M în THF) şi amestecul se încălzeşte la 45°C până nu se mai observă conversie. După răcire până la temperatura camerei excesul de BH_3 MeOH. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se coevaporează cu MeOH din nou. Apoi produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizand heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 2-[4-(2,2-difluoretil)piperazin-1-il]etoxi-triizopropil-silan.

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 59 (5), 70 (7), 97 (5), 120 (9), 147 (3), 163 (100), 307 (3) 350 (1, [M^+]).

Etapa D:

La o soluţie de 0.547 g 2-[4-(2,2-difluoretil)piperazin-1-il]etoxi-triizopropil-silan (1.56 mmol) în 10 ml THF se adaugă 1.64 ml de TBAF (1.0 M în THF) şi amestecul se agită la temperatura

camerei până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine produsul din titlu.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 5.87 (tt, 1H), 3.60 (t, 2H), 2.74 (td, 2H), 2.66-2.41 (m, 10H).

Prepararea 9ej: [2-[4-Metoxi-2-(trifluormetil)fenil]pirimidin-4-il]metanol

Etapa A: N'-Hidroxi-4-metoxi-2-(trifluormetil)benzamidină

1 Echivalent de hidroclorură de hidroxilamină se dizolvă în MeOH (1ml / mmol) şi se adaugă 1 echivalent de $NaHCO_3$. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 20 min, apoi se adaugă (4-metoxi-2-(trifluormetil)benzonitril şi amestecul se încălzeşte în reflux până nu se mai observă conversie. MeOH se evaporă parţial, reziduul se filtrează şi se usucă sub presiune redusă.

Etapa B: 4-(Dimetoximetil)-2-[4-metoxi-2-(trifluormetil)fenil]pirimidină

Utilizand **Metoda generală 9C** şi acest compus intermediar, se obţine 4-(dimetoximetil)-2-[4-metoxi-2-(trifluormetil)fenil]pirimidină.

SMIR: calculat pentru: $C_{15}H_{15}N_2O_3F_3$: 328.1035, determinat: 329.1099 (M+H).

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6): 3.35 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 5.31 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.36 (m, 1H) 7.54 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.96 (d, 1H).

^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6): 54.1, 56.3, 103.0, 107.7, 112.9, 116.8, 124.1, 129.1, 130.6, 134.1, 158.7, 160.3, 165.0, 165.5.

Etapa C: [2-[4-Metoxi-2-(trifluormetil)fenil]pirimidin-4-il]metanol

Pornind de la 4-(dimetoximetil)-2-[4-metoxi-2-(trifluormetil)fenil]pirimidină, utilizând Metoda **generală 9A,** se obţine **Prepararea 9ej**.

SM: $(M+H)^+$ = 285.2.

Prepararea 9ek: [1-(4-Piridil metil)pirazol-5-il]metanol

Etapa A: 4-[[5-(Dimetoximetil)pirazol-1-il]metil]piridină

Pornind de la dihidroclorură de (hidrazinmetil)piridină, utilizând **Metoda generală 9D,** se obţine 4-[[5-(dimetoximetil)pirazol-1-il]metil]piridină.

^{1}H RMN: (500 MHz, DMSO-d_6): 3.17 (s, 6H), 5.40 (s, 2H), 5.55 (s, 1H), 6.37 (d, 1h), 7.02 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 8.50 (d, 2H).

^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6): 52.2, 53.3, 97.3, 106.7, 122.3, 139.0, 140.0, 147.1, 150.1.

Etapa B: [2-(4-Piridil metil)pirazol-3-il]metanol

Pornind de la 4-[5-(dimetoximetil)pirazol-1-il]piridină, utilizând **Metoda generală 9B,** se obţine **Prepararea 9ek**.

^{1}H RMN: (500 MHz, DMSO-d_6) = 4.46 (d, 2H), 5.35 (br, 1H), 5.40 (s, 2H), 6.25 (d, 1H), 7.04 (dm, 2H), 7.43 (d, 1H), 8.49 (dm, 2H).

^{13}C RMN: (125 MHz, DMSO-d_6) = 51.6, 54.3, 105.9, 122. 4, 138.9, 143.5, 147.2, 150.1.

Prepararea 9el: [1-(2-Metoxifenil)pirazol-3-il]metanol

şi

Prepararea 9em: [1-(2-Metoxifenil)pirazol-5-il]metanol

Etapa A: 3-(Dimetoximetil)-1-(2-metoxifenil)pirazol şi 5-(dimetoximetil)-1-(2-metoxifenil)pirazol

Pornind de la hidroclorură de 2-metoxifenilhidrazină, utilizând **Metoda generală 9D,** se obţine 3-(dimetoximetil)-1-(2-metoxifenil)pirazol, ca primul produs de eluare.

SM: $(M+H)^+$ = 249.2.

Produsul secund de eluare este 3-(dimetoximetil)-2-(2-metoxifenil)pirazol.

SM: $(M+H)^+$ = 249.2.

Etapa B1: [1-(2-Metoxifenil)pirazol-3-il]metanol

Pornind de la 3-(dimetoximetil)-1-(2-metoxifenil)pirazol, utilizand **Metoda generală 9B,** se obţine [1-(2-metoxifenil)pirazol-3-il]metanol ca **Preparare 9el**.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.08 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.06 (td, 1H), 6.42 (d, 1H), 5.13 (t, 1H), 4.49 (d, 2H), 3.86 (s, 3H).

Etapa B2: [1-(2-Metoxifenil)pirazol-5-il]metanol

Pornind de la 5-(dimetoximetil)-1-(2-metoxifenil)pirazol, utilizand **Metoda generală 9B,** se obţine [1-(2-metoxifenil)pirazol-5-il]metanol ca **Preparare 9em**.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.55 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.07 (td, 1H), 6.35 (m, 1H), 5.14 (t, 1H), 4.28 (d, 2H), 3.75 (s, 3H).

Prepararea 9en: [1-[(2-Metoxifenil)metil]pirazol-5-il]metanol

şi

Prepararea 9eo: [1-[(2-Metoxifenil)metil]pirazol-3-il]metanol

Etapa A: 5-(Dimetoximetil)-1-[(2-metoxifenil)metil]pirazol şi 3-(dimetoximetil)-1-[(2-metoxifenil) metil]pirazol

Pornind de la hidroclorură de (2-metoxifenil)metilhidrazină, utilizând **Metoda generală 9D,** se obţine 5-(dimetoximetil)-1-[(2-metoxifenil)metil]pirazol ca primul produs de eluare.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 3.19 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.56 (dm 1H), 6.84 (m, 1H), 7.01 (dm, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.46 (d, 1H).

^{13}C RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 48.2, 53.1, 55.2, 97.2, 106.2, 111.0, 120.7, 128.0, 129.1, 138.5.

Produsul secund de eluare este 3-(dimetoximetil)-1-[(2-metoxifenil) metil]pirazol.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 3.23 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 5.33 (s, 1H), 6.22 (d, 1H), 6.82 (dm, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.03 (dm, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.69 (d, 1H).

^{13}C RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 50.5, 52.9, 55.9, 99.8, 104.0, 111.3, 120.8, 129.0, 129.6, 131.6.

Etapa B1: [2-[(2-Metoxifenil)metil]pirazol-3-il]metanol

Pornind de la 5-(dimetoximetil)-1-[(2-metoxifenil)metil]pirazol, utilizand **Metoda generală 9B,** se obţine [1-[(2-metoxifenil)metil]pirazol-5-il]metanol ca **Preparare 9en**.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.39 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.22 (d, 1H), 5.29 (m, 2H), 5.28 (m, 1H), 4.46 (d, 2H), 3.83 (s, 3H).

Etapa B2: [1-[(2-Metoxifenil)metil]pirazol-3-il]metanol

Pornind de la 3-(dimetoximetil)-1-[(2-metoxifenil)metil]pirazol, utilizand **Metoda generală 9B,** se obţine [1-[(2-metoxifenil)metil]pirazol-3-il]metanol ca **Preparare 9eo**.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.63 (d, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.19 (d, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.97 (t, 1H), 4.38 (d, 2H), 3.82 (s, 3H).

Prepararea 9ep: [1-(2-Etoxietil)pirazol-5-il]metanol

Etapa A: 5-(Dimetoximetil)-1-(2-etoxietil)pirazol

Pornind de la 5-(dimetoximetil)-1*H*-pirazol (**Prepararea 9a5**) şi 2-brometil etil eter, utilizand **Metoda generală 9F,** se obţine 5-(dimetoximetil)-1-(2-etoxietil)pirazol.

SM: $(M+H)^+$ = 215.2.

Etapa B: [1-(2-Etoxietil)pirazol-5-il]metanol

Pornind de la 5-(dimetoximetil)-1-(2-etoxietil)pirazol, utilizand **Metoda generală 9B,** se obţine [2-(2-etoxietil)pirazol-3-il]metanol (**Prepararea 9ep**).

SMIR: calculat pentru: $C_8H_{14}N_2O_2$: 170.1055, determinat: 171.1135 (M+H).

Prepararea 9eq: [2-(2-Fluorfenil)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A: 2-Fluor-N'-hidroxi-benzamidină

11.48 g (165 mmol) de hidroclorură de hidroxilamină şi 13.87 g (165 mmol) de $NaHCO_3$ se dizolvă în 120 ml MeOH şi se agită la temperatura camerei timp de 30 min. Se adaugă 10 g (82.6 mmol) de

2-fluorbenzonitril şi amestecul se agită la 75°C până nu se mai observă conversie. Solventul se evaporă parţial, reziduul se filtrează, se spală cu MeOH, filtratul se concentrează. Se diluează cu apă şi se extrage cu EtOAc. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă.

Etapa B: 2-Fluorbenzamidină

12.67 g de 2-fluor-*N'*-hidroxi-benzamidină (81.55 mmol) se dizolvă în AcOH la 0°C şi se adaugă 9.24 ml (97.86 mmol) de Ac_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Se adaugă 630 mg 10% Pd/C şi amestecul se agită sub 4bar de H_2 până nu se mai observă conversie. Amestecul se filtrează pe celite şi substanţele volatile se elimină în vid, se obţine 2-fluorbenzamidină.

SM: $(M+H)^+ = 139.4$.

Etapa C: 4-(Dimetoximetil)-2-(2-fluorfenil)pirimidină

Pornind de la 2-fluorbenzamidină, utilizând **Metoda generală 9C,** se obţine 4-(dimetoximetil)-2-(2-fluorfenil)pirimidină.

SM: $(M+H)^+ = 249.2$.

Etapa D: [2-(2-Fluorfenil)pirimidin-4-il]metanol

Pornind de la 4-(dimetoximetil)-2-(2-fluorfenil)pirimidină, utilizând **Metoda generală 9A**, se obţine [2-(2-fluorfenil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9echiv.**).

SM: $(M+H)^+ = 205.2$.

Prepararea 9er: [2-[2-(trideuteriometoxi)fenil]pirimidin-4-il]metanol

Etapa A: N',2-dihidroxibenzamidină

17.5 g de H_2N-OH?HCl (252 mmol) se dizolvă în 250 ml metanol, apoi se adaugă 21.1 g de $NaHCO_3$ (252 mmol) şi se agită la temperatura camerei timp de 30 minute. Apoi se adaugă 15.0 g de 2-hidroxibenzonitril (126 mmol) şi se conduce în reflux timp de 5 ore. Amestecul se răceşte până la 0°C, se filtrează şi filtratul se concentrează până la uscat. Se adaugă 75 ml de apă şi se extrage cu 3x75 ml de acetat de etil. Stratul organic combinat se usucă deasupra $MgSO_4$ se obţin cristale galben-cafenii deschise.

SM (ESI+): 153.2

Etapa B: 2-[4-(dimetoximetil)pirimidin-2-il]fenol

18.0 g de *N'*-hidroxi-2-metoxi-benzamidină (118 mmol) se dizolvă în 350 ml de acid acetic şi se adaugă în picături la 40°C 13.4 ml de anhidridă acetică (14.49 g, 141.9 mmol). Apoi se agită la

50°C timp de 45 minute, până se constată conversie 100% prin CLÎP. Se adaugă 1.26 g de Pd/C (7 m/m%, Pd pe C, Strem Catalog nr.: 46-1900) şi amestecul se agită sub 4 bar într-o atmosferă de H_2 timp de 4 ore până se atinge 100% conversie. Apoi se filtrează prin Celite, se spală cu acid acetic şi filtratul se concentrează până la uscat, apoi la produsul brut se adaugă 20mL de dietileter şi amestecul astfel obţinut se tratează cu ultrasunete timp de 10 minute. Se filtrează, precipitatele se spală cu 30 ml de dietileter şi apoi precipitatele se usucă, se obţin cristale galben deschise. Sarea de amidină a acidului obţinută se utilizează fără purificare ulterioară .

Amidina brută se dizolvă în 350 ml de metanol, apoi se adaugă în porţii la temperatura camerei 16.0 g de metoxid de sodiu (295 mmol), apoi 28.7 g de (*E*)-4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxi-but-3-en-2-onă (**Prepararea 9a1**) (166 mmol) şi amestecul de reacţie se conduce în reflux timp de 3 ore. Substanţele volatile se evaporă, apoi se adaugă 150 ml de soluţie salină saturată şi pH se ajustează până la 6, utilizând 2N HCl. Amestecul se extrage de 3 × 150 ml de acetat de etil. Straturile organice combinate se usucă deasupra sulfatului de magneziu, se filtrează şi se concentrează. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi, se obţine compusul din titlu sub forma unui ulei de culoare galben deschisă.

SM (ESI+): 247.2

Etapa C: 4-(dimetoximetil)-2-[2-(trideuteriometoxi)fenil]pirimidină

La o soluţie din 5.06 g de 2-[4-(dimetoximetil)pirimidin-2-il]fenol (20.5 mmol) in 60 ml de DMF se adaugă 7.70 g de carbonat de cesiu (23.6 mmol) şi amestecul de reacţie se agită la temperatura camerei timp de 6 ore, apoi la 35°C timp de 1 oră. Amestecul de reacţie se concentrează sub presiune redusă (55°C, 10 mbar), apoi se adaugă 60 ml de soluţie salină saturată şi se extrage de 3x60 ml de acetat de etil. Straturile organice combinate se usucă deasupra sulfatului de magneziu, se filtrează şi se concentrează. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi.

SM (ESI+): 264.2

Etapa D: [2-[2-(trideuteriometoxi)fenil]pirimidin-4-il]metanol

5N HCl (22 ml, 1.2 ml/mmol) se diluează cu dioxan 22 ml (1.2 ml/mmol) apoi se adaugă 4.81 g de 4-(dimetoximetil)-2-[2-(trideuteriometoxi)fenil]pirimidină (18.27 mmol) şi amestecul de reacţie se agită sub argon la 50°C timp de 16 ore până se atinge 98% conversie prin CLÎP. Amestecul de reacţie se răceşte până la 0°C. PH se ajustează până la 9 prin adiţia în porţii a 5.6 g de hidroxid de sodiu (140 mmol) şi soluţie de K_2CO_3 (apoasă, 10%). La amestecul de reacţie la 0°C se adaugă în porţii 795 mg de borhidrură de sodiu (1.15 echiv., 21 mmol) şi se agită timp de 30 min. Apoi se adaugă 20ml de soluţie salină saturată şi se extrage de 2x60 ml de acetat de etil. La faza apoasă se adaugă 30 ml de soluţie saturată de NH_4Cl şi se extrage de 2x60 ml de acetat de etil din nou. Straturile organice se combină, se usucă deasupra sulfat de magneziu, se filtrează şi se concentrează. Produsul brut se

purifică pe 80 g coloană de silice aur ISCO, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi, se obţine **Prepararea 9er** sub formă de cristale albe.

SM (ESI+): 220.2

Prepararea 10a: Etil *(2R)*-2-[(5S_a)-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoat

1.77 g de etil *(2R)*-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil) propanoat (**Prepararea 8a**) (2.5 mmol), 1.17 g de (2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9aa**) (7.5 mmol) şi 1.97 g de PPh_3 (7.5 mmol) se dizolvă în 50 ml de toluen uscat, apoi se adaugă 1.74 g di*terţ*butil azodicarboxilat (7.5 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Toluenul se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 8.70 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.74 (t, 1H), 6.31 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H), 5.17 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.12 (dd, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.56 (dd, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.46 (br s, 4H), 2.24 (br s, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.06 (t, 3H).

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{44}ClFN_6O_5S_2$: 842.2487, determinat: 843.2660 (M+H).

Prepararea 10b: Etil *(2R)*-2-[(5S_a)-5-[3-clor-4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metil-fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoat

0.975 g de etil *(2R)*-2-[(5S_a)-5-[3-clor-4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metil-fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 8b**) (1.5 mmol), 0.702 g de (2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9aa**) (4.5 mmol) şi 1.180 g de PPh_3 (4.5 mmol) se dizolvă în 50 ml toluen uscat, apoi se adaugă 1.036 g di*terţ*butil azodicarboxilat (4.5 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Toluenul se evaporă sub presiune redusă, se adaugă Et_2O şi amestecul se agită şi se tratează cu ultrasunet. Cristalele albe precipitate se filtrează, se spală cu Et_2O. Filtratul se concentrează şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 8.69 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.30 (dd, 2H), 7.23 (t, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.74 (t, 1H), 6.29 (dd, 1H), 5.47 (dd, 1H), 5.17 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.19 (t, 1H), 4.15 (t, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.13 (d, 1H), 2.64 (t, 2H), 2.56 (d, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 1.06 (t, 3H).

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{39}ClFN_5O_5S_2$: 787.2065, determinat: 788.2148 (M+H).

Prepararea 10c: Etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluor-2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoat

1.39 g de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluor-2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 8c**) (2.00 mmol), 0.94 g de (2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9aa**) (6.00 mmol) şi 1.57 g de PPh_3 (6.00 mmol) se dizolvă în 40 ml toluen uscat, apoi se adaugă 1.38 g de di*terţ*butil azodicarboxilat (6.00 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Toluenul se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 8.70 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.00 (dm, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.35 (dm, 1H), 5.89 (dd, 1H), 5.71 (t, 1H), 5.48 (dd, 1H), 5.18 (d, 1H), 5.12 (d, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.15 (dd, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.50 (br s, 4H), 2.49 (dd, 1H), 2.27 (br s, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.06 (t, 3H).

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{42}ClFN_6O_6S_2$: 832.2280, determinat: 833.2332 (M+H).

Prepararea 10d: Etil (*2R*)-2-[(5S_a)-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoat

1.80 g de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 8p**) (2.5 mmol), 1.17 g de (2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9aa**) (7.5 mmol) şi 1.97 g de PPh_3 (7.5 mmol) se dizolvă în 50 ml toluen uscat, apoi se adaugă 1.74 g di*terţ*butil azodicarboxilat (7.5 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Toluenul se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi.

SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{46}ClFN_6O_5S_2$: 856.2644, determinat: 857.2743 (M+H).

Prepararea 10e: Etil (*2R*)-2-[(5R_a)-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoat

1.77 g de etil (2R)-2-[(5R_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 8q**) (2.5 mmol), 1.17 g de (2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9aa**) (7.5 mmol) şi 1.97 g de PPh_3 (7.5 mmol) se dizolvă în 50 ml toluen uscat, apoi se adaugă 1.74 g di*terţ*butil azodicarboxilat (7.5 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Toluenul se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi.

SM: (M+H) = 843.2

Prepararea 10f: Etil (*2S*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoat

1.77 g de etil (2S)-2-[(5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 8r**) (2.5 mmol), 1.17 g de (2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9aa**) (7.5 mmol) şi 1.97 g de PPh_3 (7.5 mmol) se dizolvă în 50 ml toluen uscat, apoi se adaugă 1.74 g de di*terţ*butil azodicarboxilat (7.5 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Toluenul se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi.

SM: (M+H) = 843.2

Prepararea 11a: Etil (*2R*)-2-[5-(3-clor-2-etil-4-hidroxi-fenil)-6-(2-furil) tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (amestec de diastereoizomeri)

403 mg de etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 4e**) (0.80 mmol), 371 mg de [2-clor-3-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-triizopropil-silan (**Prepararea 5e**) (0.85 mmol), 57 mg de AtaPhos (0.08 mmol) şi 652 mg de Cs_2CO_3 (2.00 mmol) se dizolvă în 8 ml de dioxan şi 2 ml de apă. Amestecul se încălzeşte până la 110°C timp de 15 minute prin iradiere cu microunde. Apoi se adaugă apă şi pH se ajustează până la 6 cu 2 M HCl. Apoi se extrage cu DCM, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie cu fază inversă, utilizând MeCN ca eluent, se obţine etil *(2R)*-2-[5-(3-clor-2-etil-4-triizopropilsililoxi-fenil)-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (SM (M+H): 735.2). Apoi se dizolvă în 2 ml de toluen, se adaugă 0.45 ml TBAF (0.45 mmol în 1 M THF) şi amestecul se agită timp de 5 minute. Apoi se diluează cu DCM, se spală cu apă şi o soluţie salină saturată, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 11a** ca un amestec de diastereoizomeri.

SM (M+H): 579.2 pentru ambii diastereomeri.

Prepararea 11b: Etil (*2R*)-2-[5-(3-fluor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(2-furil) tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (amestec de diastereoizomeri)

503 mg de etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(2-furil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 4e**) (1.00 mmol), 378 mg de 2-fluor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5g**) (1.50 mmol), 21 mg de AtaPhos (0.03 mmol) şi 652 mg de Cs_2CO_3 (2.00 mmol) se dizolvă în 8 ml dioxan şi 2 ml de apă. Amestecul se încălzeşte până la 110°C timp de 10

minute prin iradiere cu microunde. Apoi se adaugă apă şi pH se ajustează până la 6 cu 2 M HCl. Apoi se extrage cu DCM, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 11b** ca un amestec de diastereoizomeri.

SM (M+H): 549.0, (M-H): 547.0 pentru ambii diastereomeri.

Prepararea 12: 4-Clor-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]tien[2,3-d]pirimidină

25.00 g de 4-clor-5-iod-tien[2,3-d]pirimidină (**Prepararea 1c**) (84.31 mmol), 39.94 g de 1-[2-[2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metil-piperazină (**Prepararea 5b**) (101.2 mmol) şi 53.69 g de K_3PO_4 (252.9 mmol) se dizolvă în 300 ml DME şi 200 ml de apă. Se adaugă 946 mg de acetat de paladiu (4.221 mmol) şi 3.021 g de $^nBuPAd_2$ (8.433 mmol) şi apoi amestecul se agită la 60°C sub o atmosferă de argon până nu se mai observă conversie. Apoi se evaporă DME şi substanţele solide precipitate se filtrează şi se spală cu apă. La substanţele solide se adaugă 100 ml de MeCN şi se tratează cu ultrasunete şi apoi se filtrează, se obţine o substanţă solidă galben pală ca **Preparare 12**.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.98 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.25-4.16 (m, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.54 (br s, 4H), 2.32 (br s, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

Prepararea 13: 4-Clor-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidină

21.95 g de 4-clor-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil] tien-[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 12**) (50.20 mmol) se dizolvă în 500 ml de THF uscat sub N_2 şi apoi se răceşte până la -78°C. Se adaugă 50.20 ml de litiu diizopropilamidă (100.4 mmol, 2 M în THF, EtPh, hexani) şi amestecul se agită la -78°C timp de 1 oră. Apoi se adaugă 25.48 g de iod (100.4 mmol) şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Substanţele volatile se evaporă; reziduul se diluează cu DCM, se spală cu 10% soluţie de tiosulfat de sodiu. Stratul apo se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează. se adaugă 50 ml de MeCN şi se tratează cu ultrasunete timp de 10 minute, se filtrează, se spală cu MeCN se obţine o substanţă solidă galben pală ca **Preparare 13**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 8.93 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.22 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.56 (br s, 4H), 2.34 (br s, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).

Prepararea 14: 4-Clor-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(2-furil)tien[2,3-d]pirimidină

3.00 g de 4-clor-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-iod-tien[2,3-d]pirimidină (**Prepararea 13**) (5.32 mmol), 2.06 g de 2-(2-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (9.05 mmol), 377 mg de AtaPhos (0.53 mmol) şi 5.205 g de carbonat de cesiu(15.97 mmol) se plasează într-

un balon cu un volum de 250 ml. 80 ml de dioxan şi se adaugă 20 ml de apă şi apoi se agită la 70°C sub o atmosferă de argon până nu se mai observă conversie. La amestecul de reacţie se adaugă o soluţie salină saturată şi se extrage cu EtOAc. Faza organică combinată se usucă deasupra $MgSO_4$, se filtrează şi se evaporă sub presiune redusă şi apoi se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM/MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 14**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 8.93 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 5.65 (d, 1H), 4.23 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

Prepararea 15a: Metil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-5-nitro-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat

483 mg de metil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 6i**) (1.00 mmol) se dizolvă în 10 ml de MeCN, apoi se adaugă 139 mg de tetrafluorborat de nitroniu (1.05 mmol) suspendat în 10 ml MeCN şi amestecul se agită la 0°C timp de 50 minute. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 15a**.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 11.19 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.14 (m, 3H), 6.72 (m, 2H), 5.59 (dd, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.97 (dd, 1H), 2.74-2.61 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.18 (t, 3H).

SMIR: calculat pentru: $C_{25}H_{22}ClN_3O_6S$: 527.0918, determinat: 528.0986 (M+H).

Prepararea 15b: Metil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-5-(5-amino-3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat

1.339 g de metil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-5-nitro-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 15a**) (2.536 mmol) se dizolvă în 40 ml de MeOH. Se adaugă 270 mg de Selcat Q6 şi amestecul se agită la 40°C sub o presiune de 4 atmosfere H_2 timp de 90 minute. Apoi se filtrează prin celite şi substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 15b**.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.78 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.16 (m, 3H), 6.67 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.45 (dd, 1H), 4.88 (br s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.92 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H), 2.72-2.59 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.17 (t, 3H).

SMIR: calculat pentru: $C_{25}H_{24}ClN_3O_4S$: 497.1176, determinat: 498.1259 (M+H).

Prepararea 15c: Metil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-5-[7-clor-2-(clormetil)-6-metil-1,3-benzoxazol-5-il]-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat

100 mg de metil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-5-(5-amino-3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 15b**) (0.20 mmol) se dizolvă în 0.5 ml de toluen uscat sub N_2. Se adaugă 57 μL de trietil-*orto*cloracetat (0.30 mmol) şi amestecul se agită la 100°C timp de 1 oră.

Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 15c**.

SM (M+H): 556.0.

Prepararea 15d: Metil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-5-iod-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat

483 mg de metil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 6i**) (1.0 mmol) se dizolvă în 5 ml EtOH, apoi se adaugă 305 mg de iod (1.2 mmol) şi 405 mg Ag_2SO_4 (1.3 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei timp de 90 minute. Apoi se filtrează, filtratul se concentrează sub presiune redusă şi produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 15d**.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 10.10 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.15 (m, 3H), 6.63 (m, 2H), 5.49 (dd, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.00 (dd, 1H), 2.69 (dd, 1H), 2.65 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.17 (t, 3H).

SMIR: calculat pentru: $C_{25}H_{22}ClIN_2O_4S$: 608.0034, determinat: 609.0130 (M+H).

Prepararea 15e: Metil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3,5-diclor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat

483 mg de metil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 6i**) (1.0 mmol) se dizolvă în 5 ml THF, apoi se adaugă 147 mg de NCS (1.1 mmol) şi amestecul se agită la 50°C timp de 3 ore. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 15e**.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 10.21 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.16 (m, 3H), 6.66 (m, 2H), 5.52 (dd, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.98 (dd, 1H), 2.70-2.60 (m, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.17 (t, 3H).

SMIR: calculat pentru: $C_{25}H_{22}Cl_2N_2O_4S$: 516.0677, determinat: 517.0772 (M+H).

Prepararea 15f: Metil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(5-brom-3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat

169 mg de metil (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 6i**) (0.35 mmol) se dizolvă în 2 ml THF, apoi se adaugă 64 mg de NBS (0.36 mmol) şi amestecul se agită la 50°C timp de 10 minute. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 15f**.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 10.10 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.15 (m, 3H), 6.65 (m, 2H), 5.50 (dd, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.98 (dd, 1H), 2.70-2.59 (m, 3H), 1.97 (s, 1H), 1.16 (t, 3H).

SM (M+H): 561.0, (M-H): 559.0.

În lipsa altor specificaţii, Compusul din Prepararea 16a până la 16g se obţine utilizând Metoda generală 16A descrisă în continuare.

Metoda generală 16A:

2.5 echivalenţi de 4-clor-6-etil-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 1d**), 1.0 echivalenţi de alcool potrivit şi 1.5 echiv. de carbonat de cesiu se dizolvă în DMSO uscat (0.25 M pentru **Prepararea 1d**). Amestecul se agită la 100°C sub azot până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei, se diluează cu apă, pH se ajustează până la 7 cu 2 M HCl şi apoi se extrage cu acetat de etil. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi.

Prepararea 16a: Etil (2*R*)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-(6-etil-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-propanoat

Utilizand **Metoda generală 16A** şi etil (2R)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-hidroxi-propanoat (**Prepararea 3bg**) ca alcool potrivit se obţine **Prepararea 16a**.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.49 (s, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.73 (dt, 1H), 5.92 (dd, 2H), 5.82 (t, 1H), 4.20 (dq, 2H), 3.40 (d, 2H), 2.93 (q, 2H), 1.33 (t, 3H), 1.21 (t, 3H).

Prepararea 16b: Etil (2*R*)-3-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-(6-etil-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-propanoat

Utilizand **Metoda generală 16A** şi etil (*2R*)-3-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-propanoat (**Prepararea 3bd**) ca alcool potrivit se obţine **Prepararea 16b**.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.48 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.76 (t, 1H), 5.81 (dd, 1H), 4.54 (dt, 2H), 4.19 (dq, 2H), 3.44-3.32 (m, 2H), 3.19 (t, 2H), 2.92 (q, 2H), 1.32 (t, 3H), 1.20 (t, 3H).

Prepararea 16c: Etil (2*S*)-3-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-(6-etil-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-propanoat

Utilizand **Metoda generală 16A** şi etil (*2S*)-3-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-propanoat (**Prepararea 3be**) ca alcool potrivit se obţine **Prepararea 16c**.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.48 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.76 (t, 1H), 5.81 (dd, 1H), 4.54 (dt, 2H), 4.19 (dq, 2H), 3.44-3.32 (m, 2H), 3.19 (t, 2H), 2.92 (q, 2H), 1.32 (t, 3H), 1.20 (t, 3H).

Prepararea 16d: Etil 3-(benzofuran-7-il)-2-(6-etil-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-propanoat

Utilizand **Metoda generală 16A** şi etil 3-(benzofuran-7-il)-2-hidroxi-propanoat (**Prepararea 3bb**) ca alcool potrivit se obţine **Prepararea 16d**.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.47 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.94 (dd, 1H), 4.18 (dq, 2H), 3.79-3.66 (m, 2H), 2.90 (q, 2H), 1.31 (t, 3H), 1.16 (t, 3H).

Prepararea 16e: Etil (*2S*)-2-(6-etil-5-iod-tien[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-fluorfenil)propanoat

Utilizand **Metoda generală 16A** şi etil (*2S*)-3-(2-fluorfenil)-2-hidroxi-propanoat (**Prepararea 3az**) ca alcool potrivit se obţine **Prepararea 16e**.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.48 (s, 1H), 7.45 (dt, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.04 (t, 1H), 5.78 (dd, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.53-3.41 (m, 2H), 2.92 (q, 2H), 1.33 (t, 3H), 1.20 (t, 3H).

Prepararea 16f: Etil (*2R*)-2-(6-etil-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-fluorfenil)propanoat

Utilizand **Metoda generală 16A** şi etil (*2R*)-3-(2-fluorfenil)-2-hidroxi-propanoat (**Prepararea 3ba**) ca alcool potrivit se obţine **Prepararea 16f**.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.48 (s, 1H), 7.45 (dt, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.04 (t, 1H), 5.78 (dd, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.53-3.41 (m, 2H), 2.92 (q, 2H), 1.33 (t, 3H), 1.20 (t, 3H).

Prepararea 16g: Etil (*2S*)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-(6-etil-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-propanoat

Utilizand **Metoda generală 16A** şi etil (2S)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-hidroxi-propanoat (**Prepararea 3bh**) ca alcool potrivit se obţine **Prepararea 16g**.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.49 (s, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.73 (dt, 1H), 5.92 (dd, 2H), 5.82 (t, 1H), 4.20 (dq, 2H), 3.40 (d, 2H), 2.93 (q, 2H), 1.33 (t, 3H), 1.21 (t, 3H).

Prepararea 17a: Etil (*2R*)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-[($5R_a$)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-propanoat

şi

Prepararea 17b: Etil (2R)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-[($5S_a$)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat

0.482 g de etil (*2R*)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-(6-etil-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-propanoat (**Prepararea 16a**) (0.92 mmol), 0.737 g de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (2.74 mmol), 0.041g de $Pd(OAc)_2$ (0.18 mmol), 0.130g de ^{n}BuPAd$_2$ (0.36 mmol), 2.7 ml soluţie de Bu_4NOH (2.7 mmol, 1.0 M în apă) şi 6.6 ml DME se încălzesc sub azot la 100°C timp de 10 min intr-un reactor cu microunde cu agitare. PH amestecului se ajustează până la 6 cu 2 M HCl şi apoi se extrage cu MTBE. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Diastereomerii se separă prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se colectează diastereomerul eluat mai precoce ca **Preparare 17a** şi diastereomerul eluat mai târziu ca **Preparare 17b**.

Prepararea 17a: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 10.28 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.58 (t, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.82 (d, 1H), 5.30 (dd, 1H), 4.09 (m, 2H), 2.97 (dd, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.44 (dd, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.09 (t, 3H).

Prepararea 17b: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 10.23 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.62 (t, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.92 (d, 1H), 5.43 (dd, 1H), 4.02 (m, 2H), 2.86 (dd, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.58 (dd, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.04 (t, 3H).

Prepararea 17c: Etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)propanoat

0.525 g de etil (2R)-3-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-(6-etil-5-iod-tien[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi-propanoat (**Prepararea 16b**) (1.0 mmol), 0.670 g de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (2.5 mmol), 0.063 g de AtaPhos (0.09 mmol), 2.5 ml soluţie de Bu_4NOH (2.5 mmol, 1.0 M în apă) şi 4.5 ml de 2-MeTHF se încălzesc sub azot la 100°C timp de 10 min intr-un reactor cu microunde cu agitare. PH amestecului se ajustează până la 6 cu 2 M HCl şi apoi se extrage cu MTBE. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Diastereomerii se separă prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se colectează diastereomerul eluat mai târziu ca **Preparare 17c**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 10.23 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.62 (t, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.38 (dd, 1H), 4.49 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.87 (dd, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.45 (dd, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.05 (t, 3H).

Prepararea 17d: Etil (*2S*)-2-[(5R_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)propanoat

0.525 g de etil (*2S*)-3-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-(6-etil-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-propanoat (**Prepararea 16c**) (1.0 mmol), 0.670 g de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (2.5 mmol), 0.063 g de AtaPhos (0.09 mmol), 2.5 ml soluţie de Bu_4NOH (2.5 mmol, 1.0 M în apă) şi 4.5 ml de 2-MeTHF se încălzesc sub azot la 100°C timp de 10 min intr-un reactor cu microunde cu agitare. PH amestecului se ajustează până la 6 cu 2 M HCl şi apoi se extrage cu MTBE. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Diastereomerii se separă prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se colectează diastereomerul eluat mai târziu ca **Preparare 17d**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 10.23 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.62 (t, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.38 (dd, 1H), 4.49 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.87 (dd, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.45 (dd, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.05 (t, 3H).

Prepararea 17e: Etil (*2R*)-3-(benzofuran-7-il)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat

şi

Prepararea 17f: Etil (*2S*)-3-(benzofuran-7-il)-2-[(5R_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat

0.647 g de etil 3-(benzofuran-7-il)-2-(6-etil-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-propanoat (**Prepararea 16d**) (1.24 mmol), 0.766 g de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (2.85 mmol), 0.087 g de AtaPhos (0.12 mmol), 2.5 ml soluţie de Bu_4NOH (2.5 mmol, 1.0 M în apă) şi 5 ml de 2-MeTHF se încălzesc sub azot la 100°C timp de 10 min intr-un reactor cu microunde cu agitare. PH amestecului se ajustează până la 6 cu 2 M HCl, se filtrează printr-un strat de celite şi stratul se spală cu apă şi MTBE. Fazele apoi se separă, stratul apo se extrage cu MTBE. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează. Primul se separă amestecul cu conţinut de patru stereoizomeri prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi şi se colectează amestecul racemic care eluează mai târziu. Apoi se separă amestecul prin cromatografie chirală, *coloană:* AD, *eluenţi:* heptan/EtOH. Enantiomerul care eluează mai repede se colectează ca **Preparare 17e** cu ee> 99.8% şi enantiomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Preparare 17f** cu ee: 99.6%.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 10.25 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.36 (m, 1H), 5.57 (dd, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.22 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.15 (t, 3H), 0.94 (t, 3H).

Prepararea 17g: Etil (*2S*)-2-[(5*R*$_a$)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-fluorfenil)propanoat

0.425 g de etil (*2S*)-2-(6-etil-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-fluorfenil)propanoat (**Prepararea 16e**) (0.85 mmol), 0.570 g de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (2.12 mmol), 0.053 g de AtaPhos (0.075 mmol), 2.13 ml de soluţie Bu_4NOH (2.13 mmol, 1.0 M în apă) şi 4 ml de 2-MeTHF se încălzesc sub azot la 100°C timp de 10 min intr-un reactor cu microunde cu agitare. PH amestecului se ajustează până la 6 cu 2 M HCl, se filtrează printr-un strat de celite, stratul se spală cu apă şi MTBE. Fazele apoi se separă, stratul apo se extrage cu MTBE. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Diastereomerii se separă prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se colectează diastereomerul care eluează mai târziu ca **Preparare 17g**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 10.23 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.09 (ddd, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.97 (td, 1H), 6.45 (td, 1H), 5.42 (dd, 1H), 4.00 (m, 2H), 2.93 (dd, 1H), 2.72 (dd, 1H), 2.63 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.02 (t, 3H).

Prepararea 17h: Etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-fluorfenil)propanoat

0.425 g de Etil (2R)-2-(6-etil-5-iod-tien[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-fluorfenil)propanoat (**Prepararea 16f**) (0.85 mmol), 0.570 g de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (2.12 mmol), 0.053 g de AtaPhos (0.075 mmol), 2.13 ml soluţie de Bu_4NOH (2.13 mmol, 1.0 M în apă) şi 4 ml de 2-MeTHF se încălzesc sub azot la 100°C timp de 10 min intr-un

reactor cu microunde cu agitare. PH amestecului se ajustează până la 6 cu 2 M HCl, se filtrează printr-un strat de celite, stratul se spală cu apă şi MTBE. Fazele apoi se separă, stratul apo se extrage cu MTBE. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Diastereomerii se separă prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se colectează diastereomerul care eluează mai târziu ca **Preparare 17h**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 10.23 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.09 (ddd, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.97 (td, 1H), 6.45 (td, 1H), 5.42 (dd, 1H), 4.00 (m, 2H), 2.93 (dd, 1H), 2.72 (dd, 1H), 2.63 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.02 (t, 3H).

Prepararea 17i: Etil (*2S*)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-[(5S$_a$)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat

şi

Prepararea 17j: Etil (*2S*)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-[(5R$_a$)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat

0.482 g de etil (*2S*)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-(6-etil-5-iod-tien[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi-propanoat (**Prepararea 16g**) (0.92 mmol), 0.737 g de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (2.74 mmol), 0.041g de $Pd(OAc)_2$ (0.18 mmol), 0.130g de ^{n}BuPAd$_2$ (0.36 mmol), 2.7 ml soluţie de Bu_4NOH (2.7 mmol, 1.0 M în apă) şi 6.6 ml de DME se încălzesc sub azot la 100°C timp de 10 min intr-un reactor cu microunde cu agitare. PH amestecului se ajustează până la 6 cu 2 M HCl şi apoi se extrage cu MTBE. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Diastereomerii se separă prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se colectează diastereomerul care eluează mai precoce ca **Preparare 17i** şi diastereomerul care eluează mai târziu ca **Preparare 17j**.

Prepararea 17i: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 10.28 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.58 (t, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.82 (d, 1H), 5.30 (dd, 1H), 4.09 (m, 2H), 2.97 (dd, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.44 (dd, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.09 (t, 3H).

Prepararea 17j: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 10.23 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.62 (t, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.92 (d, 1H), 5.43 (dd, 1H), 4.02 (m, 2H), 2.86 (dd, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.58 (dd, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.04 (t, 3H).

Prepararea 18a: Etil (*2R*)-2-[(5S$_a$)-5-(3-clor-4-hidroxi-5-metoxi-2-metil-fenil)-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil) propanoat

444 mg de etil (*2R*)-2-(5-iod-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 4k**) (0.85 mmol), 297 mg de 2-clor-6-metoxi-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5k**) (1.00 mmol), 62 mg de $PdCl_2$? dppf (0.085 mmol) şi 326 mg de Cs_2CO_3 (1.00 mmol) se dizolvă în 8 ml dioxan şi 2 ml de apă. Amestecul se încălzeşte până la 110°C timp de 10 minute prin iradiere cu microunde. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se

neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi. Diastereoizomerul care eluează mai repede se colectează ca **Preparare 18a**.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.60 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.66 (t, 1H), 6.05 (dd, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.10 (dd, 1H), 2.37 (dd, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.11 (t, 3H).

SMIR: calculat pentru: $C_{29}H_{27}ClN_2O_6S$: 566.1278, determinat: 567.1360 (M+H).

Prepararea 18b: Etil (*2R*)-2-[5-(3-clor-4-hidroxi-2,5-dimetil-fenil)-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (amestec de diastereoizomeri)

522 mg de etil (*2R*)-2-(5-iod-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 4k**) (1.00 mmol), 351 mg de 2-clor-3,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5l**) (1.24 mmol), 73 mg de $PdCl_2$ × dppf (0.10 mmol) şi 489 mg de Cs_2CO_3 (1.50 mmol) se dizolvă în 8 ml de dioxan şi 2 ml de apă. Amestecul se încălzeşte până la 110°C timp de 12 minute prin iradiere cu microunde. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 18b** ca un amestec de diastereoizomeri.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.25 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.06/6.94 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.65/6.61 (t, 1H), 6.11/6.06 (dd, 1H), 5.33/5.25 (dd, 1H), 4.14-4.02 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.09/3.05 (dd, 1H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.27/2.26 (s, 3H), 2.18/2.09 (s, 3H), 2.04/2.02 (s, 3H), 1.09 (t, 3H).

SMIR: calculat pentru: $C_{29}H_{27}ClN_2O_5S$: 550.1329, determinat: 551.1412 (M+H).

Prepararea 18c: Etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-5-(3-clor-5-fluor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil) propanoat

522 mg de etil (*2R*)-2-(5-iod-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 4k**) (1.00 mmol), 403 mg de 2-clor-6-fluor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5m**) (1.5 mmol), 71 mg de AtaPhos (0.1 mmol) şi 652 mg de Cs_2CO_3 (2.00 mmol) se dizolvă în 8 ml de dioxan şi 2 ml de apă. Amestecul se încălzeşte până la 100°C timp de 15 minute prin iradiere cu microunde. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi. Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Preparare 18c**.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 10.56 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.17 (dt, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.69 (t, 1H), 6.23 (dd, 1H), 5.41 (dd, 1H), 4.11-4.01 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.03 (dd, 1H), 2.52 (dd, 1H), 2.06 (m, 6H), 1.08 (t, 3H).

SMIR: calculat pentru: $C_{28}H_{24}ClFN_2O_5S$: 554.1078, determinat: 555.1166 (M+H).

Prepararea 19a: Etil 3-(benzofuran-4-il)-2-(5-iod-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-propanoat

2.676 g de 4-clor-5-iod-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 2f**) (8 mmol), 0.937 g de etil 3-(benzofuran-4-il)-2-hidroxi-propanoat (**Prepararea 3bc**) (4 mmol) şi 1.955 g de Cs_2CO_3 (6 mmol) se plasează într-un balon. Se adaugă 20 ml de DMSO uscat şi amestecul se agită la temperatura camerei pană nu se mai observă conversie. Se diluează cu apă, pH se ajustează până la 8 cu 2 M HCl şi apoi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi, se obţine **Prepararea 19a**.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.50 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.82 (dd, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.71-3.59 (m, 2H), 2.18 (s, 3H).

Prepararea 20a: Etil (*2R*)-3-(benzofuran-4-il)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat

şi

Prepararea 20b: Etil (*2S*)-3-(benzofuran-4-il)-2-[(5R_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat

0.850 g de etil 3-(benzofuran-4-il)-2-(5-iod-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-propanoat (**Prepararea 19a**) (1.6 mmol), 0.859 g de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (3.2 mmol), 0.110 g de AtaPhos (0.16 mmol) şi 1.043 g de Cs_2CO_3 (3.2 mmol) se plasează într-un reactor cu microunde tubular. Se adaugă 16 ml de dioxan şi 4.8 ml de H_2O şi amestecul se încălzeşte sub azot la 80°C timp de 10 min într-un reactor cu microunde. Amestecul se filtrează printr-un strat de celite, stratul se spală cu apă şi MTBE. PH filtratului se ajustează până la 7 cu 2 M HCl şi apoi se agită. Faza apoasă apoi se extrage cu MTBE, Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Primul se separă amestecul cu conţinut de patru stereoizomeri prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi şi se colectează amestecul racemic care eluează mai târziu. Apoi acest amestec se separă prin cromatografia chirală, *Coloană:* AD, *eluenţi:* heptan/etanol. Produsul care se eluează mai precoce se colectează ca **Preparare 20a** cu ee: 96.8%, produsul care se eluează mai târziu se colectează ca **Preparare 20b** cu ee>99.8%.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 10.31 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.28 (dd, 1H), 5.49 (dd, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.16 (dd, 1H), 2.98 (dd, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 0.97 (t, 3H).

Prepararea 21: Metil (2R)-2-(6-brom-5-iod-tien[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi-3-fenil-propanoat

15.39 g de 6-brom-4-clor-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 1e**) (41 mmol), 11.08 g de metil (2*R*)-2-hidroxi-3-fenil-propanoat (61.5 mmol) şi 26.71 g carbonat de cesiu(82 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 100 ml. Se adaugă 40 ml de DMSO uscat şi amestecul se agită la 70°C sub o atmosferă de argon până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se toarnă în 200 ml de apă şi apoi pH se ajustează până la ~5. Produsul precipitat se colectează prin filtrare.

SM (M+H) = 519.0.

Prepararea 22: Metil (2*R*)-2-[6-brom-(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat

1.557 g de metil (2*R*)-2-(6-brom-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 21**) (3.0 mmol), 1.289 g de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (4.8 mmol), 219 mg de Pd(ddpf)Cl_2 (0.3 mmol) şi 2.931 g de carbonat de cesiu(9.0 mmol) se plasează într-un tub cu microunde de 30 ml. După adiţia a 12 ml de dioxan şi 6 ml de apă, amestecul de reacţie se încălzeşte la 120°C sub azot cu agitare timp de 25 min într-un reactor cu microunde. La amestecul de reacţie se adaugă apă şi pH se ajustează până la 5 cu 2 M HCl. Amestecul rezultat se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Diastereoizomerii se separă prin flash cromatografie, utilizand heptan şi acetat de etil ca eluenţi. Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Preparare 22**.

SM (M+H) = 532.0.

Prepararea 23a: [2-Clor-4-(4-clortien[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-metil-fenoxi]-triizopropil-silan

34.50 g de 4-clor-5-iod-tien[2,3-d]pirimidină (**Prepararea 1c**) (116.3 mmol), 59.32 g de [2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-triizopropil-silan (**Prepararea 5c**) (139.6 mmol), 653 mg de $Pd(OAc)_2$ (2.908 mmol), 2.085 g de ^{n}BuPAd$_2$ (5.817 mmol) şi 74.09 g de K_3PO_4 (349.0 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 1 L. După adiţia a 450 ml de DME şi 150 ml de apă, amestecul de reacţie se agită sub azot la60°C până nu se mai observă conversie. La amestecul de reacţie se adaugă o soluţie apoasă saturată de NH_4Cl şi apoi se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate se usucă deasupra $MgSO_4$ şi se concentrează sub presiune redusă. Substanţa solidă obţinută se tratează cu ultrasunete în acetonitril/apă (3:1) şi se colectează prin filtrare, se obţine **Prepararea 23a**.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.95 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.40-1.29 (m, 3H), 1.10 (dd, 18H).

Prepararea 23b: 4-Clor-5-(3-clor-2-metil-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidină

Etapa A:

Amestecul din 4.26 g de acid (3-clor-2-metil-fenil)boric acid (25.0 mmol) şi 2.954 g de 2,3-dimetilbutan-2,3-diol (25.0 mmol) se dizolvă în 125 ml de 2-Me-THF şi se adaugă 0.2 g de răşină schimbătoare de ioni Amberlyst 15 H^+ uscată (anterior evaporată cu toluen) şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Soluţia se filtrează printr-un strat de celite, se spală cu 2-MeTHF şi filtratul se evaporă sub presiune redusă, se obţine 2-(3-clor-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan. Materialul obţinut se utilizează fără purificare ulterioară .

Etapa B:

3.558 g de 4-clor-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 1c**) (12.0 mmol), 3.636 g de 2-(3-clor-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (Etapa A, 14.4 mmol), 67.4 mg de $Pd(OAc)_2$ (0.3 mmol), 0.215 g de $^nBuPAd_2$ (0.6 mmol) şi 7.645 g de K_3PO_4 (36.0 mmol) se plasează într-un balon. După adiţia a 45 ml de DME şi 15 ml de apă amestecul se agită sub azot la 60°C până nu se mai observă conversie. La amestecul de reacţie se adaugă o soluţie apoasă saturată de NH_4Cl şi se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate se usucă deasupra $MgSO_4$ şi se concentrează sub presiune redusă. Materialul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 23b**.

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.89 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.14 (dd, 1H), 2.14 (s, 3H).

Prepararea 24a: [2-Clor-4-(4-clor-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-3-metil-fenoxi]-triizopropil-silan

38.00 g de [2-clor-4-(4-clortien[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-metil-fenoxi]-triizopropil-silan (**Prepararea 23a**) (81.27 mmol) se dizolvă în 1 l de THF uscat, apoi se răcesc până la -78°C sub o atmosferă de argon. Se adaugă 48.76 ml de litiu diizopropilamidă (97.53 mmol, 2 M în THF, EtPh, hexani) şi amestecul se agită la -78°C timp de 1 oră. Apoi se adaugă 24.75 g de iod (97.53 mmol) şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. La amestecul de reacţie se adaugă o soluţie apoasă saturată de NH_4Cl şi se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate se spală cu soluţie de $Na_2S_2O_3$, apoi se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Substanţa solidă obţinută se tratează cu ultrasunete în acetonitril/apă (3:1) şi se colectează prin filtrare.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.91 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.39-1.30 (m, 3H), 1.10 (dd, 18H).

Prepararea 24b: 4-Clor-5-(3-clor-2-metil-fenil)-6-iod-tien[2,3-*d*] pirimidină

1.48 g de 4-clor-5-(3-clor-2-metil-fenil)tien[2,3-d]pirimidină (**Prepararea 23b**) (5.0 mmol) se dizolvă în 30 ml THF uscat apoi se răcesc până la -78°C sub o atmosferă de argon. Se adaugă 2.75 ml de litiu diizopropilamidă (5.5 mmol, 2 M în THF, EtPh, hexani) şi amestecul se agită la -78°C timp de 1 oră. Apoi se adaugă 1.675 g iod (6.5 mmol) şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. La amestecul de reacţie se adaugă NH_4Cl apoasă saturată şi se extrage cu EtOAc. Straturile

organice combinate se spală cu o soluţie de $Na_2S_2O_3$, apoi se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 24b**.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.82 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.05 (dd, 1H), 2.09 (s, 3H).

Prepararea 25: Etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat

37.85 g de [2-clor-4-(4-clor-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-3-metil-fenoxi]-triizopropil-silan (**Prepararea 24a**) (63.7 mmol), 15.71 g de metil (*2R*)-2-hidroxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 3ad**) (70 mmol) şi 62.3 g de Cs_2CO_3 (191 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 500 ml. Se adaugă 150 ml de terţ-butanol şi amestecul se agită la 65°C până nu se mai observă conversie. Se diluează cu apă glacială, pH se ajustează până la 6 cu 2 M HCl şi apoi se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se dizolvă în 100 ml THF, se adaugă 76.4 ml de TBAF (1M în THF) şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Aproximativ 50 ml solvent se evaporă sub presiune redusă, apoi se diluează cu acetat de etil, se spală cu apă şi o soluţie salină saturată. Stratul organic se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi. Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Preparare 25**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 10.33 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.36 (dd, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.99 (dd, 1H), 2.42 (dd, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.06 (t, 3H).

SMIR:: (M+H) = 625.0055.

Prepararea 26a: Etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenil]-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat

7.1 g de 4-clor-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-iod-tien[2,3-d]pirimidină (**Prepararea 13**) (12.6 mmol), 4.45 g de etil (*2R*)-2-hidroxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 3ab-(*R*)**) (15.12 mmol) şi 12.32 g de Cs_2CO_3 (32.81 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 250 ml. Se adaugă 100 ml de *terţ-butanol* şi 50 ml de DMSO şi amestecul se agită la 90°C până nu se mai observă conversie. Se diluează cu acetat de etil şi apoi se spală cu o soluţie salină saturată. Stratul organic se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând acetat de etil şi metanol ca eluenţi, se obţine **Prepararea 26a** ca un amestec de diastereomeri.

SM: (M+H) = 821.0.

Prepararea 26b: Etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil) propanoat

6.7 g de etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 26a**) (8.15 mmol) se dizolvă în 75 ml etanol, apoi se adaugă 75 ml HCl (1.25 M în etanol) şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând acetat de etil şi metanol ca eluenţi, se obţine **Prepararea 26b** ca un amestec de diastereomeri.

SM: (M+H) = 737.0.

Prepararea 26c: Etil (*2R*)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-iod-tien[2,3-*d*] pirimidin-4-il]oxi-propanoat

5.5 g de etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-iod-tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 26b**) (7.46 mmol), 2.3 g de (1-butil-1*H*-pirazol-5-il)metanol (**Prepararea 9dd**) (14.92 mmol) şi 3.91 g de trifenil fosfină (14.92 mmol) se dizolvă în 100 ml de toluen abs., apoi se adaugă 2.6 g de di*terţ*butil azodicarboxilat (14.92 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând acetat de etil şi metanol ca eluenţi, se obţine **Prepararea 26c** ca un amestec de diastereomeri.

SM: $(M+H)^+$ = 873.0.

Prepararea 27: Etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluor-3-metoxi-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoat

441 mg de etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluor-3-metoxi-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 8g**) (0.6 mmol), 252 mg de (2-metoxipirimidin-4-il)metanol (1.8 mmol) şi 472 mg de trifenil fosfină (1.8 mmol) se dizolvă în 10 ml toluen abs., apoi se adaugă 414 mg di*terţ*butil azodicarboxilat (1.8 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând diclormetan şi metanol ca eluenţi, se obţine **Prepararea 27**.

SM: (M+H) = 856.6.

Prepararea 28a: Etil (*2R*)-2-[(5*S*$_a$)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluor-3-hidroxi-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoat

857 mg de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(4-fluor-3-metoxi-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metoxi pirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoat (**Prepararea 27**) (1.0 mmol) se dizolvă în 20 ml de DCM şi se adaugă la 0°C 5.3 ml de BBr_3 (1M în DCM, 5.3 mmol). Amestecul se agită la 0°C până nu se mai observă conversie. Se diluează cu apă, pH se ajustează până la 6 cu $NaHCO_3$ (soluţie apoasă saturată) şi apoi se extrage cu diclormetan. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând diclormetan şi metanol ca eluenţi, se obţine **Prepararea 28a**.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 10.15 (br s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.32 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H), 5.16 (d, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.11 (dd, 1H), 2.89-2.47 (br s, 8H), 2.77 (br s, 2H), 2.57 (dd, 1H), 2.42 (br s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.05 (t, 3H).

SM: (M+H) = 843.2.

Prepararea 28b: Etil (*2R*)-2-[5-(3-clor-4-metoxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluor-3-hidroxi-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoat

Etapa A:

La o soluţie din 3.212 g de 4-clor-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 1c**, 10.83 mmol), 6.897 g de K_3PO_4 (32.49 mmol), 388 mg de bis(1-adamantil)-butil-fosfan (1.083 mmol) in 50 ml de dimetoxietan şi 15 ml de apă se adaugă 4.609 g 2-(3-clor-4-metoxi-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (**Prepararea 5d**, 16.31 mmol) şi 729 mg de acetat de paladiu(II) (1.083 mmol) şi se agită la 60°C timp de 2 ore sub o atmosferă de azot. Amestecul de reacţie se diluează cu apă şi pH se ajustează până la 7, utilizând 2N HCl. Se extrage cu DCM, faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 4-clor-5-(3-clor-4-metoxi-2-metil-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidină.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.98 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

Etapa B :

2.706 g de produs din Etapa A (8.35 mmol) se dizolvă în 50 ml THF, Amestecul se răceşte până la -78°C şi se adaugă în picături 5 ml de litiu diizopropilamidă (2M în THF, 10 mmol) şi amestecul se agită la această temperatură timp de 30 minute. Suplimentar se adaugă în picături 4.5 ml de litiu diizopropilamidă (2M în THF, 9 mmol) şi agitarea se conduce la -78°C timp de 30 minute şi apoi la amestecul de reacţie se adaugă 4.223 g de iod (16.64 mmol). Peste 30 de minute se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. La amestec se adaugă apă, apoi soluţie apoasă saturată de

NH_4Cl şi apoi se extrage cu dietileter. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 4-clor-5-(3-clor-4-metoxi-2-metil-fenil)-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidină.

SM: $(M+H)^+ = 452.0$.

Etapa C:

2.055 g de produs din Etapa B (4.57 mmol), 1.540 g de 2-[4-fluor-3-(metoximetoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (**Prepararea BA5**, 5.459 mmol) şi 2.965 g de carbonat de cesiu(9.10 mmol) se dizolvă în 30 ml dioxan şi 10 ml apă şi se adaugă 322 mg de bis(di-*terţ*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfină) diclorpaladiu(II) (AtaPhos, 0.4548 mmol). Amestecul de reacţie se agită sub azot la 55°C până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei, Se diluează cu apă şi pH se ajustează până la 7, utilizând 2 M HCl. Se extrage cu DCM, faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 4-clor-5-(3-clor-4-metoxi-2-metil-fenil)-6-[4-fluor-3-(metoximetoxi)fenil]tien [2,3-*d*]pirimidină.

SM: $(M+H)^+ = 479.0$.

Etapa D:

La 1.824 g de produs din Etapa C (3.805 mmol) şi 2.529 g de etil (*2R*)-2-hidroxi-3-[2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoat (**Prepararea 3ah**, 7.610 mmol) în 40 ml terţ-butanol se adaugă 5.005 g carbonat de cesiu(15.36 mmol) şi se agită la 65°C până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei, se diluează cu apă şi pH se ajustează până la 7, utilizând 2 M HCl. Se extrage cu DCM, faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[5-(3-clor-4-metoxi-2-metil-fenil)-6-[4-fluor-3-(metoximetoxi)fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoat.

SM: $(M+H)^+ = 775.0$.

Etapa E:

1.373 g de produs din Etapa D (1.771 mmol) se dizolvă în 50 ml HCl (1.25 M în EtOH) şi amestecul se agită la 50°C până nu se mai observă conversie. Se răceşte până la temperatura camerei, apoi la amestecul de reacţie se adaugă o soluţie apoasă saturată de $NaHCO_3$ şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 28b**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{32}ClFN_4O_7S$: 730.1664; determinat: 731.1746 (M+H).

Prepararea 29: Etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-clorpirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoat

Utilizând Etapa A din Metoda generală (Ia) şi (2-clorpirimidin-4-il)metanol ca un derivat de alcool potrivit, se obţine **Prepararea 29**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{41}Cl_2FN_6O_5S$: 830.2220; determinat: 831.2275 (M+H).

Prepararea 30: Etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-etoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat

43.00 g de 4-clor-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-iod-tien[2,3-d]pirimidină (**Prepararea 13**) (76.33 mmol), 34.3 g de (*2R*)-2-hidroxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil] propanoat (**Prepararea 3br**) (83.9 mmol) şi 74.62 g de Cs_2CO_3 (229 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 1 L. Se adaugă 200 ml de *terţ-butanol* şi 200 ml de DMSO şi amestecul se agită la 80°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se diluează cu apă, apoi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se dizolvă în 250 ml de EtOH şi 250 ml de 1.25 M HCl în EtOH şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. În mare parte EtOH se evaporă, apoi sarea de HCl se tratează cu precauţie cu o soluţie saturată de 10% K_2CO_3, se extrage cu DCM, faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând MeOH şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea 30**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{44}ClIN_6O_6S$: 934.1776, determinat: 468.0966 şi 468.0966 pentru doi diastereomeri (M+2H)

Prepararea 31: Etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-hidroxifenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat

Utilizând Metoda generală (XXXIIIa) şi acid 4-hidroxifenilboric, ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Prepararea 31** ca un amestec de diastereomeri.

SMIR: calculat: $C_{49}H_{49}ClN_6O_7S$: 900.3072; determinat: 451.1630 (M+2H).

Prepararea 32: Etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-hidroxifenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[1-(2,2,2-trifluoretil)pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoat

386 mg (1 mmol) de 5-brom-4-clor-6-[4-(metoximetoxi)fenil]tien[2,3-d] pirimidină (**Prepararea 2i**) şi 403 mg de (1.05 mmol) etil 2-hidroxi-3-[2-[[2-(2,2,2-trifluoretil)pirazol-3-il]metoxi]fenil]propanoat (**Prepararea 3bp**) se dizolvă în 6 ml dioxan, apoi se adaugă 977 mg (3 mmol) de Cs_2CO_3. Amestecul se agită la 70°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Apoi se adaugă 0.473 g (1.16 mmol) de

Preparare 5b, 71 mg de AtaPhos (0.1 mmol) şi 5 ml de H_2O şi amestecul se agită sub azot la 70°C până nu se mai observă conversie. Majoritatea substanţelor volatile se evaporă sub presiune redusă, apoi se diluează cu diclormetan şi o soluţie salină saturată. După agitare pH fazei apoase se ajustează până la 5 cu 2 M HCl. După separarea fazelor, faza apoasă se extrage cu diclormetan. Straturile organice se combină şi se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul se separă prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi. Acest produs intermediar se dizolvă în 3 ml 1.25 M HCl/EtOH şi se agită la 50°C până nu se mai observă conversie. Amestecul se toarnă în gheaţă-apă, pH se ajustează până la 6 cu soluţie saturată de $NaHCO_3$ şi se extrage cu diclormetan. Straturile organice se combină şi se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul se separă prin flash cromatografie, utilizand DCM şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 32**.

SM: $(M+H)^+$ = 865.2; $(M-H)^-$ = 863.0.

Prepararea 33: Etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-hidroxifenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2,2,2-trifluoretoxi]fenil]propanoat

Etapa A:

386 mg de (1 mmol) 5-brom-4-clor-6-[4-(metoximetoxi)fenil]tien[2,3-d]pirimidină (**Prepararea 2i**), 351 mg (1.2 mmol) de etil (*2R*)-2-hidroxi-3-[2-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]propanoat (**Prepararea 3bl**) şi 977 mg (3 mmol) de Cs_2CO_3 se dizolvă în 6ml de dioxan şi se agită la 70°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Apoi la amestec se adaugă 473 mg (1.2 mmol) de **Preparare 5b**, 71 mg (0.1 mmol) de Ataphos şi 5 ml de H_2O şi se agită la 70°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Se diluează cu o soluţie salină saturată, pH se ajustează până la 6 cu 2 M HCl şi apoi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi. Se colectează diastereoizomerul care eluează mai târziu.

SM: (M+H)+ = 829.2.

Etapa B:

Acest compus intermediar se dizolvă în 3 ml 1.25 M HCl/EtOH şi 4 ml EtOH şi se agită la 50°C până nu se mai observă conversie. Amestecul se toarnă în gheaţă-apă, pH se ajustează până la 6 cu 2 M HCl şi apoi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi, se obţine **Prepararea 33**.

SM: $(M+H)^+$ = 785.2. $(M-H)^-$ = 783.0.

Prepararea 34: 2-(2-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il)etanol

Etapa A: 2-(2-tert-butoxicarbonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il)etanol

1.441 g (5 mmol) de terţ-butil ester hemioxilat de acid 2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilic se dizolvă în 10 ml de ACN, apoi se adaugă 1.25 g (10 mmol) de 2-brometanol şi 2.073 g (15 mmol) de K_2CO_3 şi amestecul se încălzeşte în reflux timp de 16 ore. Amestecul apoi se filtrează şi se concentrează în vid şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi.

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]):55 (35), 56 (37), 57 (70), 82 (33), 155 (100), 169 (17), 211 (56), 242 (2, $[M^+]$).

Etapa B: 2-(2-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il)etanol

0.464 g (1.9 mmol) de compus intermediar obţinut mai sus în Etapa A se dizolvă în 10 ml de THF uscat şi se răcesc până la 0°C. Se adaugă 5.7 ml 1M (în THF) de soluţie de $LiAlH_4$ sub N_2 şi amestecul se încălzeşte în reflux până nu se mai observă conversie. Apoi se adaugă 215 µl de apă, 215 µl de soluţie de 15% de NaOH şi amestecul se agită la 0°C peste noapte. Amestecul se filtrează, filtratul se concentrează în vid, se obţine **Prepararea 34**.

^{1}H-RMN (500 MHz, dmso-d_6) δ ppm 4.34 (br, 1 H), 3.28 (t, 2 H), 3.13 (s, 4 H), 3.1 (s, 4 H), 2.34 (t, 2 H), 2.12 (s, 3 H).

^{13}C-RMN: (500 MHz, dmso-d_6) δ ppm 66.2, 64.8, 61.8, 59.7, 46.1.

Prepararea 35a: 1-iodacetat de etil

Utilizand Metoda generală (XXXVII) şi clorură de acetil ca un derivat de alcanoil-clorură potrivit, se obţine **Prepararea 35a**.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.84 (q, 1H), 2.20 (d, 3H), 2.09 (s, 3H)

Prepararea 35b: 1-iodetil 2,2-dimetilpropanoat

Utilizând Metoda generală (XXXVII) şi clorură de 2,2-dimetilpropanoil ca un derivat de alcanoil-clorură potrivit, se obţine **Prepararea 35b**.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.87 (q, 1H), 2.22 (d, 3H), 1.21 (s, 9H)

Prepararea 35c: 1-iodetil propanoat

Utilizând Metoda generală (XXXVII) şi clorură de propanoil ca un derivat de alcanoil-clorură potrivit, se obţine **Prepararea 35c**.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.88 (q, 1H), 2.37 (q, 2H), 2.22 (d, 3H), 1.17 (t, 3H)

Prepararea 35d: 1-iodetil 2-metilpropanoat

Utilizând Metoda generală (XXXVII) şi clorură de 2-metilpropanoil ca un derivat de alcanoil-clorură potrivit, se obţine **Prepararea 35d**.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.88 (q, 1H), 2.56 (sept, 1H), 2.22 (d, 3H), 1.19 (d, 6H)

Prepararea 35e: 1-iodetil 2-metoxiacetat

Utilizând Metoda generală (XXXVII) şi clorură de metoxiacetil ca un derivat de alcanoil-clorură potrivit, se obţine **Prepararea 35e**.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.94 (q, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.24 (d, 3H)

Prepararea 36: Etil (*2R*)-2-[5-(3-clor-2-cian-4-hidroxi-fenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat

Utilizând Metoda generală (XXXIV, Etapa A) şi acid (3-clor-2-cian-4-triizopropilsililoxi-fenil)boric (**Prepararea 5x**) ca derivat de acid boric potrivit, se observă distilare completă în cuplarea Suzuki. După purificarea produsului prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[5-(3-clor-2-cian-4-hidroxi-fenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat ca un amestec de diastereoizomeri.

SM: (M+H) = 788.0

Prepararea 37: Etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-(metoximetoxi)-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat

Se utilizează Metoda generală (XXXIV, Etapa A) şi [2-clor-3-(metoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-triizopropil-silanul (**Prepararea 5y**) ca un ester boric potrivit. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine compusul intermediar etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-(metoximetoxi)-4-triizopropilsililoxi-fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat ca un amestec de diastereoizomeri.

SM (M+H): 979.2.

Compusul intermedia obţinut se dizolvă în THF uscat şi se adaugă 1.2 echiv. (1 M în THF) de soluţie de fluorură de tetrabutilamoniu. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-4-hidroxi-2-(metoximetoxi)fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat ca un amestec de diastereoizomeri.

SM (M-H): 821.0.

Utilizând Metoda generală (XXXVIII) şi acest compus intermediar ca un derivate de fenol potrivit, se obţine **Prepararea 37** ca un amestec de diastereoizomeri.

MS (M+H): 948.8.

Prepararea 38: Etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-hidroxi-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat

2.00 g de etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-(metoximetoxi)-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat (**Prepararea 37**) (2.10 mmol) se dizolvă în 20 ml de 1.25 M HCl în EtOH şi se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. PH se ajustează până la ~ 6 şi cu NH_4CO_3 şi apoi se extrage cu EtOAc. Faza organică se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se evaporă sub presiune redusă, se obţine **Prepararea 38** diastereoizomeri.

SM (M+H): 904.8.

Prepararea BA1: 4,4,5,5-tetrametil-2-tien[3,2-b]tiofen-3-il-1,3,2-dioxaborolan

0.782 g de 3-bromtien[3,2-b]tiofen (3.6 mmol), 3.626 g de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolan (14 mmol), 0.783 g de $PdCl_2$×dppf (1.07 mmol) şi 2.102 g de KOAc (21.4 mmol) se dizolvă în 4 ml de dioxan sub N_2. Se încălzeşte până 60°C timp de 5 ore. Amestecul de reacţie se răceşte şi se filtrează prin celite. Filtratul se concentrează şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea BA1**.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 8.11 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 1.32 (s, 12H).

SMIR: calculat pentru: $C_{12}H_{15}BO_2S_2$: 266.0607, determinat: 267.0682 (M+H).

Prepararea BA2: 4,4,5,5-tetrametil-2-tien[3,2-b]tiofen-2-il-1,3,2-dioxaborolan

0.982 g de tien[3,2-b]tiofen (7.0 mmol) se dizolvă în 40 ml THF sub N_2 şi se răcesc până la -78°C. Se adaugă 7 ml de ^{n}BuLi (1.6 M în hexani, 7.0 mmol) şi amestecul se agită la -78°C timp de 1 oră. Apoi se adaugă 1.6 ml de 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (7.7 mmol) şi peste 10 minute de agitare amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Se stinge cu o soluţie apoasă saturată de NH_4Cl, apoi se extrage cu THF, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea BA2**.

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 120 (19), 165 (25), 166 (100), 167 (44), 180 (17), 206 (22), 223 (60), 266 (68, [M^+]).

Prepararea BA3: 2-[4-fluor-3-(metoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan

0.801 g de LiCl (19 mmol) se încălzesc la 250°C timp de 10 minute sub N_2. Apoi se răceşte până la temperatura camerei şi un balon se încarcă cu 0.911 g Mg (38 mmol) şi 30 ml THF uscat. Mg se activează cu 0.15 ml *i*Bu_2AlH (1 M în THF, 0.15 mmol) timp de 10 minute, apoi se răceşte până la

0°C şi se adaugă 3.313 g de 4-brom-1-fluor-2-(metoximetil)benzen (15 mmol). După formarea reagentului Grignard (circa 30 de minute) la 0°C se adaugă 4 ml 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (20 mmol) şi amestecul de reacţie se agită timp de 30 de minute, apoi se filtrează prin celite, se diluează cu EtOAc şi se spală cu soluţie apoasă saturată de NH_4Cl. Faza apoasă se extrage repetat cu EtOAc. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează, se concentrează şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea BA3**.

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 59 (21), 85 (20), 134 (24), 135 (100), 136 (28), 150 (30), 165 (24), 166 (43), 167 (95), 192 (20), 251 (44, $[M^+]$).

Prepararea BA4: 2-(5-fluor-2-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan

Intr-un balon cu un volum de 2 L se adaugă 57.7 g de acid 5-brom-2-furoic (300 mmol) şi 108.1 g de Selectfluor (300 mmol), se adaugă în porţii până la 900 ml de pentan, apoi 270 ml de soluţie saturată de $NaHCO_3$ (300 mmol). Amestecul de reacţie se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. Straturile se separă şi stratul apos se extrage cu pentan. Straturile organice combinate se usucă deasupra $MgSO_4$, apoi se filtrează într-un balon uscat cu trei gâturi cu un volum de 4 L. Soluţia rezultată se diluează cu 450 ml de THF uscat sub N_2, apoi se răceşte până la -78°C. Se adaugă în picături (T < -65°C) 18 ml de ^{n}BuLi (10 M în hexani, 180 mmol), apoi amestecul de reacţie se agită timp de 5 minute. Se adaugă lent (T < -70°C) 36 ml de 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (180 mmol) şi amestecul de reacţie se agită timp de 10 minute. Răcirea se îndepărtează şi amestecul de reacţie se încălzeşte până la -15°C, apoi se stinge cu 600 ml de o soluţie apoasă saturată de NH_4Cl şi se agită timp de 15 minute. Straturile se separă şi stratul apos se extrage cu Et_2O. Straturile organice combinate se usucă deasupra $MgSO_4$, se filtrează şi se concentrează, se obţine **Prepararea BA4**.

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 85.1 (21), 112.2 (20), 126.1 (26), 127.1 (100), 169.1 (21), 197.0 (14), 212.0 (21, $[M^+]$).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7.08 (t, 1H), 5.86 (dd, 1H), 1.26 (s, 12H).

Prepararea BA5: 2-[4-fluor-3-(metoximetoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan

Etapa A:

1.91 g de 5-brom-2-fluor-fenol (10 mmol) se dizolvă în acetonă (5 ml). Se adaugă 1.20 g de clor(metoxi)metan (15 mmol) şi 2.76 g de K_2CO_3 (20 mmol) şi amestecul de reacţie se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se diluează cu apă şi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 4-brom-1-fluor-2-(metoximetoxi)benzen.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$):7.37 (dd, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.99 (dd, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.54 (s, 3H).

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 63 (40), 81 (71), 82 (45), 94 (100), 96 (35), 161 (91), 163 (87), 175 (34), 177 (35), 204 (28), 206 (27), 234 (91, [M^+]), 236 (89, [M^+]).

Etapa B:

0.319 g de LiCl (7.5 mmol) se încălzesc la 250°C timp de 10 minute sub N_2. Apoi se răceşte până la temperatura camerei şi un balon se încarcă cu 0.366 g de Mg (15 mmol) şi 15 ml de THF uscat. Mg se activează cu 0.06 ml de *i*Bu_2AlH (1 M în THF, 0.06 mmol) timp de 10 minute, apoi se răceşte până la 0°C şi se adaugă 1.416 g de 4-brom-1-fluor-2-(metoximetoxi)benzen (6 mmol). După formarea reagentului Grignard (circa 30 minute) la 0°C se adaugă 1.5 ml de 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (7.5 mmol) şi amestecul de reacţie se agită timp de 30 minute, apoi se filtrează prin celite, se diluează cu EtOAc şi se spală cu o soluţie apoasă saturată de NH_4Cl. Faza apoasă se extrage cu EtOAc. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine **Prepararea BA5**.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.60 (dd, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.10 (dd, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 57 (42), 59 (54), 83 (31), 85 (30), 138 (40), 151 (51), 152 (54), 153 (42), 166 (100), 237 (31), 252 (69), 282 (49, [M^+]).

Compuşii prezentei invenţii manifestă chiralitate axială. Ei pot fi izolaţi ca un amestec deatropoizomeri sau ca atropoizomeri individuali (S_a sau R_a).

Metoda generală (Ia)

Etapa A:

1 Echiv. de etil (*2R*)-2-[(*5*S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil) propanoat (**Prepararea 8a**), 2 echiv. de un alcool potrivit şi 2 echiv. trifenil fosfină se dizolvă în toluen abs. (0.2 M pentru fenol), apoi se adaugă 2 echiv. diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând acetat de etil şi metanol ca eluenţi.

Etapa B:

Compusul intermediar obţinut se dizolvă în amestec de dioxan-apă1:1 (10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. LiOH ? H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu diclormetan.

Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând 25 mM soluţie apoasă de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Metoda generală (Ib)

Etapa A:

1 Echiv. de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metilsulfanil pirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoat (**Prepararea 10a**), 3.0 echiv. de un derivate de acid boric potrivit şi 3.0 echiv. de tiofencarboxilat de cupru(I) se dizolvă în THF uscat (0.1 M pentru **Prepararea 10a**), apoi se adaugă 0.15 echiv. $Pd(PPh_3)_4$. Amestecul se agită la 70°C sub azot până nu se mai observă conversie. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând diclormetan şi metanol ca eluenţi.

Etapa B:

Compusul intermediar obţinut se dizolvă în amestec de dioxan-apă1:1 (10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. LiOH ? H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând 5 mM soluţie apoasă de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Exemplul 1: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil) propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 1**.
SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{36}ClFN_4O_5S$: 690.2079; determinat: 691.2147 (M+H).

Exemplul 2: Acidul (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [(*2R*)-tetrahidrofuran-2-il]metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 2**.
SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{42}ClFN_4O_6S$: 760.2498; determinat: 761.2550 (M+H).

Exemplul 3: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]propanoic

Etapa A:

211 mg de etil (2*R*)-2-[(5S_a)-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat **(Prepararea 8a)** (0.3 mmol) şi 138 mg de K_2CO_3 (1.0 mmol) se dizolvă în 2 ml de DMF, apoi se adaugă 232 mg de 2,2,2-trifluoretil trifluormetansulfonat (1.0 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei sub azot până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu diclormetan, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă.

Etapa B:

Compusul intermediar obţinut se dizolvă în 8 ml amestec de dioxan-apă 1:1 şi se adaugă 150 mg LiOH ? H_2O (3.57 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu diclormetan, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând o soluţie apoasă 5 mM NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 3**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{35}ClF_4N_4O_5S$: 758.1953; determinat: 759.1999 (M+H).

Exemplul 4: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(2,2-difluoretoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi 2,2-difluoretanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 4**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{36}ClF_3N_4O_5S$: 740.2047; determinat: 741.2119 (M+H).

Exemplul 5: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1R sau S)-1-(1-pentil-1H-pirazol-5-il)etoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (1R sau S)-1-(1-pentil-1H-pirazol-5-il)etanol (**Prepararea 9dn**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 5**.

SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{50}ClFN_6O_5S$: 840.3236; determinat: 421.1674 (M+2H).

Exemplul 6: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1S sau R)-1-(1-pentil-1H-pirazol-5-il)etoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (1S sau R)-1-(1-pentil-1H-pirazol-5-il)etanol (**Prepararea 9do**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 6**.

SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{50}ClFN_6O_5S$: 840.3236; determinat: 421.1679 (M+2H).

Exemplul 7: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(6-metoxi-2-fenilpirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (6-metoxi-2-fenil-pirimidin-4-il)metanol (preparat, conform unei metode cunoscute (Tabei K. *et al.*, J.Heterocyclic Chem. 1985, **22**, 569-574) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 7**.

SMIR: calculat pentru: $C_{47}H_{44}ClFN_6O_6S$: 874.2716; determinat: 438.1444 (M+2H).

Exemplul 8: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (2,6-dimetoxipirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9cd**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 8**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{42}ClFN_6O_7S$: 828.2508; determinat: 415.1340 (M+2H).

Exemplul 9: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (5-metil-1,2-isoxazol-3-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 9**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{39}ClFN_5O_6S$: 771.2294; determinat: 386.6226 (M+2H).

Exemplul 10: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(5-fluorpiridin-2-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (5-fluor-2-piridil)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 10**.

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{38}ClF_2N_5O_5S$: 785.2250; determinat: 393.6212 (M+2H).

Exemplul 11: Acidul (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[6-(furan-2-il)piridin-2-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [6-(2-furil)-2-piridil]metanol (**Prepararea 9ea**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 11**.

SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{41}ClFN_5O_6S$: 833.2450; determinat: 417.6304 (M+2H).

Exemplul 12: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (6-(morfolin-4-il)-piridin-2-il)metanol (preparat, conform unei metode cunoscute (WO 02/42305 A1)) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 12**.
SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{46}ClFN_6O_6S$: 852.2872; determinat: 427.1494 (M+2H).

Exemplul 13: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(6-etoxipiridin-2-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (6-etoxi-2-piridil)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 13**.
SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{43}ClFN_5O_6S$: 811.2607; determinat: 406.6361 (M+2H).

Exemplul 14: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi 2-piridil metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 14**.
SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{39}ClFN_5O_5S$: 767.2344; determinat: 384.6257 (M+2H).

Exemplul 15: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [1-(ciclohexilmetil)-1*H*-pirazol-3-il]metanol (**Prepararea 9dw**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 15**.
SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{50}ClFN_6O_5S$: 852.3236; determinat: 427.1688 (M+2H).

Exemplul 16: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metilpiridin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizand Metoda generală (Ia) şi (2-metil-4-piridil)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 16**.
SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{41}ClFN_5O_5S$: 781.2501; determinat: 391.6327 (M+2H).

Exemplul 17: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(trifluormetil)piridin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [2-(trifluormetil)-4-piridil]metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 17**.
SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{38}ClF_4N_5O_5S$: 835.2218; determinat: 836.2334 (M+H).

Exemplul 18: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(tiofen-2-il)piridin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [2-(2-tienil)-4-piridil]metanol (**Prepararea 9eb**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 18**.

SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{41}ClFN_5O_5S_2$: 849.2222; determinat: 425.6192 (M+2H).

Exemplul 19: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-clorpiridin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (2-clor-4-piridil)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 19**.

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{38}Cl_2FN_5O_5S$: 801.1955; determinat: 802.2017 (M+H).

Exemplul 20: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 20**.

SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{46}ClFN_6O_6S$: 852.2872; determinat: 427.1490 (M+2H).

Exemplul 21: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metoxipiridin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (2-metoxi-4-piridil)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 21**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{41}ClFN_5O_6S$: 797.2450; determinat: 399.6302 (M+2H).

Exemplul 22: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 22**.

SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{45}ClFN_5O_7S$: 841.2712; determinat: 421.6410 (M+2H).

Exemplul 23: Acidul (*2R*)-3-{2-[(2-tert-butilpirimidin-4-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien [2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (2-terţ-butilpirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9bh**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 23**.

SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{46}ClFN_6O_5S$: 824.2923; determinat: 413.1528 (M+2H).

Exemplul 24: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(propan-2-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (2-izopropilpirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9bd**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 24**.
SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{44}ClFN_6O_5S$: 810.2766; determinat: 406.1465 (M+2H).

Exemplul 25: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(trifluormetil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (2-trifluormetilpirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9bj**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 25**.
SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{37}ClF_4N_6O_5S$: 836.2171; determinat: 837.2295 (M+H).

Exemplul 26: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-ciclopropilpirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (2-ciclopropilpirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9be**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 26**.
SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{42}ClFN_6O_5S$: 808.2610; determinat: 405.1363 (M+2H).

Exemplul 27: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(4-clorfenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [2-(4-clorfenil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9bo**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 27**.
SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{41}Cl_2FN_6O_5S$: 878.2220; determinat: 879.2355 (M+H).

Exemplul 28: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-ciclopentilpirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (2-ciclopentilpirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9bi**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 28**.
SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{46}ClFN_6O_5S$: 836.2923; determinat: 419.1537 (M+2H).

Exemplul 29: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-fenilpirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (2-fenilpirimidin-4-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 29**.

SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{42}ClFN_6O_5S$: 844.2610; determinat: 423.1363 (M+2H).

Exemplul 30: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9bp**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 30**.

SMIR: calculat pentru: $C_{47}H_{44}ClFN_6O_6S$: 874.2716; determinat: 438.1415 (M+2H).

Exemplul 31: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [2-(2-piridil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9bq**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 31**.

SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{41}ClFN_7O_5S$: 845.2562; determinat: 423.6373 (M+2H).

Exemplul 32: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [2-(3-piridil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9br**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 32**.

SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{41}ClFN_7O_5S$: 845.2562; determinat: 423.6337 (M+2H).

Exemplul 33: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [2-(2-tienil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9bv**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 33**.

SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{40}ClFN_6O_5S_2$: 850.2174; determinat: 851.2245 (M+H).

Exemplul 34: Acdul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [2-(4-piridil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9bs**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 34**.

SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{41}ClFN_7O_5S$: 845.2562; determinat: 423.6358 (M+2H).

Exemplul 35: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(furan-3-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [2-(3-furil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9bt**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 35**.

SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{40}ClFN_6O_6S$: 834.2403; determinat: 835.2443 (M+H).

Exemplul 36: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(1,3-thiazol-2-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [2-(2-thiazolil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9bx**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 36**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{39}ClFN_7O_5S_2$: 851.2127; determinat: 426.6120 (M+2H).

Exemplul 37: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-etilpirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (2-etilpirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9ba**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 37**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{42}ClFN_6O_5S$: 796.2610; determinat: 399.1381 (M+2H).

Exemplul 38: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metilpropil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [2-(2-metilpropil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9bf**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 38**.

SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{46}ClFN_6O_5S$: 824.2923; determinat: 825.2998 (M+H).

Exemplul 39: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(ciclopropilmetil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [2-(ciclopropilmetil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9bg**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 39**.

SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{44}ClFN_6O_5S$: 822.2766; determinat: 412.1458 (M+2H).

Exemplul 40: Acidul (*2R*)-3-{2-[(2-benzilpirimidin-4-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (2-benzilpirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9by**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 40**.

SMIR: calculat pentru: $C_{47}H_{44}ClFN_6O_5S$: 858.2766; determinat: 430.1471 (M+2H).

Exemplul 41: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-propilpirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (2-propilpirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9bb**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 41**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{44}ClFN_6O_5S$: 810.2766; determinat: 406.1459 (M+2H).

Exemplul 42: Acidul (*2R*)-3-{2-[(2-butilpirimidin-4-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (2-butilpirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9bc**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 42**.

SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{46}ClFN_6O_5S$: 824.2923; determinat: 413.1500 (M+2H).

Exemplul 43 Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({2-[2-(dimetilamino)etil]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [2-[2-(dimetilamino)etil]pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9bm**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 43**.

SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{47}ClFN_7O_5S$: 839.3032; determinat: 420.6614 (M+2H).

Exemplul 44: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxietil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [2-(2-metoxietil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9bl**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 44**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{44}ClFN_6O_6S$: 826.2716; determinat: 414.1439 (M+2H).

Exemplul 45 Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(metoximetil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizand Metoda generală (Ia) şi [2-(metoximetil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9bk**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 45**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{42}ClFN_6O_6S$: 812.2559; determinat: 813.2622 (M+H).

Exemplul 46: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(fenoximetil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [2-(fenoximetil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9bz**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 46**.

SMIR: calculat pentru: $C_{47}H_{44}ClFN_6O_6S$: 874.2716; determinat: 875.2790 (M+H).

Exemplul 47: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(etoximetil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [2-(etoximetil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9bn**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 47**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{44}ClFN_6O_6S$: 826.2716; determinat: 827.2783 (M+H).

Exemplul 48: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({2-[(2-metoxietil)(metil)amino]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [2-[2-metoxietil(metil)amino]pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9ap**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 48**.

SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{47}ClFN_7O_6S$: 855.2981; determinat: 428.6583 (M+2H).

Exemplul 49: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9bw**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 49**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{40}ClFN_8O_5S$: 834.2515; determinat: 418.1327 (M+2H).

Exemplul 50: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9aq**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 50**.

SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{48}ClFN_8O_5S$: 866.3141; determinat: 434.1640 (M+2H).

Exemplul 51: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9as**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 51**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{39}ClFN_9O_5S$: 835.2467; determinat: 418.6292 (M+2H).

Exemplul 52: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9ar**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 52**.

SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{45}ClFN_7O_6S$: 853.2825; determinat: 427.6484 (M+2H).

Exemplul 53: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({2-[(2-metoxietil)amino]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [2-(2-metoxietilamino)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9ao**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 53**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{45}ClFN_7O_6S$: 841.2825; determinat: 421.6505 (M+2H).

Exemplul 54: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (2-metoxipirimidin-4-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 54**.

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{40}ClFN_6O_6S$: 798.2403; determinat: 400.1284 (M+2H).

Exemplul 55: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(propan-2-iloxi)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (2-izopropoxipirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9ae**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 55**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{44}ClFN_6O_6S$: 826.2716; determinat: 414.1442 (M+2H).

Exemplul 56: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-fenoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (2-fenoxipirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9ak**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 56**.

SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{42}ClFN_6O_6S$: 860.2559; determinat: 431.1333 (M+2H).

Exemplul 57: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-etoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (2-etoxipirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9ad**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 57**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{42}ClFN_6O_6S$: 812.2559; determinat: 407.1342 (M+2H).

Exemplul 58: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2,2,2-trifluoretoxi)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [2-(2,2,2-trifluoretoxi)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9ai**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 58**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{39}ClF_4N_6O_6S$: 866.2276; determinat: 434.1195 (M+2H).

Exemplul 59: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(piridin-4-ilmetoxi)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizand Metoda generală (Ia) şi [2-(4-piridil metoxi)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9aw**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 59**.

SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{43}ClFN_7O_6S$: 875.2668; determinat: 438.6442 (M+2H).

Exemplul 60: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({2-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi {2-[(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metoxi]pirimidin-4-il}metanol (**Prepararea 9ay**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 60**.

SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{44}ClFN_8O_6S$: 878.2777; determinat: 440.1451 (M+2H).

Exemplul 61: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-propoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (2-propoxipirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9af**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 61**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{44}ClFN_6O_6S$: 826.2716; determinat: 414.1423 (M+2H).

Exemplul 62: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(3,3,3-trifluorpropoxi)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [2-(3,3,3-trifluorpropoxi)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9aj**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 62**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{41}ClF_4N_6O_6S$: 880.2433; determinat: 441.1294 (M+2H).

Exemplul 63: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [2-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9ag**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 63**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{44}ClFN_6O_7S$: 842.2665; determinat: 422.1385 (M+2H).

Exemplul 64: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-etoxietoxi)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [2-(2-etoxietoxi)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9ah**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 64**.

SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{46}ClFN_6O_7S$: 856.2821; determinat: 429.1497 (M+2H).

Exemplul 65: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(metilsulfanil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9aa**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 65**.

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{40}ClFN_6O_5S_2$: 814.2174; determinat: 815.2260 (M+H).

Exemplul 66: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({2-[(3-metoxipropil)sulfanil]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [2-(3-metoxipropilsulfanil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9ac**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 66**.

SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{46}ClFN_6O_6S_2$: 872.2593; determinat: 437.1384 (M+2H).

Exemplul 67: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({2-[(2-metoxietil)sulfanil]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [2-(2-metoxietilsulfanil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9ab**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 67**.
SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{44}ClFN_6O_6S_2$: 858.2436; determinat: 430.1286 (M+2H).

Exemplul 68: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(pirimidin-4-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi pirimidin-4-ilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 68**.
SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{38}ClFN_6O_5S$: 768.2297; determinat: 769.2358 (M+H).

Exemplul 69: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 69**.
SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{40}ClFN_6O_5S$: 770.2453; determinat: 771.2527 (M+H).

Exemplul 70: Acidul (2*R*)-3-{2-[(1-tert-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)metanol (**Prepararea 9dt**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 70**.
SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{46}ClFN_6O_5S$: 812.2923; determinat: 813.3030 (M+H).

Exemplul 71: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]metanol (**Prepararea 9dc**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 71**.
SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{44}ClFN_6O_5S$: 798.2766; determinat: 400.1469 (M+2H).

Exemplul 72: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)metanol (**Prepararea 9dg**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 72**.

SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{46}ClFN_6O_5S$: 824.2923; determinat: 413.1559 (M+2H).

Exemplul 73: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-ciclohexil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizand Metoda generală (Ia) şi (1-ciclohexil-1*H*-pirazol-5-il)metanol (**Prepararea 9dh**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 73**.

SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{48}ClFN_6O_5S$: 838.3079; determinat: 839.3165 (M+H).

Exemplul 74: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-fenil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (1-fenil-1H-pirazol-5-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 74**.

SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{42}ClFN_6O_5S$: 832.2610; determinat: 833.2656 (M+H).

Exemplul 75: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)metanol (**Prepararea 9di**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 75**.

SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{46}ClFN_6O_6S$: 840.2872; determinat: 841.2913 (M+H).

Exemplul 76: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-etil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (1-etil-1H-pirazol-5-il)metanol (**Prepararea 9da**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 76**.

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{42}ClFN_6O_5S$: 784.2610; determinat: 785.2679 (M+H).

Exemplul 77: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]metanol (**Prepararea 9du**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 77**.

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{39}ClF_4N_6O_5S$: 838.2327; determinat: 839.2389 (M+H).

Exemplul 78: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-il]metanol (**Prepararea 9df**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 78**.
SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{44}ClFN_6O_5S$: 810.2766; determinat: 406.1464 (M+2H).

Exemplul 79: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-5-il]metanol (**Prepararea 9dk**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 79**.
SMIR: calculat pentru: $C_{47}H_{46}ClFN_6O_6S$: 876.2872; determinat: 439.1531 (M+2H).

Exemplul 80: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-5-il]metanol (**Prepararea 9dv**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 80**.
SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{50}ClFN_6O_5S$: 852.3236; determinat: 427.1679 (M+2H).

Exemplul 81: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-propil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (1-propil-1H-pirazol-5-il)metanol (**Prepararea 9db**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 81**.
SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{44}ClFN_6O_5S$: 798.2766; determinat: 400.1433 (M+2H).

Exemplul 82: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-5-il]metanol (**Prepararea 9de**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 82**.
SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{48}ClFN_6O_5S$: 826.3079; determinat: 827.3123 (M+H).

Exemplul 83: Acidul (*2R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (1-butil-1H-pirazol-5-il)metanol (**Prepararea 9dd**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 83**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{46}ClFN_6O_5S$: 812.2923; determinat: 407.1551 (M+2H).

Exemplul 84: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(4,4,4-trifluorbutil)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [1-(4,4,4-trifluorbutil)-1H-pirazol-5-il]metanol (**Prepararea 9dl**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 84**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{43}ClF_4N_6O_5S$: 866.2640; determinat: 434.1385 (M+2H).

Exemplul 85: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-pentil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (1-pentil-1H-pirazol-5-il)metanol (**Prepararea 9dm**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 85**.

SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{48}ClFN_6O_5S$: 826.3079; determinat: 827.3206 (M+H).

Exemplul 86: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-5-il]metanol (**Prepararea 9dq**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 86**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{46}ClFN_6O_6S$: 828.2872; determinat: 415.1505 (M+2H).

Exemplul 87: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-5-il}metoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi {1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-5-il}metanol (**Prepararea 9dj**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 87**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{47}ClFN_7O_5S$: 827.3032; determinat: 414.6592 (M+2H).

Exemplul 88: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-5-il]metanol (**Prepararea 9dp**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 88**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{44}ClFN_6O_6S$: 814.2716; determinat: 408.1423 (M+2H).

Exemplul 89: Avidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(2-etoxietil)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [1-(2-etoxietil)-1H-pirazol-5-il]metanol (**Prepararea 9dr**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 89**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{46}ClFN_6O_6S$: 828.2872; determinat: 415.1510 (M+2H).

Exemplul 90: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-pirazol-5-il}metoxi)fenil]propanoic

Utilizand Metoda generală (Ia) şi {1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-pirazol-5-il}metanol (**Prepararea 9ds**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 90**.

SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{48}ClFN_6O_7S$: 858.2978; determinat: 430.1571 (M+2H).

Exemplul 91: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi pirazin-2-ilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 91**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{38}ClFN_6O_5S$: 768.2297; determinat: 769.2422 (M+H).

Exemplul 92: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 92**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{40}ClFN_6O_5S$: 770.2453; determinat: 771.2523 (M+H).

Exemplul 93: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(pirimidin-5-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi pirimidin-5-ilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 93**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{38}ClFN_6O_5S$: 768.2297; determinat: 769.2379 (M+H).

Exemplul 94: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanol (**Prepararea 9ee**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 94**.

SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{41}ClFN_7O_5S$: 833.2562; determinat: 834.2620 (M+H).

Exemplul 95: Acidul (*2R*)-3-{2-[(1-butil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (1-butil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanol (**Prepararea 9ec**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 95**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{45}ClFN_7O_5S$: 813.2875; determinat: 814.2964 (M+H).

Exemplul 96: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(3-metoxipropil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [1-(3-metoxipropil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]metanol (**Prepararea 9ed**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 96**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{45}ClFN_7O_6S$: 829.2825; determinat: 830.2876 (M+H).

Exemplul 97: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(2-metoxietil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [1-(2-metoxietil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]metanol (**Prepararea 9ef**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 97**.

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{43}ClFN_7O_6S$: 815.2668; determinat: 408.6427 (M+2H).

Exemplul 98: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(1,3-oxazol-4-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi oxazol-4-ilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 98**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{37}ClFN_5O_6S$: 757.2137; determinat: 758.2245 (M+H).

Exemplul 99: Acidul (*2R*)-3-{2-[(5-brom-2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (5-brom-2-metoxi-pirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9cb**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 99**.

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{39}BrClFN_6O_6S$: 876.1508; determinat: 439.0864 (M+2H).

Exemplul 100: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-metoxi-5-(tiofen-3-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [2-metoxi-5-(3-tienil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9cc**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 100**.

SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{42}ClFN_6O_6S_2$: 880.2280; determinat: 441.1229 (M+2H).

Exemplul 101: Acidul (*2R*)-3-{2-[(5-brompirimidin-4-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi (5-brompirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9ca**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 101**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{37}BrClFN_6O_5S$: 846.1402; determinat: 424.0775 (M+2H).

Exemplul 102: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizand Metoda generală (Ia) şi (4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 102**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{39}ClFN_7O_5S$: 771.2406; determinat: 772.2411 (M+H).

Exemplul 103: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(2-fluoretoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi 2-fluoretanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 103**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{37}ClF_2N_4O_5S$: 722.2141; determinat: 723.2244 (M+H).

Exemplul 104: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(2-metoxietoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi 2-metoxietanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 104**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{40}ClFN_4O_6S$: 734.2341; determinat: 735.2455 (M+H).

Exemplul 105: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi 2-(2-metoxietoxi)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 105**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{44}ClFN_4O_7S$: 778.2603; determinat: 390.1362 (M+2H).

Exemplul 106: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 106**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{48}ClFN_4O_8S$: 822.2865; determinat: 412.1520 (M+2H).

Exemplul 107: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(4-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ib) şi acidul (4-metoxifenil)boric ca un derivate de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 107**.

SMIR: calculat pentru: $C_{47}H_{44}ClFN_6O_6S$: 874.2716; determinat: 438.1407 (M+2H).

Exemplul 108: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(6-metilpiridin-3-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizand Metoda generală (Ib) şi acidul (6-metil-3-piridil)boric ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 108**.

SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{43}ClFN_7O_5S$: 859.2719; determinat: 430.6436 (M+2H).

Exemplul 109: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({2-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (Ib) şi acidul [6-(trifluormetil)-3-piridil]boric ca un derivat de acid boric, se obţine **Exemplul 109**.

SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{40}ClF_4N_7O_5S$: 913.2436; determinat: 914.2521 (M+H).

Exemplul 110: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(6-clorpiridin-3-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ib) şi acidul (6-clor-3-piridil)boric ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 110**.

SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{40}Cl_2FN_7O_5S$: 879.2173; determinat: 440.6161 (M+2H).

Exemplul 111: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ib) şi acidul (6-metoxi-3-piridil)boric ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 111**.

SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{43}ClFN_7O_6S$: 875.2668; determinat: 438.6403 (M+2H).

Exemplul 112: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(3-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ib) şi acidul (3-metoxifenil)boric ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 112**.

SMIR: calculat pentru: $C_{47}H_{44}ClFN_6O_6S$: 874.2716; determinat: 875.2836 (M+H).

Exemplul 113: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metilfenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ib) şi acidul o-tolilboric ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 113**.

SMIR: calculat pentru: $C_{47}H_{44}ClFN_6O_5S$: 858.2766; determinat: 430.1464 (M+2H).

Exemplul 114: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-fluorfenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ib) şi acidul (2-fluorfenil)boric ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 114**.

SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{41}ClF_2N_6O_5S$: 862.2516; determinat: 432.1342 (M+2H).

Exemplul 115: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-etoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizand Metoda generală (Ib) şi acidul (2-etoxifenil)boric ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 115**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{38}ClFN_6O_7S$: 788.2195; determinat: 395.1179 (M+2H).

Exemplul 116: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metilpiridin-3-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ib) şi acidul (2-metil-3-piridil)boric ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 116**.

SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{43}ClFN_7O_5S$: 859.2719; determinat: 430.6429 (M+2H).

Exemplul 117: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ib) şi acidul 2-furilboric ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 117**.

SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{40}ClFN_6O_6S$: 834.2403; determinat: 418.1278 (M+2H).

Exemplul 118: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ib) şi acidul (2-metil-4-piridil)boric ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 118**.

SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{43}ClFN_7O_5S$: 859.2719; determinat: 430.6409 (M+2H).

Exemplul 119: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-clorpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ib) şi acidul (2-clor-4-piridil)boric ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 119**.

SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{40}Cl_2FN_7O_5S$: 879.2173; determinat: 440.6186 (M+2H).

Exemplul 120: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(3-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ib) şi acidul (3-metil-4-piridil)boric ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 120**.

SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{43}ClFN_7O_5S$: 859.2719; determinat: 860.2808 (M+H).

Exemplul 121: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metiltiofen-3-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ib) şi acidul (2-metil-3-tienil)boric ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 121**.

SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{42}ClFN_6O_5S_2$: 864.2331; determinat: 433.1239 (M+2H).

Exemplul 122: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(5-metilpiridin-3-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ib) şi acidul (5-metil-3-piridil)boric ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 122**.

SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{43}ClFN_7O_5S$: 859.2719; determinat: 430.6450 (M+2H).

Exemplul 123: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(4-metilpiridin-3-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ib) şi acidul (4-metil-3-piridil)boric ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 123**.

SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{43}ClFN_7O_5S$: 859.2719; determinat: 430.6434 (M+2H).

Exemplul 124: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(4-metiltiofen-3-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ib) şi acidul (4-metil-3-tienil)boric ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 124**.

SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{42}ClFN_6O_5S_2$: 864.2331; determinat: 433.1256 (M+2H).

Exemplul 125: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(1H-pirazol-5-ilmetoxi)fenil]propanoic

Etapa A:

1.058 g de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 8a**) (1.5 mmol), 982 mg de [1-(4-metoxibenzil)-1*H*-pirazol-5-il]metanol (**Prepararea 9dk**) (4.5 mmol) şi 1.18 g de PPh_3 (4.5 mmol) se dizolvă în 30 ml toluen uscat, apoi se adaugă 1.036 g de di*terţ*butil azodicarboxilat (4.5

mmol). Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând diclormetan şi metanol ca eluenţi.

Etapa B:

226 mg (0.25 mmol) de compus intermediar obţinut se dizolvă în 13 ml de TFA şi se agită la 100°C timp de 1 oră. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă, apoi reziduul se diluează cu DCM, se spală cu o soluţie apoasă saturată de $NaHCO_3$. Stratul organic se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă.

Etapa C:

Compusul intermediar obţinut se dizolvă în 6 ml de amestec de dioxan-apă1:1 şi se adaugă 105 mg de LiOH ? H_2O (2.5 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând 5 mM soluţie apoasă de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 125**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{38}ClFN_6O_5S$: 756.2297; determinat: 757.2303 (M+H).

Metoda generală (IIa)

Etapa A:

1 echiv. de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metil-fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat **(Prepararea 8b)**, 2 echiv. de alcool potrivit şi 2 echiv. de trifenil fosfină se dizolvă în toluen uscat (0.2 M pentru fenol), apoi se adaugă 2 echiv. de diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând acetat de etil şi metanol ca eluenţi.

Etapa B:

Compusul intermediar obţinut se dizolvă în amestec de dioxan-apă1:1 (10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. LiOH × H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând 5 mM soluţie apoasă de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Metoda generală (IIb)

Etapa A:

1 echiv. de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metil-fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoat (**Prepararea 10b**), 3.0 echiv. de derivate de acid boric potrivit şi 3.0 echiv. de tiofencarboxilat de cupru(I) se dizolvă în THF uscat (0.1 M pentru **Prepararea 10b**), apoi se adaugă 0.15 echiv. de $Pd(PPh_3)_4$. Amestecul se agită la 70°C sub azot până nu se mai observă conversie. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând diclormetan şi metanol ca eluenţi.

Etapa B:

Compusul intermediar obţinut se dizolvă în amestec de dioxan-apă1:1 (10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. LiOH × H_2O. Amestecul se agită la până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând 5 mM soluţie apoasă de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Exemplul 126: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (IIa) şi [(*2R*)-tetrahidrofuran-2-il]metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 126**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{37}ClFN_3O_6S$: 705.2076; determinat: 706.2163 (M+H).

Exemplul 127: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]propanoic

Etapa A:

195 mg de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metil-fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat **(Prepararea 8b)** (0.3 mmol) şi 138 mg de K_2CO_3 (1.0 mmol) se dizolvă în 2 ml DMF, apoi se adaugă 232 mg de 2,2,2-trifluoretil trifluormetansulfonat (1.0 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei sub azot până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă.

Etapa B:

Compusul intermediar obţinut se dizolvă în 8 ml de amestec de dioxan-apă1:1 şi se adaugă 150 mg de LiOH ? H_2O (3.57 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând 5 mM soluţie apoasă de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 127**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{30}ClF_4N_3O_5S$: 703.1531; determinat: 704.1634 (M+H).

Exemplul 128: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizand Metoda generală (IIa) şi [2-(4-piridil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9bs**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 128**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{36}ClFN_6O_5S$: 790.2140; determinat: 396.1147 (M+2H).

Exemplul 129: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (IIa) şi (2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9ar**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 129**.

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{40}ClFN_6O_6S$: 798.2403; determinat: 799.2458 (M+H).

Exemplul 130: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-etoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (IIa) şi (2-etoxipirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9ad**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 130**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{37}ClFN_5O_6S$: 757.2137; determinat: 758.2212 (M+H).

Exemplul 131: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2,2,2-trifluoretoxi)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (IIa) şi [2-(2,2,2-trifluoretoxi)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9ai**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 131**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{34}ClF_4N_5O_6S$: 811.1854; determinat: 812.1956 (M+H).

Exemplul 132: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (IIa) şi [1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]metanol (**Prepararea 9du**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 132**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{34}ClF_4N_5O_5S$: 783.1905; determinat: 784.1969 (M+H).

Exemplul 133: Acidul (*2R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizand Metoda generală (IIa) şi (1-butil-1*H*-pirazol-5-il)metanol (**Prepararea 9dd**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 133**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{41}ClFN_5O_5S$: 757.2501; determinat: 758.2596 (M+H).

Exemplul 134: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (IIa) şi pirazin-2-ilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 134**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{33}ClFN_5O_5S$: 713.1875; determinat: 714.1931 (M+H).

Exemplul 135: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (IIb) şi acidul (2-metoxifenil)boric ca un acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 135**.

SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{39}ClFN_5O_6S$: 819.2294; determinat: 410.6206 (M+2H).

Exemplul 136: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (IIb) şi acidul (2-metil-4-piridil)boric ca un acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 136**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{38}ClFN_6O_5S$: 804.2297; determinat: 403.1234 (M+2H).

Exemplul 137 Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(3-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (IIb) şi acidul (3-metil-4-piridil)boric ca un acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 137**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{38}ClFN_6O_5S$: 804.2297; determinat: 403.1237 (M+2H).

Exemplul 138: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(4-metilpiridin-3-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (IIb) şi acidul (4-metil-3-piridil)boric ca un acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 138**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{38}ClFN_6O_5S$: 804.2297; determinat: 403.1220 (M+2H).

Metoda generală (IIIa)

1.0 echiv. de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoat (**Prepararea 6b**), 2.0 echiv. de alcool potrivit şi 2.0 echiv. de trifenilfosfină se dizolvă în toluen uscat (0.2 M pentru fenol), apoi se adaugă 2 echiv. de di*terţ*butil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi. Compusul intermediar obţinut se dizolvă în amestec de dioxan-apă1:1 (10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. LiOH × H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând 25 mM soluţie apoasă de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Exemplul 139: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-2-metil-4-{[(3R)-1-metilpirolidin-3-il]metoxi}fenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (IIIa) şi [(3R)-1-metilpirolidin-3-il]metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 139**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{35}ClFN_5O_5S$: 739.2031; determinat: 740.2136 (M+H).

Exemplul 140: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-2-metil-4-{[(3S)-1-metilpirolidin-3-il]metoxi}fenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizand Metoda generală (IIIa) şi [(3S)-1-metilpirolidin-3-il]metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 140**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{35}ClFN_5O_5S$: 739.2031; determinat: 740.2095 (M+H).

Exemplul 141: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[((3S or R)-1-metilpiperidin-3-il)oxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoic

şi

Exemplul 142: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[((*3R* or *S*)-1-metilpiperidin-3-il)oxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoic

şi

Exemplul 143: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[(1-metilpirolidin-2-il)metoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoic (amestec de diastereoizomeri)

0.470 g de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoat (**Prepararea 6b**) (0.7 mmol), 0.330 g de 1-metilpiperidin-3-ol (2.0 mmol) şi 0.524 g de trifenil fosfină (2.0 mmol) se dizolvă în 15 ml toluen uscat, apoi se adaugă 0.461 g de di*terţ*butil azodicarboxilat (2.0 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub azot. În timpul reacţiei se observă, de asemenea, rearanjarea fragmentului de metilpiperidină. Cand nu se mai observă conversia, substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi izomerii constituţionale se separă prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi. Amestecul de compuşi care eluează mai precoce sunt precursori ai **Exemplului 141** şi **142**, in timp ce amestecul de compuşi care eluează mai târziu sunt precursori ai **Exemplului 143**. Derivaţii de precursori se dizolvă separat in amestec de dioxan-apă1:1 (10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. de LiOH × H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi individual se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică separat prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând 25 mM soluţie apoasă de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 141** [SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{35}ClFN_5O_5S$: 739.2031; determinat: 740.2119 (M+H)], **Exemplul 142** [SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{35}ClFN_5O_5S$: 739.2031; determinat: 740.2088 (M+H)] şi **Exemplul 143** [SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{35}ClFN_5O_5S$: 739.2031; determinat: 740.2101 şi 740.2078 (M+H)].

Exemplul 144: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[(1-metilazepan-3-il)metoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoic (amestec de diastereoizomeri)

Utilizând Metoda generală (IIIa) şi 2-(1-metil-2-piperidil)etanol ca un alcool potrivit, în cursul reacţiei se observă extinderea inelului fragmentului piperidil, astfel se obţine **Exemplul 144**.
SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{39}ClFN_5O_5S$: 767.2344; determinat: 768.2399 şi 768.2398 (M+H).

Exemplul 145: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[(1-metilpirolidin-3-il)metoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoic (amestec de diastereoizomeri)

Utilizând Metoda generală (IIIa) şi (1-metilpirolidin-3-il)metanol ca alcool potrivit, se obţine **Exemplul 145**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{35}ClFN_5O_5S$: 739.2031; determinat: 740.2081 (M+H).

Exemplul 146: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[3-(1-metilpirolidin-2-il)propoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoic (amestec de diastereoizomeri)

Utilizând Metoda generală (IIIa) şi 2-(1-metil-3-piperidil)etanol ca un alcool potrivit în cursul reacţiei se observă extinderea inelului fragmentului piperidil, astfel se obţine **Exemplul 146**.

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{39}ClFN_5O_5S$: 767.2344; determinat: 768.2454 (M+H).

Exemplul 147: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (IIIa) şi 3-(dimetilamino)propan-1-ol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 147**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{35}ClFN_5O_5S$: 727.2031; determinat: 728.2085 (M+H).

Exemplul 148: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (IIIa) şi 2-(morfolin-4-il)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 148**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{35}ClFN_5O_6S$: 755.1981; determinat: 756.2052 (M+H).

Metoda generală (IVa)

Etapa A:

1 echiv. de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluor-2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 8c**), 2 echiv. de alcool potrivit şi 2 echiv. de trifenilfosfină se dizolvă în toluen uscat (0.2 M timp de fenol), apoi se adaugă 2 echiv. de di*terţ*butil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând acetat de etil şi metanol ca eluenţi.

Etapa B:

Compusul intermediar obţinut se dizolvă în amestec de dioxan-apă1:1 (10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. LiOH × H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă

conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând 25 mM soluţie apoasă de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Exemplul 149: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 149**.
SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{34}ClFN_4O_6S$: 680.1872; determinat: 681.1947 (M+H).

Exemplul 150: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi [(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 150**.
SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{40}ClFN_4O_7S$: 750.2290; determinat: 751.2375 (M+H).

Exemplul 151: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[2-(metilamino)-2-oxoetoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi 2-hidroxi-*N*-metil-acetamidă ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 151**.
SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{37}ClFN_5O_7S$: 737.2086; determinat: 738.2195 (M+H).

Exemplul 152: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[2-(ciclopentilamino)-2-oxoetoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi *N*-ciclopentil-2-hidroxi-acetamidă ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 152**.
SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{43}ClFN_5O_7S$: 791.2556; determinat: 792.2658 (M+H).

Exemplul 153: Acidul (*2R*)-3-{2-[2-(benzilamino)-2-oxoetoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi *N*-benzil-2-hidroxi-acetamidă ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 153**.
SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{41}ClFN_5O_7S$: 813.2399; determinat: 814.2492 (M+H).

Exemplul 154: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[2-oxo-2-(propilamino)etoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi 2-hidroxi-*N*-propil-acetamidă ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 154**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{41}ClFN_5O_7S$: 765.2399; determinat: 766.2459 (M+H).

Exemplul 155: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{2-oxo-2-[(2-feniletil)amino]etoxi}fenil)propanoic

Utilizand Metoda generală (IVa) şi 2-hidroxi-*N*-2-feniletil-acetamidă ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 155**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{43}ClFN_5O_7S$: 827.2556; determinat: 828.2580 (M+H).

Exemplul 156: Acidul (*2R*)-3-{2-[2-(butilamino)-2-oxoetoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi *N*-butil-2-hidroxi-acetamidă ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 156**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{43}ClFN_5O_7S$: 779.2556; determinat: 780.2614 (M+H).

Exemplul 157: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{2-[(2-metoxietil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi 2-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)acetamidă ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 157**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{41}ClFN_5O_8S$: 781.2348; determinat: 782.2478 (M+H).

Exemplul 158: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]propanoic

Etapa A:

209 mg de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat **(Prepararea 8c)** (0.3 mmol) şi 138 mg de K_2CO_3 (1.0 mmol) se dizolvă în 2 ml DMF, apoi se adaugă 232 mg 2,2,2-trifluoretil trifluormetansulfonat (1.0 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei sub azot până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă.

Etapa B:

Compusul intermediar obţinut se dizolvă în 8 ml amestec de dioxan-apă1:1 şi se adaugă 150 mg LiOH ? H_2O (3.57 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând 5 mM soluţie apoasă de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 158**.

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{33}ClF_4N_4O_6S$: 748.1745; determinat: 749.1819 (M+H).

Exemplul 159: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[4-(trifluormetil)piridin-2-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi [4-(trifluormetil)-2-piridil]metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 159**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{36}ClF_4N_5O_6S$: 825.2011; determinat: 413.6085 (M+2H).

Exemplul 160: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metoxi-6-metilpirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi (2-metoxi-6-metil-pirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9cf**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 160**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{40}ClFN_6O_7S$: 802.2352; determinat: 402.1241 (M+2H).

Exemplul 161: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(6-metilpirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi (6-metilpirimidin-4-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 161**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{38}ClFN_6O_6S$: 772.2246; determinat: 387.1188 (M+2H).

Exemplul 162: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(6-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi (6-metoxipirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9ce**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 162** .

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{38}ClFN_6O_7S$: 788.2195; determinat: 395.1165 (M+2H).

Exemplul 163: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(5-fluorpiridin-2-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi (5-fluor-2-piridil)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 163**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{36}ClF_2N_5O_6S$: 775.2043; determinat: 776.2161 (M+H).

Exemplul 164: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[6-(trifluormetil)piridin-2-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi [6-(trifluormetil)-2-piridil]metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 164** .

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{36}ClF_4N_5O_6S$: 825.2011; determinat: 826.2100 (M+H).

Exemplul 165: Acidul (*2R*)-2-{[(5R_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]propanoic

şi

Exemplul 166: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]propanoic

Etapa A:

591 mg de 4-clor-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-iod-tien[2,3-d]pirimidină (**Prepararea 13**) (1.05 mmol), 915 mg de etil (*2R*)-2-hidroxi-3-[2-(2-piridil metoxi)fenil]propanoat (**Prepararea 3bn**) (1.045 mmol) şi 977 mg de Cs_2CO_3 (3.0 mmol) se plasează într-un balon. Se adaugă 10 ml de terţ-butanol şi amestecul se agită la 60°C până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată şi se extrage cu diclormetan. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând 5 mM soluţie apoasă de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(2-piridilmetoxi)fenil]propanoat ca un amestec de diastereoizomeri.

SM: (M+H) = 828.0.

Etapa B:

518 mg de etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(2-piridil metoxi)fenil]propanoat (0.625 mmol) şi 565 mg de 2-(5-fluor-2-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (2.66 mmol) se dizolvă în 5 ml de 1,4-dioxan, apoi se adaugă 407 mg de Cs_2CO_3 (1.25 mmol) dizolvat în 1 ml de apă. Apoi se adaugă 46 mg de $PdCl_2$? dppf (0.0625 mmol). Amestecul se încălzeşte la 100°C prin iradiere cu microunde până nu se mai

observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând 5 mM soluţie apoasă de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Etapa C:

Compusul intermediar obţinut se dizolvă în 10 ml de amestec de dioxan-apă1:1 (10 ml/mmol) şi se adaugă 200 mg de LiOH × H_2O (4.77 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând 5 mM soluţie apoasă de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi. Diastereoizomerul care eluează mai repede se colectează ca **Exemplul 165**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{37}ClFN_5O_6S$: 757.2137; determinat: 379.6156 (M+2H).

Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 166**. SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{37}ClFN_5O_6S$: 757.2137; determinat: 379.6159 (M+2H).

Exemplul 167: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(trifluormetil)piridin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi [2-(trifluormetil)-4-piridil]metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 167**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{36}ClF_4N_5O_6S$: 825.2011; determinat: 826.2124 (M+H).

Exemplul 168: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metoxipiridin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi (2-metoxi-4-piridil)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 168**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{39}ClFN_5O_7S$: 787.2243; determinat: 394.6210 (M+2H).

Exemplul 169: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(trifluormetil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi [2-(trifluormetil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9bj**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 169**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{35}ClF_4N_6O_6S$: 826.1963; determinat: 827.2059 (M+H).

Exemplul 170: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-ciclopropilpirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi (2-ciclopropilpirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9be**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 170**.

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{40}ClFN_6O_6S$: 798.2403; determinat: 400.1265 (M+2H).

Exemplul 171: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi [2-(2-tienil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9bv**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 171**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{38}ClFN_6O_6S_2$: 840.1967; determinat: 421.1070 (M+2H).

Exemplul 172: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi [2-(4-piridil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9bs**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 172**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{39}ClFN_7O_6S$: 835.2355; determinat: 418.6246 (M+2H).

Exemplul 173: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(tiofen-3-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi [2-(3-tienil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9bu**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 173**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{38}ClFN_6O_6S_2$: 840.1967; determinat: 841.2059 (M+H).

Exemplul 174: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxietil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi [2-(2-metoxietil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9bl**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 174**.

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{42}ClFN_6O_7S$: 816.2508; determinat: 409.1335 (M+2H).

Exemplul 175: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi (2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9ar**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 175**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{43}ClFN_7O_7S$: 843.2617; determinat: 422.6360 (M+2H).

Exemplul 176: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi (2-metoxipirimidin-4-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 176**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{38}N_6O_7FSCl$: 788.2195; determinat: 789.2289 (M+H).

Exemplul 177: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-etoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi (2-etoxipirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9ad**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 177**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{40}ClFN_6O_7S$: 802.2352; determinat: 402.1255 (M+2H).

Exemplul 178: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2,2,2-trifluoretoxi)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi [2-(2,2,2-trifluoretoxi)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9ai**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 178**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{37}ClF_4N_6O_7S$: 856.2069; determinat: 857.2110 (M+H).

Exemplul 179: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(pirimidin-4-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi pirimidin-4-ilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 179**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{36}ClFN_6O_6S$: 758.2090; determinat: 759.2166 (M+H).

Exemplul 180: Avidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi (1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 180**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{38}ClFN_6O_6S$: 760.2246; determinat: 761.2343 (M+H).

Exemplul 181: Acidul (*2R*)-3-{2-[(1-tert-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi (1-terţ-butil-1H-pirazol-5-il)metanol (**Prepararea 9dt**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 181**.

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{44}ClFN_6O_6S$: 802.2716; determinat: 402.1422 (M+2H).

Exemplul 182: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi [1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]metanol (**Prepararea 9dc**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 182**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{42}ClFN_6O_6S$: 788.2559; determinat: 789.2663 (M+H).

Exemplul 183: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi (1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)metanol (**Prepararea 9dg**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 183**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{44}ClFN_6O_6S$: 814.2716; determinat: 815.2796 (M+H).

Exemplul 184: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-etil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi (1-etil-1H-pirazol-5-il)metanol (**Prepararea 9da**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 184**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{40}ClFN_6O_6S$: 774.2403; determinat: 388.1265 (M+2H).

Exemplul 185: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi [1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]metanol (**Prepararea 9du**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 185**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{37}ClF_4N_6O_6S$: 828.2120; determinat: 415.1131 (M+2H).

Exemplul 186: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi [1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-il]metanol (**Prepararea 9df**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 186**.

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{42}ClFN_6O_6S$: 800.2559; determinat: 401.1355 (M+2H).

Exemplul 187: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-propil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi (1-propil-1*H*-pirazol-5-il)metanol (**Prepararea 9db**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 187**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{42}ClFN_6O_6S$: 788.2559; determinat: 395.1357 (M+2H).

Exemplul 188: Acidul (*2R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi (1-butil-1H-pirazol-5-il)metanol (**Prepararea 9dd**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 188**.

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{44}ClFN_6O_6S$: 802.2716; determinat: 402.1447 (M+2H).

Exemplul 189: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şipirazin-2-ilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 189**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{36}ClFN_6O_6S$: 758.2090; determinat: 759.2159 (M+H).

Exemplul 190: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(pirimidin-5-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi pirimidin-5-ilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 190**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{36}ClFN_6O_6S$: 758.2090; determinat: 759.2198 (M+H).

Exemplul 191: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(1,3-oxazol-4-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi 1,3-oxazol-4-ilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 191**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{35}ClFN_5O_7S$: 747.1930; determinat: 748.1970 (M+H).

Exemplul 192: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi 2-(dimetilamino)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 192**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{41}ClFN_5O_6S$: 737.2450; determinat: 369.6277 (M+2H).

Exemplul 193 Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(2-hidroxietoxi)fenil]propanoic

Utilizand Metoda generală (IVa) şi etilenglicol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 193**.

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{36}ClFN_4O_7S$: 710.1977; determinat: 711.2037 (M+H).

Exemplul 194: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(2-metoxietoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi 2-metoxietanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 194**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{38}ClFN_4O_7S$: 724.2134; determinat: 725.2224 (M+H).

Exemplul 195: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi 2-(2-hidroxietoxi)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 195**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{40}ClFN_4O_8S$: 754.2239; determinat: 755.2279 (M+H).

Exemplul 196: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi 2-(2-metoxietoxi)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 196**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{42}ClFN_4O_8S$: 768.2396; determinat: 769.2481 (M+H).

Exemplul 197: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (IVa) şi 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 197**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{46}ClFN_4O_9S$: 812.2658; determinat: 407.1384 (M+2H).

Exemplul 198: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(3-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Etapa A:

417 mg de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluor-2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoat (**Prepararea 10c**) (0.5 mmol), 205 mg de acid (3-metil-4-piridil)boric (1.5 mmol) şi 286 mg tiofencarboxilat de cupru(I) (1.5 mmol) se dizolvă în 5 ml THF uscat, apoi se adaugă 58 mg de $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 mmol). Amestecul se agită la 70°C sub azot până nu se mai observă conversie. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi.

Etapa B:

Compusul intermediar obţinut se dizolvă în 3 ml de metanol şi se adaugă 150 mg de NaOH (3.75 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând 5 mM soluţie apoasă de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 198**.

SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{41}ClFN_7O_6S$: 849.2512; determinat: 425.6338 (M+2H).

Metoda generală (Va)

Etapa A:

1 echiv. de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metil-fenil]-6-(5-fluor-2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 8d**), 2 echiv. de un alcool potrivit şi 2 echiv. de trifenilfosfină se dizolvă în toluen uscat (0.2 M timp de fenol), apoi se adaugă 2 echiv. di*terţ*butil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizand acetat de etil şi metanol ca eluenţi.

Etapa B:

Compusul intermediar obţinut se dizolvă în amestec de dioxan-apă1:1 (10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. de LiOH ? H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu diclormetan. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând 25 mM soluţie apoasă de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Exemplul 199: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizand Metoda generală (Va) şi metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 199**.

SMIR: calculat pentru: $C_{31}H_{29}ClFN_3O_6S$: 625.1450; determinat: 626.1509 (M+H).

Exemplul 200: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]propanoic

Etapa A:

192 mg de (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metil-fenil]-6-(5-fluor-2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat **(Prepararea 8d)** (0.3 mmol) şi 138 mg de K_2CO_3 (1.0 mmol) se dizolvă în 2 ml DMF, apoi se adaugă 232 mg de 2,2,2-trifluoretil trifluormetansulfonat (1.0 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei sub azot până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă.

Etapa B:

Compusul intermediar obţinut se dizolvă în 8 ml de amestec de dioxan-apă1:1 şi se adaugă 150 mg de LiOH ? H_2O (3.57 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 5 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 200**.

SMIR: calculat pentru: $C_{32}H_{28}ClF_4N_3O_6S$: 693.1323; determinat: 694.1382 (M+H).

Exemplul 201: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(trifluormetil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Va) şi [2-(trifluormetil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9bj**) ca un alcool potrivi, se obţine **Exemplul 201**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{30}ClF_4N_5O_6S$: 771.1541; determinat: 772.1604 (M+H).

Exemplul 202: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Va) şi (2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9ar**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 202**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{38}ClFN_6O_7S$: 788.2195; determinat: 395.1179 (M+2H).

Exemplul 203: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2,2,2-trifluoretoxi)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Va) şi [2-(2,2,2-trifluoretoxi)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9ai**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 203**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{32}ClF_4N_5O_7S$: 801.1647; determinat: 802.1706 (M+H).

Exemplul 204: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-etil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Va) şi (1-etil-1H-pirazol-5-il)metanol (**Prepararea 9da**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 204**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{35}ClFN_5O_6S$: 719.1981; determinat: 720.2064 (M+H).

Exemplul 205: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Va) şi [1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]metanol (**Prepararea 9du**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 205**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{32}ClF_4N_5O_6S$: 773.1698; determinat: 774.1771 (M+H).

Exemplul 206: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (Va) şi pirazin-2-ilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 206**.

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{31}ClFN_5O_6S$: 703.1668; determinat: 704.1726 (M+H).

Metoda generală (VIa)

Etapa A:

1 echiv. de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 8e**), 2 echiv. de un alcool potrivit şi 2 echiv. trifenilfosfină se dizolvă în toluen uscat (0.2 M timp de fenol), apoi se adaugă 2 echiv. de diteţtbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi.

Etapa B:

Compusul intermediar obţinut se dizolvă în amestec de dioxan-apă1:1 (10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. de LiOH ? H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu diclormetan. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând 25 mM soluţie apoasă de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Exemplul 207: Acidul (*2R*)-2-{[-[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-hidroxifenil)propanoic

Etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoatul (**Prepararea 8e**) se dizolvă în amestec de dioxan-apă1:1 (10 ml/mmol) şi 10 echiv. se adaugă LiOH × H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu diclormetan. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând 25 mM soluţie apoasă de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 207**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{33}ClN_4O_6S$: 648.1809; determinat: 649.1862 (M+H).

Exemplul 208: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1R)-1-(piridin-4-il)etoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (*1R*)-1-(4-piridil)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 208**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{40}ClN_5O_6S$: 753.2388; determinat: 377.6276 (M+2H).

Exemplul 209: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 209**.
SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{35}ClN_4O_6S$: 662.1966; determinat: 663.2028 (M+H).

Exemplul 210: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(propan-2-iloxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi 2-propanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 210**.
SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{39}ClN_4O_6S$: 690.2279; determinat: 691.2344 (M+H).

Exemplul 211: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi [(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 211**.
SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{41}ClN_4O_7S$: 732.2384; determinat: 733.2453 (M+H).

Exemplul 212: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(ciclopentiloxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi ciclopentanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 212**.
SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{41}ClN_4O_6S$: 716.2435; determinat: 717.2481 (M+H).

Exemplul 213: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-iloxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 213** ca un amestec de diastereoizomeri.
SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{42}ClN_5O_6S$: 779.2544; determinat: 390.6369 (M+2H) şi 390.6355 (M+2H).

Exemplul 214: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-metilpirolidin-3-il)oxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi 1-metilpirolidin-3-ol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 214** ca un amestec de diastereoizomeri.
SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{42}ClN_5O_6S$: 731.2544; determinat: 366.6362 (M+2H) şi 366.6354 (M+2H).

Exemplul 215: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-etoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 215**.
SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{37}ClN_4O_6S$: 676.2122; determinat: 677.2216 (M+H).

Exemplul 216: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi prop-2-in-1-ol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 216**.
SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{35}ClN_4O_6S$: 686.1966; determinat: 687.2056 (M+H).

Exemplul 217: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi 2-hidroxi-*N,N*-dimetil-acetamida ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 217**.
SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{40}ClN_5O_7S$: 733.2337; determinat: 734.2407 (M+H).

Exemplul 218: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[2-(metilamino)-2-oxoetoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi 2-hidroxi-*N*-metil-acetamida ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 218**.
SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{38}ClN_5O_7S$: 719.2180; determinat: 720.2263 (M+H).

Exemplul 219: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[2-oxo-2-(fenilamino)etoxi]fenil}propanoic

Utilizand Metoda generală (VIa) şi 2-hidroxi-N-fenil-acetamida ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 219**.
SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{40}ClN_5O_7S$: 781.2337; determinat: 391.6225 (M+2H).

Exemplul 220: Acidul (2*R*)-3-{2-[2-(butilamino)-2-oxoetoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi *N*-butil-2-hidroxi-acetamida ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 220**.
SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{44}ClN_5O_7S$: 761.2650; determinat: 762.2703 (M+H).

Exemplul 221: Acidul (*2R*)-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]propanoic

Etapa A:

677 mg de etil (*2R*)-2-[(5*S$_a$*)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 8e**) (1 mmol) şi 276 mg de K_2CO_3 (2.0 mmol) se dizolvă în 5 ml DMF, apoi se adaugă 141 µl de 2,2,2-trifluoretil trifluormetansulfonat (1.2 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei sub azot până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu diclormetan şi faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă.

Etapa B:

Compusul intermediar obţinut se dizolvă în 10 ml de amestec de dioxan-apă1:1 şi se adaugă 420 mg de LiOH ? H_2O (10.0 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu diclormetan, faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând 25 mM soluţie apoasă de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 207**.

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{34}ClF_3N_4O_6S$: 730.1840; determinat: 731.1875 (M+H).

Exemplul 222: Acidul (*2R*)-2-{[(5*S$_a$*)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(4-clorpiridin-2-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizand Metoda generală (VIa) şi (4-clor-2-piridil)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 222**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{37}Cl_2N_5O_6S$: 773.1842; determinat: 387.6008 (M+2H).

Exemplul 223: Acidul (*2R*)-2-{[(5*S$_a$*)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(4-metoxipiridin-2-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (4-metoxi-2-piridil)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 223**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{40}ClN_5O_7S$: 769.2337; determinat: 385.6252 (M+2H).

Exemplul 224: Acidul (*2R*)-2-{[(5*S$_a$*)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(6-fenilpirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizand Metoda generală (VIa) şi (6-fenilpirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9cg**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 224**.

SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{41}ClN_6O_6S$: 816.2497; determinat: 409.1321 (M+2H).

Exemplul 225: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 225**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{41}ClN_6O_6S$: 756.2497; determinat: 379.1313 (M+2H).

Exemplul 226: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 226**.

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{43}ClN_6O_6S$: 782.2653; determinat: 392.1398 (M+2H).

Exemplul 227: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (1-metil-3-fenil-1*H*-pirazol-5-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 227**.

SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{43}ClN_6O_6S$: 818.2653; determinat: 819.2735 (M+H).

Exemplul 228: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[3-(furan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi [3-(furan-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il]metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 228**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{41}ClN_6O_7S$: 808.2446; determinat: 809.2524 (M+H).

Exemplul 229: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(ciclopropilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi ciclopropilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 229**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{39}N_4O_6SCl$: 702.2279; determinat: 703.2374 (M+H).

Exemplul 230: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(isoquinolin-3-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi isochinolin-3-ilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 230**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{40}ClN_5O_6S$: 789.2388; determinat: 395.6256 (M+2H).

Exemplul 231: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(5-clorpiridin-2-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (5-clor-2-piridil)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 231**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{37}Cl_2N_5O_6S$: 773.1842; determinat: 774.1921 (M+H).

Exemplul 232: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(5-fluorpiridin-2-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (5-fluor-2-piridil)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 232**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{37}ClFN_5O_6S$: 757.2137; determinat: 758.2199 (M+H).

Exemplul 233: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(5-metoxipiridin-2-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (5-metoxi-2-piridil)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 233**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{40}ClN_5O_7S$: 769.2337; determinat: 385.6241 (M+2H).

Exemplul 234: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(quinolin-2-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizand Metoda generală (VIa) şi chinolin-2-ilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 234**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{40}ClN_5O_6S$: 789.2388; determinat: 395.6253 (M+2H).

Exemplul 235: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(6-metilpiridin-2-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (6-metil-2-piridil)metanol ca un alcool potrivit, cuinolin **Exemplul 235**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{40}ClN_5O_6S$: 753.2388; determinat: 377.6262 (M+2H).

Exemplul 236: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(6-clorpiridin-2-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (6-clor-2-piridil)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 236**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{37}Cl_2N_5O_6S$: 773.1842; determinat: 774.1906 (M+H).

Exemplul 237: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[6-(pirolidin-1-il)piridin-2-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (6-pirolidin-1-il-2-piridil)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 237**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{45}ClN_6O_6S$: 808.2810; determinat: 405.1472 (M+2H).

Exemplul 238: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(6-metoxipiridin-2-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizand Metoda generală (VIa) şi (6-metoxi-2-piridil)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 238**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{40}ClN_5O_7S$: 769.2337; determinat: 770.2432 (M+H).

Exemplul 239: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(ciclopentilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi ciclopentilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 239**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{43}ClN_4O_6S$: 730.2592; determinat: 731.2639 (M+H).

Exemplul 240: Acidul (*2R*)-3-[2-(benziloxi)fenil]-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi fenilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 240**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{39}ClN_4O_6S$: 738.2279; determinat: 739.2319 (M+H).

Exemplul 241: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi 2-piridil metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 241**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{38}ClN_5O_6S$: 739.2231; determinat: 370.6197 (M+2H).

Exemplul 242: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi 3-piridil metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 242**.
SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{38}ClN_5O_6S$: 739.2231; determinat: 370.6178 (M+2H).

Exemplul 243: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(pyridazin-3-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi piridazin-3-ilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 243**.
SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{37}ClN_6O_6S$: 740.2184; determinat: 741.2227 (M+H).

Exemplul 244: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(furan-2-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi 2-furilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 244**.
SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{37}ClN_4O_7S$: 728.2071; determinat: 729.2112 (M+H).

Exemplul 245: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(tiofen-2-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi 2-tienilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 245**.
SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{37}ClN_4O_6S_2$: 744.1843; determinat: 745.1895 (M+H).

Exemplul 246: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (1-metil-1H-pirazol-3-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 246**.
SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{39}ClN_6O_6S$: 742.2340; determinat: 372.1234 (M+2H).

Exemplul 247 Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metilpirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (2-metilpirimidin-4-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 247**.
SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{39}ClN_6O_6S$: 754.2340; determinat: 755.2446 (M+H).

Exemplul 248: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(trifluormetil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi [2-(trifluormetil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9bj**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 248**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{36}ClF_3N_6O_6S$: 808.2058; determinat: 809.2126 (M+H).

Exemplul 249: Acidul (*2R*)-2-{[(5*S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-clorpirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizand Metoda generală (VIa) şi (2-clorpirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9ch**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 249**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{36}Cl_2N_6O_6S$: 774.1794; determinat: 775.1863 (M+H).

Exemplul 250: Acidul (*2R*)-3-{2-[(2-aminopirimidin-4-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (2-aminopirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9al**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 250**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{38}ClN_7O_6S$: 755.2293; determinat: 378.6217 (M+2H).

Exemplul 251: Acidul (*2R*)-2-{[(5*S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(dimetilamino)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi [2-(dimetilamino)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9an**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 251**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{42}ClN_7O_6S$: 783.2606; determinat: 392.6366 (M+2H).

Exemplul 252: Acidul (*2R*)-2-{[(5*S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9ar**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 252**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{44}ClN_7O_7S$: 825.2711; determinat: 413.6424 (M+2H).

Exemplul 253: Acidul (*2R*)-2-{[(5*S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(metilamino)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi [2-(metilamino)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9am**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 253**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{40}ClN_7O_6S$: 769.2449; determinat: 385.6305 (M+2H).

Exemplul 254: Acidul (*2R*)-3-(2-{[2-(benzilamino)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizand Metoda generală (VIa) şi [2-(benzilamino)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9at**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 254**.

SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{44}ClN_7O_6S$: 845.2762; determinat: 423.6479 (M+2H).

Exemplul 255: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (2-metoxipirimidin-4-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 255**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{39}ClN_6O_7S$: 770.2289; determinat: 771.2344 (M+H).

Exemplul 256: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(ciclopropilmetoxi)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi [2-(ciclopropilmetoxi)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9au**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 256**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{43}ClN_6O_7S$: 810.2602; determinat: 406.1380 (M+2H).

Exemplul 257: Acidul (*2R*)-3-(2-{[2-(benziloxi)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (2-benziloxipirimidin-4-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 257**.

SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{43}ClN_6O_7S$: 846.2602; determinat: 424.1407 (M+2H).

Exemplul 258: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi 4-piridilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 258**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{38}ClN_5O_6S$: 739.2231; determinat: 370.6187 (M+2H).

Exemplul 259: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(pirimidin-4-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi pirimidin-4-ilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 259**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{37}ClN_6O_6S$: 740.2184; determinat: 741.2259 (M+H).

Exemplul 260: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 260**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{39}ClN_6O_6S$: 742.2340; determinat: 743.2404 (M+H).

Exemplul 261: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi [1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]metanol (**Prepararea 9dc**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 261**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{43}ClN_6O_6S$: 770.2653; determinat: 771.2726 (M+H).

Exemplul 262: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)metanol (**Prepararea 9dg**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 262**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{45}ClN_6O_6S$: 796.2810; determinat: 797.2835 (M+H).

Exemplul 263: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-fenil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (1-fenil-1H-pirazol-5-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 263**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{41}ClN_6O_6S$: 804.2497; determinat: 805.2575 (M+H).

Exemplul 264: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-etil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (1-etil-1H-pirazol-5-il)metanol (**Prepararea 9da**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 264**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{41}ClN_6O_6S$: 756.2497; determinat: 757.2597 (M+H).

Exemplul 265: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizand Metoda generală (VIa) şi [1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]metanol (**Prepararea 9du**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 265**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{38}ClF_3N_6O_6S$: 810.2214; determinat: 406.1175 (M+2H).

Exemplul 266: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(oxetan-2-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi oxetan-2-ilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 266** ca un amestec de diastereoizomeri.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{39}ClN_4O_7S$: 718.2228; determinat: 719.2296 (M+H) şi determinat: 719.2283 (M+H).

Exemplul 267: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 267**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{39}ClN_6O_6S$: 742.2340; determinat: 372.1233 (M+2H).

Exemplul 268: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(5-metilpirazin-2-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (5-metilpirazin-2-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 268**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{39}ClN_6O_6S$: 754.2340; determinat: 755.2408 (M+H).

Exemplul 269: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(5-clorpirazin-2-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (5-clorpirazin-2-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 269**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{36}Cl_2N_6O_6S$: 774.1794; determinat: 775.1817 (M+H).

Exemplul 270: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(5-metoxipirazin-2-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (5-metoxipirazin-2-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 270**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{39}ClN_6O_7S$: 770.2289; determinat: 771.2329 (M+H).

Exemplul 271: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metilpirimidin-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (2-metilpirimidin-5-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 271**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{39}ClN_6O_6S$: 754.2340; determinat: 755.2422 (M+H).

Exemplul 272: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(pirolidin-1-il)pirimidin-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (2-pirolidin-1-ilpirimidin-5-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 272**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{44}ClN_7O_6S$: 809.2762; determinat: 405.6443 (M+2H).

Exemplul 273: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 273**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{44}ClN_7O_7S$: 825.2711; determinat: 413.6424 (M+2H).

Exemplul 274: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metoxipirimidin-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizand Metoda generală (VIa) şi (2-metoxipirimidin-5-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 274**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{39}ClN_6O_7S$: 770.2289; determinat: 771.2398 (M+H).

Exemplul 275: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi pirazin-2-ilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 275**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{37}ClN_6O_6S$: 740.2184; determinat: 741.2255 (M+H).

Exemplul 276: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 276**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{39}ClN_6O_6S$: 742.2340; determinat: 372.1237 (M+2H).

Exemplul 277: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(pirimidin-5-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi pirimidin-5-ilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 277**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{37}ClN_6O_6S$: 740.2184; determinat: 741.2266 (M+H).

Exemplul 278: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(1,3-thiazol-5-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi 1,3-thiazol-5-ilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 278**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{36}ClN_5O_6S_2$: 745.1796; determinat: 746.1855 (M+H).

Exemplul 279: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (1-metil-1H-pirazol-4-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 279**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{39}ClN_6O_6S$: 742.2340; determinat: 372.1243 (M+2H).

Exemplul 280: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(1,3-oxazol-4-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi 1,3-oxazol-4-ilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 280**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{36}ClN_5O_7S$: 729.2024; determinat: 730.2116 (M+H).

Exemplul 281: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(1,3-thiazol-4-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi 1,3-thiazol-4-ilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 281**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{36}ClN_5O_6S_2$: 745.1796; determinat: 746.1867 (M+H).

Exemplul 282: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metil-2H-indazol-3-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (2-metil-2*H*-indazol-3-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 282**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{41}ClN_6O_6S$: 792.2497; determinat: 397.1336 (M+2H).

Exemplul 283: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(5-fenilpirimidin-2-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (5-fenilpirimidin-2-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 283**.

SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{41}ClN_6O_6S$: 816.2497; determinat: 817.2539 (M+H).

Exemplul 284: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(isoquinolin-1-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi isochinolin-1-ilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 284**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{40}ClN_5O_6S$: 789.2388; determinat: 395.6266 (M+2H).

Exemplul 285: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(3-clorpiridin-2-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (3-clor-2-piridil)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 285**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{37}Cl_2N_5O_6S$: 773.1842; determinat: 774.1881 (M+H).

Exemplul 286: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(pirimidin-2-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi pirimidin-2-ilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 286**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{37}ClN_6O_6S$: 740.2184; determinat: 741.2229 (M+H).

Exemplul 287: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi (1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 287**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{39}ClN_6O_6S$: 742.2340; determinat: 372.1246 (M+2H).

Exemplul 288: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(3,3,3-trifluorpropoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi 3,3,3-trifluorpropan-1-ol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 288**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{36}ClF_3N_4O_6S$: 744.1996; determinat: 745.2037 (M+H).

Exemplul 289: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[2-(piridin-2-il)etoxi]fenil}propanoic

Utilizand Metoda generală (VIa) şi 2-(2-piridil)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 289**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{40}ClN_5O_6S$: 753.2388; determinat: 377.6280 (M+2H).

Exemplul 290: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(2-metoxietoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi 2-metoxietanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 290**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{39}ClN_4O_7S$: 706.2228; determinat: 707.2279 (M+H).

Exemplul 291: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(2-fenoxietoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi 2-fenoxietanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 291**.

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{41}ClN_4O_7S$: 768.2384; determinat: 769.2459 (M+H).

Exemplul 292: Acidul (*2R*)-3-{2-[2-(benziloxi)etoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIa) şi 2-benziloxietanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 292**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{43}ClN_4O_7S$: 782.2541; determinat: 392.1344 (M+2H).

Exemplul 293: Acidul (*2S*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]fenil}propanoic

503 mg de 4-clor-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 14**) (1 mmol), 353 mg de etil (*2S*)-2-hidroxi-3-[2-[[(*2R*)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]fenil]propanoat (**Prepararea 3bm**) (1.2 mmol) şi 986 mg de carbonat de cesiu(3 mmol) se

dizolvă în 10 ml terţbutanol uscat. Amestecul se agită la 60°C sub azot până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei, apoi se adaugă 5 ml de soluţie 2 M de LiOH. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând 25 mM soluţie apoasă de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi. Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 293**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{41}ClN_4O_7S$: 732.2384; determinat: 733.2476 (M+H).

Exemplul 294: Acidul (*2R*)-3-{2-[(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

şi

Exemplul 295: Acidul (*2R*)-3-{2-[(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

La o soluţie de THF din 310 mg de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-prop-2-inoxifenil)propanoat (a vedea Etapa A din **Exemplul 216**) (0.433 mmol) se adaugă 86 mg de benzil azidă (0.649 mmol) şi 3 mg $Cp^*Ru(PPh_3)_2Cl$ şi amestecul se agită la 70°C până nu se mai observă conversie. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi, se obţine amestecul de regioizomeri de triazol. Apoi 185 mg de acest amestec (0.218 mmol) se dizolvă în 5 ml de dioxan/apă (1:1) şi se adaugă 92 mg de LiOH ? H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Regioizomerul se separă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi. Regioizomerul care eluează mai precoce se colectează ca **Exemplul 294**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{42}ClN_7O_6S$: 819.2606; determinat: 410.6375 (M+2H).

Regioizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 295**. SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{42}ClN_7O_6S$: 819.2606; determinat: 410.6381 (M+2H).

Exemplul 296: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metil-4-oxidopiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

In cadrul sintezei **Exemplul 209**, se formează **Exemplul 296** şi se izolează ca produs secundar.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{35}ClN_4O_7S$: 678.1915; determinat: 679.1966 (M+H).

Exemplul 297: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metil-1,4-dioxidopiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic 200 mg de acid (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic (**Exemplul 209**) se dizolvă în 1 ml de metanol şi se adaugă 5 µL de soluţie apoasă 50% de preoxid de hidrogen. Amestecul de reacţie se agită la temperatura camerei peste noapte. Apoi se adaugă apă şi amestecul se extrage cu DCM. Faza organică se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie 25 mM apoasă de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 297**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{35}ClN_4O_8S$: 694.1864; determinat: 695.1911 (M+H).

Metoda generală (VIIa)

Etapa A:

1.0 echiv. de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 6e**), 2.0 echiv. de un alcool potrivit şi 2.0 echiv. de trifenilfosfină se dizolvă în toluen uscat (0.2 M pentru fenol), apoi se adaugă 2 echiv. de di*terţ*butil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă, esterul se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi.

Etapa B:

Esterul obţinut se dizolvă în amestec de dioxan-apă1:1 (10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. LiOH × H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Exemplul 298: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-2-metil-4-{[(*2S*)-1-metilpirolidin-2-il]metoxi}fenil)-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIa) şi [*(2S)*-1-metilpirolidin-2-il]metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 298**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{32}ClN_3O_6S$: 633.1700; determinat: 634.1771 (M+H)

Exemplul 299: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-2-metil-4-{[(2R)-1-metilpirolidin-2-il]metoxi}fenil)-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIa) şi [(2R)-1-metilpirolidin-2-il]metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 299**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{32}ClN_3O_6S$: 633.1700; determinat: 634.1774 (M+H)

Exemplul 300: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[(3R or S)-(1-metilazepan-3-il)oxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIa) şi (1-metil-2-piperidil)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 300** colectat fiind numai diastereomerul cu eluare tardivă (configuraţie absolută ne confirmată).

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{34}ClN_3O_6S$: 647.1857; determinat: 648.1916 (M+H)

Exemplul 301: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[((3R or S)-1-metilpiperidin-3-il)oxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

şi

Exemplul 302: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[((3S or R)-1-metilpiperidin-3-il)oxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIa) şi 1-metilpiperidin-3-ol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 301** colectat fiind numai diastereomerul cu eluare precoce (configuraţie absolută nedeterminată), SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{32}ClN_3O_6S$: 633.1700; determinat: 634.1771 (M+H), şi se obţine **Exemplul 302** colectat fiind numai diastereomerul cu eluare tardivă (configuraţie absolută nedeterminată).

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{32}ClN_3O_6S$: 633.1700; determinat: 634.1763 (M+H)

Exemplul 303: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[(1-metilpirolidin-3-il)oxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil) propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIa) şi 1-metilpirolidin-3-ol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 303**.

SMIR: calculat pentru: $C_{32}H_{30}ClN_3O_6S$: 619.1500; determinat: 620.1544 (M+H)

Exemplul 304: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil) propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIa) şi 1-metilpiperidin-4-ol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 304**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{32}ClN_3O_6S$: 633.1700; determinat: 634.1753 (M+H)

Exemplul 305: Acidul (*2R*)-2-({(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-((3S or R)-pirolidin-3-iloxi)fenil]-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)-3-(2-metoxifenil) propanoic

şi

Exemplul 306: Acidul (*2R*)-2-({(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-((3R or S)-pirolidin-3-iloxi)fenil]-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)-3-(2-metoxifenil) propanoic

Utilizand Metoda generală (VIIa) şi pirolidin-3-ol ca un alcool potrivit se obţine **Exemplul 305** colectat fiind numai diastereomerul cu eluare precoce (configuraţie absolută neconfirmată), SMÎR: calculat pentru: $C_{31}H_{28}ClN_3O_6S$: 605.1387; determinat: 606.1472 (M+H), şi se obţine **Exemplul 306** colectat fiind numai diastereomerul cu eluare tardivă (configuraţie absolută neconfirmată).

SMIR: calculat pentru: $C_{31}H_{28}ClN_3O_6S$: 605.1387; determinat: 606.1461 (M+H)

Exemplul 307: Acidul (*2R*)-2-({(5S_a)-5-[4-((3S or R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-iloxi)-3-clor-2-metilfenil]-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoic

şi

Exemplul 308: Acidul (*2R*)-2-({(5S_a)-5-[4-((3R or S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-iloxi)-3-clor-2-metilfenil]-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIa) şi quinuclidin-3-ol ca alcool potrivit, se obţine **Exemplul 307** colectat fiind numai diastereomerul cu eluare precoce (configuraţie absolută neconfirmată), SMÎR: calculat pentru: $C_{34}H_{32}ClN_3O_6S$: 645.1700; determinat: 646.1799 (M+H), şi se obţine **Exemplul 308** colectat fiind numai diastereomerul cu eluare tardivă (configuraţie absolută neconfirmată).

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{32}ClN_3O_6S$: 645.1700; determinat: 646.1746 (M+H)

Exemplul 309: Acdul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[((2S or R)-1-metilpiperidin-2-il)metoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil) propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIa) şi (1-metil-2-piperidil)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 309** colectat fiind numai diastereomerul cu eluare precoce (configuraţie absolută neconfirmată).

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{34}ClN_3O_6S$: 647.1857; determinat: 648.1934 (M+H)

Exemplul 310: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[(1-metilpirolidin-3-il)metoxi] fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil) propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIa) şi (1-metilpirolidin-3-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 310**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{32}ClN_3O_6S$: 633.1700; determinat: 634.1775 (M+H)

Exemplul 311: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi] fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil) propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIa) şi (1-metil-4-piperidil)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 311**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{34}ClN_3O_6S$: 647.1857; determinat: 648.1911 (M+H)

Exemplul 312: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-{[1-(2-metoxietil)pirolidin-3-il]metoxi} -2-metilfenil)-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil) propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIa) şi [1-(2-metoxietil)pirolidin-3-il]metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 312**.

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{36}ClN_3O_7S$: 677.1962; determinat: 678.2026 (M+H)

Exemplul 313: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[(1,4-dimetilpiperazin-2-il)metoxi]-2-metilfenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil) propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIa) şi (1,4-dimetilpiperazin-2-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 313**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{35}ClN_4O_6S$: 662.1966; determinat: 663.2004 (M+H)

Exemplul 314: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[(4-metilmorfolin-2-il)metoxi] fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil) propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIa) şi (4-metilmorfolin-2-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 314**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{32}ClN_3O_7S$: 649.1649; determinat: 650.1710 (M+H)

Exemplul 315: Acidul (*2R*)-2-({(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-(morfolin-2-ilmetoxi)fenil]-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIa) şi morfolin-2-ilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 315**.

SMIR: calculat pentru: $C_{32}H_{30}ClN_3O_7S$: 635.1493; determinat: 636.1518 (M+H)

Exemplul 316: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(1-metilpirolidin-2-il)etoxi] fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil) propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIa) şi 2-(1-metilpirolidin-2-il)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 316**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{34}ClN_3O_6S$: 647.1857; determinat: 648.1909 (M+H)

Exemplul 317: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIa) şi 2-(1-metil-4-piperidil)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 317**.

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{36}ClN_3O_6S$: 661.2013; determinat: 662.2056 (M+H)

Exemplul 318: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilmorfolin-2-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIa) şi 2-(4-metilmorfolin-2-il)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 318** colectat fiind numai diastereomerul cu eluare tardivă (configuraţie absolută neconfirmată).

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{34}ClN_3O_7S$: 663.1806; determinat: 664.1881 (M+H)

Exemplul 319: Acidul (*2R*)-2-({(5S_a)-5-[4-(2-aminoetoxi)-3-clor-2-metilfenil]-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIa) şi 2-aminoetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 319**.

SMIR: calculat pentru: $C_{29}H_{26}ClN_3O_6S$: 579.1231; determinat: 580.1301 (M+H)

Exemplul 320: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIa) şi 2-(dimetilamino)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 320**.

SMIR: calculat pentru: $C_{31}H_{30}ClN_3O_6S$: 607.1544; determinat: 608.1617 (M+H)

Exemplul 321: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIa) şi 4-(2-hidroxietil)-1-metil-piperazin-2-onă (**Prepararea 9eg**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 321**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{33}ClN_4O_7S$: 676.1758; determinat: 677.1850 (M+H)

Exemplul 322: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-2-metilfenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIa) şi 2-(4-etilpiperazin-1-il)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 322**.

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{37}ClN_4O_6S$: 676.2122; determinat: 677.2186 (M+H)

Exemplul 323: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-3-clor-2-metilfenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Etapa A:

141 mg de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 6e**) (0.25 mmol), 0.092 ml de 2-piperazin-1-iletanol (0.75 mmol) şi 197 mg de trifenilfosfină (0.75 mmol) se dizolvă în 5 ml toluen uscat, apoi se adaugă 173 mg de di*terţ*butil azodicarboxilat (0.75 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi esterul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi, rezultă un produs intermediar etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-(2-piperazin-1-iletoxi)fenil]-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 8.58 (s , 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.52 (dd, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.69 (dd, 1H), 5.41 (dd, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.97 (dd, 1H), 2.73 (t, 2H), 2.64 (m, 4H), 2.43 (brm, 4H), 2.43 (dd, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.06 (t, 3H).

Etapa B:

87 mg de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-(2-piperazin-1-iletoxi)fenil]-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (0.13 mmol) şi 0.036 ml de trietilamină (0.26 mmol) se dizolvă în 1 ml de DCM uscat la temperatura camerei. Se adaugă 0.018 ml de clorură de acetil (0.26 mmol) şi amestecul de reacţie se agită până nu se mai observă conversie. Reacţia se stinge cu apă şi amestecul se extrage cu DCM. Faza organică combinată se spală cu apă, se usucă cu Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-3-clor-2-metil-fenil]-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoatul brut se dizolvă într-un amestec de 1 ml dioxan şi 1 ml apă şi se adaugă 11 mg de LiOH × H_2O (0.26 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM, se usucă cu Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, rezultă **Exemplul 323**.

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{35}ClN_4O_7S$: 690.1915; determinat: 691.1996 (M+H)

Exemplul 324: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-2-metil-4-{2-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]etoxi}fenil)-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIa) şi 2-(4-izopropilpiperazin-1-il)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 324**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{39}ClN_4O_6S$: 690.2279; determinat: 691.2335 (M+H)

Exemplul 325: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-fenilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIa) şi 2-(4-fenilpiperazin-1-il)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 325**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{37}ClN_4O_6S$: 724.2122; determinat: 725.2187 (M+H)

Exemplul 326: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(4-{2-[4-(2-amino-2-oxoetil)piperazin-1-il]etoxi}-3-clor-2-metilfenil)-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

81 mg de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-(2-piperazin-1-iletoxi)fenil]-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (aşa cum se descrie în Etapa A pentru **Exemplul 323**) (0.12 mmol) se dizolvă în 2 ml THF uscat. La temperatura camerei se adaugă 41 mg de 2-bromacetamidă (0.30 mmol) şi 98 mg de Cs_2CO_3 (0.30 mmol) şi amestecul se încălzeşte la 70 °C până nu se mai observă conversie. Amestecul se concentrează sub presiune redusă şi produsul brut se hidrolizează prin adiţia a 3 ml de soluţie de NaOH (10 m/m%) în metanol apos (90% metanol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM, faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, rezultă **Exemplul 326**.

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{36}ClN_5O_7S$: 705.2024; determinat: 706.2112 (M+H)

Exemplul 327: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-2-metil-4-{2-[4-(2,2,2-trifluoretil)piperazin-1-il]etoxi}fenil)-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIa) şi 2-[4-(2,2,2-trifluoretil)piperazin-1-il]etanol (**Prepararea 9eh**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 327**.

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{34}ClF_3N_4O_6S$: 730.1840; determinat: 731.1919 (M+H)

Exemplul 328: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-{2-[4-(2,2-difluoretil)piperazin-1-il]etoxi}-2-metilfenil)-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIa) şi 2-[4-(2,2-difluoretil)piperazin-1-il]etanol (**Prepararea 9ei**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 328**.

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{35}ClF_2N_4O_6S$: 712.1934; determinat: 713.1978 (M+H)

Exemplul 329: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{4-[2-(4-benzilpiperazin-1-il)etoxi]-3-clor-2-metilfenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Etapa A:

75 mg de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-(2-piperazin-1-iletoxi)fenil]-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (aşa cum se descrie în Etapa A pentru **Exemplul 323**) (0.115 mmol) şi 0.013 ml de benzaldehidă (0.127 mmol) se dizolvă în 1 ml DCM uscat. Se adaugă 37 mg de triacetoxiborhidrură de sodiu (0.173 mmol) şi amestecul de reacţie se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Reacţia se stinge cu soluţie de $NaHCO_3$ şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă cu Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică, utilizand flash cromatografie, eluare cu gradient de DCM-MeOH.

Etapa B:

Ester (produsul din Etapa A) se hidrolizează prin adiţia a 3 ml de soluţie de NaOH (10 m/m%) în metanol apos (90% metanol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, rezultă **Exemplul 329**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{39}ClN_4O_6S$: 738.2279; determinat: 739.2322 (M+H)

Exemplul 330: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-{2-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]etoxi}-2-metilfenil)-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Etapa A:

135 mg de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-(2-piperazin-1-iletoxi)fenil]-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (aşa cum se descrie în Etapa A pentru **Exemplul 323**) (0.20 mmol) se dizolvă în 1.5 ml de THF uscat. La temperatura camerei se adaugă 0.040 ml de 1-brom-2-metoxi-etan (0.40 mmol) şi 130 mg de Cs_2CO_3 (0.40 mmol) şi amestecul se încălzeşte la 70 °C până nu se mai observă conversie. Amestecul se concentrează sub presiune redusă şi produsul brut se purifică, utilizând flash cromatografie, eluare cu gradient de DCM-MeOH.

Etapa B:

Esterul obţinut în Etapa A se hidrolizează prin adiţia a 3 ml soluţie de NaOH (10 m/m%) în metanol apos (90% metanol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă cu Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se

purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, rezultă **Exemplul 330**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{39}ClN_4O_7S$: 706.2228; determinat: 707.2273 (M+H)

Exemplul 331: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(metilamino)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIa) şi 2-(metilamino)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 331**.

SMIR: calculat pentru: $C_{30}H_{28}ClN_3O_6S$: 593.1387; determinat: 594.1455 (M+H)

Exemplul 332: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-2-metil-4-{[(4-metilpiperazin-1-il)acetil]oxi}fenil)-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic 100 mg de etil (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(2-furil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 6e**) (0.18 mmol) se dizolvă în 0.5 ml de dioxan şi se adaugă o soluţie din 37 mg de LiOH ? H_2O (0.88 mmol) în 0.5 ml de apă. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 30 minute, se stinge cu apă, se acidulează cu soluţie de acid clorhidric diluat şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă cu Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut dizolvă repetat in 2 ml de DCM uscat, 64 mg de acid 2-(4-metilpiperazin-1-il)acetic (0.40 mmol), 208 mg de PyBOP (0.40 mmol) şi se adaugă 0.060 ml trietilamină (0.44 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se adaugă DCM şi faza organică se spală cu apă, se usucă cu Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică cu CLÎP preparativă, rezultă **Exemplul 332.**

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{33}ClN_4O_7S$: 676.1758; determinat: 677.1846 (M+H)

Exemplul 333: Acidul (*2R*)-2-{[(5R_a)-5-{3-fluor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

şi

Exemplul 334: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-fluor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic 501 mg de etil (*2R*)-2-[5-(3-fluor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 11b**, amestec de diastereomeri) (0.913 mmol), 198 mg de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (1.37 mmol) şi 480 mg de trifenilfosfină (1.83 mmol) se dizolvă în 10 ml toluen uscat, apoi se adaugă 420 mg de di*terţ*butil azodicarboxilat (1.83 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub azot timp de 45 minute. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi esterul brut se purifică, utilizând flash cromatografie (eluenţi: EtOAc şi MeOH). Esterul obţinut se dizolvă într-un amestec din 4 ml de dioxan şi 2 ml de apă şi se adaugă 200 mg de LiOH × H_2O. Amestecul de reacţie se agită la temperatura camerei timp de 1.5 ore, se stinge prin adiţia unei soluţii saline saturate şi se

neutralizează cu 2 M HCl. Amestecul se extrage cu DCM, se usucă cu Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi. **Exemplul 333** se obţine ca un diastereoizomer care eluează mai precoce prin CLÎP preparativă pe coloană [SMÎR: calculat pentru: $C_{34}H_{35}FN_4O_6S$: 646.2261; determinat: 647.2365 (M+H)] şi **Exemplul 334** se obţine ca un diastereoizomer care eluează mai târziu prin CLÎP preparativă pe coloană [SMÎR: calculat pentru: $C_{34}H_{35}FN_4O_6S$: 646.2261; determinat: 647.2302 (M+H)].

Exemplul 335: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-etil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

şi

Exemplul 336: Acidul (*2R*)-2-{[(5R_a)-5-{3-clor-2-etil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic 250 mg de etil ((*2R*)-2-[5-(3-clor-2-etil-4-hidroxi-fenil)-6-(2-furil)tien[2,3-*d*] pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 11a**, amestec de diastereomeri) (0.40 mmol), 115 mg de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (0.80 mmol) şi 210 mg trifenilfosfină (0.80 mmol) se dizolvă în 5 ml toluen uscat, apoi se adaugă 184 mg de diterţbutil azodicarboxilat (0.80 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub azot timp de 1 oră. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi esterul brut se purifică, utilizând flash cromatografie (eluenţi: EtOAc şi MeOH). Esterul obţinut se dizolvă într-un amestec din 4 ml de dioxan şi 2 ml apă şi se adaugă 100 mg de LiOH × H_2O. Amestecul de reacţie se agită la 30 °C timp de 1 oră. La amestec se adaugă apă şi pH se ajustează până la 4-5 cu 2 M HCl. Amestecul se extrage cu DCM, se usucă cu Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi. **Exemplul 335** se obţine ca un diastereoizomer care eluează mai târziu prin CLÎP preparativă pe coloană [SMÎR: calculat pentru: $C_{35}H_{37}ClN_4O_6S$: 676.2122; determinat: 677.2204 (M+H)], **Exemplul 336** se obţine ca un diastereoizomer care eluează mai precoce prin CLÎP preparativă pe coloană [SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{37}ClN_4O_6S$: 676.2122; determinat: 677.2181 (M+H)]

Exemplul 337: Acidul (*2R*)-2-{[5-{3-clor-2-fluor-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic (amestec de diastereoizomeri)

503 mg de etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 4e**) (1.00 mmol), 900 mg de 1-[2-[2-clor-3-fluor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metil-piperazină (**Prepararea 5f**) (2.20 mmol), 35 mg de Ataphos (0.05 mmol) şi 977 mg de Cs_2CO_3 (3.00 mmol) se dizolvă în 10 ml de dioxan şi 2 ml de apă. Amestecul se încălzeşte până la 110°C timp de 15 minute prin iradiere cu microunde. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se extrage cu DCM şi faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie cu fază

inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi. Esterul obţinut se dizolvă intr-un amestec din 5 ml de dioxan şi 5 ml de apă şi se adaugă 200 mg de LiOH × H_2O. Amestecul de reacţie se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. La amestec se adaugă apă şi pH se stabileşte între 4-5 cu 2 M HCl. Amestecul se extrage cu DCM şi faza organică combinată se usucă cu Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, rezultă **Exemplul 337**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{32}ClFN_4O_6S$: 666.1715; determinat: 667.1792 (M+H)

Metoda generală (VIIIa)

Etapa A:

1.0 echiv. de 4-clor-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 14**), 1.2 echiv. de un alcool potrivit şi 3.0 echiv. de carbonat de cesiu se dizolvă în terţbutanol uscat sau DMSO uscat (0.2 M pentru **Prepararea 14**). Amestecul se agită la 60°C sub azot până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei, apoi se diluează cu o soluţie salină saturată şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra $MgSO_4$ şi se evaporă sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc/MeOH ca eluenţi.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se dizolvă în dioxan/H_2O (1:1, 0.2 M pentru produsul din Etapa A) şi se adaugă 10 echiv. de LiOH ? H_2O, apoi se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Exemplul 338: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(difluormetoxi)fenil]propanoic

Utilizand Metoda generală (VIIIa) şi metil (*2R*)-3-[2-(difluormetoxi)fenil]-2-hidroxi-propanoat (**Prepararea 3aj**) ca un alcool potrivit, diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 338**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{33}ClF_2N_4O_6S$: 698.1777; determinat: 699.1866 (M+H)

Exemplul 339: Acidul (*2R*)-{[(5R_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}(fenil)ethanoic

şi

Exemplul 340: Acidul (*2R*)-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}(fenil)ethanoic

Utilizând Metoda generală (VIIIa) şi metil (2R)-2-hidroxi-2-fenil-acetat ca un alcool potrivit, diastereoizomerul care eluează mai repede se colectează ca **Exemplul 339** şi diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 340**.

SMIR: calculat pentru: $C_{32}H_{31}ClN_4O_5S$: 618.1704; determinat: 619.1766 (M+H) şi 619.1768 (M+H)

Exemplul 341: Acidul (*2S*)-2-{[(5R_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-fluorfenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIIa) şi etil (*2S*)-3-(2-fluorfenil)-2-hidroxi-propanoat (**Prepararea 3az**) ca un alcool potrivit, diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 341**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{32}ClFN_4O_5S$: 650.1766; determinat: 651.1825 (M+H)

Exemplul 342: Acidul (*2R,3S*)-2-{[(5R_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-hidroxi-3-fenilpropanoic

şi

Exemplul 343: Acidul (*2R,3S*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-hidroxi-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (VIIIa) şi metil (*2R,3S*)-2,3-dihidroxi-3-fenil-propanoat ca un alcool potrivit, diastereoizomerul care eluează mai repede se colectează ca **Exemplul 342** şi diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 343**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{33}ClN_4O_6S$: 648.1809; determinat: 649.1879 (M+H) şi 649.1875 (M+H)

Exemplul 344: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxi-5-metilfenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIIa) şi etil (*2R*)-2-hidroxi-3-(2-metoxi-5-metil-fenil)propanoat (**Prepararea 3at**) ca un alcool potrivit, diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 344**.

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{37}ClN_4O_6S$: 676.2122; determinat: 677.2176 (M+H)

Exemplul 345: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(5-fluor-2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIIa) şi etil (*2R*)-3-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-propanoat (**Prepararea 3ar**) ca un alcool potrivit, diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 345**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{34}ClFN_4O_6S$: 680.1872; determinat: 681.1947 (M+H)

Exemplul 346: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(4-fluor-2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIIa) şi etil (*2R*)-3-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-propanoat (**Prepararea 3as**) ca un alcool potrivit, diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 346**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{34}ClFN_4O_6S$: 680.1872; determinat: 681.1915 (M+H)

Exemplul 347: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(3-metilfenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIIa) şi metil (*2R)*-2-hidroxi-3-(m-tolil)propanoat (**Prepararea 3ap**) ca un alcool potrivit, diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 347**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{35}ClN_4O_5S$: 646.2017; determinat: 647.2073 (M+H)

Exemplul 348: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(3-fluorfenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIIa) şi metil (*2R*)-3-(3-fluorfenil)-2-hidroxi-propanoat (**Prepararea 3ak**) ca un alcool potrivit, diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 348**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{32}ClFN_4O_5S$: 650.1766; determinat: 651.1818 (M+H)

Exemplul 349: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(3-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIIa) şi metil (*2R*)-2-hidroxi-3-(3-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 3al**) ca un alcool potrivit, diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 349**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{35}ClN_4O_6S$: 662.1966; determinat: 663.2043 (M+H)

Exemplul 350: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2,3-difluorfenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIIa) şi metil (*2R*)-3-(2,3-difluorfenil)-2-hidroxi-propanoat (**Prepararea 3am**) ca un alcool potrivit, diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 350**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{31}ClF_2N_4O_5S$: 668.1672; determinat: 669.1729 (M+H)

Exemplul 351: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxi-3-metilfenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIIa) şi etil (2R)-2-hidroxi-3-(2-metoxi-3-metil-fenil)propanoat (**Prepararea 3au**) ca un alcool potrivit, diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 351**.

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{37}ClN_4O_6S$: 676.2122; determinat: 677.2221 (M+H)

Exemplul 352: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(3-fluor-2-metoxifenil)propanoic

Utilizand Metoda generală (VIIIa) şi etil (*2R*)-3-(3-fluor-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-propanoat (**Prepararea 3aq**) ca un alcool potrivit, diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 352**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{34}ClFN_4O_6S$: 680.1872; determinat: 681.1963 (M+H)

Exemplul 353: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(trifluormetil)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIIa) şi metil (*2R*)-2-hidroxi-3-[2-(trifluormetil)fenil]propanoat (**Prepararea 3an**) ca un alcool potrivit, diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 353**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{32}ClF_3N_4O_5S$: 700.1734; determinat: 701.1803 (M+H)

Exemplul 354: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metilfenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIIa) şi metil (*2R*)-2-hidroxi-3-(o-tolil)propanoat (**Prepararea 3ao**) ca un alcool potrivit, diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 354**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{35}ClN_4O_5S$: 646.2017; determinat: 647.2087 (M+H)

Exemplul 355: Acidul (*2R*)-3-[2-(aminometil)fenil]-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Etapa A:

252 mg de 4-clor-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 14**) (0.50 mmol), 196 mg de etil (*2R*)-3-[2-[(tert-butoxicarbonilamino)metil]fenil]-2-hidroxi-propanoat (**Prepararea 3aw**) (0.60 mmol) şi 488 mg de carbonat de cesiu(1.50 mmol) se dizolvă în *terţ*butanol uscat (0.1 M pentru **Prepararea 14**). Amestecul se agită la 60°C sub azot până nu se mai observă conversie. Amestecul se răceşte până la temperatura camerei , apoi Se diluează cu o soluţie salină saturată şi se extrage cu EtOAc. Faza organică combinată se usucă deasupra $MgSO_4$, se filtrează şi se concentrează şi apoi se purifică prin

flash cromatografie pe silica gel, utilizând EtOAc/MeOH ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-3-[2-[(tert-butoxicarbonilamino)metil]fenil]-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat.

Etapa B:

198 mg de etil (*2R*)-3-[2-[(tert-butoxicarbonilamino)metil]fenil]-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat (0.250 mmol) se dizolvă în 10 ml de DCM uscat, apoi se adaugă 1 ml de TFA şi se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie şi apoi amestecul de reacţie se spală cu $NaHCO_3$ saturat. Stratul organic se usucă deasupra $MgSO_4$, se filtrează şi substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă, se obţine etil (*2R*)-3-[2-(aminometil)fenil]-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat.

Etapa C:

56 mg de etil (*2R*)-3-[2-(aminometil)fenil]-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat (0.081 mmol) se dizolvă în 1 ml de dioxan/apă (1:1) şi se adaugă 68 mg de $LiOH \times H_2O$. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează, se concentrează şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi. Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 355**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{36}ClN_5O_5S$: 661.2126; determinat: 331.6148 (M+2H)

Exemplul 356: Acidul (*2R*)-3-{2-[(acetilamino)metil]fenil}-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Etapa A:

100 mg de etil (*2R*)-3-[2-(aminometil)fenil]-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat (0.145 mmol) (Etapa B din **Exemplul 355**) şi 61 µl de trietil amină (435 µmol) se dizolvă în 5 ml de DCM şi apoi se adaugă 12 µl de clorură de acetil (174 µmol). Amestecul de reacţie se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Amestecul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc/MeOH ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-3-[2-(acetamidometil)fenil]-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat.

Etapa B:

73 mg de etil (*2R*)-3-[2-(acetamidometil)fenil]-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat (0.10 mmol) se dizolvă în 2 ml de dioxan/apă (1:1) şi se adaugă 84 mg de LiOH × H_2O (2.0 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi. Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 356**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{38}ClN_5O_6S$: 703.2231; determinat: 704.231 (M+H)

Exemplul 357: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-fluorfenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIIa) şi etil (*2R*)-3-(2-fluorfenil)-2-hidroxi-propanoat (**Prepararea 3ba**) ca un alcool potrivit, diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 357**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{32}ClFN_4O_5S$: 650.1766; determinat: 651.1827 (M+H)

Exemplul 358: Acidul (*2R*)-3-{2-[(tert-butoxicarbonil)amino]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIIa) şi etil (*2R*)-3-[2-(terţ-butoxicarbonilamino)fenil]-2-hidroxi-propanoat (**Prepararea 3av**) ca un alcool potrivit, diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 358**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{42}ClN_5O_7S$: 747.2493; determinat: 748.2538 (M+H)

Exemplul 359: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIIa) şi etil (*2R*)-3-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-propanoat (**Prepararea 3bd**) ca un alcool potrivit, diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 359**.

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{35}ClN_4O_6S$: 674.1966; determinat: 675.2033 (M+H)

Exemplul 360: Acidul (*2S*)-2-{[(5R_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIIa) şi etil (*2S*)-3-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-propanoat (**Prepararea 3be**) ca un alcool potrivit, diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 360**.

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{35}ClN_4O_6S$: 674.1966; determinat: 675.2025 (M+H)

Exemplul 361: Acidul (2*S*)-2-{[(5R_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2,2,2-trifluoretil)sulfanil]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (VIIIa) şi etil (2*S*)-2-hidroxi-3-[2-(2,2,2-trifluoretilsulfanil)fenil]propanoat (**Prepararea 3ax**) ca un alcool potrivit, diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 361**.

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{34}ClF_3N_4O_5S_2$: 746.1611; determinat: 747.1678 (M+H)

Exemplul 362: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2,2,2-trifluoretil)sulfanil]fenil}propanoic

Utilizand Metoda generală (VIIIa) şi etil (2*R*)-2-hidroxi-3-[2-(2,2,2-trifluoretilsulfanil)fenil]propanoat (**Prepararea 3ay**) ca un alcool potrivit, diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 362**.

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{34}ClF_3N_4O_5S_2$: 746.1611; determinat: 747.1682 (M+H)

Metoda generală (IXa)

Etapa A:

1 echiv. de etil (2*R*)-2-[6-(5-clor-2-furil)-(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 8f**), 2 echiv. de un alcool potrivit şi 2 echiv. de PPh_3 se dizolvă în toluen uscat (0.2 M timp de fenol), apoi se adaugă 2 echiv. de diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot. După ce nu se mai observă conversie, substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi esterul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se dizolvă în amestec de dioxan-apă1:1 (10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. de LiOH ? H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Exemplul 363: Acidul (2*R*)-2-{[6-(5-clorfuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (IXa) şi metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 363**.
SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{34}Cl_2N_4O_6S$: 696.1576; determinat: 697.1656 (M+H)

Exemplul 364: Acidul (*2R*)-2-{[6-(5-clorfuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(*2R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (IXa) şi [(*2R*)-tetrahidrofuran-2-il]metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 364**.
SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{40}Cl_2N_4O_7S$: 766.1995; determinat: 767.2056 (M+H)

Exemplul 365: Acidul (*2R*)-2-{[6-(5-clorfuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]propanoic

214 mg de etil (*2R*)-2-[6-(5-clor-2-furil)-(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil) propanoat (**Prepararea 8f**) (0.300 mmol) şi 138 mg de K_2CO_3 (1.00 mmol) se dizolvă în 2 ml DMF, apoi se adaugă 232 mg de 2,2,2-trifluoretil trifluormetansulfonat (1.00 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei sub azot timp de 7 ore. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se dizolvă în 8 ml de amestec de dioxan-apă (1:1) şi se adaugă 126 mg de LiOH × H_2O (3.00 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând 5 mM de soluţie apoasă de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 365**.
SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{33}Cl_2F_3N_4O_6S$: 764.145; determinat: 765.1523 (M+H)

Exemplul 366: Acidul (*2R*)-2-{[6-(5-clorfuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (IXa) şi 2-piridil metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 366**.
SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{37}Cl_2N_5O_6S$: 773.1842; determinat: 387.5992 (M+2H)

Exemplul 367: Acidul (*2R*)-2-{[6-(5-clorfuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(trifluormetil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (IXa) şi [2-(trifluormetil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9bj**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 367**.
SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{35}Cl_2F_3N_6O_6S$: 842.1668; determinat: 843.175 (M+H)

Exemplul 368: Acidul (*2R*)-2-{[6-(5-clorfuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (IXa) şi (2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9ar**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 368**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{43}Cl_2N_7O_7S$: 859.2322; determinat: 430.6247 (M+2H)

Exemplul 369: Acidul (*2R*)-2-{[6-(5-clorfuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (IXa) şi (2-metoxipirimidin-4-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 369**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{38}Cl_2N_6O_7S$: 804.19; determinat: 805.2032 (M+H)

Exemplul 370: Acidul (*2R*)-2-{[6-(5-clorfuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(pirimidin-4-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (IXa) şi pirimidin-4-ilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 370**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{36}Cl_2N_6O_6S$: 774.1794; determinat: 775.182 (M+H)

Exemplul 371: Acidul (*2R*)-2-{[6-(5-clorfuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (IXa) şi (1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 371**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{38}Cl_2N_6O_6S$: 776.1951; determinat: 777.1999 (M+H)

Exemplul 372: Acidul (*2R*)-2-{[6-(5-clorfuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-etil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (IXa) şi (1-etil-1H-pirazol-5-il)metanol (**Prepararea 9da**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 372**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{40}Cl_2N_6O_6S$: 790.2107; determinat: 396.1113 (M+2H)

Exemplul 373: Acidul (*2R*)-2-{[6-(5-clorfuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (IXa) şi [1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]metanol (**Prepararea 9du**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 373**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{37}Cl_2F_3N_6O_6S$: 844.1824; determinat: 845.186 (M+H)

Exemplul 374: Acidul (*2R*)-2-{[6-(5-clorfuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (IXa) şi pirazin-2-ilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 374**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{36}Cl_2N_6O_6S$: 774.1794; determinat: 775.1824 (M+H)

Exemplul 375: Acidul (*2R*)-2-{[6-(5-clorfuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(pirimidin-5-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (IXa) şi pirimidin-5-ilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 375**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{36}Cl_2N_6O_6S$: 774.1794; determinat: 775.1869 (M+H)

Exemplul 376: Acidul (*2R*)-2-{[6-(5-clorfuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(1,3-oxazol-4-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizand Metoda generală (IXa) şi 1,3-oxazol-4-ilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 376**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{35}Cl_2N_5O_7S$: 763.1634; determinat: 764.1685 (M+H)

Exemplul 377: Acidul (*2R*)-2-{[6-(5-clorfuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]fenil}propanoic

Etapa A:

228 mg de etil (*2R*)-2-[6-(5-clor-2-furil)-(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[(*2S*)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]fenil]propanoat (**Prepararea 6g**, 0.340 mmol), 101 mg de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (0.70 mmol) şi 184 mg de PPh_3 (0.700 mmol) se dizolvă în 2 ml toluen uscat, apoi se adaugă 161 mg de diterţbutil azodicarboxilat (0.700 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie, apoi substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se dizolvă în 6 ml de amestec de dioxan-apă1:1 şi se adaugă 150 mg de LiOH × H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM, apoi Faza organică

combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 377**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{40}Cl_2N_4O_7S$: 766.1995; determinat: 767.2095 (M+H)

Metoda generală (Xa)

Etapa A:

1 echiv. de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluor-3-metoxi-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 8g**), 2 echiv. de un alcool potrivit şi 2 echiv. de trifenil fosfină se dizolvă în toluen uscat (5 ml/mmol), apoi se adaugă 2 echiv. diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând acetat de etil şi metanol ca eluenţi.

Etapa B:

Compusul intermediar obţinut se dizolvă în amestec de dioxan-apă1:1 (10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. LiOH ? H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Exemplul 378: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluor-3-metoxifenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Xa) şi metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 378**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{38}ClFN_4O_6S$: 720.2185; determinat: 721.2243 (M+H).

Exemplul 379: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluor-3-metoxifenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(*2R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Xa) şi [(*2R*)-tetrahidrofuran-2-il]metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 379**.

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{44}ClFN_4O_7S$: 790.2603; determinat: 791.2670 (M+H).

Exemplul 380: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluor-3-metoxifenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]propanoic

Etapa A:

221 mg de etil (2*R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluor-3-metoxi-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 8g**) (0.3 mmol) şi 138 mg de K_2CO_3 (1.0 mmol) se dizolvă în 2 ml DMF, apoi se adaugă 232 mg de 2,2,2-trifluoretil trifluormetansulfonat (1.0 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei sub azot până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă.

Etapa B:

Compusul intermediar obţinut se dizolvă în 8 ml de amestec de dioxan-apă1:1 şi se adaugă 150 mg LiOH ? H_2O (3.57 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 5 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 380**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{37}ClF_4N_4O_6S$: 788.2058; determinat: 789.2133 (M+H).

Exemplul 381: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(4-fluor-3-metoxifenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (Xa) şi 2-piridil metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 381**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{41}ClFN_5O_6S$: 797.2450; determinat: 399.6308 (M+2H).

Exemplul 382: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluor-3-metoxifenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(trifluormetil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Xa) şi [2-(trifluormetil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9bj**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 382**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{39}ClF_4N_6O_6S$: 866.2276; determinat: 867.2352 (M+H).

Exemplul 383: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluor-3-metoxifenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Xa) şi (2-metoxipirimidin-4-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 383**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{42}ClFN_6O_7S$: 828.2508; determinat: 415.1343 (M+2H).

Exemplul 384: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluor-3-metoxifenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-etil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Xa) şi (1-etil-1H-pirazol-5-il)metanol (**Prepararea 9da**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 384**.
SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{44}ClFN_6O_6S$: 814.2716; determinat: 408.1436 (M+2H).

Exemplul 385: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluor-3-metoxifenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-propil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (Xa) şi (1-propil-1H-pirazol-5-il)metanol (**Prepararea 9db**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 385**.
SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{46}ClFN_6O_6S$: 828.2872; determinat: 415.1536 (M+2H).

Exemplul 386: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluor-3-metoxifenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (Xa) şi pirazin-2-ilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 386**.
SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{40}ClFN_6O_6S$: 798.2403; determinat: 799.2474 (M+H).

Exemplul 387: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluor-3-metoxifenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(2-metoxietoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (Xa) şi 2-metoxietanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 387**.
SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{42}ClFN_4O_7S$: 764.2447; determinat: 765.2502 (M+H).

Metoda generală (XIa)

Etapa A:
1 echiv. de metil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 6i**), 2 echiv. de un alcool potrivit şi 2 echiv. de PPh_3 se dizolvă în toluen uscat (0.2 M pentru fenol), apoi se adaugă 2 echiv. de diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi.

Etapa B:

Compusul intermediar obţinut se dizolvă în amestec de dioxan-apă1:1 (10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. de LiOH ? H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM şi faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Metoda generală (XIb)

Etapa A:

1 echiv. de metil (*2R*)-2-[(5R_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 6n**), 2 echiv. de un alcool potrivit şi 2 echiv. de PPh_3 se dizolvă în toluen uscat (0.2 M timp de fenol), apoi se adaugă 2 echiv. de diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi.

Etapa B:

Compusul intermediar obţinut se dizolvă în amestec de dioxan-apă1:1 (10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. de LiOH ? H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM şi faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Metoda generală (XIc)

Etapa A:

1 echiv. de metil (*2R*)-2-[6-etil-(5S_a)-5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 6j**), 2 echiv. de un alcool potrivit şi 2 echiv. de PPh_3 se dizolvă în toluen uscat (0.2 M pentru fenol), apoi se adaugă 2 echiv. diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi.

Etapa B:

Compusul intermediar obţinut se dizolvă în amestec de dioxan-apă1:1 (10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. de LiOH ? H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie.

Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM şi faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de H_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Metoda generală (XId)

Etapa A:

1 echiv. de metil (*2R*)-2-[6-etil-(5R_a)-5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 6o**), 2 echiv. de un alcool potrivit şi 2 echiv. de PPh_3 se dizolvă în toluen uscat (0.2 M pentru fenol), apoi se adaugă 2 echiv. de diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi.

Etapa B:

Compusul intermediar obţinut se dizolvă în amestec de dioxan-apă1:1 (10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. de LiOH ? H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM şi faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Metoda generală (XIe)

Etapa A:

1 echiv. de derivate de fenol, 2 echiv. de un alcool potrivit şi 2 echiv. de PPh_3 se dizolvă în toluen uscat (0.2 M pentru fenol), apoi se adaugă 2 echiv. de diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi.

Etapa B:

Compusul intermediar obţinut se dizolvă în amestec de dioxan-apă1:1 (10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. de LiOH ? H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM şi faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Metoda generală (XIf)

1 echiv. de ester se dizolvă în amestec de dioxan-apă1:1 (10 ml/mmol), se adaugă 10 echiv. de LiOH ? H_2O şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM şi faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. În caz de necesitate se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând MeCN şi soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 ca eluenţi.

Exemplul 388: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Metil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*] pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 6i**) se hidrolizează conform Metodei generale (XIf), se obţine **Exemplul 388**.

SMIR: calculat pentru: $C_{24}H_{21}ClN_2O_4S$: 468.0911; determinat: 469.0997 (M+H).

Exemplul 389: Acidul (*2R*)-2-{[(5R_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Metil (*2R*)-2-[(5R_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*] pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 6n**) se hidrolizează conform Metodei generale (XIf), se obţine **Exemplul 389**.

SMIR: calculat pentru: $C_{24}H_{21}ClN_2O_4S$: 468.0911; determinat: 469.0982 (M+H).

Exemplul 390: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]-2-metilfenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIa) şi 2-hidroxi-N,N-dimetil-acetamidă ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 390**.

SMIR: calculat pentru: $C_{28}H_{28}ClN_3O_5S$: 553.1438; determinat: 554.1538 (M+H).

Exemplul 391: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-oxo-2-(pirolidin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIa) şi 2-hidroxi-1-pirolidin-1-il-etanonă ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 391**.

SMIR: calculat pentru: $C_{30}H_{30}ClN_3O_5S$: 579.1595; determinat: 580.1673 (M+H).

Exemplul 392: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetoxi]fenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIa) şi 2-hidroxi-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanonă ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 392**.

SMIR: calculat pentru: $C_{31}H_{33}ClN_4O_5S$: 608.1860; determinat: 609.1948 (M+H).

Exemplul 393: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi]fenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIa) şi 2-hidroxi-1-(morfolin-4-il)etanonă ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 393**.

SMIR: calculat pentru: $C_{30}H_{30}ClN_3O_6S$: 595.1544; determinat: 596.1626 (M+H).

Exemplul 394: Acidul (*2R*)-2-({(5S_a)-5-[4-(benziloxi)-3-clor-2-metilfenil]-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIa) şi fenilmetanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 394**.

SMIR: calculat pentru: $C_{31}H_{27}ClN_2O_4S$: 558.1380; determinat: 559.1465 (M+H).

Exemplul 395: Acidul (*2R*)-2-({(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIa) şi 4-piridil metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 395**.

SMIR: calculat pentru: $C_{30}H_{26}ClN_3O_4S$: 559.1333; determinat: 560.1396 (M+H).

Exemplul 396: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(piridin-3-il)etoxi]fenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIa) şi 2-(3-piridil)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 396**.

SMIR: calculat pentru: $C_{31}H_{28}ClN_3O_4S$: 573.1489; determinat: 574.1559 (M+H).

Exemplul 397: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(piridin-4-il)etoxi]fenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIa) şi 2-(4-piridil)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 397**.

SMIR: calculat pentru: $C_{31}H_{28}ClN_3O_4S$: 573.1489; determinat: 574.1562 (M+H).

Exemplul 398: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(4-butoxi-3-clor-2-metilfenil)-6-etiltien[2,3-*d*] pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIa) şi butan-1-ol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 398**.
SMIR: calculat pentru: $C_{28}H_{29}ClN_2O_4S$: 524.1537; determinat: 525.1619 (M+H).

Exemplul 399: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[3-(piridin-4-il)propoxi]fenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIa) şi 3-(4-piridil)propan-1-ol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 399**.
SMIR: calculat pentru: $C_{32}H_{30}ClN_3O_4S$: 587.1646; determinat: 588.1732 (M+H).

Exemplul 400: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-metilfenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIa) şi 3-(dimetilamino)propan-1-ol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 400**.
SMIR: calculat pentru: $C_{29}H_{32}ClN_3O_4S$: 553.1802; determinat: 554.1891 (M+H).

Exemplul 401: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[3-(2-oxopirolidin-1-il)propoxi]fenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Utilizand Metoda generală (XIa) şi 1-(3-hidroxipropil)pirolidin-2-onă ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 401**.
SMIR: calculat pentru: $C_{31}H_{32}ClN_3O_5S$: 593.1751; determinat: 594.1826 (M+H).

Exemplul 402: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIa) şi 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 402**.
SMIR: calculat pentru: $C_{32}H_{37}ClN_4O_4S$: 608.2224; determinat: 609.2304 (M+H).

Exemplul 403: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-4-[3-(1H-imidazol-1-il)propoxi]-2-metilfenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIa) şi 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-ol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 403**.
SMIR: calculat pentru: $C_{30}H_{29}ClN_4O_4S$: 576.1598; determinat: 577.1698 (M+H).

Exemplul 404: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-{3-[(etilcarbamoil)amino]propoxi}-2-metilfenil)-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIa) şi 1-etil-3-(3-hidroxipropil)uree ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 404**.

SMIR: calculat pentru: $C_{30}H_{33}ClN_4O_5S$: 596.1860; determinat: 597.1943 (M+H).

Exemplul 405: Acidul (*2R*)-2-({(5S_a)-5-[3-clor-4-(3-hidroxipropoxi)-2-metilfenil]-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIa) şi propan-1,3-diol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 405**.

SMIR: calculat pentru: $C_{27}H_{27}ClN_2O_5S$: 526.1329; determinat: 527.1402 (M+H).

Exemplul 406: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[3-(metilsulfonil)propoxi]fenil} -6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIa) şi 3-metilsulfonilpropan-1-ol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 406**.

SMIR: calculat pentru: $C_{28}H_{29}ClN_2O_6S_2$: 588.1156; determinat: 589.1242 (M+H).

Exemplul 407: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIa) şi 2-(dimetilamino)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 407**.

SMIR: calculat pentru: $C_{28}H_{30}ClN_3O_4S$: 539.1646; determinat: 540.1742 (M+H).

Exemplul 408: Acidul (*2R*)-2-[((5R_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIb) şi 2-(dimetilamino)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 408**.

SMIR: calculat pentru: $C_{28}H_{30}ClN_3O_4S$: 539.1646; determinat: 540.1744 (M+H).

Exemplul 409: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIc) şi 2-(dimetilamino)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 409**.

SMIR: calculat pentru: $C_{28}H_{31}N_3O_4S$: 505.2035; determinat: 506.2096 (M+H).

Exemplul 410: Acidul (*2R*)-2-[((5R_a)-5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XId) şi 2-(dimetilamino)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 410**.

SMIR: calculat pentru: $C_{28}H_{31}N_3O_4S$: 505.2035; determinat: 506.2109 (M+H).

Exemplul 411: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-{2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]etoxi}-2-metilfenil)-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIa) şi 2-[2-hidroxietil(metil)amino]etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 411**.

SMIR: calculat pentru: $C_{29}H_{32}ClN_3O_5S$: 569.1751; determinat: 570.1837 (M+H).

Exemplul 412: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(4-{2-[bis(2-hidroxietil)amino]etoxi}-3-clor-2-metilfenil)-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIa) şi 2-[bis(2-hidroxietil)amino]etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 412**.

SMIR: calculat pentru: $C_{30}H_{34}ClN_3O_6S$: 599.1857; determinat: 600.1939 (M+H).

Exemplul 413: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etoxi]-2-metilfenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIa) şi 1-(2-hidroxietil)piperidin-4-ol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 413**.

SMIR: calculat pentru: $C_{31}H_{34}ClN_3O_5S$: 595.1908; determinat: 596.1976 (M+H).

Exemplul 414: Acidul (*2R*)-2-[((5R_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Utilizand Metoda generală (XIb) şi 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 414**.

SMIR: calculat pentru: $C_{31}H_{35}ClN_4O_4S$: 594.2068; determinat: 595.2138 (M+H).

Exemplul 415: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIa) şi 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 415**.

SMIR: calculat pentru: $C_{31}H_{35}ClN_4O_4S$: 594.2068; determinat: 595.2148 (M+H).

Exemplul 416: Acidul (*2R*)-2-[(6-etil-(5R_a)-5-{2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XId) şi 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 416**.

SMIR: calculat pentru: $C_{31}H_{36}N_4O_4S$: 560.2457; determinat: 561.2524 (M+H).

Exemplul 417: Acidul (*2R*)-2-[(6-etil-(5S_a)-5-{2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIc) şi 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 417**.

SMIR: calculat pentru: $C_{31}H_{36}N_4O_4S$: 560.2457; determinat: 561.2536 (M+H).

Exemplul 418: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]-2-metilfenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIa) şi 2-(1H-imidazol-1-il)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 418**.

SMIR: calculat pentru: $C_{29}H_{27}ClN_4O_4S$: 562.1442; determinat: 563.1537 (M+H).

Exemplul 419: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIa) şi 1-(2-hidroxietil)imidazolidin-2-onă ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 419**.

SMIR: calculat pentru: $C_{29}H_{29}ClN_4O_5S$: 580.1547; determinat: 581.1613 (M+H).

Exemplul 420: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIa) şi 2-(morfolin-4-il)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 420**.

SMIR: calculat pentru: $C_{30}H_{32}ClN_3O_5S$: 581.1751; determinat: 582.1847 (M+H).

Exemplul 421: Acidul (*2R*)-2-[((5R_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIb) şi 2-(morfolin-4-il)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 421**.

SMIR: calculat pentru: $C_{30}H_{32}ClN_3O_5S$: 581.1751; determinat: 582.1853 (M+H).

Exemplul 422: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{4-[2-(acetilamino)etoxi]-3-clor-2-metilfenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIa) şi N-(2-hidroxietil)acetamidă ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 422**.

SMIR: calculat pentru: $C_{28}H_{28}ClN_3O_5S$: 553.1438; determinat: 554.1511 (M+H).

Exemplul 423: Acidul (*2R*)-2-({(5S_a)-5-[3-clor-4-(2-hidroxietoxi)-2-metilfenil]-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIa) şi etilenglicol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 423**.

SMIR: calculat pentru: $C_{26}H_{25}ClN_2O_5S$: 512.1173; determinat: 513.1256 (M+H).

Exemplul 424: Acidul (*2R*)-2-({(5S_a)-5-[3-clor-4-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil]-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIa) şi 2-metoxietanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 424**.

SMIR: calculat pentru: $C_{27}H_{27}ClN_2O_5S$: 526.1329; determinat: 527.1400 (M+H).

Exemplul 425: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-2-metilfenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIa) şi 2-(2-metoxietoxi)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 425**.

SMIR: calculat pentru: $C_{29}H_{31}ClN_2O_6S$: 570.1591; determinat: 571.1690 (M+H).

Exemplul 426: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-5-nitrofenil)-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Metil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-5-nitro-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 15a**) se hidrolizează conform Metodei generale (XIf), se obţine **Exemplul 426**.

SMIR: calculat pentru: $C_{24}H_{20}ClN_3O_6S$: 513.0761; determinat: 514.0840 (M+H).

Exemplul 427: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(5-brom-3-clor-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Metil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(5-brom-3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 15f**) se hidrolizează conform Metodei generale (XIf), se obţine **Exemplul 427**.

SMIR: calculat pentru: $C_{24}H_{20}BrClN_2O_4S$: 546.0016; determinat: 547.0106 (M+H).

Exemplul 428: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3,5-diclor-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Metil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3,5-diclor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 15e**) se hidrolizează conform Metodei generale (XIf), se obţine **Exemplul 428**.

SMIR: calculat pentru: $C_{24}H_{20}Cl_2N_2O_4S$: 502.0521; determinat: 503.0582 (M+H).

Exemplul 429: Acidul (*2R*)-2-{[(5R_a)-5-(3,5-diclor-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

40 mg de metil (*2R*)-2-[6-etil-(5R_a)-5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 6o**) (0.089 mmol) se dizolvă în 2 ml de THF şi se adaugă 26 mg de NCS (0.193 mmol). Amestecul se agită la 55°C până nu se mai observă conversie. Apoi substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi. Compusul intermediar obţinut se hidrolizează conform Metodei generale (XIf), se obţine **Exemplul 429**.

SMIR: calculat pentru: $C_{24}H_{20}Cl_2N_2O_4S$: 502.0521; determinat: 503.0587 (M+H).

Exemplul 430: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-4-hidroxi-2-metil-5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic acid

483 mg de metil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 6i**) (1.0 mmol) şi 140 mg de hexametilentetramină (1.0 mmol) se dizolvă în 10 ml TFA şi se agită la 90°C timp de 3 ore. Amestecul de reacţie se răceşte, se toarnă în 100 ml de apă glacială şi substanţa solidă precipitată se filtrează şi se usucă. Apoi se dizolvă în 20 ml de EtOH, se adaugă 167 μL de 1-metilpiperazină (1.5 mmol) şi 636 mg de $Na(OAc)_3H$ (3.0 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu apă, se extrage cu DCM, fazele organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Compusul intermediar brut se purifică prin cromatografie cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 0.1% de TFA şi MeCN ca eluenţi. Compusul intermediar obţinut în Etapa A se hidrolizează conform Metodei generale (XIf), se obţine **Exemplul 430**.

SMIR: calculat pentru: $C_{30}H_{33}ClN_4O_4S$: 580.1911; determinat: 581.1972 (M+H).

Exemplul 431: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(5-amino-3-clor-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Metil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(5-amino-3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 15b**) se hidrolizează conform Metodei generale (XIf), se obţine **Exemplul 431**.

SMIR: calculat pentru: $C_{24}H_{22}ClN_3O_4S$: 483.1020; determinat: 484.1083 (M+H).

Exemplul 432: Acidul (*2R*)-2-({(5S_a)-5-[3-clor-4-hidroxi-2-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)-3-fenilpropanoic

1.00 g de PPh_3 imobilizat (3.00 mmol) şi 761 mg de iod (3.00 mmol) se dizolvă în 5 ml de DCM şi se agită timp de 15 minute, apoi se adaugă 272 mg de imidazol (4.00 mmol) şi amestecul se agită timp de 10 minute. Apoi se adaugă 115 µL de 2-[2-hidroxietil(metil)amino]etanol (1.00 mmol) şi amestecul se agită timp de 1 oră. Apoi se filtrează, filtratul se spală cu soluţie saturată de $Na_2S_2O_3$ şi o soluţie salină saturată, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. La 2-iod-N-(2-iodetil)-N-metil-etanamina formată se adaugă 100 mg de metil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(5-amino-3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 15b**) (0.20 mmol), 42 mg de $NaHCO_3$ (0.50 mmol) şi 2 ml de EtOH şi amestecul se agită la temperatură de reflux peste noapte. Apoi se diluează cu EtOAc, se spală cu apă şi o soluţie salină saturată. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi. Compusul intermediar obţinut se hidrolizează conform Metodei generale (XIf), se obţine **Exemplul 432**.

SMIR: calculat pentru: $C_{29}H_{31}ClN_4O_4S$: 566.1755; determinat: 567.1794 (M+H).

Exemplul 433: Acidul (*2R*)-2-({(5S_a)-5-[3-clor-5-(timp demilamino)-4-hidroxi-2-metilfenil]-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)-3-fenilpropanoic

35 mg de metil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(5-amino-3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 15b**) (0.07 mmol) se dizolvă în 0.5 ml toluen uscat sub N_2. Se adaugă 23 µl de trietil-ortoformat (0.136 mmol) şi amestecul se agită la 100°C timp de 2.5 ore. Apoi substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi. Compusul intermediar obţinut se hidrolizează conform Metodei generale (XIf), se obţine **Exemplul 433**.

SMIR: calculat pentru: $C_{25}H_{22}ClN_3O_5S$: 511.0969; determinat: 512.1048 (M+H).

Exemplul 434: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-4-metoxi-2-metil-5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Etapa A:

408 mg de metil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(5-brom-3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 15f**) (0.73 mmol) se dizolvă în 4 ml de MeOH, apoi se adaugă 444 mg de PPh_3 imobilizat (1.33 mmol) şi 306 mg de diterţbutil azodicarboxilat (1.33 mmol) şi amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Apoi amestecul se filtrează, filtratul se concentrează sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine metil (2R)-2-[(5S_a)-5-(5-brom-3-clor-4-metoxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat.

Etapa B:

195 mg de derivat de brom (0.34 mmol), sintetizat în Etapa A, se dizolvă în 3 ml de THF, apoi se adaugă 309 mg de potasiu 1-metil-4-trifluorboratometilpiperazină (1.70 mmol), 8 mg de $Pd(OAc)_2$ (0.034 mmol), 28 mg de SPhos (0.068 mmol), 665 mg de Cs_2CO_3 (2.04 mmol) şi 0.3 ml de apă şi amestecul se încălzeşte până la 90°C timp de 10 minute prin iradiere cu microunde. Apoi substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă, reziduul se diluează cu o soluţie salină saturată, se extrage DCM şi faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Compusul intermediar obţinut se hidrolizează conform Metodei generale (XIf), se obţine **Exemplul 434**.

SMIR: calculat pentru: $C_{31}H_{35}ClN_4O_4S$: 594.2068; determinat: 595.2145 (M+H).

Exemplul 435: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-nitrofenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIe), metil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-5-nitro-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 15a**) ca un fenol şi 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 435**.

SMIR: calculat pentru: $C_{31}H_{34}ClN_5O_6S$: 639.1918; determinat: 640.1984 (M+H).

Exemplul 436: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3,5-diclor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIe) cu metil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3,5-diclor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 15e**) ca un fenol şi 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 436**.

SMIR: calculat pentru: $C_{31}H_{34}Cl_2N_4O_4S$: 628.1678; determinat: 629.1776 (M+H).

Exemplul 437: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{5-amino-3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XIe) cu metil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(5-amino-3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 15b**) ca un fenol şi 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 437**.

SMIR: calculat pentru: $C_{31}H_{36}ClN_5O_4S$: 609.2177; determinat: 610.2226 (M+H).

Exemplul 438: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(5-clor-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

100 mg de metil (*2R*)-2-[6-etil-(5S_a)-5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 6j**) (0.223 mmol) se dizolvă în 5 ml de THF, apoi se adaugă 31 mg de NCS (0.234 mmol). Amestecul de reacţie se agită la 60°C peste noapte. Se formează doi compuşi intermediari: monoclorinat şi diclorinat. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi izomerul se separă prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 40 mM de NH_4OAc (pH se ajustează până la 4 cu AcOH) şi MeCN ca eluenţi. Se colectează regioizomerul monoclorinat care eluează mai precoce. Compusul intermediar obţinut se hidrolizează conform Metodei generale (XIf), se obţine **Exemplul 438**.

SMIR: calculat pentru: $C_{24}H_{21}ClN_2O_4S$: 468.0911; determinat: 469.0981 (M+H).

Exemplul 439: Acidul (*2R*)-2-{[(5R_a)-5-(5-clor-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

105 mg de metil (*2R*)-2-[6-etil-(5R_a)-5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)tien[2,3-*d*] pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 6o**) (0.234 mmol) se dizolvă în 5 ml de THF, apoi se adaugă 34 mg de NCS (0.257 mmol). Amestecul se agită la 60°C peste noapte. Se formează doi compuşi intermediari: monoclorinat şi diclorinat. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi amestecul se hidrolizează conform Metodei generale (XIf). Amestecul de izomeri se separă prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 40 mM de NH_4OAc (pH se ajustează până la 4 cu AcOH) şi MeCN ca eluenţi. Regioizomerul monoclorinat care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 439**.

SMIR: calculat pentru: $C_{24}H_{21}ClN_2O_4S$: 468.0911; determinat: 469.0987 (M+H).

Exemplul 440: Acidul (*2R*)-2-[(6-etil-(5S_a)-5-{2-metil-5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic şi acidul (*2S*)-2-[(6-etil-(5R_a)-5-{2-metil-5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic (racemic)

45 mg de acid 2-(6-etil-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-fenil-propanoic (**Prepararea 4m**) (0.10 mmol), 108 mg de 1-metil-4-[2-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]piperazină (**Prepararea 5h**) (0.30 mmol), 18 mg de Pd_2dba_3 (0.02 mmol), 14 mg de

$^{n}BuPAd_2$ (0.04 mmol) şi 55 mg de K_2CO_3 (0.40 mmol) se dizolvă în 2 ml de DME şi 0.5 ml de apă. Amestecul se încălzeşte până la 120°C timp de 10 minute prin iradiere cu microunde. Apoi amestecul se răceşte până la temperatura camerei, se filtrează, se spală cu soluţie saturată de $NaHCO_3$. Filtratul se spală cu Et_2O, apoi se acidulează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Diastereomerii se separă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 40 mM de NH_4OAc (pH se ajustează până la 4 cu AcOH) şi MeCN ca eluenţi. Perechea de diastereoizomeri care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 440**.

SMIR: calculat pentru: $C_{31}H_{36}N_4O_4S$: 560.2457; determinat: 561.2549 (M+H).

Exemplul 441: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(8-clor-7-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

100 mg de metil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(5-amino-3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 15b**) (0.20 mmol) se dizolvă în 1 ml de THF uscat sub N_2 şi se răcesc până la 0°C. Apoi se adaugă 42 mg de K_2CO_3 (0.30 mmol) şi 19 µL bromură de bromacetil (0.22 mmol) şi amestecul se agită timp de 30 minute, apoi se încălzeşte până la 50°C şi se agită peste noapte. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi. Esterul obţinut se hidrolizează conform Metodei generale (XIf), se obţine **Exemplul 441**.

SMIR: calculat pentru: $C_{26}H_{22}ClN_3O_5S$: 523.0969; determinat: 524.1062 (M+H).

Exemplul 442: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{7-clor-2-[(dimetilamino)metil]-6-metil-1-benzofuran-5-il}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

152 mg de metil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-5-iod-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 15d**) (0.25 mmol), 33 mg de N,N-dimetilprop-2-in-1-amină (0.40 mmol), 18 mg de $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.025 mmol) şi 5 mg de iodură de cupru(I) (0.025 mmol) se dizolvă în 1 ml de DIPA sub N_2. Amestecul se agită la 50°C timp de 30 minute. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi. Compusul intermediar obţinut se hidrolizează conform Metodei generale (XIf), se obţine **Exemplul 442**.

SMIR: calculat pentru: $C_{29}H_{28}ClN_3O_4S$: 549.1489; determinat: 505.0959 (M+H - Me_2NH).

Exemplul 443: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(7-clor-6-metil-1-benzofuran-5-il)-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

110 mg de metil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-5-iod-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 15d**) (0.18 mmol), 51 µL de etinil(trimetil)silan (0.36 mmol),

6.3 mg de $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.009 mmol) şi 1.7 mg de iodură de cupru(I) (0.009 mmol) se dizolvă în 2 ml de DIPA sub N_2. Amestecul se agită la 50°C timp de 10 minute, apoi se adaugă 0.22 ml de TBAF (1 M în THF, 0.22 mmol) şi amestecul se agită adiţional pentru 20 de minute. Apoi substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi. Compusul intermediar obţinut se hidrolizează conform Metodei generale (XIf), se obţine **Exemplul 443**.

SMIR: calculat pentru: $C_{26}H_{21}ClN_2O_4S$: 492.0911; determinat: 493.0999 (M+H).

Exemplul 444: Acidul (2R)-2-{[(5S_a)-5-(7-clor-2,6-dimetil-1,3-benzoxazol-5-il)-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

50 mg de metil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(5-amino-3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 15b**) (0.10 mmol) se dizolvă în 0.5 ml de toluen uscat sub N_2. Se adaugă 27 µl de trietil-ortoacetat (0.15 mmol) şi amestecul se agită la 100°C timp de 2.5 ore. Apoi substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi. Compusul intermediar obţinut se hidrolizează conform Metodei generale (XIf), se obţine **Exemplul 444**.

SMIR: calculat pentru: $C_{26}H_{22}ClN_3O_4S$: 507.1020; determinat: 508.1114 (M+H).

Exemplul 445: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{7-clor-6-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3-benzoxazol-5-il}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

56 mg de metil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[7-clor-2-(clormetil)-6-metil-1,3-benzoxazol-5-il]-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 15c**) (0.10 mmol) se dizolvă în 2 ml de THF uscat sub N_2. Se adaugă 20 mg de 4-metil-piperazină (0.20 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. Apoi substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut obţinut se hidrolizează conform Metodei generale (XIf), se obţine **Exemplul 445**.

SMIR: calculat pentru: $C_{31}H_{32}ClN_5O_4S$: 605.1864; determinat: 606.1937 (M+H).

Exemplul 446: Acidul (*2R*)-2-({(5S_a)-5-[7-clor-6-metil-2-(morfolin-4-ilmetil)-1,3-benzoxazol-5-il]-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)-3-fenilpropanoic

56 mg de metil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[7-clor-2-(clormetil)-6-metil-1,3-benzoxazol-5-il]-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 15c**) (0.10 mmol) se dizolvă în 2 ml de THF uscat sub N_2. Se adaugă 18 mg de morfolină (0.20 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut obţinut se hidrolizează conform Metodei generale (XIf), se obţine **Exemplul 446**.

SMIR: calculat pentru: $C_{30}H_{29}ClN_4O_5S$: 592.1547; determinat: 593.1613 (M+H).

Exemplul 447: Acidul (*2R*)-2-{[6-etil-(5S_a)-5-(4-hidroxi-2-metilfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Metil (*2R*)-2-[6-etil-(5S_a)-5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il] oxi-3-fenil-propanoatul (**Prepararea 6j**) se hidrolizează conform Metodei generale (XIf), se obţine **Exemplul 447**.
SMIR: calculat pentru: $C_{24}H_{22}N_2O_4S$: 434.1300; determinat: 435.1358 (M+H).

Exemplul 448: Acidul (*2R*)-2-{[6-etil-(5R_a)-5-(4-hidroxi-2-metilfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Metil (*2R*)-2-[6-etil-(5R_a)-5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il] oxi-3-fenil-propanoatul (**Prepararea 6o**) se hidrolizează conform Metodei generale (XIf), se obţine **Exemplul 448**.
SMIR: calculat pentru: $C_{24}H_{22}N_2O_4S$: 434.1300; determinat: 435.1369 (M+H).

Exemplul 449: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-2-metilfenil)-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic acid şi (*2S*)-2-{[(5R_a)-5-(3-clor-2-metilfenil)-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic (racemic)

373 mg de acid 2-(6-etil-5-iod-tien[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi-3-fenil-propanoic (**Prepararea 4m**) (0.82 mmol), 280 mg de acid (3-clor-2-metil-fenil)boric (1.64 mmol), 151 mg de Pd_2dba_3 (0.164 mmol), 118 mg de $^nBuPAd_2$ (0.329 mmol) şi 795 mg de K_2CO_3 (5.75 mmol) se dizolvă în 15 ml de DME şi 3 ml de apă. Amestecul se încălzeşte până la 80°C timp de 30 minute prin iradiere cu microunde. Apoi se răceşte până la temperatura camerei, se filtrează, se spală cu soluţie saturată de $NaHCO_3$. Filtratul se spală cu Et_2O, apoi se acidulează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM, faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Diastereomerii se separă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 40 mM de NH_4OAc (pH se ajustează până la 4 cu AcOH) şi MeCN ca eluenţi. Perechea de diastereoizomeri care eluează precoce se colectează ca **Exemplul 449**.
SMIR: calculat pentru: $C_{24}H_{21}ClN_2O_3S$: 452.0961; determinat: 453.1045 (M+H).

Exemplul 450: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-2-metilfenil)-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

şi

Exemplul 451: Acidul (*2R*)-2-{[(5R_a)-5-(3-clor-2-metilfenil)-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

150 mg de metil (*2R*)-2-(6-etil-5-iod-tien[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 4i**) (0.320 mmol), 164 mg de acid (3-clor-2-metil-fenil)boric (0.961 mmol), 74 mg de $Pd(PPh_3)_4$ (0.064 mmol) şi 265 mg de Ag_2CO_3 (0.961 mmol) se dizolvă în 6 ml DME. Se încălzeşte până la 100°C timp

de 10 minute prin iradiere cu microunde. Apoi amestecul se răceşte până la temperatura camerei şi substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă. Diastereoizomerii se separă prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi. Diastereoizomerul care eluează precoce se colectează şi se hidrolizează conform Metodei generale (XIf), se obţine **Exemplul 450**.

SMIR: calculat pentru: $C_{24}H_{21}ClN_2O_3S$: 452.0961; determinat: 453.1040 (M+H).

Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează şi se hidrolizează conform metodei generale (XIf), se obţine **Exemplul 451**.

SMIR: calculat pentru: $C_{24}H_{21}ClN_2O_3S$: 452.0961; determinat: 453.1044 (M+H).

Exemplul 452: Acidul (*2R*)-2-{[6-etil-(5S_a)-5-(3-hidroxi-2-metilfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic şi acidul (*2S*)-2-{[6-etil-(5R_a)-5-(3-hidroxi-2-metilfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic (racemic)

45 mg de acid 2-(6-etil-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-fenil-propanoic (**Prepararea 4m**) (0.10 mmol), 70 mg de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (0.30 mmol), 18 mg de Pd_2dba_3 (0.02 mmol), 14 mg de $^nBuPAd_2$ (0.04 mmol) şi 55 mg de K_2CO_3 (0.40 mmol) se dizolvă în 2 ml de DME şi 0.5 ml de apă. Se încălzeşte până la 90°C timp de 30 minute prin iradiere cu microunde. Apoi amestecul se răceşte până la temperatura camerei, se filtrează, se spală cu soluţie saturată de $NaHCO_3$. Filtratul se spală cu Et_2O, apoi se acidulează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Diastereomerii se separă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 40 mM de NH_4OAc (pH se ajustează până la 4 cu AcOH) şi MeCN ca eluenţi. Perechea de diastereoizomeri care eluează mai precoce se colectează ca **Exemplul 452**.

SMIR: calculat pentru: $C_{24}H_{22}N_2O_4S$: 434.1300; determinat: 435.1371 (M+H).

Metoda generală (XIIa)

Etapa A:

1 echiv. de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 8h**), 2 echiv. de un alcool potrivit şi 2. echiv. de trifenil fosfină se dizolvă în toluen abs. (0.2 M pentru fenol), apoi se adaugă 2 echiv. de diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând acetat de etil şi metanol ca eluenţi.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se dizolvă în amestec de dioxan-apă1:1 (10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. de LiOH ? H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se

diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Metoda generală (XIIb)

Etapa A:

1 echiv. de fenol potrivit, 2 echiv. de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol şi 2 echiv. de trifenil fosfină se dizolvă în toluen abs. (5 ml/mmol), apoi se adaugă 2 echiv. de diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând acetat de etil şi metanol ca eluenţi.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se dizolvă în amestec de dioxan-apă1:1 (10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. de LiOH ? H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Exemplul 453: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XIIa) şi metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 453**.

SMIR: calculat pentru: $C_{32}H_{37}ClN_4O_5S$: 624.2173; determinat: 625.2259 (M+H)

Exemplul 454: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltien[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi]-3-[2-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]propanoic

Etapa A:

192 mg de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-etil-tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 8h**) (0.3 mmol) şi 138 mg de K_2CO_3 (1.0 mmol) se dizolvă în 2 ml de DMF, apoi se adaugă 232 mg de 2,2,2-trifluoretiltrifluormetansulfonat (1.0 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei sub azot până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se dizolvă în 8 ml de amestec de dioxan-apă1:1 şi se adaugă 150 mg de LiOH × H_2O (3.57 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 5 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 454**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{36}ClF_3N_4O_5S$: 692.2047; determinat: 693.2151 (M+H)

Exemplul 455: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (XIIa) şi (2-metoxipirimidin-4-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 455**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{41}ClN_6O_6S$: 732.2497; determinat: 367.1311 (M+2H)

Exemplul 456: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-{2-[(1-etil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (XIIa) şi (1-etil-1H-pirazol-5-il)metanol (**Prepararea 9da**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 456**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{43}ClN_6O_5S$: 718.2704; determinat: 360.144 (M+2H)

Exemplul 457: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-[2-(2-metoxietoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (XIIa) şi 2-metoxietanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 457**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{41}ClN_4O_6S$: 668.2435; determinat: 335.1297 (M+2H)

Exemplul 458: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)propanoic

Utilizând Metoda generală (XIIb) şi etil (*2R*)-2-[(5*Sa*)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)propanoat **(Prepararea 17c)** ca un fenol potrivit, se obţine **Exemplul 458**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{37}ClN_4O_5S$: 636.2173; determinat: 637.2233 (M+H)

Exemplul 459: Acidul (*2S*)-2-[((5R_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)propanoic

Utilizând Metoda generală (XIIb) şi etil (*2S*)-2-[(5R_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)propanoat **(Prepararea 17d)** ca un fenol potrivit, se obţine **Exemplul 459**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{37}ClN_4O_5S$: 636.2173; determinat: 637.2236 (M+H)

Exemplul 460: Acidul (*2R*)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]propanoic

Utilizând Metoda generală (XIIb) şi etil (*2R*)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-propanoat **(Prepararea 17b)** ca un fenol potrivit, se obţine **Exemplul 460**.

SMIR: calculat pentru: $C_{32}H_{35}ClN_4O_6S$: 638.1966; determinat: 639.2067 (M+H)

Exemplul 461: Acidul (*2R*)-3-(1-benzofuran-7-il)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]propanoic

Utilizând Metoda generală (XIIb) şi etil (2R)-3-(benzofuran-7-il)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-propanoat **(Prepararea 17e)** ca un fenol potrivit, se obţine **Exemplul 461**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{35}ClN_4O_5S$: 634.2017; determinat: 635.2069 (M+H)

Exemplul 462: Acidul (*2S*)-3-(1-benzofuran-7-il)-2-[((5R_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]propanoic

Utilizând Metoda generală (XIIb) şi etil (*2S*)-3-(benzofuran-7-il)-2-[(5R_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat **(Prepararea 17f)** ca un fenol potrivit, se obţine **Exemplul 462**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{35}ClN_4O_5S$: 634.2017; determinat: (M+H)

Exemplul 463: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-fluorfenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XIIb) şi etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-fluorfenil)propanoat **(Prepararea17h)** ca fenol, se obţine **Exemplul 463**.

SMIR: calculat pentru: $C_{31}H_{34}ClFN_4O_4S$: 612.1973; determinat: 613.205 (M+H)

Exemplul 464: Acidul (*2S*)-2-[((5R_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-fluorfenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XIIb) şi etil (*2S*)-2-[(5R_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-fluorfenil)propanoat **(Prepararea17g)** ca un fenol, se obţine **Exemplul 464**.

SMIR: calculat pentru: $C_{31}H_{34}ClFN_4O_4S$: 612.1973; determinat: 613.2053 (M+H)

Metoda generală (XIIIa)

Etapa A:

1 echiv. de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat **(Prepararea 6l)**, 2 echiv. de un alcool potrivit şi 2 echiv. de PPh_3 se dizolvă în toluen uscat (0.2 M pentru fenol), apoi se adaugă 2 echiv. de diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se dizolvă în amestec de dioxan-apă1:1 (10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. de LiOH ? H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Metoda generală (XIIIb)

Etapa A:

1 echiv. de derivate de fenol, 2 echiv. de un alcool potrivit şi 2 echiv. de PPh_3 se dizolvă în toluen uscat (0.2 M pentru fenol), apoi se adaugă 2 echiv. de diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se dizolvă în amestec de dioxan-apă1:1 (10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. de LiOH ? H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi reziduul se

purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Metoda generală (XIIIc)

1 echiv. de ester se dizolvă în amestec de dioxan-apă1:1 (10 ml / mmol), se adaugă 10 echiv. de LiOH ? H_2O şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Dacă este necesar produsul se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând MeCN şi soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 ca eluenţi.

Exemplul 465: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XIIIa) şi 2-(1-metil-4-piperidil)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 465**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{36}ClN_3O_5S$: 633.2064; determinat: 634.2136 (M+H).

Exemplul 466: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-{2-[di(propan-2-il)amino]etoxi}-2-metilfenil)-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XIIIa) şi 2-(diizopropilamino)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 466**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{38}ClN_3O_5S$: 635.2221; determinat: 636.2310 (M+H).

Exemplul 467: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XIIIa) şi 2-(dimetilamino)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 467**.

SMIR: calculat pentru: $C_{30}H_{30}ClN_3O_5S$: 579.1595; determinat: 580.1663 (M+H).

Exemplul 468: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(pirolidin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XIIIa) şi 2-pirolidin-1-iletanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 468**.

SMIR: calculat pentru: $C_{32}H_{32}ClN_3O_5S$: 605.1751; determinat: 606.1822 (M+H).

Exemplul 469: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XIIIa) şi 2-(1-piperidil)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 469**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{34}ClN_3O_5S$: 619.1908; determinat: 620.2011 (M+H).

Exemplul 470: Acidul (*2R*)-2-{[(5R_a)-5-(3-clor-5-fluor-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

şi

Exemplul 471: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-5-fluor-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

522 mg de etil (*2R*)-2-(5-iod-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 4k**) (1.00 mmol), 451 mg de 2-(3-clor-5-fluor-4-metoxi-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (**Prepararea 5i**) (1.50 mmol), 73 mg de $PdCl_2$? dppf (0.10 mmol) şi 652 mg de Cs_2CO_3 (2.00 mmol) se dizolvă în 10 ml dioxin şi 2.5 ml de apă şi se încălzesc sub azot la 110°C timp de 10 minute intr-un reactor cu microunde. Apoi amestecul de reacţie se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, apoi se hidrolizează conform Metodei generale (XIIIc). Diastereoizomerul care eluează mai repede se colectează ca **Exemplul 470**.

SMIR: calculat pentru: $C_{27}H_{22}ClFN_2O_5S$: 540.0922; determinat: 541.0987 (M+H).

Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 471**.

SMIR: calculat pentru: $C_{27}H_{22}ClFN_2O_5S$: 540.0922; determinat: 541.1009 (M+H).

Exemplul 472: Acidul (*2R*)-2-({(5R_a)-5-[3-clor-4-metoxi-2-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoic

şi

Exemplul 473: Acidul (*2R*)-2-({(5S_a)-5-[3-clor-4-metoxi-2-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoic

418 mg de etil (*2R*)-2-(5-iod-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 4k**) (0.80 mmol), 381 mg de 1-[3-clor-2-metoxi-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-4-metil-piperazină (**Prepararea 5j**) (1.00 mmol), 58 mg de $PdCl_2$? dppf (0.08 mmol) şi 391 mg de Cs_2CO_3 (1.20 mmol) se dizolvă în 10 ml de dioxan şi 2 ml de apă şi se încălzesc sub azot la 110°C timp de 10 minute într-un reactor cu microunde. Apoi amestecul de reacţie se diluează cu o soluţie salină saturată şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se

usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, apoi se hidrolizează conform Metodei generale (XIIIc). Diastereoizomerul care eluează mai repede se colectează ca **Exemplul 472**.

SMIR: calculat pentru: $C_{32}H_{33}ClN_4O_5S$: 620.1860; determinat: 621.1929 (M+H).

Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 473**.

SMIR: calculat pentru: $C_{32}H_{33}ClN_4O_5S$: 620.1860; determinat: 621.1929 (M+H).

Exemplul 474: Acidul (*2R*)-2-{[(5R_a)-5-{3-clor-2,5-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

şi

Exemplul 475: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2,5-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XIIIb), amestecul de diastereoizomeri din etil (*2R*)-2-[5-(3-clor-4-hidroxi-2,5-dimetil-fenil)-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 18b**) ca fenol şi 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 474** şi **Exemplul 475**. Diastereoizomerul care eluează mai repede se colectează ca **Exemplul 474**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{37}ClN_4O_5S$: 648.2173; determinat: 649.2252 (M+H).

Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 475**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{37}ClN_4O_5S$: 648.2173; determinat: 649.2251 (M+H).

Exemplul 476: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-5-fluor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XIIIb), etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-5-fluor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil) propanoat (**Prepararea 18c**) ca fenol şi 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 476**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{34}ClFN_4O_5S$: 652.1922; determinat: 653.2005 (M+H).

Exemplul 477: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-5-metoxi-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

La 57 mg de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-5-metoxi-2-metil-fenil)-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 18a**) (0.10 mmol), 29 mg de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (0.20 mmol) şi 100 mg de PPh_3 imobilizat (0.30 mmol) se adaugă 1 ml de toluen uscat, urmat de 52 mg de 3-(dimetilcarbamoilimino)-1,1-dimetil-uree (0.30 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Apoi amestecul se filtrează, filtratul se concentrează sub presiune redusă şi Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc

şi MeOH ca eluenţi. Compusul intermediar obţinut se hidrolizează conform Metodei generale (XIIIc), se obţine **Exemplul 477.**

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{37}ClN_4O_6S$: 664.2122; determinat: 665.2200 (M+H).

Exemplul 478: Acidul (*2R*)-2-{[(5R_a)-5-{3-clor-4-[3-(dimetilamino)propil]-2-metilfenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

şi

Exemplul 479: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[3-(dimetilamino)propil]-2-metilfenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

522 mg de etil (*2R*)-2-(5-iod-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 4k**) (1.00 mmol), 1.30 mmol de 3-[2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-N,N-dimetil-propan-1-amină (**Prepararea 5n**), 71 mg de AtaPhos (0.10 mmol) şi 652 mg de Cs_2CO_3 (2.00 mmol) se dizolvă în 8 ml de dioxan şi 2 ml de apă şi se încălzesc sub azot la 100°C timp de 15 minute intr-un reactor cu microunde. Amestecul de reacţie se diluează cu o soluţie salină saturată şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi. Compusul intermediar obţinut se hidrolizează conform Metodei generale (XIIIc). Diastereoizomerul care eluează mai repede se colectează ca **Exemplul 478**.

SMIR: calculat pentru: $C_{31}H_{32}ClN_3O_4S$: 577.1802; determinat: 578.1876 (M+H).

Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 479**.

SMIR: calculat pentru: $C_{31}H_{32}ClN_3O_4S$: 577.1802; determinat: 578.1881 (M+H).

Exemplul 480: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoatul (**Prepararea 6l**) se hidrolizează conform Metodei generale (XIIIc), se obţine **Exemplul 480**.

SMIR: calculat pentru: $C_{26}H_{21}ClN_2O_5S$: 508.0860; determinat: 509.0940 (M+H).

Metoda generală (XIVa)

Etapa A:

1 echiv. de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 8i**), 2 echiv. de un alcool potrivit şi 2 echiv. de trifenilfosfină se dizolvă în toluen abs. (0.2 M pentru fenol), apoi se adaugă 2 echiv. de diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă

conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se dizolvă în amestec de dioxan-apă1:1 (10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. de LiOH ? H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Exemplul 481: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-etoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XIVa) şi etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 481**.
SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{37}ClN_4O_5S$: 648.2173; determinat: 649.2249 (M+H).

Exemplul 482: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XIVa) şi [2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9bp**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 482**.
SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{43}ClN_6O_6S$: 818.2653; determinat: 410.1394 (M+2H).

Exemplul 483: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(3-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Etapa A:

1.30 g de etil (2*R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 8i**) (2.0 mmol), 0.94 g de (2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9aa**) (6.0 mmol) şi 1.57 g de PPh_3 (6.0 mmol) se dizolvă în 40 ml toluen uscat, apoi se adaugă 1.38 g de di-terţ-butil azodicarboxilat (6.0 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub azot. Dacă este necesar adiţia (2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metanolului (**Prepararea 9aa**) (6.0 mmol), PPh_3 (6.0 mmol) şi diterţbutil azodicarboxilatului (6.0 mmol) poate fi repetată. Când conversia nu se mai observă, substanţele volatile se evaporă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi, se obţine etil (2*R*)-2-[(5S_a)-

5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoat.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{43}ClN_6O_5S_2$: 787.2498; determinat: 787.2464 (M+H).

Etapa B:

0.572 g de etil (2*R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoat (0.44 mmol), 0.179 g de acid (3-metil-4-piridil)boric (1.31 mmol), 0.25 g de cupru(I) tiofen-2-carboxilat (1.31 mmol) şi 51 mg de $Pd(PPh_3)_4$ se dizolvă în 5 ml THF uscat încălzit sub azot la 70 °C. Dacă este necesar adiţia reagenţilor se repetă. Când nu se mai observă conversie, substanţele volatile se evaporă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi.

Etapa C:

Produsul din Etapa B se dizolvă în 5 ml amestec de dioxan-apă1:1 şi se adaugă 10 echiv. de LiOH × H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 483**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{42}ClN_7O_5S$: 803.2657; determinat: 402.6401 (M+2H).

Exemplul 484: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxietil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XIVa) şi [2-(2-metoxietil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9bl**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 484**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{43}ClN_6O_6S$: 770.2653; determinat: 386.1410 (M+2H).

Exemplul 485: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XIVa) şi (2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)metanol (**Prepararea 9ar**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 485**.

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{44}ClN_7O_6S$: 797.2762; determinat: 399.6446 (M+2H).

Exemplul 486: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizand Metoda generală (XIVa) şi (2-metoxipirimidin-4-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 486**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{39}ClN_6O_6S$: 742.2340; determinat: 743.2424 (M+H).

Exemplul 487: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2,2,2-trifluoretoxi)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XIVa) şi [2-(2,2,2-trifluoretoxi)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9ai**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 487**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{38}ClF_3N_6O_6S$: 810.2214; determinat: 811.2323 (M+H).

Exemplul 488: Acidul (*2R*)-3-{2-[(1-tert-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizând Metoda generală (XIVa) şi (1-tert-butil-1H-pirazol-5-il)metanol (**Prepararea 9dt**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 488**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{45}ClN_6O_5S$: 756.2861; determinat: 379.1485 (M+2H).

Exemplul 489: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizand Metoda generală (XIVa) şi [1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]metanol (**Prepararea 9du**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 489**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{38}ClF_3N_6O_5S$: 782.2265; determinat: 783.2353 (M+H).

Exemplul 490: Acidul (*2R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizând Metoda generală (XIVa) şi (1-butil-1H-pirazol-5-il)metanol (**Prepararea 9dd**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 490**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{45}ClN_6O_5S$: 756.2861; determinat: 757.2953 (M+H).

Exemplul 491: Acidul (*2S*)-3-(1-benzofuran-4-il)-2-{[(5R_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Etapa A:

0.137 g de etil (2*S*)-3-(benzofuran-4-il)-2-[(5R_a)5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat (**Prepararea 20b**) (0.25 mmol), 0.072 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (0.5 mmol) şi 0.166 g de PPh_3 (0.5 mmol) se dizolvă în 4 ml toluen uscat, se adaugă 0.115 g de diterţbutil azodicarboxilat (0.5 mmol) şi se încălzeşte la 50°C. Dacă este necesar, adiţia reagenţilor se poate repeta. Când nu se mai observă conversie, substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se dizolvă în 10 ml amestec de dioxan-apă1:1 şi se adaugă 0.200 g de LiOH × H_2O (5.88 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 491**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{33}ClN_4O_5S$: 644.1860; determinat: 645.1934 (M+H).

Exemplul 492: Acidul (2*R*)-3-(1-benzofuran-4-il)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Etapa A:

0.137 g de etil (2*R*)-3-(benzofuran-4-il)-2-[(5S_a)5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat (**Prepararea 20a**) (0.25 mmol), 0.072 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (0.5 mmol) şi 0.166 g de PPh_3 (0.5 mmol) se dizolvă în 4 ml toluen uscat şi se adaugă 0.115 g de diterţbutil azodicarboxilat (0.5 mmol) şi se încălzeşte la 50°C. Dacă este necesar, adiţia reagenţilor se poate repeta. Când conversia nu se mai observă, substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se dizolvă în 10 ml de amestec de dioxan-apă1:1 şi se adaugă 0.200 g de LiOH ? H_2O (5.88 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 492**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{33}ClN_4O_5S$: 644.1860; determinat: 645.1935 (M+H).

Metoda generală (XVa)

Etapa A:

1 echiv. de metil (2*R*)-2-[6-brom-(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat **(Prepararea 22)**, 2.5 echiv. de un ester boric sau de acid boric potrivit şi 2.5 echiv. de Cs_2CO_3 se dizolvă în THF-apă (4:1) (12.5 ml/mmol de **Prepararea 22**), apoi se adaugă 0.1 echiv. de $Pd(dppf)Cl_2$. Amestecul se încălzeşte sub azot la 110°C intr-un reactor cu microunde până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi.

Etapa B:

1 echiv. de produs din Etapa A, 2 echiv. 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol şi 2 echiv. de PPh_3 se dizolvă in toluen uscat (5 ml/mmol de produs din Etapa A), apoi se adaugă 2 echiv. de diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând acetat de etil şi metanol ca eluenţi.

Etapa C:

Produsul din Etapa B se dizolvă în amestec de dioxan-apă1:1 (10 ml/mmol de produs din Etapa B) şi se adaugă 10 echiv. de $LiOH \times H_2O$. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Metoda generală (XVb)

Etapa A:

1 echiv. de derivat de fenol, 2 echiv. de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol şi 2 echiv. de trifenilfosfină se dizolvă în toluen uscat (5 ml/mmol de fenol), apoi se adaugă 2 echiv. de diteţtbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând acetat de etil şi metanol ca eluenţi.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se dizolvă în amestec de dioxan-apă1:1 (10 ml/mmol produs din Etapa A) şi se adaugă 10 echiv. de $LiOH \times H_2O$. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu

DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Exemplul 493: Acidul (*2R*)-2-[(6-[(1Z)-but-1-en-1-il]-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Etapa A:

8.45 g de 4-clor-5,6-diiod-tien[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 1b**) (20 mmol), 5.41 g metil (*2R*)-2-hidroxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 3ag**) (30 mmol) şi 13.03 g de Cs_2CO_3 (40 mmol) se plasează intr-un balon. Se adaugă 20 ml de DMSO şi amestecul se agită la 60°C până nu se mai observă conversie. Se diluează cu apă, pH se ajustează până la 5 cu 2 M HCl şi apoi se extrage cu diclormetan. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi, se obţine metil (*2R*)-2-(5,6-diiodtien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-fenil-propanoat.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.49 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 5.78 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.50-3.35 (m, 2H).

Etapa B:

230 mg de metil (2R)-2-(5,6-diiodtien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-fenil-propanoat (0.4 mmol), 14 mg de Pd(PPh_3)2Cl (0.02 mmol) şi 4 mg de CuI (0.02 mmol) se dizolvă în 3 ml DIPA, apoi prin amestecul de reacţie se barbotează but-1-ină, se agită la 30°C până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi, se obţine metil (2R)-2-(6-but-1-inil-5-iod-tien[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi-3-fenil-propanoat.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.52 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 5.76 (dd, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.49-3.35 (m, 2H), 2.54 (q, 2H), 1.31 (t, 3H).

Etapa C:

189 mg de metil (*2R*)-2-(6-but-1-inil-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-fenil-propanoat (0.383 mmol) şi 155 mg de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (0.6 mmol) se dizolvă în 3 ml de 2-metil-tetrahidrofuran, se adaugă 600 µl de hidroxid de tetrabutil amoniu (1M în apă, 0.6 mmol). Apoi se adaugă 27 mg de AtaPhos (0.038 mmol) şi amestecul de reacţie se încălzeşte sub azot la 110°C într-un reactor cu microunde până nu se mai observă conversie. Apoi amestecul de reacţie se diluează cu diclormetan şi o soluţie salină saturată, pH se ajustează până la 5 cu 2 M HCl şi se extrage cu diclormetan. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi. Diastereoizomerul care eluează mai târziu

se colectează ca metil (2R)-2-[6-but-1-inil-(5S_a)-5-(2-clor-4-hidroxi-3-metil-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat.

SM: (M+H) = 507.0.

Etapa D:

50 mg de metil (*2R*)-2-[6-but-1-inil-(5S_a)-5-(2-clor-4-hidroxi-3-metil-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (0.1 mmol) şi 2 mg de Pd/$BaCO_3$ (5 m/m%) (0.001 mmol) se dizolvă în 10 ml metanol. Apoi se adaugă 2.5 ml de H_2 şi amestecul de reacţie se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN, se obţine metil (*2R*)-2-[6-[(1Z)-but-1-enil]-(5S_a)-5-(2-clor-4-hidroxi-3-metil-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 10.35 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.07 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.65 (m, 2H), 6.31 (dt, 1H), 6.14 (d, 1H), 5.44 (dd, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.95 (dd, 1H), 2.65 (dd, 1H), 2.16 (g, 2H), 2.00 (s, 3H), 0.96 (t, 3H). SMIR:: (M+H) = 509.1324.

Etapa E:

20 mg de metil (*2R*)-2-[6-[(1Z)-but-1-enil]-(5S_a)-5-(2-clor-4-hidroxi-3-metil-fenil) tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (0.039 mmol), 12 mg de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (0.08 mmol) şi 26 mg de trifenilfosfină (0.08 mmol) se dizolvă în 3 ml toluen uscat, apoi se adaugă 18 mg diterţbutil azodicarboxilat (0.08 mmol). Amestecul se agită la 40°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând acetat de etil şi metanol ca eluenţi.

Etapa F:

Produsul din Etapa E se dizolvă în 1 ml amestec de dioxan-apă(1:1) şi se adaugă 17 mg de LiOH × H_2O (0.4 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 493**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{37}ClN_4O_4S$: 620.2224; determinat: (M+H)

Exemplul 494: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(2-metilprop-1-en-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XVa) şi 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilprop-1-enil)-1,3,2-dioxaborolan ca un ester boric potrivit, se obţine **Exemplul 494**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{37}ClN_4O_4S$: 620.2224; determinat: 621.2287 (M+H)

Exemplul 495: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-metiltiofen-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XVa) şi 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metil-2-tienil)-1,3,2-dioxaborolan ca un ester boric potrivit, se obţine **Exemplul 495**.
SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{35}ClN_4O_4S_2$: 662.1788; determinat: 663.1884 (M+H)

Exemplul 496: Acidul (*2R*)-2-{[6-(1-benzofuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XVa) şi 2-(benzofuran-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ca un ester boric potrivit, se obţine **Exemplul 496**.
SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{35}ClN_4O_5S$: 682.2017; determinat: 683.2084 (M+H)

Exemplul 497: Acidul (*2R*)-2-{[6-(1-benzotiofen-2-il)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XVa) şi 2-(benzotiofen-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ca un ester boric potrivit, se obţine **Exemplul 497**.
SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{35}ClN_4O_4S_2$: 698.1788; determinat: 699.1879 (M+H)

Exemplul 498: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XVa) şi 2-(4-fluorfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ca un ester boric potrivit, se obţine **Exemplul 498**.
SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{34}ClFN_4O_4S$: 660.1973; determinat: 661.2042 (M+H)

Exemplul 499: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-metilfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XVa) şi 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-2-furil)-1,3,2-dioxaborolan ca un ester boric potrivit, se obţine **Exemplul 499**.
SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{35}ClN_4O_5S$: 646.2017; determinat: 647.2091 (M+H)

Exemplul 500: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-metiltiofen-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XVa) şi 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-2-tienil)-1,3,2-dioxaborolan ca un ester boric potrivit, se obţine **Exemplul 500**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{35}ClN_4O_4S_2$: 662.1788; determinat: 663.1874 (M+H)

Exemplul 501: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-clortiofen-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XVa) şi (5-clor-2-tienil)boric acid ca un acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 501**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{32}Cl_2N_4O_4S_2$: 682.1242; determinat: 683.1308 (M+H)

Exemplul 502: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-feniltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XVa) şi 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-1,3,2-dioxaborolan ca un ester boric potrivit, se obţine **Exemplul 502**.

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{35}ClN_4O_4S$: 642.2068; determinat: 643.2135 (M+H)

Exemplul 503: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(1-metil-1H-pyrrol-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XVa) şi 1-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirol ca un ester boric potrivit, se obţine **Exemplul 503**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{36}ClN_5O_4S$: 645.2177; determinat: 646.2222 (M+H)

Exemplul 504: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XVa) şi 2-(2-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ca un ester boric potrivit, se obţine **Exemplul 504**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{33}ClN_4O_5S$: 632.186; determinat: 633.1939 (M+H)

Exemplul 505: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(tiofen-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XVa) şi 2-tienilboric acid ca un acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 505**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{33}ClN_4O_4S_2$: 648.1632; determinat: 649.172 (M+H)

Exemplul 506: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XVa) şi 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol ca un ester boric potrivit, se obţine **Exemplul 506**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{35}ClN_6O_4S$: 646.2129; determinat: 647.2195 (M+H)

Exemplul 507: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(piridin-4-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XVa) şi 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină ca un ester boric potrivit, se obţine **Exemplul 507**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{34}ClN_5O_4S$: 643.202; determinat: 644.2089 (M+H)

Exemplul 508: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XVa) şi 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol ca un ester boric potrivit, se obţine **Exemplul 508**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{35}ClN_6O_4S$: 646.2129; determinat: 647.222 (M+H)

Exemplul 509: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-3-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XVa) şi 2-(3-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ca un ester boric potrivit, se obţine **Exemplul 509**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{33}ClN_4O_5S$: 632.186; determinat: 633.196 (M+H)

Exemplul 510: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(tiofen-3-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XVa) şi 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolan ca un ester boric potrivit, se obţine **Exemplul 510**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{33}ClN_4O_4S_2$: 648.1632; determinat: 649.1711 (M+H)

Exemplul 511: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(2-metiltiofen-3-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XVa) şi 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-3-tienil)-1,3,2-dioxaborolan ca un ester boric potrivit, se obţine **Exemplul 511**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{35}ClN_4O_4S_2$: 662.1788; determinat: 663.1864 (M+H)

Exemplul 512: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(1,3-thiazol-5-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XVa) şi 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-tiazol ca un ester boric potrivit, se obţine **Exemplul 512**.

SMIR: calculat pentru: $C_{32}H_{32}ClN_5O_4S_2$: 649.1584; determinat: 650.1654 (M+H)

Exemplul 513: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XVa) şi 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol ca un ester boric potrivit, se obţine **Exemplul 513**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{35}ClN_6O_4S$: 646.2129; determinat: 647.2199 (M+H)

Exemplul 514: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-metiltiofen-3-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Etapa A:

531 mg de 4-brom-2-metil-tiofen (3.0 mmol), 813 mg de 2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan (3.6 mmol) şi 883 mg de KOAc (9.0 mmol) se dizolvă în 15 ml 1,4-dioxan, apoi se adaugă 219 mg de Pd(dppf)Cl_2 (0.3 mmol). Amestecul se încălzeşte sub azot la 120°C intr-un reactor cu microunde până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi, se obţine 5,5-dimetil-2-(5-metil-3-tienil)-1,3,2-dioxaborinan.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.59 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 3.73 (s, 4H), 2.49 (d, 3H), 1.02 (s, 6H).

Etapa B:

Utilizând Metoda generală (XVa) şi 5,5-dimetil-2-(5-metil-3-tienil)-1,3,2-dioxaborinan ca un ester boric potrivit, se obţine **Exemplul 514**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{35}ClN_4O_4S_2$: 662.1788; determinat: 663.1884 (M+H)

Exemplul 515: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(2-metil-1,3-thiazol-4-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XVa) şi 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-tiazol ca un ester boric potrivit, se obţine **Exemplul 515**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{34}ClN_5O_4S_2$: 663.1741; determinat: 664.1823 (M+H)

Exemplul 516: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-metiltiofen-3-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Utilizând Metoda generală (XVa) şi 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metil-3-tienil)-1,3,2-dioxaborolan ca un ester boric potrivit, se obţine **Exemplul 516**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{35}ClN_4O_4S_2$: 662.1788; determinat: 663.1863 (M+H)

Exemplul 517: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3-metiltiofen-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Utilizand Metoda generală (XVa) şi 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-metil-2-tienil)-1,3,2-dioxaborolan ca un ester boric potrivit, se obţine **Exemplul 517**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{35}ClN_4O_4S_2$: 662.1788; determinat: 663.1882 (M+H)

Exemplul 518: Acidul (2*R*)-2-[(6-brom-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Etapa A:

180 mg de metil (2*R*)-2-[6-brom-(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat **(Prepararea 22)** (0.335 mmol), 96 mg de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (0.672 mmol) şi 177 mg de PPh_3 (0.672 mmol) se dizolvă în 6 ml toluen uscat, apoi se adaugă 145 mg de diterţbutil azodicarboxilat (0.672 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând acetat de etil şi metanol ca eluenţi.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se dizolvă în 5 ml de metanol şi se adaugă 50 mg de NaOH (1.25 mmol). Amestecul se agită la 50°C până nu se mai observă conversie. Se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 518**.

SMIR: calculat pentru: $C_{29}H_{30}BrClN_4O_4S$: 644.086; determinat: 645.0942 (M+H)

Exemplul 519: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Etapa A:

8.45 g de 4-clor-5,6-diiod-tien[2,3-*d*]pirimidină **(Prepararea 1b)** (20 mmol), 5.41 g metil (*2R*)-2-hidroxi-3-fenil-propanoat **(Prepararea 3ag)** (30 mmol) şi 13.03 g de Cs_2CO_3 (40 mmol) se plasează intr-un balon. Se adaugă 20 ml de DMSO şi amestecul se agită la 60°C până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se diluează cu apă, pH se ajustează până la 5 cu 2 M HCl şi apoi se extrage cu diclormetan. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi, se obţine metil (*2R*)-2-(5,6-diiodtien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-fenil-propanoat.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.49 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 5.78 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.50-3.35 (m, 2H).

Etapa B:

1.132 g de metil (*2R*)-2-(5,6-diiodtien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-fenil-propanoat (2 mmol), 70 mg de $Pd(PPh_3)_2Cl$ (0.1 mmol) şi 38 mg de CuI (0.2 mmol) se dizolvă în 10 ml DIPA, apoi prin amestecul de reacţie se barbotează cu propin, se agită la 45°C până nu se mai observă conversie. Se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi, se obţine metil (*2R*)-2-(5-iod-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-fenil-propanoat.

SM: (M+H) = 479.0.

Etapa C:

469 mg de metil (*2R*)-2-(5-iod-6-prop-1-inil-tien[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi-3-fenil-propanoat (0.98 mmol) şi 537 mg de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol **(Prepararea 5a)** (2.0 mmol) se dizolvă în 10 ml de 1,4-dioxan, apoi se adaugă 815 mg de Cs_2CO_3 (2.5 mmol) dizolvat în 2 ml de apă urmat de 71 mg de AtaPhos (0.1 mmol) şi amestecul se încălzeşte sub azot la 110°C intr-un reactor cu microunde până nu se mai observă conversie. După diluare cu diclormetan şi o soluţie salină saturată, pH se ajustează până la 5 cu 2 M HCl şi faza apoasă se extrage cu diclormetan. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă. Diastereoizomerii se separă prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi. Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca metil (2R)-2-[($5S_a$)-5-(2-clor-4-hidroxi-3-metil-fenil)-6-prop-1-inil-tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat.

SM: (M+H) = 493.0.

Etapa D:

360 mg de metil (2R)-2-[($5S_a$)-5-(2-clor-4-hidroxi-3-metil-fenil)-6-prop-1-inil-tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (0.73 mmol), 211 mg de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (1.46 mmol) şi 487 mg de trifenilfosfină (1.46 mmol) se dizolvă în 5 ml toluen uscat, apoi se adaugă 336 mg de diterţbutil azodicarboxilat (1.46 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând acetat de etil şi metanol ca eluenţi.

Etapa E:

Produsul din Etapa D se dizolvă în amestec de dioxan-apă1:1 (10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. de LiOH ? H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 519.**

SMIR: calculat pentru: $C_{32}H_{33}ClN_4O_4S$: 604.1911; determinat: 605.2 (M+H)

Exemplul 520: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(ciclopropiletinil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Etapa A:

1.132 g de metil (*2R*)-2-(5,6-diiodtien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-fenil-propanoat (pentru Etapa A din **Exemplul 519**, 2 mmol), 152 mg de etinilciclopropan (2.3 mmol), 70 mg de $Pd(PPh_3)_2Cl$ (0.1 mmol) şi 38 mg de CuI (0.2 mmol) se dizolvă în 4 ml DIPA şi amestecul se agită sub azot la 40°C până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi, se obţine metil (*2R*)-2-[6-(2-ciclopropiletinil)-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat.

SM: (M+H) = 505.0.

Etapa B:

968 mg de metil (*2R*)-2-[6-(2-ciclopropiletinil)-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (1.92 mmol) şi 670 mg de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (2.5 mmol) se dizolvă în 8 ml de 2-metil-tetrahidrofuran şi se adaugă 2.5 ml de hidroxid de tetrabutilamoniu (1M în apă, 2.5 mmol), urmat de 68 mg de AtaPhos (0.096 mmol). Amestecul se încălzeşte sub azot la 110°C într-un reactor cu microunde până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu diclormetan şi o soluţie salină saturată, pH se ajustează până la 5 cu 2 M HCl şi faza apoasă se extrage cu diclormetan. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă. Diastereoizomerii se separă prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi. Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca metil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(2-clor-4-hidroxi-3-metil-fenil)-6-(2-ciclopropiletinil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat.

SM: (M+H) = 519.0.

Etapa C:

156 mg de metil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(2-clor-4-hidroxi-3-metil-fenil)-6-(2-ciclopropiletinil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (0.3 mmol), 87 mg de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (0.6 mmol) şi 158 mg de trifenilfosfină (0.6 mmol) se dizolvă în 3 ml toluen uscat, apoi se adaugă 138 mg de diterţbutil azodicarboxilat (0.6 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând acetat de etil şi metanol ca eluenţi.

Etapa D:

Produsul din Etapa C se dizolvă în 5 ml de metanol şi se adaugă 200 mg de LiOH × H_2O (4.76 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 520.**

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{35}ClN_4O_4S$: 630.2068; determinat: 631.2096 (M+H)

Exemplul 521: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-ciantien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Etapa A:

935 mg de [2-clor-4-(4-clortien[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-3-metil-fenoxi]-triizopropil-silan (**Prepararea 23a**) (2.0 mmol) se dizolvă în 20 ml THF uscat apoi se răcesc până la -78°C sub o atmosferă de argon. Se adaugă 1.2 ml de litiu diizopropilamidă (2.4 mmol, 2 M în THF, EtPh, hexani) şi amestecul se agită la -78°C timp de 1 oră. Apoi se adaugă 471 mg de p-tolilsulfonilformonitril (2.6 mmol) şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. La amestecul de reacţie se adaugă o soluţie apoasă saturată de NH_4Cl şi apoi se extrage cu acetat de etil. Stratul organic se usucă deasupra Mg_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi, se obţine 4-clor-5-(3-clor-2-metil-4-triizopropilsililoxi-fenil)tien[2,3-d]pirimidină-6-carbonitril.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.16 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.42-1.30 (m, 3H), 1.10 (dd, 18H).

Etapa B:

380 mg de 4-clor-5-(3-clor-2-metil-4-triizopropilsililoxi-fenil)tien[2,3-*d*] pirimidin-6-carbonitril (0.77 mmol) se dizolvă în 7 ml de ^{i}PrOH, 166 mg de metil (*2R*)-2-hidroxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 3ag**) (0.92 mmol) şi se adaugă 753 mg de Cs_2CO_3 (2.31 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Se diluează cu apă, pH amestecului se ajustează până la 4 cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se

concentrează sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi.

Etapa C:

Produsul din Etapa B se dizolvă în 10 ml de THF, se adaugă 0.8 ml de TBAF (1M în THF) (0.8 mmol) şi amestecul se agită până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu acetat de etil, se spală cu apă şi o soluţie salină saturată. Stratul organic se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi. Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează, se obţine metil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-cian-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat.

SM: (M+H) = 480.0.

Etapa D:

Utilizând Metoda generală (XVb) şi metil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-cian-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat ca un fenol potrivit, se obţine **Exemplul 521**.

SMIR: calculat pentru: $C_{30}H_{30}ClN_5O_4S$: 591.1707; determinat: 592.1786 (M+H)

Exemplul 522: Acidul (*2R*)-2-[(6-acetil-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Etapa A:

935 mg de [2-clor-4-(4-clortien[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-3-metil-fenoxi]-triizopropil-silan (**Prepararea 23a**) (2.0 mmol) se dizolvă în 20 ml THF uscat, apoi se răcesc până la -78°C sub o atmosferă de argon. Se adaugă 1.2 ml de litiu diizopropilamidă (2.4 mmol, 2 M în THF, EtPh, hexani) şi amestecul se agită la -78°C timp de 1 oră. Apoi se adaugă 265 mg de anhidridă acetică (2.6 mmol) şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. La amestecul de reacţie se adaugă NH_4Cl saturată şi apoi se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizand heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 1-[4-clor-5-(3-clor-2-metil-4-triizopropilsililoxi-fenil)tien[2,3-d]pirimidin-6-il]etanonă.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.94 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 2.17 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.44-1.32 (m, 3H), 1.17 (d, 18H).

Etapa B:

278 mg de 1-[4-clor-5-(3-clor-2-metil-4-triizopropilsililoxi-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-6-il]etanonă (0.55 mmol) se dizolvă în 5 ml de ^{i}PrOH, 118 mg de metil (*2R*)-2-hidroxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 3ag**) (0.65 mmol) şi se adaugă 538 mg de Cs_2CO_3 (1.65 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Se diluează cu apă, pH amestecului se

ajustează până la 4 cu 2 M HCl şi se extrage cu diclormetan. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi.

Etapa C:

Produsul din Etapa B se dizolvă în 10 ml de THF, se adaugă 6 ml de TBAF (1M în THF) (0.6 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu acetat de etil, se spală cu apă şi o soluţie salină saturată. Stratul organic se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi. Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează, se obţine metil (*2R*)-2-[6-acetil-(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 10.44 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.82 (m, 2H), 5.46 (dd, 1H), 4.75 (m, 1H), 2.87 (dd, 1H), 2.64 (dd, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.07 (d, 3H), 0.91 (d, 3H). SMIR:: (M+H) = 525.1244

Etapa D:

Utilizând Metoda generală (XVb) şi metil (*2R*)-2-[6-acetil-(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat ca un fenol potrivit, se obţine **Exemplul 522**.

SMIR: calculat pentru: $C_{31}H_{33}ClN_4O_5S$: 608.186; determinat: 609.194 (M+H)

Metoda generală (XVI)

Etapa A:

2.5 echiv. de acid boric potrivit se dizolvă în dioxin uscat (5 ml/mmol **Prepararea 25**), apoi se adaugă 2.5 echiv. de pinacol şi Amberlyst acid uscat (100 mg/mmol acid boric) şi amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte, apoi se filtrează (dacă esterul boric potrivit este disponibil, apoi se dizolvă în dioxan (5 ml/mmol **Prepararea 25**) şi această soluţie se utilizează în loc de filtrat). La filtrat se adaugă 1 echiv. de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 25**), 0.1 echiv. de $PdCl_2$? dppf, 2.5 echiv. de Cs_2CO_3 şi apă (2.5 ml/mmol) şi amestecul se încălzeşte sub azot la 110°C într-un reactor cu microunde până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi.

Etapa B:

1 echiv. de produs din Etapa A, 2 echiv. de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol şi 2 echiv. de PPh_3 se dizolvă în toluen uscat (0.2 M pentru produsul din Etapa A), apoi se adaugă 2 echiv. diterţbutil

azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi.

Etapa C:

Produsul din Etapa B se dizolvă în amestec de dioxan-apă (1:1, 10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. de LiOH ? H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Exemplul 523: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3,4,5-trifluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,4,5-trifluorfenil)-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 523**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{34}ClF_3N_4O_5S$: 726.1891; determinat: 727.1963 (M+H).

Exemplul 524: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3,4-difluor-5-metoxifenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 2-(3,4-difluor-5-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 524**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{37}ClF_2N_4O_6S$: 738.2090; determinat: 739.2158 (M+H).

Exemplul 525: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(2,3,4,5-tetrafluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 4,4,5,5-tetrametil-2-(2,3,4,5-tetrafluorfenil)-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 525**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{33}ClF_4N_4O_5S$: 744.1796; determinat: 745.1873 (M+H).

Exemplul 526: Acidul (*2R*)-2-{[6-(3-clor-5-fluorfenil)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 2-(3-clor-5-fluor-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 526**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{35}Cl_2FN_4O_5S$: 724.1689; determinat: 725.1766 (M+H).

Exemplul 527: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3,5-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 2-(3,5-difluorfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 527**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{35}ClF_2N_4O_5S$: 708.1985; determinat: 709.2054 (M+H).

Exemplul 528: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3-fluor-5-metoxifenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizand Metoda generală (XVI) şi 2-(3-fluor-5-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 528**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{38}ClFN_4O_6S$: 720.2185; determinat: 721.2259 (M+H).

Exemplul 529: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-metilfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metil-2-furil)-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 529**.

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{37}ClN_4O_6S$: 676.2122; determinat: 677.2239 (M+H).

Exemplul 530: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(tien[3,2-b]tiofen-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Etapa A:

982 mg de tien[3,2-b]tiofen (7.0 mmol) se dizolvă în 40 ml de THF uscat şi se răcesc până la -78°C sub o atmosferă de argon. Se adaugă 11.2 ml de ^{n}BuLi (7.0 mmol, 1.6 M în hexani) şi amestecul se agită la -78°C timp de 1 oră. Apoi se adaugă 1.6 ml de 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (7.7 mmol) şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei, apoi se stinge cu o soluţie apoasă saturată de NH_4Cl, apoi se extrage cu THF, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 4,4,5,5-tetrametil-2-tien[3,2-b]tiofen-2-il-1,3,2-dioxaborolan.

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 120 (19), 165 (25), 166 (100), 167 (44), 180 (17), 206 (22), 223 (60), 266 (68, [M^+]).

Etapa B:

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 4,4,5,5-tetrametil-2-tien[3,2-b]tiofen-2-il-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 530**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{35}ClN_4O_5S_3$: 734.1458; determinat: 735.1553 (M+H).

Exemplul 531: Acidul (*2R*)-2-[(5S_a)-(5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[4-fluor-3-(trifluormetil)fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 2-[4-fluor-3-(trifluormetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 531**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{35}ClF_4N_4O_5S$: 758.1953; determinat: 759.2031 (M+H).

Exemplul 532: Acidul (*2R*)-2-{[6-(3-clor-4-fluorfenil)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 2-(3-clor-4-fluor-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 532**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{35}Cl_2FN_4O_5S$: 724.1689; determinat: 725.1761 (M+H).

Exemplul 533: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3,4-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 2-(3,4-difluorfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 533**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{35}ClF_2N_4O_5S$: 708.1985; determinat: 709.2055 (M+H).

Exemplul 534: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluor-3-hidroxifenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 2-fluor-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 534**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{36}ClFN_4O_6S$: 706.2028; determinat: 707.2087 (M+H).

Exemplul 535: Acidul (*2R*)-2-[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[4-fluor-3-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 2-[4-fluor-3-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 535**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{37}ClF_4N_4O_6S$: 788.2058; determinat: 789.2125 (M+H).

Exemplul 536: Acidul (*2R*)-2-{[6-(3-clor-2,4-difluorfenil)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 2-(3-clor-2,4-difluor-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 536**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{34}Cl_2F_2N_4O_5S$: 742.1595; determinat: 743.1645 (M+H).

Exemplul 537: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(2,3,4-trifluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 4,4,5,5-tetrametil-2-(2,3,4-trifluorfenil)-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 537**.
SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{34}ClF_3N_4O_5S$: 726.1891; determinat: 727.1963 (M+H).

Exemplul 538: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-metilfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 4,4,5,5-tetrametil-2-(p-tolil)-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul**.
SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{39}ClN_4O_5S$: 686.2330; determinat: 687.2405 (M+H).

Exemplul 539: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-clorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 2-(4-clorfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 539**.
SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{36}Cl_2N_4O_5S$: 706.1783; determinat: 707.1865 (M+H).

Exemplul 540: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(2,4-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 2-(2,4-difluorfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 540**.
SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{35}ClF_2N_4O_5S$: 708.1985; determinat: 709.2055 (M+H).

Exemplul 541: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-metilfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-2-furil)-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 541**.
SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{37}ClN_4O_6S$: 676.2122; determinat: 677.2198 (M+H).

Exemplul 542: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[5-(dimetoximetil)furan-2-il]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Etapa A şi Etapa B din Metoda generală (XVI) şi (5-timp demil-2-furil)boric acid ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fromil-2-furil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il] oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat. Se dizolvă in metanol-apă (9:1) cu conţinut de 5 m/m% NaOH (10 echiv.) şi amestecul se agită la 50°C până nu se mai observă conversie. Apoi amestecul se diluează cu apă şi pH se ajustează până la 6 prin adiţia soluţiei 2 M de HCl. Amestecul se extrage cu DCM, faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 542**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{41}ClN_4O_8S$: 736.2334; determinat: 737.2416 (M+H).

Exemplul 543: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-etilfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 2-(5-etil-2-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 543**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{39}ClN_4O_6S$: 690.2279; determinat: 691.2343 (M+H).

Exemplul 544: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-metoxifuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 2-(5-metoxi-2-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 544**.

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{37}ClN_4O_7S$: 692.2071; determinat: 693.2122 (M+H).

Exemplul 545: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3-nitrofenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-nitrofenil)-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 545**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{36}ClN_5O_7S$: 717.2024; determinat: 718.2101 (M+H).

Exemplul 546: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3-metilfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizand Metoda generală (XVI) şi 4,4,5,5-tetrametil-2-(m-tolil)-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 546**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{39}ClN_4O_5S$: 686.2330; determinat: 687.2401 (M+H).

Exemplul 547: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3-etinilfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi trimetil-[2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etinil]silan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 547**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{37}ClN_4O_5S$: 696.2173; determinat: 697.2234 (M+H).

Exemplul 548: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3-cianfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrile ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 548**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{36}ClN_5O_5S$: 697.2126; determinat: 698.2188 (M+H).

Exemplul 549: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[3-(trifluormetil)fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 4,4,5,5-tetrametil-2-[3-(trifluormetil)fenil]-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 549**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{36}ClF_3N_4O_5S$: 740.2047; determinat: 741.2125 (M+H).

Exemplul 550: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3-clorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 2-(3-clorfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 550**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{36}Cl_2N_4O_5S$: 706.1783; determinat: 707.1860 (M+H).

Exemplul 551: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizand Metoda generală (XVI) şi 2-(3-fluorfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 551**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{36}ClFN_4O_5S$: 690.2079; determinat: 691.2152 (M+H).

Exemplul 552: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[3-(dimetilamino)fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi N,N-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)aniline ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 552**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{42}ClN_5O_5S$: 715.2595; determinat: 716.2681 (M+H).

Exemplul 553: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3-hidroxifenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 553**.
SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{37}ClN_4O_6S$: 688.2122; determinat: 689.2204 (M+H).

Exemplul 554: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3-metoxifenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 2-(3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 554**.
SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{39}ClN_4O_6S$: 702.2279; determinat: 703.2358 (M+H).

Exemplul 555: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[3-(trifluormetoxi)fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 4,4,5,5-tetrametil-2-[3-(trifluormetoxi)fenil]-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 555**.
SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{36}ClF_3N_4O_6S$: 756.1996; determinat: 757.2067 (M+H).

Exemplul 556: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[3-(4-fluorfenoxi)fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizand Metoda generală (XVI) şi 2-[3-(4-fluorfenoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 556**.
SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{40}ClFN_4O_6S$: 782.2341; determinat: 783.2412 (M+H).

Exemplul 557: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3-etoxifenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 2-(3-etoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 557**.
SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{41}ClN_4O_6S$: 716.2435; determinat: 717.2505 (M+H).

Exemplul 558: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[3-(metilsulfanil)fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-metilsulfanilfenil)-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 558**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{39}ClN_4O_5S_2$: 718.2050; determinat: 719.2113 (M+H).

Exemplul 559: Acidul (*2R*)-2-{[6-(3-clor-2-fluorfenil)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 2-(3-clor-2-fluor-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 559**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{35}Cl_2FN_4O_5S$: 724.1689; determinat: 725.1765 (M+H).

Exemplul 560: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(2,3-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 2-(2,3-difluorfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 560**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{35}ClF_2N_4O_5S$: 708.1985; determinat: 709.2052 (M+H).

Exemplul 561: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(2-fluor-3-metoxifenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 2-(2-fluor-3-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 561**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{38}ClFN_4O_6S$: 720.2185; determinat: 721.2281 (M+H).

Exemplul 562: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[2-fluor-3-(trifluormetoxi)fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 2-[2-fluor-3-(trifluormetoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 562**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{35}ClF_4N_4O_6S$: 774.1902; determinat: 775.1974 (M+H).

Exemplul 563: Acidul (*2R*)-2-{[6-(1-benzofuran-4-il)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 2-(benzofuran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 563**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{37}ClN_4O_6S$: 712.2122; determinat: 713.2193 (M+H).

Exemplul 564: Acidul (2*R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-feniltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizand Metoda generală (XVI) şi 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 564**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{37}ClN_4O_5S$: 672.2173; determinat: 673.2258 (M+H).

Exemplul 565: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(2-clorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 2-(2-clorfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 565**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{36}Cl_2N_4O_5S$: 706.1783; determinat: 707.1860 (M+H).

Exemplul 566: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(2-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 2-(2-fluorfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 566**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{36}ClFN_4O_5S$: 690.2079; determinat: 691.2169 (M+H).

Exemplul 567: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(piridin-3-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 567**.

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{36}ClN_5O_5S$: 673.2126; determinat: 674.2205 (M+H).

Exemplul 568: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(tiofen-3-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 568**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{35}ClN_4O_5S_2$: 678.1737; determinat: 679.1808 (M+H).

Exemplul 569: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(1,3-oxazol-5-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-oxazole ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 569**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{34}ClN_5O_6S$: 663.1918; determinat: 664.1997 (M+H).

Exemplul 570: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-clortiofen-3-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 2-(5-clor-3-tienil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 570**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{34}Cl_2N_4O_5S_2$: 712.1348; determinat: 713.1423 (M+H).

Exemplul 571: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(tien[3,2-b]tiofen-3-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Etapa A:

782 mg de 3-bromtien[3,2-b]tiofen (3.6 mmol), 3.626 g de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolan (14 mmol), 0.783 g de $PdCl_2$×dppf (1.07 mmol) şi 2.102 g de KOAc (21.4 mmol) se dizolvă în 4 ml de dioxan. Amestecul se încălzeşte până la 60°C şi se agită sub o atmosferă de argon până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei şi se filtrează printr-un strat de celite. Filtratul se concentrează şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 4,4,5,5-tetrametil-2-tien[3,2-b]tiofen-3-il-1,3,2-dioxaborolan.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 8.11 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 1.32 (s, 12H). SMIR: calculat pentru: $C_{12}H_{15}BO_2S_2$: 266.0607, determinat: 267.0682 (M+H).

Etapa B:

Utilizând Metoda generală (XVI) şi 4,4,5,5-tetrametil-2-tien[3,2-b]tiofen-3-il-1,3,2-dioxaborolan ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 571**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{35}ClN_4O_5S_3$: 734.1458; determinat: 735.1531 (M+H).

Exemplul 572: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Etapa B şi C din Metoda generală (XVI) şi etil (2*R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 6l**) ca un derivat de fenol, se obţine **Exemplul 572**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{35}ClN_4O_5S$: 634.2017; determinat: 635.2082 (M+H).

Exemplul 573: Acidul (2*R*)-2-{[6-(but-1-in-1-il)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Etapa A:

625 mg de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-iod-tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 25**) (1.0 mmol), 35 mg de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.05 mmol) şi 19 mg de CuI (0.1 mmol) se dizolvă în 4 ml de DIPA, apoi prin amestecul de reacţie se barbotează but-1-in, se agită la 50°C până nu se mai observă conversie. Apoi substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[6-but-1-inil-(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat.

Etapa B:

Utilizând Etapa B şi C din Metoda generală (XVI) şi etil (*2R*)-2-[6-but-1-inil-(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat ca un derivat de fenol, se obţine **Exemplul 573**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{37}ClN_4O_5S$: 648.2173; determinat: 649.2251 (M+H).

Exemplul 574: Acidul (*2R*)-2-{[(5R_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(dimetilcarbamoil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

şi

Exemplul 575: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(dimetilcarbamoil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Etapa A:

2.195 g de 4-clor-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil] tien-[2,3-d]pirimidină (**Prepararea 12**) (5.02 mmol) se dizolvă în 50 ml THF uscat şi apoi se răcesc până la -78°C sub o atmosferă de argon. Se adaugă 5.2 ml de litiu diizopropilamidă (10.4 mmol, 2 M în THF, EtPh, hexani) şi amestecul se agită la -78°C timp de 1 oră. Apoi se adaugă 5.00 g de gheaţă uscată şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei şi se agită până nu se mai observă conversie. Amestecul se stinge cu o soluţie apoasă saturată de NH_4Cl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi, se obţine acidul 4-clor-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tien[2,3-d]pirimidină-6-carboxilic.

Etapa B:

1.444 g de acid 4-clor-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil] tien[2,3-d]pirimidină-6-carboxilic (3.0 mmol), 444 mg de etil (2R)-2-hidroxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 3ad**) (2.0 mmol) şi 987 mg de carbonat de cesiu (9.0 mmol) se agită în 30 ml de terţbutanol uscat la 70°C până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Compusul intermediar brut se purifică prin flash

cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi, se obţine acid 5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-4-{[(2R)-1-etoxi-3-(2-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il]oxi}tien[2,3-d]pirimidină-6-carboxilic.

Etapa C:

669 mg de acid 5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-4-{[(*2R*)-1-etoxi-3-(2-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il]oxi}tien[2,3-*d*]pirimidină-6-carboxilic (1.0 mmol), 1 ml de dimetilamină (2 mmol, 2 M în THF) şi DIPA se dizolvă în 5 ml DCM uscat, apoi se adaugă 520 mg de PyBOP (1.0 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se elimină sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(dimetilcarbamoil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat.

Etapa D:

Etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(dimetilcarbamoil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoatul se hidrolizează conform Etapei C din Metoda generală (XVI). Diastereoizomerul care eluează mai repede se colectează ca **Exemplul 574**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{38}ClN_5O_6S$: 667.2231; determinat: 668.2287 (M+H).

Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 575**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{38}ClN_5O_6S$: 667.2231; determinat: 668.2280 (M+H).

Exemplul 576: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(1,1-difluoretil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Etapa A:

4.22 g de 4-clor-5,6-diiod-tien[2,3-d]pirimidină (**Prepararea 1b**) (10.0 mmol) se dizolvă în 160 ml THF uscat, apoi se răcesc până la -78°C sub o atmosferă de argon. Se adaugă 5 ml de clorură de etilmagneziu (2 M în THF) (10.0 mmol) şi amestecul se agită la -78°C timp de 10 minute. Apoi se adaugă 1.321 g de acetaldehidă (30.0 mmol) şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Se adaugă o soluţie apoasă saturată de NH_4Cl şi amestecul se extrage cu acetat de etil. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi, se obţine 1-(4-clor-5-iod-tien[2,3-d]pirimidin-6-il)etanol.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.89 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.15 (m, 1H), 1.44 (d, 3H).

Etapa B:

2.1 g de 1-(4-clor-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-6-il)etanol (6.17 mmol) se dizolvă în 100 ml diclormetan, apoi se răcesc până la 0°C sub o atmosferă de argon. Apoi se adaugă 2.75 g de Dess-Martin periodinan (6.47 mmol) şi se agită până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM as eluent, se obţine 1-(4-clor-5-iod-tien[2,3-d]pirimidin-6-il)etanonă.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.04 (s, 1H), 2.80 (s, 3H).

Etapa C:

1.02 g de 1-(4-clor-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-6-il)etanonă (3.01 mmol) se dizolvă în 25 ml diclormetan, apoi se adaugă 3.22 g de DAST (20.0 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub o atmosferă de argon până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând diclormetan ca eluent, se obţine 4-clor-6-(1,1-difluoretil)-5-iod-tien[2,3-d]pirimidină.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.02 (s, 1H), 2.22 (t, 3H).

Etapa D:

880 mg de 4-clor-6-(1,1-difluoretil)-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidină (2.44 mmol), 821 mg de etil (*2R*)-2-hidroxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 3ad**) (3.66 mmol) şi 1.59 g de Cs_2CO_3 (4.88 mmol) se agită la 50°C în 2.5 ml de DMSO până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se diluează cu o soluţie salină saturată, apoi se extrage cu EtOAc. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[6-(1,1-difluoretil)-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.70 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.25 (td, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.88 (t, 1H), 5.69 (dd, 1H), 4.10 (q, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.41 (dd, 1H), 3.26 (dd, 1H), 2.20 (t, 3H), 1.09 (t, 3H).

Etapa E:

920 mg de etil (*2R*)-2-[6-(1,1-difluoretil)-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (1.68 mmol) şi 676 mg de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (2.52 mmol) se dizolvă în 7 ml de 2-Me-THF, apoi se adaugă 2.52 ml de hidroxid de tetrabutilamoniu (2.52 mmol, 1 M în apă) şi 119 mg de AtaPhos (0.168 mmol) şi amestecul se încălzeşte sub azot la 110°C într-un reactor cu microunde până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată şi se extrage cu diclormetan. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(1,1-difluoretil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat ca un amestec de diastereoizomeri.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 10.34 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.20 (td, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.81 (t, 1H), 6.55 (dd, 1H), 5.42 (dd, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.87 (dd, 1H), 2.46 (dd, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.72 (t, 3H), 1.00 (t, 3H).

Etapa F:

100 mg de etil (*2R*)-2-[5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(1,1-difluoretil) tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (0.178 mmol), 51 mg de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (0.355 mmol) şi 534 mg de trifenilfosfină (0.534 mmol) se dizolvă în 4 ml de toluen uscat, apoi se adaugă 123 mg de diterţbutil azodicarboxilat (0.534 mmol). Amestecul se agită la 45°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi metanol ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(1,1-difluoretil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil) propanoat.

Etapa G:

Compusul intermediar obţinut în Etapa F se dizolvă în 3 ml de metanol şi se adaugă 100 mg de LiOH ? H_2O (2.38 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi. Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 576**.

SMIR: calculat pentru: $C_{32}H_{35}ClF_2N_4O_5S$: 660.1985; determinat: 661.2059 (M+H).

Exemplul 577: Acidul (*2R*)-2-{[6-(5-bromfuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

1.326 g de acid (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic (**Exemplul 209**) (2 mmol) se dizolvă în 20 ml de cloroform, apoi se adaugă 534 mg de NBS (3 mmol). Amestecul rezultat se agită la 0°C până nu se mai observă conversie. Apoi amestecul se diluează cu apă şi pH se ajustează până la 6 prin adiţia unei soluţii 2 M de HCl. Amestecul se extrage cu DCM, faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin cromatografie cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 577**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{34}BrClN_4O_6S$: 740.1071; determinat: 741.1165 (M+H).

Exemplul 578: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-etinilfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

52 mg de acid (*2R*)-2-{[6-(5-bromfuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic (**Exemplul 577**) (0.07 mmol), 96 mg de butil-dimetil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etinil]silan (0.36 mmol), 120 mg de Cs_2CO_3 (0.36 mmol) şi 6 mg de $PdCl_2$ × dppf (0.008 mmol) se dizolvă într-un amestec din 0.80 ml de dioxan şi 0.20 ml de apă. Amestecul de reacţie se agită la 70°C până nu se mai observă conversie. Reacţia se stinge la temperatura camerei cu apă şi amestecul se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se dizolvă în 0.50 ml THF, apoi se adaugă 50 µl de TBAF (1 M în THF) şi amestecul de reacţie se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi amestecul se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 5 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 578**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{35}ClN_4O_6S$: 686.1966; determinat: 687.2039 (M+H).

Exemplul 579: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-cianfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Etapa A:

250 mg de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-iod-tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 25**) (0.40 mmol), 315 mg de PPh_3 (1.20 mmol), 276 mg de diterţbutil azodicarboxilat (1.20 mmol) şi 173 mg de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (1.20 mmol) se dizolvă în 10 ml de toluen uscat şi amestecul de reacţie se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Amestecul se concentrează sub presiune redusă şi produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi. Produsul obţinut se hidrolizează în 3 ml de metanol-apă (9:1) cu conţinut de NaOH (5m/m%) la temperatura camerei. Amestecul se diluează cu apă, pH se ajustează până la 6 prin adiţia soluţiei 2 M de HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică, utilizând CLÎP preparativă cu fază inversă, rezultă acidul (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoic.

Etapa B:

72 mg de acid (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoic (0.10 mmol), 66 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furan-2-carbonitril (0.30 mmol), 18 mg de AtaPhos (0.025 mmol) şi 98 mg de Cs_2CO_3 (0.30 mmol) se dizolvă într-un amestec din 0.75 ml de THF şi 0.25 ml apă şi se încălzeşte sub azot la 100 °C timp de 10 minute intr-un reactor cu microunde. Amestecul de reacţie brut se

diluează cu apă şi pH se ajustează până la 6 prin adiţia soluţiei 2N de HCl. Amestecul se extrage cu DCM, faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin cromatografie cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 579**.

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{34}ClN_5O_6S$: 687.1918; determinat: 688.2001 (M+H).

Exemplul 580: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[5-(metoxicarbonoimidoil)furan-2-il]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoic

222 mg de acid (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(5-cianfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil) propanoic (**Exemplul 579**) (0.032 mmol) se hidrolizează in 3 ml de metanol-apă (9:1) cu conţinut de NaOH (5m/m%) la temperatura camerei. După evaporarea substanţelor volatile sub presiune redusă amestecul multicomponent se purifică, utilizând cromatografie cu fază inversă cu soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 580** ca unul din produse.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{38}ClN_5O_7S$: 719.2180; determinat: 360.6152 (M+2H).

Exemplul 581: Acidul (*2R*)-2-{[6-(5-carbamoilfuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Hidroliza acidului (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-cianfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil) propanoic (**Exemplul 579**) se realizează cum se descrie în **Exemplul 580**. **Exemplul 581** se obţine ca unul din produsele amestecului multicomponent, urmând separarea prin cromatografie cu fază inversă cu soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{36}ClN_5O_7S$: 705.2024; determinat: 706.2105 (M+H)

Exemplul 582: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[5-(dimetilcarbamoil)furan-2-il]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoic

Etapa A:

984 mg de 4-clor-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil] tien[2,3-d]pirimidină (**Prepararea 12**) (2.25 mmol) se dizolvă în 20 ml de THF uscat sub N_2 şi se răcesc până la -78°C. Se adaugă 2.25 ml de LDA (2 M în THF, 4.5 mmol) la -78°C şi amestecul de reacţie se agită timp de 1 h la această temperatură, apoi se adaugă 9 ml de clor(trimetil)stanan (1 M in THF, 9 mmol) şi se agită timp de 20 min la -78°C, apoi amestecul de reacţie se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Se adaugă o soluţie apoasă saturată de NH_4Cl şi amestecul se extrage cu eter dietilic. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se dizolvă în 60 ml EtOAc, urmată de adiţia a 40 ml de o soluţie apoasă saturată de NaF şi se

agită peste noapte şi se filtrează. Faza apoasă se extrage cu EtOAc şi faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se evaporă sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi, se obţine [4-clor-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-trimetil-stanan.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 8.90 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.22 (m, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.57 (br s, 4H), 2.41 (br s, 4H), 2.21 (br s, 3H), 1.97 (s, 3H), 0.14 (s, 9H).

SMIR: calculat pentru: $C_{23}H_{30}Cl_2N_4OSSn$: 600.0539; determinat: 601.0584 (M+H).

Etapa B:

1.91g de acid 5-bromfuran-2-carboxilic (10 mmol), 10 ml de dimetilamină (2 M în THF, 20 mmol), 5.42 g de PyBOP (10.4 mmol) şi 3.5 ml de DIPA (20 mmol) se dizolvă în 20 ml DCM uscat şi se agită la temperatura camerei sub N_2 până nu se mai observă conversie. DCM se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 5-brom-N,N-dimetil-furan-2-carboxamidă.

SM: $(M+H)^+$ = 218.2.

Etapa C:

400 mg de [4-clor-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil] tien[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-trimetil-stanan (produs din Etapa A) (0.6 mmol), 291 mg de 5-brom-N,N-dimetil-furan-2-carboxamidă (produs din Etapa B) (1.3 mmol), 12 mg de $Pd(PhCN)_2Cl_2$ (0.03 mmol), 13 mg de CuI (0.06 mmol) şi 20 mg de Ph_3As (0.06 mmol) se dizolvă în 1 ml de NMP şi se agită la 100°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Amestecul se diluează cu EtOAc şi se spală cu o soluţie apoasă saturată de NaF. Faza apoasă se extrage cu EtOAc şi faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se evaporă sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi, se obţine 5-[4-clor-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-N,N-dimetil-furan-2-carboxamidă.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 8.97 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 4.24 (t, 2H), 3.13 (br s, 3H), 2.97 (br s, 3H), 2.79 (t, 2H), 2.57 (br s, 4H), 2.35 (br s, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

SMIR: calculat pentru: $C_{27}H_{29}Cl_2N_5O_3S$: 573.1368; determinat: 574.1463 (M+H).

Etapa D:

0.255 g de 5-[4-clor-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil] tien[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-N,N-dimetil-furan-2-carboxamidă (0.4 mmol), 0.134 g de etil (2R)-2-hidroxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 3ad**) (0.6 mmol) şi 0.391 g de Cs_2CO_3 (1.2 mmol) se plasează intr-un balon cu un volum de 100 ml. Se adaugă 35 ml de propan-2-ol şi amestecul se agită la 50°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Se adaugă 1 ml de apă şi 0.336 g de $LiOH \times H_2O$ (8 mmol) şi amestecul se agită la 50°C până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se diluează cu apă;

pH se ajustează între 4-5, utilizând 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se evaporă sub presiune redusă. Diastereomerii se separă prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 20 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi; diastereomerul care eluează tardiv se colectează ca **Exemplul 582**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{40}ClN_5O_7S$: 733.2337; determinat: 734.2450 (M+H).

Exemplul 583: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[5-(metoxicarbonil)furan-2-il]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoic

Hidroliza acidului (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(5-cianfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil) propanoic (**Exemplul 579**) se realizează cum s descrie în **Exemplul 580. Exemplul 583** se obţine ca unul din produsele amestecului multicomponent, urmată de separare prin cromatografie cu fază inversă cu soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{37}ClN_4O_8S$: 720.2021; determinat: 721.2104 (M+H).

Exemplul 584: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-etenilfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

27 mg de acid (*2R*)-2-{[6-(5-bromfuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil) propanoic (**Exemplul 577**) (0.036 mmol), 28 mg de 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolan (0.18 mmol), 23 mg de Cs_2CO_3 (0.072 mmol) şi 3 mg de AtaPhos (0.004 mmol) se dizolvă într-un amestec din 0.40 ml de dioxan şi 0.10 ml de apă. Amestecul de reacţie se agită la 70 °C până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se stinge la temperatura camerei cu apă şi pH se ajustează până la 5, utilizând soluţie 2 M de HCl. Amestecul se extrage cu DCM şi faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin cromatografie cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 584**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{37}ClN_4O_6S$: 688.2122; determinat: 689.2178 (M+H).

Exemplul 585: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-ciclopropilfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

283 mg de acid (*2R*)-2-{[6-(5-bromfuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil) propanoic (**Exemplul 577**) (0.38 mmol), 0.70 ml de 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (3.8 mmol), 0.62 g de Cs_2CO_3 (1.9 mmol) şi 29 mg de $PdCl_2$ × dppf (0.04 mmol) se dizolvă într-un amestec din 4 ml de dioxan şi 1 ml de apă. Amestecul se încălzeşte sub azot la 100 °C într-un reactor cu microunde până nu se mai observă conversie. Reacţia se stinge la temperatura camerei cu apă şi pH se ajustează până la 6,

utilizând soluţie 2 M de HCl. Amestecul se extrage cu DCM, faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin cromatografie cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 585**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{39}ClN_4O_6S$: 702.2279; determinat: 703.2337 (M+H).

Exemplul 586: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fenilfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil) propanoic

200 mg de acid (*2R*)-2-{[6-(5-bromfuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil) propanoic (**Exemplul 577**) (0.27 mmol), 275 mg de 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-1,3,2-dioxaborolan (1.35 mmol), 440 mg de Cs_2CO_3 (1.35mmol) şi 19 mg de AtaPhos (0.027 mmol) se dizolvă într-un amestec din 3 ml de dioxan şi 0.75 ml de apă. Amestecul de reacţie se agită sub azot la 70 °C timp de 1 oră. Reacţia se stinge la temperatura camerei cu apă şi pH se ajustează până la 5, utilizând soluţie 2 M de HCl. Amestecul se extrage cu DCM, faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin cromatografie cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 586**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{39}ClN_4O_6S$: 738.2279; determinat: 739.2358 (M+H).

Exemplul 587: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[3-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoic

Etapa A:

500 mg de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 25**) (0.80 mmol), 630 mg de PPh_3 (2.40 mmol), 352 mg de diterţbutil azodicarboxilat (2.40 mmol) şi 346 mg de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (2.40 mmol) se dizolvă în 20 ml de toluen uscat şi amestecul de reacţie se agită la 50 °C sub atmosferă de azot până nu se mai observă conversie. Amestecul se concentrează sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat.

Etapa B:

445 mg de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (0.59 mmol), 264 mg de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (1.20 mmol), 106 mg de AtaPhos (0.15 mmol) şi 391 mg de Cs_2CO_3 (1.20 mmol) se dizolvă într-un amestec din 4.5 ml THF şi 4.5 ml de apă. Amestecul se încălzeşte sub azot

la 100 °C intr-un reactor cu microunde până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie brut se diluează cu apă şi pH se ajustează până la 6 prin adiţia soluţiei 2 M de HCl. Amestecul se extrage cu DCM, faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi, se obţine etil (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3-hidroxifenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat.

Etapa C:

72 mg de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(3-hidroxifenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil) propanoat (0.10 mmol), 80 mg de PPh_3 (0.30 mmol), 70 mg de diterţbutil azodicarboxilat (0.30 mmol) şi 33 mg de 4-piridilmetanol (0.30 mmol) se dizolvă în 3 ml toluen uscat şi amestecul de reacţie se agită sub azot la 50°C până nu se mai observă conversie. Amestecul se concentrează sub presiune redusă şi produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi. Produsul obţinut se hidrolizează în 3 ml de metanol-apă (9:1) cu conţinut de NaOH (5m/m%) la temperatura camerei. Amestecul se diluează cu apă şi pH se ajustează până la 6 prin adiţia a 2 M HCl. Amestecul se extrage cu DCM, faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin cromatografie cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 587**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{42}ClN_5O_6S$: 779.2544; determinat: 390.6339 (M+2H).

Exemplul 588: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-{3-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizand metodele descrise pentru **Exemplul 587** şi înlocuind 4-piridil metanol cu 2-(morfolin-4-il)etanol în Etapa C, se obţine **Exemplul 588**. SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{48}ClN_5O_7S$: 801.2963; determinat: 401.6554 (M+2H).

Exemplul 589: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[3-(2-metoxietoxi)fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizand metodele descrise pentru **Exemplul 587** şi înlocuind 4-piridil metanol cu 2-metoxietanol in Etapa C, se obţine **Exemplul 589**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{43}ClN_4O_7S$: 746.2541; determinat: 747.26 (M+H).

Exemplul 590: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-((2S sau R)-tetrahidrofuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

şi

Exemplul 591: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-((2R sau S)-tetrahidrofuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Etapa A:

La o soluţie din 565 mg de **Preparare 6e** (1.00 mmol) în 90 ml de EtOH se adaugă 1298 mg de hidroxid de paladiu pe carbon (catalizatorul Pearlman 20% din greutate). Amestecul de reacţie se purjează cu azot şi apoi se purjează cu hidrogen şi se agită sub o atmosferă de hidrogen (10 bar) la temperatura camerei timp de 4 zile. Amestecul de reacţie se filtrează printr-un strat de Celite şi filtratul se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 soluţie şi MeCN ca eluenţi, se obţin diastereomeri etil (2R)-2-[(5Sa)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-tetrahidrofuran-2-il-tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) a diastereomerului care eluează precoce: 10.26 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.18 (td, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6,75 (t, 1H), 6.32 (dd, 1H), 5.35 (dd, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.03-3.96 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.45 (dd, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.05 (t, 3H).

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) a diastereomerului care eluează tardiv: 10.26 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.19 (td, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6,77 (td, 1H), 6.46 (dd, 1H), 5.36 (dd, 1H), 4.82 (t, 1H), 4.05-3.93 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 2.85 (dd, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.00 (t, 3H).

Etapa B:

Utilizând Etapa B şi Etapa C din Metoda generală (XVI), pornind de la diastereomerul care eluează precoce în Etapa A, se obţine **Exemplul 590**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{39}ClN_4O_6S$: 666.2279; determinat: 667.2349 (M+H);

Pornind de la diastereomerul care eluează tardiv în Etapa A, se obţine **Exemplul 591**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{39}ClN_4O_6S$: 666.2279; determinat: 667.2315 (M+H).

Exemplul 592: Acidul (*2R*)-2-[((5R_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoic

Etapa A:

649 mg de 4-clor-6-etil-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 1d**) (2.0 mmol), 538 mg de etil (*2R*)-2-hidroxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 3ad**) (2.4 mmol) şi 1.955 g de carbonat de cesiu (6.0 mmol) se agită la 70°C în 10 ml de terţbutanol uscat până nu se mai observă conversie. Amestecul se răceşte până la temperatura camerei şi apoi se adaugă 10 ml de apă, 947 mg de 1-[2-[2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metil-piperazină (**Prepararea 5b**) (2.4 mmol) şi 141 mg de AtaPhos (0.2 mmol). Amestecul se agită sub azot la60°C până nu se mai

observă conversie. Apoi se adaugă o soluţie salină saturată şi amestecul se extrage cu EtOAc. Faza organică combinată se usucă deasupra $MgSO_4$ şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se hidrolizează conform Etapei C din Metoda generală (XVI); diastereoizomerul care eluează mai repede se colectează ca **Exemplul 592**.

SMIR: calculat pentru: $C_{32}H_{37}ClN_4O_5S$: 624.2173; determinat: 625.2255 (M+H).

Exemplul 593: Acidul (*2S*)-2-[((5S_a)5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoic

Etapa A:

649 mg de 4-clor-6-etil-5-iod-tien[2,3-d]pirimidină (**Prepararea 1d**) (2.0 mmol), 538 mg de etil (2S)-2-hidroxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 3bi**) (2.4 mmol) şi 1.955 g de carbonat de cesiu(6.0 mmol) se agită la 70°C în 10 ml de terţbutanol uscat până nu se mai observă conversie. Amestecul se răceşte până la temperatura camerei şi apoi se adaugă 10 ml de apă, 947 mg de 1-[2-[2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metil-piperazină (**Prepararea 5b**) (2.4 mmol) şi 141 mg de AtaPhos (0.2 mmol). Amestecul se agită la 60°C până nu se mai observă conversie. Apoi se adaugă o soluţie salină saturată şi amestecul se extrage cu EtOAc. Faza organică combinată se usucă deasupra $MgSO_4$, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine etil (*2S*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se hidrolizează conform Etapei C din Metoda generală (XVI); diastereoizomerul care eluează mai repede se colectează ca **Exemplul 592**.

SMIR: calculat pentru: $C_{32}H_{37}ClN_4O_5S$: 624.2173; determinat: 625.2239 (M+H).

Metoda generală (XVIIa)

Etapa A:

1 echiv. de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluor-3-hidroxi-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metoxi pirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoat (**Prepararea 28a**), 2 echiv. de un alcool potrivit şi 2 echiv. de trifenilfosfină se dizolvă în toluen uscat

(5 ml/mmol), apoi se adaugă 2 echiv. de diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând acetat de etil şi metanol ca eluenţi.

Etapa B:

Compusul intermediar obţinut se dizolvă în amestec de dioxan-apă1:1 (10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. de LiOH ? H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Exemplul 594: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[4-fluor-3-(metoximetil)fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Etapa A:

0.801 g de LiCl (19 mmol) se încălzeşte la 250°C timp de 10 minute sub N_2. Apoi se răceşte până la temperatura camerei şi balonul se încarcă cu 0.911 g de Mg (38 mmol) şi 30 ml de THF uscat. Mg se activează cu 0.15 ml de iBu_2AlH (1 M în THF, 0.15 mmol) timp de 10 minute, apoi se răceşte până la 0°C şi se adaugă 3.313 g de 4-brom-1-fluor-2-(metoximetil)benzen (15 mmol). Peste 30 minute de agitare la 0°C se adaugă 4 ml de 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (20 mmol) şi amestecul de reacţie se agită timp de 30 minute, apoi se filtrează prin celite, se diluează cu EtOAc şi se spală cu o soluţie apoasă saturată de NH_4Cl. Faza apoasă se extrage cu EtOAc. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 2-[4-fluor-3-(metoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan.

SM (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 59 (21), 85 (20), 134 (24), 135 (100), 136 (28), 150 (30), 165 (24), 166 (43), 167 (95), 192 (20), 251 (44, [M^+]).

Etapa B:

3.94 g de 4-clor-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-iod-tien[2,3-d]pirimidină (**Prepararea 13)** (7 mmol), 2.11 g de 2-[4-fluor-3-(metoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (8.4 mmol), 4.56 g de Cs_2CO_3 (14 mmol) şi 0.496 g de AtaPhos (0.7 mmol) se plasează intr-un balon cu un volum de 100 ml. Se adaugă 45 ml de dioxan şi 15 ml de apă şi amestecul se agită sub N_2 la 70°C până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra

Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi, se obţine 4-clor-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[4-fluor-3-(metoximetil) fenil]tien[2,3-*d*]pirimidină. MS: (M+H) = 575.2.

Etapa C:

2.615 g de 4-clor-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[4-fluor-3-(metoximetil)fenil]tien[2,3-*d*]pirimidină (4.5 mmol), 1.61 g de etil (*2R*)-2-hidroxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 3ab-(R)**) (5.5 mmol) şi 4.40 g de Cs_2CO_3 (13.5 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 100 ml. Se adaugă 50 ml de terţ-butanol şi amestecul se agită la 80°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Amestecul se diluează cu apă, pH se ajustează până la 7 cu 2 M HCl şi apoi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[4-fluor-3-(metoximetil)fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat ca un amestec de diastereoizomeri.

SM: (M+H) = 833.2.

Etapa D:

2.36 g de etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[4-fluor-3-(metoximetil)fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (28.3 mmol) se dizolvă în 15 ml de EtOH, apoi se adaugă 20 ml de 1.25 M HCl în EtOH şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Se adaugă o soluţie apoasă saturată de $NaHCO_3$ şi amestecul de reacţie se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[4-fluor-3-(metoximetil)fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat ca un amestec de diastereomeri.

SM: (M+H) =749.2.

Etapa E:

0.375 g de etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[4-fluor-3-(metoximetil)fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (0.5 mmol), 0.21 g de (2-metoxipirimidin-4-il)metanol (1.5 mmol) şi 0.393 g de PPh_3 (1.5 mmol) se dizolvă în 10 ml toluen uscat, apoi se adaugă 0.345 g de diterţbutil azodicarboxilat (1.5 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi metanol ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[4-fluor-3-

(metoximetil)fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoat ca un amestec de diastereomeri.

SM: (M+H) = 871.2.

Etapa F:

Produsul din Etapa E se dizolvă în 10 ml amestec de dioxan-apă (1:1) şi se adaugă 0.21 g de LiOH × H_2O (5 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi. Diastereomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 594**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{44}ClFN_6O_7S$: 842.2665; determinat: 422.1408 (M+2H).

Exemplul 595: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluor-3-hidroxifenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

316 mg de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluor-3-hidroxi-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoat (**Prepararea 28a**) (0.375 mmol) se dizolvă în 10 ml amestec de dioxan-apă1:1 şi se adaugă 157 mg de LiOH ? H_2O (3.75 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând MeCN şi soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 ca eluenţi, se obţine **Exemplul 595**.

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{40}ClFN_6O_7S$: 814.2352; determinat: 408.1254 (M+2H).

Exemplul 596: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-{4-fluor-3-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizand Metoda generală (XVIIa) şi 2-(morfolin-4-il)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 596**.

SMIR: calculat pentru: $C_{47}H_{51}ClFN_7O_8S$: 927.3192; determinat: 464.6657 (M+2H).

Exemplul 597: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[4-fluor-3-(2-hidroxietoxi)fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (XVIIa) şi etilenglicol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 597**.
SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{44}ClFN_6O_8S$: 858.2614; determinat: 430.1402 (M+2H).

Exemplul 598: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[4-fluor-3-(2-metoxietoxi)fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (XVIIa) şi 2-metoxietanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 598**.
SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{46}ClFN_6O_8S$: 872.277; determinat: 437.1468 (M+2H).

Exemplul 599: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3-metoxipropil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Etapa A:
3.754 g de 5-brom-4-clor-6-iod-tien[2,3-d]pirimidină (**Prepararea 1a**) (10.0 mmol), 1198 mg de 3-metoxiprop-1-ină (17.1 mmol), 702 mg de $Pd(PPh_3)_2Cl$ (1.0 mmol), 288 mg de CuI (2.0 mmol) şi 2.8 ml de TEA (20 mmol) se dizolvă în 50 ml THF şi amestecul se agită sub azot la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi, se obţine 5-brom-4-clor-6-(3-metoxiprop-1-inil)tien[2,3-*d*]pirimidină.
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 9.04 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.40 (s, 3H).

Etapa B:
2.07 g de 5-brom-4-clor-6-(3-metoxiprop-1-inil)tien[2,3-*d*]pirimidină (6.517 mmol), 2.11 g de etil (*2R*)-2-hidroxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 3ab-(R)**) (7.17 mmol) şi 6.58 g de Cs_2CO_3 (20 mmol) se plasează într-un balon. Se adaugă 70 ml de terţ-butanol şi amestecul se agită sub azot la65°C până nu se mai observă conversie. Se diluează cu apă şi se extrage cu diclormetan. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă, se obţine etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(3-metoxiprop-1-inil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat. Se utilizează în Etapa următoare fără purificare ulterioară.
SM: (M+H) = 575.0.

Etapa C:
Produsul din Etapa B şi 2.6 g de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (9.68 mmol) se dizolvă în 21 ml THF, apoi se adaugă 5.24 g de Cs_2CO_3 (16.08 mmol) dizolvat în 7 ml de apă, urmate de 431 mg de AtaPhos (0.61 mmol) şi amestecul se agită sub azot la65 °C până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu diclormetan şi o soluţie salină saturată. După separarea fazelor, faza apoasă se extrage cu diclormetan. Straturile organice se

combină şi se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi, se obţine etil (2R)-2-[5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(3-metoxiprop-1-inil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat ca un amestec de diastereomeri.

SM: (M+H) = 637.2.

Etapa D:

2.765 g de etil (*2R*)-2-[5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(3-metoxiprop-1-inil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (4.34 mmol), 1.3 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (9.0 mmol) şi 2.623 g de trifenilfosfină (10.0 mmol) se dizolvă în 40 ml toluen uscat, apoi se adaugă 2.303 g de diterţbutil azodicarboxilat (10.0 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând acetat de etil şi metanol ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3-metoxiprop-1-inil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat ca un amestec de diastereomeri. MS: (M+H) = 763.2.

Etapa E:

3.59 g de etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3-metoxiprop-1-inil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (4.3 mmol) şi 458 mg de Selcat Q6 se dizolvă în 50 ml metanol, apoi se adaugă 1.87 g de terţ-butilamină bor (21.5 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Se filtrează printr-un strat de celite şi substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă, se obţine etil (2R)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3-metoxipropil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil) propanoat ca un amestec de diastereomeri care se utilizează în Etapa următoare fără purificare ulterioară.

SM: (M+H) = 767.2.

Etapa F:

Produsul din Etapa E se dizolvă în 20 ml EtOH, apoi se adaugă 20 ml de 1.25 M HCl în EtOH şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. In mare parte EtOH se evaporă sub presiune redusă, apoi se adaugă apă şi o soluţie apoasă saturată de $NaHCO_3$ şi amestecul se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(3-metoxipropil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil) propanoat ca un amestec de diastereomeri.

SM: (M+H) = 683.2.

Etapa G:

479 mg de etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3-metoxipropil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (0.7 mmol), 280 mg (2-metoxipirimidin-4-il)metanol (2.0 mmol) şi 525 mg de trifenilfosfină (2.0 mmol) se dizolvă în 10 ml de toluen uscat, apoi se adaugă 461 mg de diterţbutil azodicarboxilat (2.0 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând acetat de etil şi metanol ca eluenţi.

Etapa H:

Produsul din Etapa G se dizolvă în 30 ml de amestec de dioxan-apă (1:1) şi se adaugă 250 mg de LiOH? H_2O (5.95 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu diclormetan. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi. Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 599**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{45}ClN_6O_7S$: 776.2759; determinat: 777.2796 (M+H).

Metoda generală (XVIIIa)

Etapa A:

1 echiv. de etil (*2R*)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat (**Prepararea 26c**), 2 echiv. de un derivate de acid boric potrivit şi 2.5 echiv. de Cs_2CO_3 se dizolvă în THF-apă (1:1) (0.1 M pentru **Prepararea 26c**), apoi se adaugă 0.1 echiv. de $PdCl_2$×dppf. Amestecul se încălzeşte sub azot la 100°C intr-un reactor cu microunde până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se dizolvă în amestec de dioxan-apă 1:1 (10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. de LiOH?H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin

cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se separă diastereoizomerii.

Exemplul 600: Acidul (*2R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-cianfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizand Metoda generală (XVIIIa) şi acidul (4-cianfenil)boric ca un derivat de acid boric potrivit, diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 600**.
SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{46}ClN_7O_5S$: 819.2970; determinat: 410.6565 (M+2H).

Exemplul 601: Acidul (*2R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-etilfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizând Metoda generală (XVIIIa) şi acidul (4-etilfenil)boric ca un derivat de acid boric potrivit, diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 601**.
SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{51}ClN_6O_5S$: 822.3330; determinat: 412.1729 (M+2H).

Exemplul 602: Acidul (*2R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-hidroxifenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizând Metoda generală (XVIIIa) şi acidul (4-hidroxifenil)boric ca un derivat de acid boric potrivit, diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 602**.
SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{47}ClN_6O_6S$: 810.2966; determinat: 406.1541 (M+2H).

Exemplul 603: Acidul (*2R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-metoxifenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizând Metoda generală (XVIIIa) şi acidul (4-metoxifenil)boric ca un derivat de acid boric potrivit, diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 603**.
SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{49}ClN_6O_6S$: 824.3123; determinat: 413.1648 (M+2H).

Exemplul 604: Acidul (*2R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-etoxifenil)tien [2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizând Metoda generală (XVIIIa) şi acidul (4-etoxifenil)boric ca un derivat de acid boric potrivit, diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 604**.
SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{51}ClN_6O_6S$: 838.3279; determinat: 420.1700 (M+2H).

Exemplul 605: Acidul (*2R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[6-(6'-clor-2,3'-bipiridin-5-il)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil} tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

şi

Exemplul 606: Acidul (*2R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(6-clorpiridin-3-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizând Metoda generală (XVIIIa) şi acidul (6-clor-3-piridil)boric ca un derivat de acid boric potrivit, **Exemplul 606** se colectează ca diastereoizomerul de eluare secundă.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{45}Cl_2N_7O_5S$: 829.2580; determinat: 415.6359 (M+2H).

De asemenea se observă reacţie exagerata la cuplarea Suzuki si diastereoizomerul eluat tardiv a acestui produs secundar se colectează ca **Exemplul 605**.

SMIR: calculat pentru: $C_{47}H_{48}Cl_2N_8O_5S$: 906.2845; determinat: 454.1481 (M+2H).

Exemplul 607: Acidul (*2R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(6-fluorpiridin-3-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizând Metoda generală (XVIIIa) şi acidul (6-fluor-3-piridil)boric ca un derivat de acid boric potrivit, diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 607**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{45}ClFN_7O_5S$: 813.2875; determinat: 407.6496 (M+2H).

Exemplul 608: Acidul (*2R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(6-metoxipiridin-3-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizând Metoda generală (XVIIIa) şi acidul (6-metoxi-3-piridil)boric ca un derivat de acid boric potrivit, diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 608**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{48}ClN_7O_6S$: 825.3075; determinat: 413.6608 (M+2H).

Exemplul 609: Acidul (*2R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(piridin-3-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizând Metoda generală (XVIIIa) şi acidul 3-piridil boric ca un derivat de acid boric potrivit, diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 609**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{46}ClN_7O_5S$: 795.2970; determinat: 398.6572 (M+2H).

Exemplul 610: Acidul (*2R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizând Metoda generală (XVIIIa) şi 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol ca un derivat de acid boric potrivit, diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 610**.

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{47}ClN_8O_5S$: 798.3079; determinat: 400.1599 (M+2H).

Exemplul 611: Acidul (*2R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiniltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]propanoic

Etapa A:

437 mg de etil (*2R*)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat (**Prepararea 26c**) (0.5 mmol), 139 µl de etinil(trimetil)silan (1.0 mmol), 35 mg de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.05 mmol) şi 19 mg de iodură de cupru(I) (0.1 mmol) se dizolvă în 5 ml DIPA, apoi amestecul se agită sub azot la 60°C până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei, se adaugă 600 µl de TBAF (0.6 mmol, 1 M în THF) şi se agită timp de 30 minute. Apoi substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-etinil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se hidrolizează conform Etapei B din Metoda generală (XVIIIa) şi diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 611**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{43}ClN_6O_5S$: 742.2704; determinat: 743.2789 (M+H).

Exemplul 612: Acidul (*2R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[6-(but-1-in-1-il)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Etapa A:

437 mg de etil (*2R*)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat (**Prepararea 26c**) (0.5 mmol), 35 mg de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.05 mmol) şi 19 mg de iodură de cupru(I) (0.1 mmol) se dizolvă în 5 ml DIPA, apoi prin amestecul de reacţie se barbotează but-1-ină, se agită la 60°C până nu se mai observă conversie. Apoi substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine etil (2R)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[6-but-1-inil-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-propanoat.

Etapa B:

Compusul intermediar obţinut se hidrolizează conform Etapei B din Metoda generală (XVIIIa) şi diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 612**.

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{47}ClN_6O_5S$: 770.3017; determinat: 386.1594 (M+2H).

Exemplul 613: Acidul (*2R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3-metoxiprop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Etapa A:

437 mg de etil (*2R*)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat (**Prepararea 26c**) (0.5 mmol), 70 mg de 3-metoxiprop-1-ină (1.0 mmol), 35 mg de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.05 mmol) şi 19 mg de CuI (0.1 mmol) se dizolvă în 5 ml DIPA şi se agită sub azot la 60°C până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3-metoxiprop-1-inil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se hidrolizează conform Etapei B din Metoda generală (XVIIIa); diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 613**.

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{47}ClN_6O_6S$: 786.2966; determinat: 787.3040 (M+H).

Exemplul 614: Acidul (*2R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-ciantien[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi]propanoic

Etapa A:

437 mg de etil (*2R*)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat (**Prepararea 26c**) (0.5 mmol) şi 224 mg de CuCN (2.5 mmol) se agită la 100°C în 5 ml DMF uscat până nu se mai observă conversie. Se adaugă o soluţie salină saturată şi amestecul se extrage cu DCM. Faza organică combinată se spală cu o soluţie salină saturată, apoi se usucă deasupra $MgSO_4$ şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine etil (2R)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-cian-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat.

Etapa B:

Compusul intermediar obţinut se hidrolizează conform Etapei B din Metoda generală (XVIIIa) şi diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 614**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{42}ClN_7O_5S$: 743.2657; determinat: 372.6390 (M+2H).

Exemplul 615: Acidul (*2R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(trifluormetil) tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Etapa A:

437 mg de etil (*2R*)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat (**Prepararea 26c**) (0.75 mmol), 28.2 mg de 1,10-fenantrolin (0.156 mmol), 29.7 mg de iodură de cupru(I) (0.156 mmol), 130 mg de fluorură de potasiu (2.23 mmol), 330 µl de trimetil(trifluormetil)silan (2.23 mmol) şi 250 µl de trimetil borat (2.23 mmol) se dizolvă în 5 ml DMSO uscat şi amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte sub o atmosferă de argon. Apoi se adaugă o soluţie salină saturată şi amestecul se extrage cu DCM. Faza organică combinată se spală cu o soluţie salină saturată, se usucă deasupra $MgSO_4$ şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(trifluormetil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se hidrolizează conform Etapei B din Metoda generală (XVIIIa) şi diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 615**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{42}ClF_3N_6O_5S$: 786.2578; determinat: 394.1372 (M+2H).

Exemplul 616: Acidul (*2R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-{4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]propanoic

Etapa A:

420 mg de etil (*2R*)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-hidroxifenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat (a vedea Etapa A din **Exemplul 602**) (0.5 mmol), 182 µl de 2-(morfolin-4-il)etanol (1.5 mmol) şi 393 mg de trifenilfosfină (3.0 mmol) se dizolvă în 10 ml toluen uscat, apoi se adaugă 261 mg de diterţbutil azodicarboxilat (3.0 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Apoi substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metil piperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[4-(2-(morfolin-4-il)etoxi)fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se hidrolizează conform Etapei B din Metoda generală (XVIIIa) şi diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 616**.
SMIR: calculat pentru: $C_{49}H_{58}ClN_7O_7S$: 923.3807; determinat: 462.6977 (M+2H).

Exemplul 617: Acidul (*2R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3-metoxipropil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

350 mg de acid etil (*2R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3-metoxiprop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic (**Exemplul 613**) (0.43 mmol) şi 46 mg de Selcat Q6 se dizolvă în 5 ml metanol, apoi se adaugă 187 mg de terţ-butilamină bor (2.2 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Amestecul se filtrează prin celite, apoi filtratul se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 617**.
SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{51}ClN_6O_6S$: 790.3279; determinat: 791.3329 (M+H).

Exemplul 618: Acidul (*2R*)-2-{[6-(6-aminopiridin-3-il)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (XVIIIa) şi 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină ca un derivat de acid boric potrivit; diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 618**.
SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{47}ClN_8O_5S$: 810.3079; determinat: 811.3129 (M+H).

Exemplul 619: Acidul (*2R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]propanoic

Etapa A:
250 mg de etil (*2R*)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(6-fluor-3-piridil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat (a vedea Etapa A din **Exemplul 607**) (0.29 mmol) şi 258 µl de morfolină (2.90 mmol) se încălzesc la 150°C intr-un reactor cu microunde până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(6-morfolino-3-piridil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se hidrolizează conform Etapei B din Metoda generală (XVIIIa) şi diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 619**.

SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{53}ClN_8O_6S$: 880.3497; determinat: 441.1825 (M+2H).

Exemplul 620: Acidul (*2R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-{6-[(2-metoxietil)amino]piridin-3-il}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]propanoic

Etapa A:

300 mg de etil (*2R*)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(6-fluor-3-piridil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat (a vedea Etapa A din **Exemplul 607**) (0.35 mmol) şi 258 µl de 2-metoxietanamină (3.50 mmol) se încălzesc la 150°C intr-un reactor cu microunde până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[6-(2-metoxietilamino)-3-piridil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se hidrolizează conform Etapei B din Metoda generală (XVIIIa) şi diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 620**.

SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{53}ClN_8O_6S$: 868.3497; determinat: 435.1839 (M+2H).

Exemplul 621: Acidul (*2R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-{6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]piridin-3-il}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]propanoic

Etapa A:

260 mg de etil (*2R*)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(6-fluor-3-piridil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoat (Etapa A din **Exemplul 607**) (0.31 mmol), 405 mg de 2-(morfolin-4-il)etanol (3.10 mmol) şi 293 mg de carbonat de cesiu(0.93 mmol) se agită la 60°C în 10 ml de terţ-butanol uscat până nu se mai observă conversie. Se adaugă o soluţie salină saturată şi amestecul se extrage cu DCM. Faza organică combinată se spală cu o soluţie salină saturată, apoi se usucă deasupra $MgSO_4$ şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-

metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[6-(2-morfolinoetoxi)-3-piridil]tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-propanoat.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se hidrolizează conform Etapei B din Metoda generală (XVIIIa) şi diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 621**.

SMIR: calculat pentru: $C_{48}H_{57}ClN_8O_7S$: 924.3759; determinat: 463.1961 (M+2H).

Exemplul 622: Acidul (*2R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[6-(2-metoxietoxi) piridin-3-il]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]propanoic

Etapa A:

200 mg de etil (*2R*)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(6-fluor-3-piridil)tien[2,3-*d*] pirimidin-4-il]oxi-propanoat (a vedea Etapa A din **Exemplul 607**) (0.24 mmol), 56 µl de 2-metoxietanol (0.72 mmol) şi 232 mg de carbonat de cesiu (0.72 mmol) se agită la 70°C în 5 ml de terţ-butanol uscat până nu se mai observă conversie. Se adaugă o soluţie salină saturată şi amestecul se extrage cu DCM. Faza organică combinată se spală cu o soluţie salină saturată, apoi se usucă deasupra $MgSO_4$ şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridil]tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-propanoat.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se hidrolizează conform Etapei B din Metoda generală (XVIIIa) şi diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 622**.

SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{52}ClN_7O_7S$: 869.3337; determinat: 435.6737 (M+2H).

Metoda generală (XXa)

Acidul potrivit se dizolvă în etanol (20 ml/g) cu conţinut de 1% acid sulfuric concentrat şi amestecul se agită la 70°C până nu se mai observă conversie. La amestec se adaugă apă şi se neutralizează cu $NaHCO_3$, se extrage cu DCM, faza organică combinată se usucă cu Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Esterul brut se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Exemplul 623: Etil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoat

Pornind de la Exemplul 182, utilizand Metoda generală (XXa), se obţine **Exemplul 623**.
SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{46}ClFN_6O_6S$: 816.2872; determinat: 409.1516 (M+2H)

Exemplul 624: Etil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoat

Pornind de la Exemplul 71, utilizând Metoda generală (XXa), se obţine **Exemplul 624**.
SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{48}ClFN_6O_5S$: 826.3079; determinat: 414.1627 (M+2H)

Exemplul 625: Etil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoat

Pornind de la Exemplul 176, utilizând Metoda generală (XXa), se obţine **Exemplul 625**.
SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{42}ClFN_6O_7S$: 816.2508; determinat: 817.2629 (M+H)

Exemplul 626: Etil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoat

Pornind de la Exemplul 54, utilizând Metoda generală (XXa), se obţine **Exemplul 626**.
SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{44}ClFN_6O_6S$: 826.2716; determinat: 414.1440 (M+2H)

Exemplul 627: Etil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxi fenil)propanoat

Pornind de la Exemplul 209, utilizând Metoda generală (XXa), se obţine **Exemplul 627**.
SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{39}ClN_4O_6S$: 690.2279; determinat: 691.2347 (M+H)

Exemplul 628: Etil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(*2R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]fenil}propanoat

Pornind de la Exemplul 2, utilizând Metoda generală (XXa), se obţine **Exemplul 628**.
SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{46}ClFN_4O_6S$: 788.2811; determinat: 789.2875 (M+H)

Exemplul 629: Etil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]fenil}propanoat

Pornind de la Exemplul 648, utilizând Metoda generală (XXa), se obţine **Exemplul 629**.
SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{43}ClFN_3O_7S$: 775.2494; determinat: 776.2560 (M+H)

Exemplul 630: Etil (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]fenil}propanoat

Pornind de la Exemplul 126, utilizând Metoda generală (XXa), se obţine **Exemplul 630**.
SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{41}ClFN_3O_6S$: 733.2389; determinat: 734.2469 (M+H)

Exemplul 631: Etil (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoat

Pornind de la Exemplul 91, utilizând Metoda generală (XXa), se obţine **Exemplul 631**.
SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{42}ClFN_6O_5S$: 796.2610; determinat: 797.2695 (M+H)

Exemplul 632: Etil (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoat

Pornind de la Exemplul 148, utilizând Metoda generală (XXa), se obţine **Exemplul 632**.
SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{39}ClFN_5O_6S$: 783.2294; determinat: 784.2387 (M+H)

Exemplul 633: Etil (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(tiofen-3-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoat

Pornind de la Exemplul 568, utilizând Metoda generală (XXa), se obţine **Exemplul 633**.
SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{39}ClN_4O_5S_2$: 706.2050; determinat: 707.2111 (M+H)

Exemplul 634: Etil (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]propanoat

Pornind de la Exemplul 127, utilizand Metoda generală (XXa), se obţine **Exemplul 634**.
SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{34}ClF_4N_3O_5S$: 731.1844; determinat: 732.1929 (M+H)

Exemplul 635: Etil (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]propanoat

Pornind de la Exemplul 3, utilizând Metoda generală (XXa), se obţine **Exemplul 635**.
SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{39}ClF_4N_4O_5S$: 786.2266; determinat: 787.2334 (M+H)

Exemplul 636: Etil (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(tiofen-3-il)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoat

Pornind de la Exemplul 715, utilizând Metoda generală (XXa), se obţine **Exemplul 636**.
SMIR: calculat pentru: $C_{29}H_{25}ClN_2O_5S_2$: 580.0893; determinat: 581.0953 (M+H)

Exemplul 637: Etil (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]propanoat

Pornind de la Exemplul 657, utilizând Metoda generală (XXa), se obţine **Exemplul 637**.
SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{36}ClF_4N_3O_6S$: 773.1949; determinat: 774.2023 (M+H)

Exemplul 638: Etil (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2,2,2-trifluoretoxi)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Pornind de la Exemplul 58, utilizând Metoda generală (XXa), se obţine **Exemplul 638**. S
MIR: calculat pentru: $C_{44}H_{43}ClF_4N_6O_6S$: 894.2589; determinat: 895.2688 (M+H)

Exemplul 639: Etil (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Pornind de la Exemplul 30, utilizând Metoda generală (XXa), se obţine **Exemplul 639**.
SMIR: calculat pentru: $C_{49}H_{48}ClFN_6O_6S$: 902.3029; determinat: 452.1594 (M+2H)

Exemplul 640: 2,3-dihidro-1H-inden-5-il (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoat

69 mg de acid (2*R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoic (**Exemplul 1**) (0.10 mmol), 20 mg de 2,3-dihidro-1H-inden-5-ol (0.15 mmol), 0.028 ml de trietilamină (0.20 mmol) şi 78 mg de PyBOP (0.15 mmol) se dizolvă în 3 ml DCM şi amestecul de reacţie se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Se adaugă apă şi amestecul se extrage cu DCM şi faza organică combinată se usucă cu Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Esterul brut se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, rezultă **Exemplul 640**.
SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{44}ClFN_4O_5S$: 806.2705; determinat: 807.2820 (M+H)

Exemplul 641: 2,2,2-trifluoretil (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoat

69 mg de acid (2*R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoic (**Exemplul 1**) (0.10 mmol), 0.011 ml de trifluoretanol (0.15 mmol), 0.028 ml de trietilamină (0.20 mmol) şi 78 mg de PyBOP (0.15

mmol) se dizolvă în 3 ml DCM şi amestecul de reacţie se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Se adaugă apă şi amestecul se extrage cu DCM şi faza organică combinată se usucă cu Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Esterul brut se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, rezultă **Exemplul 641**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{37}ClF_4N_4O_5S$: 772.2109; determinat: 773.2188 (M+H)

Exemplul 642: etil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoat

Pornind de la **Exemplul 1**, utilizând Metoda generală (XXa), se obţine **Exemplul 642**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{40}ClFN_4O_5S$: 718.2392; determinat: 719.2475 (M+H)

Exemplul 643: {[(*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoil]oxi}metil 2,2-dimetilpropanoat

69 mg de acid (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoic (**Exemplul 1**) (0.10 mmol), 15 mg de clormetil 2,2-dimetilpropanoat (0.10 mmol), 30 mg de iodură de sodiu (0.20 mmol) şi 65 mg de Cs_2CO_3 (0.20 mmol) se dizolvă în 1 ml DMF şi amestecul de reacţie se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Se adaugă apă şi amestecul se extrage cu DCM şi faza organică combinată se usucă cu Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Esterul brut se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de TFA şi MeCN ca eluenţi, rezultă **Exemplul 643**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{46}ClFN_4O_7S$: 804.2760; determinat: 805.2822 (M+H)

Exemplul 644: (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoat

69 mg de acid (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoic (**Exemplul 1**) (0.10 mmol), 15 mg de 4-(clormetil)-5-metil-1,3-dioxol-2-onă (0.10 mmol), 30 mg de iodură de sodiu (0.20 mmol) şi 65 mg de Cs_2CO_3 (0.20 mmol) se dizolvă în 1 ml DMF şi amestecul de reacţie se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Se adaugă apă şi amestecul se extrage cu DCM şi faza organică combinată se usucă cu Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Esterul brut se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de TFA şi MeCN ca eluenţi, rezultă **Exemplul 644**.

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{40}N_4O_8FSCl$: 802.2239; determinat: 803.2298 (M+H)

Metoda generală (XXIa)

Etapa A:

1 echiv. de derivat de fenol, 2 echiv. de un alcool potrivit şi 2 echiv. de PPh_3 se dizolvă în toluen uscat (0.2 M pentru fenol), apoi se adaugă 2 echiv. de diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se dizolvă în amestec de dioxan-apă (1:1, 10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. de LiOH ? H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Metoda generală (XXIb)

1 echiv. de ester se dizolvă în amestec de dioxan-apă (1:1, 10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. de LiOH ? H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă. Dacă este necesar produsul brut se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând MeCN şi soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 ca eluenţi.

Exemplul 645: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(4-{2-[4-(4-aminobutil)piperazin-1-il]etoxi}-3-clor-2-metilfenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(*2R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (XXIa), etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[(*2R*)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]fenil]propanoat (**Prepararea 6r**) ca fenol şi 2-[4-(4-aminobutil)piperazin-1-il]etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 645**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{49}ClFN_5O_6S$: 817.3076; determinat: 818.3129 (M+H).

Exemplul 646: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-brom-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Etapa A:

531 mg de etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 4n**) (1.00 mmol), 598 mg de [2-brom-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-triizopropil-silan (**Prepararea 5o**) (1.27 mmol), 71 mg de AtaPhos (0.10 mmol) şi 652 mg de Cs_2CO_3 (2.00 mmol) se dizolvă în 8 ml de dioxan şi 2 ml de apă. Amestecul se încălzeşte sub azot la 110°C timp de 15 minute într-un reactor cu microunde. Apoi se adaugă 1.2 ml TBAF (1.20 mmol în 1 M THF) şi amestecul se agită timp de 5 minute la temperatura camerei. Apoi se diluează cu apă, se acidulează până la pH 4 cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, şi diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-brom-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat.

Etapa B:

Utilizând Produsul din Etapa A ca fenol şi 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol ca un alcool potrivit in Metoda generală (XXIa), se obţine **Exemplul 646**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{36}BrFN_4O_5S$: 734.1574; determinat: 735.1637 (M+H).

Exemplul 647: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{2,3-diclor-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Etapa A:

266 mg de etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 4n**) (0.50 mmol), 298 mg de 1-[2-[2,3-diclor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metil-piperazină (**Prepararea 5p**) (0.70 mmol), 35 mg de AtaPhos (0.05 mmol) şi 489 mg de Cs_2CO_3 (1.50 mmol) se dizolvă în 4 ml de dioxan şi 1 ml de apă şi amestecul se încălzeşte sub azot la 110°C timp de 8 minute intr-un reactor cu microunde. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se hidrolizează conform Metodei generale 21b şi diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 647**.

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{33}Cl_2FN_4O_5S$: 710.1533; determinat: 711.1604 (M+H).

Exemplul 648: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(*2R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (XXIa) cu etil (2*R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]fenil]propanoat (**Prepararea 6r**) ca fenol şi 2-(morfolin-4-il)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 648**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{39}ClFN_3O_7S$: 747.2181; determinat: 748.2237 (M+H).

Exemplul 649: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[(1-metilpirolidin-3-il)metoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]fenil}propanoic (amestec de diastereoizomeri)

Utilizând Metoda generală (XXIa) cu etil (2*R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]fenil]propanoat (**Prepararea 6r**) ca fenol şi (1-metilpirolidin-3-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 649**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{39}ClFN_3O_6S$: 731.2232; determinat: 732.2297 (M+H).

Exemplul 650: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[((3 R or S)-1-metilpiperidin-3-il)oxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (XXIa) cu etil (2*R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]fenil]propanoat (**Prepararea 6r**) ca fenol şi 1-metilpiperidin-3-ol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 650** ca un singur diastereoizomer (configuraţia absolută a fragmentului 1-metilpiperidin-3-il nu se determină).

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{39}ClFN_3O_6S$: 731.2232; determinat: 732.2319 (M+H).

Exemplul 651: Acidul (2*R*)-2-{[(5R_a)-5-{5-clor-4-metil-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]piridin-3-il}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (XXIa) cu etil (2*R*)-2-[5-[5-clor-4-metil-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-3-piridil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 8j**) ca fenol şi (2-metoxipirimidin-4-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 651** ca diastereoizomer care eluează mai târziu.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{39}ClFN_7O_6S$: 799.2355; determinat: 400.6259 (M+2H).

Exemplul 652: Acidul (2*R*)-2-{[(5R_a)-5-{5-clor-4-metil-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]piridin-3-il}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-etil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (XXIa) cu etil (*2R*)-2-[5-[5-clor-4-metil-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-3-piridil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 8j**) ca fenol şi (1-etil-1H-pirazol-5-il)metanol (**Prepararea 9da**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 652** ca diastereoizomer care eluează mai târziu.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{41}ClFN_7O_5S$: 785.2562; determinat: 393.6355 (M+2H).

Exemplul 653: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

şi

Exemplul 654: Acidul (*2R*)-2-{[(5R_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Etapa A:

531 mg de etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 4n**) (1.00 mmol), 393 mg de 1-[3-[2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propil]-4-metil-piperazină (**Prepararea 5r**) (1.00 mmol), 71 mg de AtaPhos (0.10 mmol) şi 652 mg de Cs_2CO_3 (2.00 mmol) se dizolvă în 8 ml de dioxan şi 2 ml de apă şi amestecul se încălzeşte sub azot la 110°C timp de 7 minute într-un reactor cu microunde. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Etapa B:

Produsul din Etapa B se hidrolizează conform Metodei generale 21b. Diastereoizomerul care eluează mai repede se colectează ca **Exemplul 654**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{38}ClFN_4O_4S$: 688.2286; determinat: 689.2396 (M+H).

Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 653**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{38}ClFN_4O_4S$: 688.2286; determinat: 689.2358 (M+H).

Exemplul 655: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(3-metoxipropil)fenil]propanoic

Etapa A:

1.00 g de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 8a**) (1.41 mmol) şi 594 µl de TEA (4.25 mmol) se dizolvă în 10 ml DCM uscat, apoi se adaugă 477 µL de trifluormetilsulfonil trifluormetansulfonat (2.00 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei timp de 10 minute. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi reziduul se dizolvă în 10 ml de

DMSO uscat. Se adaugă 156 mg de $PdCl_2$×dppf (0.21 mmol), 81 mg de iodură de cupru(I) (0.42 mmol), 1.17 ml de 3-metoxiprop-1-ină (14.2 mmol) şi 903 mg de K_3PO_4 (3.00 mmol) şi amestecul se agită sub azot la 80°C timp de 8 ore. Apoi se diluează cu EtOAc şi se filtrează prin celite. Filtratul se spală cu o soluţie salină saturată, se usucă deasupra $MgSO_4$ şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine etil (2*R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il] oxi-3-[2-(3-metoxiprop-1-inil)fenil] propanoat.

Etapa B:

326 mg de etil (2*R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(3-metoxiprop-1-inil) fenil]propanoat (0.43 mmol) şi 46 mg de Selcat Q6 se dizolvă în 5 ml de metanol, apoi se adaugă 187 mg de terţ-butilamină bor (2.2 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Amestecul se filtrează prin celite şi filtratul se concentrează sub presiune redusă.

Etapa C:

Produsul din Etapa B se hidrolizează conform Metodei generale (XXIb) se obţine **Exemplul 655**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{42}ClFN_4O_5S$: 732.2548; determinat: 733.2614 (M+H).

Exemplul 656: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(3-metoxiprop-1-in-1-il)fenil]propanoic

Etil (2*R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(3-metoxiprop-1-inil)fenil] propanoat (a vedea Etapa A din **Exemplul 655**) se hidrolizează conform Metodei generale (XXIb) se obţine **Exemplul 656**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{38}ClFN_4O_5S$: 728.2235; determinat: 729.2301 (M+H).

Exemplul 657: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (XXIa) cu etil (2*R*)-2-[5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(2,2,2-trifluoretoxi) fenil]propanoat (**Prepararea 6s**) ca fenol şi 2-(morfolin-4-il)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 657** ca un diastereoizomer de eluare secundă.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{32}ClF_4N_3O_6S$: 745.1636; determinat: 746.1686 (M+H).

Exemplul 658: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[((2 S or R)-1-metilpirolidin-2-il)metoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]propanoic (un singur diastereoizomer)

şi

Exemplul 659: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[((2 R or S)-1-metilpirolidin-2-il)metoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]propanoic (un singur diastereoizomer)

Utilizând Metoda generală (XXIa) cu etil (2*R*)-2-[5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(2,2,2-trifluoretoxi) fenil]propanoat (**Prepararea 6s**) ca fenol şi 1-metilpiperidin-3-ol ca un alcool potrivit, o rearanjare se observă în timpul cuplării Mitsunobu. **Exemplul 658** şi **Exemplul 659** se izolează ca diastereoizomeri diferiţi de eluarea treia şi a patra în configuraţia absolută a fragmentului 1-metilpirolidin-2-il, care nu se determină.

Exemplul 658: SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{32}ClF_4N_3O_5S$: 729.1687; determinat: 730.1762 (M+H) şi 730.1716 (M+H).

Exemplul 659: SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{32}ClF_4N_3O_5S$: 729.1687; determinat: 730.1716 (M+H).

Exemplul 660: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(dimetilamino)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXIa) cu etil (2*R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 8l**) ca fenol şi [2-(dimetilamino)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9an**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 660**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{31}ClFN_5O_5S$: 699.1718; determinat: 700.1805 (M+H).

Exemplul 661: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (XXIa) cu etil (2*R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil) propanoat (**Prepararea 8l**) ca fenol şi 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 661**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{36}ClFN_4O_5S$: 690.2079; determinat: 691.2141 (M+H).

Exemplul 662: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (XXIa) cu etil (2*R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 8l**) ca fenol şi 2-(dimetilamino)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 662**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{31}ClFN_3O_5S$: 635.1657; determinat: 636.1770 (M+H).

Exemplul 663: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-5-il}metoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (XXIa) cu etil (2*R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 8l**) ca fenol şi {1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-5-il}metanol (**Prepararea 9dj**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 663**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{35}ClFN_5O_5S$: 715.2031; determinat: 716.2157 (M+H).

Exemplul 664: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-5-fluor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

şi

Exemplul 665: Acidul (2*R*)-2-{[(5R_a)-5-{3-clor-5-fluor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Etapa A:

531 mg de etil (2*R*)-2-[5-brom-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 4n**) (1.00 mmol), 380 mg de 2-clor-6-fluor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5m**) (1.33 mmol), 71 mg de AtaPhos (0.10 mmol) şi 652 mg de Cs_2CO_3 (2.00 mmol) se dizolvă în 8 ml de dioxan şi 2 ml de apă. Amestecul se încălzeşte sub azot la 110°C timp de 10 minute intr-un reactor cu microunde. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine a amestec de diastereoizomeri.

Etapa B:

Utilizând Produsul din Etapa A ca fenol şi 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol ca un alcool potrivit in Metoda generală (XXIa) diastereoizomerul care eluează mai repede se colectează ca **Exemplul 665**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{35}ClF_2N_4O_5S$: 708.1985; determinat: 709.2042 (M+H).

Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 664**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{35}ClF_2N_4O_5S$: 708.1985; determinat: 709.2037 (M+H).

Metoda generală (XXIIa)

Etapa A:

1 echiv. de etil (2*R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 6d**), 2 echiv. de un alcool potrivit şi 2 echiv. de trifenilfosfină se dizolvă în toluen uscat (5 ml/mmol), apoi se adaugă 2

echiv. de diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând acetat de etil şi metanol ca eluenţi.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se dizolvă în etanol (5 ml/mmol), apoi se adaugă HCl (1.25 M în etanol) (5 ml/mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. În mare parte etanolul se evaporă sub presiune redusă. Amestecul de reacţie se tratează cu precauţie cu o soluţie apoasă saturată de $NaHCO_3$ şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă.

Etapa C:

1 echiv. de produs din Etapa B, 2 echiv. de un alcool potrivit şi 2 echiv. de trifenilfosfină se dizolvă în toluen uscat (5 ml/mmol), apoi se adaugă 2 echiv. de diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând acetat de etil şi metanol ca eluenţi.

Etapa D:

Produsul din Etapa C se dizolvă în amestec de dioxan-apă 1:1 (10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. de LiOH ? H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Exemplul 666: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-2-metilfenil)-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}propanoic

Etapa A:

51 mg de 5-brom-4-clor-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidină **(Prepararea 1a)** (0.668 mmol), 270 mg de etil (*2R*)-2-hidroxi-3-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]propanoat **(Prepararea 3bk)** (0.8 mmol) şi 871 mg de Cs_2CO_3 (2.67 mmol) se plasează într-un balon. Se adaugă 7 ml de terţ-butanol şi amestecul se agită la 60°C până nu se mai observă conversie. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând acetat de etil şi metanol ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-(5-brom-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]propanoat.

Etapa B:

420 mg de etil (*2R*)-2-(5-brom-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-[2-[2-(4-metil piperazin-1-il)etoxi]fenil]propanoat (0.62 mmol), 360 mg de 2-(2-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan

(1.86 mmol), 606 mg de carbonat de cesiu (1.86 mmol) şi de 74 mg de $Pd(dppf)Cl_2$ (0.124 mmol) se plasează într-un balon. Se adaugă 8 ml de 1,4-dioxan şi 2 ml de apă şi amestecul se agită la 40°C sub argon până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 5 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]propanoat.

SM: (M+H) = 615.0.

Etapa C:

189 mg de etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]propanoat (0.3 mmol) şi 146 mg de 2-(3-clor-2-metil-fenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan (0.6 mmol) se dizolvă în 2.5 ml de 1,4-dioxan, apoi se adaugă 195 mg de Cs_2CO_3 (0.6 mmol) dizolvat în 0.6 ml de apă, urmate de 21 mg de AtaPhos (0.021 mmol) şi amestecul se încălzeşte sub azot la 110°C într-un reactor cu microunde până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată şi se extrage cu diclormetan. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând diclormetan şi metanol ca eluenţi.

Etapa D:

Produsul din Etapa C se dizolvă în 4 ml amestec de dioxan-apă (1:1) şi se adaugă 126 mg $LiOH \times H_2O$ (3.0 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând MeCN şi soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 ca eluenţi. Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează, se obţine **Exemplul 666**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{33}ClN_4O_5S$: 632.1860; determinat: 633.1962 (M+H)

Exemplul 667: Acidul (*2S*)-2-{[(5R_a)-5-(3-clor-2-metilfenil)-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*] pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}propanoic

Etapa A:

260 mg 5-brom-4-clor-6-iod-tien[2,3-d]pirimidină **(Prepararea 1a)** (0.69 mmol), 280 mg etil (2S)-2-hidroxi-3-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]propanoat **(Prepararea 3bo)** (0.83 mmol) şi 899 mg Cs_2CO_3 (2.76 mmol) se plasează într-un balon. 7 ml terţ-butanol se adaugă şi amestecul se agită la 60°C până nu se mai observă conversie. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând acetat de etil şi metanol ca eluenţi, se obţine etil (*2S*)-2-(5-brom-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]propanoat.

Etapa B:

420 mg de etil (2*S*)-2-(5-brom-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]propanoat (0.62 mmol), 360 mg de 2-(2-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (1.86 mmol), 606 mg de carbonat de cesiu(1.86 mmol) şi 74 mg de $Pd(dppf)Cl_2$ (0.124 mmol) se plasează într-un balon. Se adaugă 8 ml de 1,4-dioxan şi 2 ml de apă şi amestecul se agită la 40°C sub argon până nu se mai observă conversie. Amestecul de reacţie se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 5 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine etil (2*S*)-2-[5-brom-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]propanoat.

SM: (M+H) = 615.0.

Etapa C:

189 mg de etil (2*S*)-2-[5-brom-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]propanoat (0.3 mmol) şi 146 mg de 2-(3-clor-2-metil-fenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan (0.6 mmol) se dizolvă în 2.5 ml de 1,4-dioxan, apoi se adaugă 195 mg de Cs_2CO_3 (0.6 mmol) dizolvat în 0.6 ml de apă, urmate de 21 mg de AtaPhos (0.021 mmol) şi amestecul se încălzeşte sub azot la 110°C intr-un reactor cu microunde până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată şi se extrage cu diclormetan. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizand diclormetan şi metanol ca eluenţi.

Etapa D:

Produsul din Etapa C se dizolvă în 4 ml de amestec de dioxan-apă (1:1) şi se adaugă 126 mg de LiOH ? H_2O (3.0 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând MeCN şi soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 ca eluenţi. Se colectează diastereoizomerul care eluează mai târziu, se obţine **Exemplul 667.**

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{33}ClN_4O_5S$: 632.1860; determinat: 633.1959 (M+H)

Exemplul 668: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizand Metoda generală (XXIIa) cu 2-(dimetilamino)etanol ca un alcool potrivit în Etapa A şi (1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol ca un alcool potrivit în Etapa C, se obţine **Exemplul 668**.

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{34}ClN_5O_6S$: 687.1918; determinat: 688.1996 (M+H)

Exemplul 669: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-2-metilfenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(2-metoxietoxi)fenil]propanoic

Utilizand Metoda generală (XXIIa) cu 2-(4-etilpiperazin-1-il)etanol ca un alcool potrivit în Etapa A şi 2-metoxietanol ca un alcool potrivit în Etapa C, se obţine **Exemplul 669**.
SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{41}ClN_4O_7S$: 720.2384; determinat: 721.2455 (M+H)

Exemplul 670: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-2-metilfenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizand Metoda generală (XXIIa) cu 2-(4-etilpiperazin-1-il)etanol ca un alcool potrivit în Etapa A şi (2-metoxipirimidin-4-il)metanol ca un alcool potrivit în Etapa C, se obţine **Exemplul 670**.
SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{41}ClN_6O_7S$: 784.2446; determinat: 393.1312 (M+2H)

Exemplul 671: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-2-metil-4-{2-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]etoxi}fenil)-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(2-metoxietoxi)fenil]propanoic

Utilizand Metoda generală (XXIIa) cu 2-(4-izopropilpiperazin-1-il)etanol ca un alcool potrivit in Etapa A şi 2-metoxietanol ca un alcool potrivit în Etapa C, se obţine **Exemplul 671**.
SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{43}ClN_4O_7S$: 734.2541; determinat: 735.2639 (M+H)

Exemplul 672: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-2-metil-4-{2-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]etoxi}fenil)-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizand Metoda generală (XXIIa) cu 2-(4-izopropilpiperazin-1-il)etanol ca un alcool potrivit in Etapa A şi (2-metoxipirimidin-4-il)metanol ca un alcool potrivit în Etapa C, se obţine **Exemplul 672**.
SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{43}ClN_6O_7S$: 798.2602; determinat: 799.2644 (M+H)

Exemplul 673: Acidul (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[2,3-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]propanoic

Etapa A:
574 mg de etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 4d**) (1.0 mmol), 562 mg de 1-[2-[2,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metil-piperazină (**Prepararea 5s**) (1.5 mmol), 71 mg de AtaPhos (0.1 mmol) şi 652 mg de Cs_2CO_3 (2.0 mmol) se dizolvă într-un amestec din 5 ml THF şi 5 ml de apă. Amestecul de reacţie se încălzeşte sub azot la 110°C într-un reactor cu microunde până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se

extrage cu diclormetan. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând acetat de etil şi metanol ca eluenţi.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se dizolvă în 5 ml de etanol, apoi se adaugă 20 ml soluţie de HCl (1.25 M în etanol) şi se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Se adaugă cu precauţie o soluţie apoasă saturată de $NaHCO_3$ şi se extrage cu diclormetan. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând acetat de etil şi metanol ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat ca un amestec de diastereoizomeri.

SM: (M+H) = 641.4.

Etapa C:

Produsul din Etapa B se dizolvă în 5 ml DMF, se adaugă 276 mg de K_2CO_3 (2.00 mmol) şi 232 mg de 2,2,2-trifluoretil trifluormetansulfonat (1.00 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Se diluează cu o soluţie salină saturată şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând acetat de etil şi metanol ca eluenţi.

Etapa D:

Produsul din Etapa C se dizolvă în 12 ml de amestec de dioxan-apă (1:1) şi se adaugă 300 mg de LiOH ? H_2O (7.14 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând MeCN şi soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 ca eluenţi. Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 673**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{37}F_3N_4O_6S$: 710.2386; determinat: 711.2442 (M+H)

Exemplul 674: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]propanoic

Etapa A:

488 mg de 5-brom-4-clor-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 2c**) (1.3 mmol), 471 mg de etil (*2R*)-2-hidroxi-3-[2-(2-piridil metoxi)fenil]propanoat (**Prepararea 3bn**) (1.56 mmol) şi 1.27 g de Cs_2CO_3 (3.9 mmol) se plasează într-un balon. Se adaugă 20 ml de terţ-butanol şi amestecul se agită la 70°C până nu se mai observă conversie. Solventul se evaporă sub presiune redusă, reziduul se

diluează cu apă, pH se ajustează până la 8 cu 2 M HCl şi apoi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi.

Etapa B:

Produsul din Etapa A şi 83.27 mg de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (0.31 mmol) se dizolvă în 2 ml THF, apoi se adaugă 252 mg de Cs_2CO_3 (0.78 mmol) dizolvat în 2 ml de apă, urmate de 18 mg de AtaPhos (0.03 mmol) şi amestecul se încălzeşte sub azot la 100°C intr-un reactor cu microunde până nu se mai observă conversie. Se diluează cu acetat de etil şi o soluţie salină saturată, stratul organic se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi.
SM: (M+H) = 641.4.

Etapa C:

Produsul din Etapa B se dizolvă în 4 ml de amestec de dioxan-apă (1:1) şi se adaugă 59 mg de LiOH × H_2O (1.4 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând MeCN şi soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 ca eluenţi. Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 674**.
SMIR: calculat pentru: $C_{32}H_{24}ClN_3O_6S$: 613.1074; determinat: 614.1152 (M+H).

Metoda generală (XXIIIa)

La 1 echiv. de ester potrivit în MeOH (24 ml/mmol) se adaugă 28 echiv. De LiOH×H_2O (5.96 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 0.1% de TFA şi MeCN ca eluenţi

Exemplul 675: Acidul (2R)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Etil (*2R*)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoatul (**Prepararea 17b**) in Metoda generală (XXIIIa) rezultă cu **Exemplul 675**.
SMIR: calculat pentru: $C_{25}H_{21}ClN_2O_6S$: 512.0809; determinat: 513.0869 (M+H)

Exemplul 676: Acidul (2*S*)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Etil (2*S*)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-propanoatul (**Prepararea 17i**) în Metoda generală (XXIIIa) rezultă cu **Exemplul 676**.

SMIR: calculat pentru: $C_{25}H_{21}ClN_2O_6S$: 512.0809; determinat: 513.0877 (M+H)

Exemplul 677: Acidul (2*S*)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-{[(5R_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Etil (2*S*)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-[(5R_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-propanoatul (**Prepararea 17j**) în Metoda generală (XXIIIa) rezultă **Exemplul 677**. SMIR: calculat pentru: $C_{25}H_{21}ClN_2O_6S$: 512.0809; determinat: 513.089 (M+H)

Exemplul 678 (2*R*)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-{[(5R_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic acid

Etil (2*R*)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-[(5R_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoatul (**Prepararea17a**) în Metoda generală (XXIIIa) rezultă cu **Exemplul 678**.

SMIR: calculat pentru: $C_{25}H_{21}ClN_2O_6S$: 512.0809; determinat: 513.0868 (M+H)

Exemplul 679: Acidul (2*S*)-2-{[(5R_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

şi

Exemplul 680: Acidul (2*S*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltien[2,3-*d*] pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Etapa A:

0.61 g de etil (2*S*)-2-(6-etil-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-metoxifenil) propanoat (**Prepararea 4r**) (1.19 mmol), 0.480 g de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (1.79 mmol), 0.218 g de $Pd_2(dba)_3$ (0.24 mmol), 0.171 g de $^nBuPAd_2$ (0.48 mmol), 1.79 ml de soluţie de Bu_4NOH (1.79 mmol, 1 M în apă) şi 7 ml de 2-Me-THF se încălzesc cu agitare la 110°C sub argon timp de 10 min intr-un reactor cu microunde. PH amestecului se ajustează până la 6 cu 2 M HCl şi apoi se extrage cu MTBE. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, rezultă etil (2S)-2-[5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat ca un amestec de diastereomeri.

SM: $(M+H)^+$ = 527.2.

Etapa B:

La 0.529 g de produs din Etapa A (1.0 mmol) dizolvat in 6 ml de amestec THF-apă (1:1) se adaugă 0.250g de LiOH?H_2O (5.96 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 0.1% de TFA şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 680** ca un produs care eluează mai devreme [SMIR: calculat pentru: $C_{25}H_{23}ClN_2O_5S$: 498.1016; determinat: 499.1079 (M+H)] şi **Exemplul 679** ca un produs care eluează mai târziu [SMIR: calculat pentru: $C_{25}H_{23}ClN_2O_5S$: 498.1016; determinat: 499.1097 (M+H)].

Exemplul 681: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)5-(3-clor-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

şi

Exemplul 682: Acidul (*2R*)-2-{[(5R_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Etapa A:

0.50 g de etil (*2R*)-2-(6-etil-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-metoxifenil) propanoat (**Prepararea 4q**) (0.98 mmol), 0.393 g de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (1.46 mmol), 0.179 g de $Pd_2(dba)_3$ (0.2 mmol), 0.140 g de $^nBuPAd_2$ (0.39 mmol), 1.46 ml de soluţie de Bu_4NOH (1.46 mmol, 1 M în apă) şi 5 ml de 2-Me-THF se încălzesc sub azot cu agitare la 110°C timp de 10 min intr-un reactor cu microunde. PH amestecului se ajustează până la 6 cu 2 M HCl şi apoi se extrage cu MTBE. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat ca un amestec de diastereomeri.

SM: $(M+H)^+$ = 527.2.

Etapa B:

La 0.454 g de produs din Etapa A (0.86 mmol) dizolvat in 6 ml de amestec THF-apă (1:1) se adaugă 0.250 g de LiOH?H_2O (5.96 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 0.1% de TFA şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 682** ca un produs care eluează mai devreme [SMIR:

calculat pentru: $C_{25}H_{23}ClN_2O_5S$: 498.1016; determinat: 499.1091 $(M+H)^+$] şi **Exemplul 681** ca un produs care eluează mai târziu [SMIR: calculat pentru: $C_{25}H_{23}ClN_2O_5S$: 498.1016; determinat: 499.1074 $(M+H)^+$].

Exemplul 683: Acidul (*2S*)-2-[(5R_a)-(5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoic

Etapa A:

0.2 g de acid (*2S*)-2-{[(5R_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltien[2,3-*d*] pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic (**Exemplul 679**) (0.4 mmol) se dizolvă în 2 ml de metanol uscat şi se adaugă 20 µL de acid sulfuric concentrat şi se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi amestecul se concentrează, reziduul se dizolvă în EtOAc şi se spală cu o soluţie apoasă saturată de $NaHCO_3$. Stratul organic se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă, se obţine metil (*2S*)-2-{[(5R_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoat, care se utilizează fără purificare ulterioară .

Etapa B:

Amestecul din 0.232 g de produs din Etapa A (0.45 mmol), 0.13 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (0.9 mmol), 0.208 g de diterţbutil azodicarboxilat (0.9 mmol) şi 0.301 g de răşină cuplată cu trifenilfosfină (3 mmol/g, 0.9 mmol) se agită în 3 ml de toluen uscat la 50°C până nu se mai observă conversie. Apoi amestecul se filtrează printr-un strat de Celite, filtrul se spală cu EtOAc şi filtratul se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se dizolvă în 4 ml de metanol şi se adaugă 0.108 g de LiOH?H_2O (2.57 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 40 mM de NH_4OAc (pH se ajustează până la 4 cu AcOH) şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 683**.

SMIR: calculat pentru: $C_{32}H_{37}ClN_4O_5S$: 624.2173; determinat: 625.2253 $(M+H)^+$.

Metoda generală (XXIVa)

Etapa A:

1 echiv. De derivat de fenol, 2 echiv. De un alcool potrivit şi 2 echiv. de PPh_3 se dizolvă în toluen uscat (0.2 M pentru fenol), apoi se adaugă 2 echiv. De diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi.

Etapa B:

Compusul intermediar obţinut se dizolvă în amestec de dioxan-apă (1:1, 10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. De LiOH?H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Exemplul 684: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(piperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXIVa), etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 6l**) ca fenol şi 2-piperazin-1-iletanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 684**.

SMIR: calculat pentru: $C_{32}H_{33}ClN_4O_5S$: 620.1860; determinat: 621.1944 (M+H).

Exemplul 685: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXIVa), etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 6l**) ca fenol şi 2-(morfolin-4-il)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 685**.

SMIR: calculat pentru: $C_{32}H_{32}ClN_3O_6S$: 621.1700; determinat: 622.1776 (M+H).

Exemplul 686: Acidul (*2R*)-2-{[(5R_a)-5-{3-fluor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

şi

Exemplul 687: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-fluor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Etapa A:

522 mg de etil (*2R*)-2-(5-iod-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 4k**) (1.00 mmol), 378 mg de 2-fluor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5g**) (1.50 mmol), 73 mg de $PdCl_2$×dppf (0.10 mmol) şi 489 mg de Cs_2CO_3 (1.50 mmol) se dizolvă în 8 ml de dioxan şi 2 ml de apă. Amestecul se încălzeşte sub azot la 110°C timp de 10 minute intr-un reactor cu microunde. Amestecul de reacţie se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi se obţine a amestec de diastereoizomeri.

Etapa B:

Utilizând Metoda generală (XXIVa) cu Produsul din Etapa A ca fenol şi 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 686** şi **Exemplul 687**. Diastereoizomerul care eluează mai repede se colectează ca **Exemplul 686**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{35}FN_4O_5S$: 618.2312; determinat: 619.2398 (M+H).

Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 687**.

SMIR: calculat pentru: $C_{33}H_{35}FN_4O_5S$: 618.2312; determinat: 619.2396 (M+H).

Exemplul 688: Acidul (*2R*)-2-{[(5R_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(2,2,2-trifluoretoxi) fenil]propanoic

Etapa A:

667 mg de etil (*2R*)-2-[(5R_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(5-fluor-2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 6q**) (1.00 mmol), 262 mg de 2-(morfolin-4-il)etanol (2.00 mmol) şi 525 mg de PPh_3 (2.00 mmol) se dizolvă în 5 ml de toluen uscat, apoi se adaugă 461 mg de diterţbutil azodicarboxilat (2.00 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi metanol ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[(5R_a)-5-[3-clor-2-metil-4-(2-morfolinoetoxi) fenil]-6-(5-fluor-2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se dizolvă în 35 ml HCl (1.25 M în EtOH) şi amestecul se agită la 60°C timp de 2 ore. La amestecul de reacţie se adaugă o soluţie apoasă saturată de $NaHCO_3$ şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi metanol ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[(5R_a)-5-[3-clor-2-metil-4-(2-(morfolin-4-il)etoxi)fenil]-6-(5-fluor-2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat.

Etapa C:

Produsul din Etapa B (232 mg, 0.34 mmol) se dizolvă în 2 ml de DMF, se adaugă 138 mg de K_2CO_3 (1.0 mmol) şi 77 mg de 2,2,2-trifluoretil trifluormetansulfonat (1.0 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei sub azot timp de 7 ore. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Esterul obţinut se dizolvă în 5 ml amestec de dioxan-apă (1:1) şi se adaugă 142 mg de $LiOH \times H_2O$ (3.40 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 1 oră, apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică

prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 5 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 688**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{30}ClF_4N_3O_7S$: 735.1429; determinat: 736.1469 (M+H)

Exemplul 689: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]propanoic

Pornind de la etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(5-fluor-2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoat (**Prepararea 6c**) şi utilizând aceleaşi Etape care sunt descrise pentru Exemplul 688, se obţine **Exemplul 689**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{30}ClF_4N_3O_7S$: 735.1429; determinat: 736.1501 (M+H).

Exemplul 690: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[4-fluor-2-(metoximetoxi)fenil]propanoic

Etapa A:

2.816 g de 4-clor-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-iod-tien[2,3-d]pirimidină (**Prepararea 13**) (5.00 mmol), 1.634 g de etil (2R)-3-[4-fluor-2-(metoximetoxi)fenil]-2-hidroxi-propanoat (**Prepararea 3bf**) (6.00 mmol) şi 4.88 g de Cs_2CO_3 (15.0 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 50 ml. Se adaugă 15 ml de terţ-butanol şi amestecul se agită la 35°C sub N_2 timp de 16 ore. Amestecul de reacţie se diluează cu apă, pH se ajustează până la 7 cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi metanol ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-iod-tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[4-fluor-2-(metoximetoxi)fenil]propanoat ca un amestec de diastereoizomeri.

Etapa B:

1.075 g de produs din Etapa A (1.35 mmol), 0.856 g de 2-(5-fluor-2-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (4.04 mmol), 0.880 g de carbonat de cesiu (2.70 mmol) şi 99 mg de [1,1'-bis(difenilfosfin)ferocen]diclorpaladiu(II) (0.135 mmol) se dizolvă în 12 ml de dioxan şi 3 ml de apă şi amestecul se încălzeşte sub argon la 110°C timp de 15 min într-un reactor cu microunde. Amestecul de reacţie se diluează cu EtOAc şi se spală cu o soluţie salină saturată. Stratul organic se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi metanol ca eluenţi, se obţine etil (2R)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluor-2-furil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[4-fluor-2-(metoximetoxi) fenil]propanoat.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{39}ClF_2N_4O_7S$: 756.2196044; determinat: 757.2255 (M+H).

Etapa C:

La o soluţie din 350 mg de produs din Etapa A (0.462 mmol) în 10 ml de metanol se adaugă 200 mg de LiOH?H_2O (4.77 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu EtOAc. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi. Diastereomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 690**.

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{35}ClF_2N_4O_7S$: 728.1883; determinat: 729.1955 (M+H)

Exemplul 691: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[4-fluor-2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoic

Etapa A:

35 ml de HCl (1.25 M în EtOH) se adaugă la 396 mg de etil (2R)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluor-2-furil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[4-fluor-2-(metoximetoxi)fenil]propanoat (0.522 mmol, produsul din Etapa B din **Exemplul 690**) şi amestecul se agită la temperatura camerei timp de 48 ore. La amestecul de reacţie se adaugă o soluţie apoasă saturată de $NaHCO_3$ şi se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi metanol ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluor-2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(4-fluor-2-hidroxifenil)propanoat.

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{35}ClF_2N_4O_6S$: 712.1933897; determinat: 713.2005 (M+H).

Etapa B:

200 mg de produs din Etapa A (0.281 mmol), 61.8 mg de pirazin-2-ilmetanol (0.562 mmol) şi 147 mg de PPh_3 (0.562 mmol) se dizolvă în 2 ml de toluen uscat, apoi se adaugă 129 mg de diterţbutil azodicarboxilat (0.562 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi.

Etapa C:

Produsul din Etapa B se dizolvă în 4 ml amestec de dioxan-apă (1:1) şi se adaugă 109 mg de LiOH?H_2O (2.60 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu EtOAc. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi. Diastereomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 691**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{35}ClF_2N_6O_6S$: 776.1995; determinat: 777.209 (M+H)

Exemplul 692: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(4-fluor-2-metoxifenil)propanoic

Etapa A:

200 mg de etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluor-2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(4-fluor-2-hidroxifenil)propanoat (Etapa A din **Exemplul 691**, 0.281 mmol), 22.7 µl de metanol (0.562 mmol) şi 147 mg de PPh_3 (0.562 mmol) se dizolvă în 2 ml de toluen uscat, apoi se adaugă 129 mg de diterţbutil azodicarboxilat (0.562 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se dizolvă în 4 ml amestec de dioxan-apă (1:1) şi se adaugă 109 mg de LiOH?H_2O (2.60 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu EtOAc. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi. Diastereomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 692**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{33}ClF_2N_4O_6S$: 698.1777; determinat: 699.1846 (M+H)

Exemplul 693: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(6-fluorpiridin-3-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Etapa A:

2.88 g de etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 26b**) (4 mmol), 1.80 g de [1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]metanol (**Prepararea 9du**) (10 mmol) şi 2.62 g de PPh_3 se dizolvă în toluen uscat (0.2 M pentru **Prepararea 26b**), apoi se adaugă 2.30 g de diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub o atmosferă de argon. După atingerea conversiei adecvate substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi esterul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoat.

Etapa B:

1.35 g de produs din Etapa A (1.5 mmol), 254 mg de acid (6-fluor-3-piridil)boric (1.8 mmol), 110 mg de $Pd(dppf)Cl_2$ (0.15 mmol) şi 1.59 g de carbonat de cesiu (4.5 mmol) se dizolvă în 10 ml de amestec THF-apă (1:1). Amestecul se încălzeşte sub azot la100°C într-un reactor cu microunde până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(6-fluor-3-piridil)tien[2,3-*d*] pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2,2,2-trifluoretil)pirazol-3-il]metoxi]fenil] propanoat.

Etapa C:

250 mg de produs din Etapa B (0.29 mmol) se dizolvă în 3 ml de amestec de dioxan-apă(1:1, 10 ml/mmol) şi se adaugă 122 mg de $LiOH \times H_2O$ (2.9 mmol, 10 echiv.). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează. Reziduul se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi. Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 693**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{38}ClF_4N_7O_5S$: 839.2280; determinat: 840.2366 (M+H)

Exemplul 694: Acidul (*2R*)-2-[(($5S_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-{[1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Etapa A:

416 mg de etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(6-fluor-3-piridil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoat (produsul din Etapa B din **Exemplul 693**) (0.48 mmol), 112 µl de 2-metoxietanol (1.44 mmol) şi 464 mg de carbonat de cesiu(1.44 mmol) se agită la 70°C în 5 ml de terţ-butanol uscat până nu se mai observă conversie. Se adaugă o soluţie salină saturată şi amestecul se extrage cu DCM. Faza organică combinată se spală cu o soluţie salină saturată, apoi se usucă deasupra $MgSO_4$ şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoat.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se hidrolizează conform Etapei C din **Exemplul 693**; diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 694**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{45}ClF_3N_7O_7S$: 895.2742; determinat: 896.2801 (M+H)

Exemplul 695: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[6-(2,2,2-trifluoretoxi)piridin-3-il]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-{[1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Etapa A:

434 mg de etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(6-fluor-3-piridil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoat (produsul din Etapa B din **Exemplul 693**) (0.50 mmol), 510 µl de 2,2,2-trifluoretanol (7.0 mmol) şi 489 mg de carbonat de cesiu(1.5 mmol) se agită la 70°C în 5 ml ^{t}BuOH uscat până nu se mai observă conversie. Se adaugă o soluţie salină saturată şi amestecul se extrage cu DCM. Faza organică se spală cu o soluţie salină saturată, apoi se usucă deasupra $MgSO_4$ şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[6-(2,2,2-trifluoretoxi)-3-piridil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoat.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se hidrolizează conform Etapei C din **Exemplul 693**; diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 695**.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{40}ClF_6N_7O_6S$: 919.2353; determinat: 920.2414 (M+H)

Exemplul 696: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(6-metoxipiridin-3-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Etapa A:

450 mg de (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il] metoxi]fenil]propanoat (produsul din Etapa A din **Exemplul 693**) (0.5 mmol), 92 mg de acid (6-metoxi-3-piridil)boric (0.6 mmol), 37 mg de Pd(dppf)Cl_2 (0.05 mmol) şi 530 mg de carbonat de cesiu(1.5 mmol) se dizolvă în 5 ml de amestec THF-apă (1:1) şi amestecul se încălzeşte sub azot la 100°C într-un reactor cu microunde până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[5-[3-

clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(6-metoxi-3-piridil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoat

Etapa B:

Produsul din Etapa A se hidrolizează conform Etapei C din **Exemplul 693**; diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 696**.

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{41}ClF_3N_7O_6S$: 851.2480; determinat: 852.2514 (M+H)

Metoda generală (XXVIIa)

Etapa A:

1 echiv. de etil (*2R*)-2-[5-(3-clor-4-metoxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluor-3-hidroxi-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil] propanoat (**Prepararea 28b**), 2 echiv. de un alcool potrivit şi 2 echiv. de PPh_3 se dizolvă în toluen uscat (0.2 M timp de fenol), apoi se adaugă 2 echiv. De diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se dizolvă în amestec de dioxan-apă (1:1, 10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. De LiOH?H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi. Diastereoizomerii se separă în această etapă.

Exemplul 697: Acidul (*2R*)-2-{[(5R_a)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metilfenil)-6-{4-fluor-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (XXVIIa), pornind de la 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 697** ca diastereomerul care eluează mai devreme.

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{42}ClFN_6O_7S$: 828.2508; determinat: 415.1324 (M+2H)

Exemplul 698: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metilfenil)-6-{4-fluor-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (XXVIIa), pornind de la 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 698** ca diastereomerul care eluează mai târziu.
SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{42}ClFN_6O_7S$: 828.2508; determinat: 415.1343 (M+2H)

Exemplul 699: Acidul (*2R*)-2-{[(5R_a)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metilfenil)-6-{4-fluor-3-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (XXVIIa), pornind de la 2-(morfolin-4-il)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 699** ca diastereomerul care eluează mai devreme.
SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{39}ClFN_5O_8S$: 815.2192; determinat: 408.6163 (M+2H)

Exemplul 700: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metilfenil)-6-{4-fluor-3-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (XXVIIa), pornind de la 2-(morfolin-4-il)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 700** ca diastereomerul care eluează mai târziu.
SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{39}ClFN_5O_8S$: 815.2192; determinat: 408.6173 (M+2H)

Exemplul 701: Acidul (*2R*)-2-{[(5R_a)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metilfenil)-6-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-fluorfenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (XXVIIa), pornind de la 2-(dimetilamino)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 701** ca diastereomerul care eluează mai devreme.
SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{37}ClFN_5O_7S$: 773.2086; determinat: 387.6122 (M+2H)

Exemplul 702: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metilfenil)-6-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-fluorfenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (XXVIIa), pornind de la 2-(dimetilamino)etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 702** ca diastereomerul care eluează mai târziu.
SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{37}ClFN_5O_7S$: 773.2086; determinat: 387.6114 (M+2H)

Metoda generală (XXXIa)

Etapa A:
1 echiv. de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2,3-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil) propanoat **(Prepararea 8m),** 3 echiv. de un alcool potrivit şi 3 echiv. de trifenilfosfină se dizolvă în toluen uscat (20 ml/mmol), apoi se adaugă 3 echiv. De diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub N_2 până nu se mai observă

conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi metanol ca eluenţi.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se dizolvă în amestec de dioxan-apă (1:1, 10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. De LiOH?H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Exemplul 703: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(2,3-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXIa) şi (2-metoxipirimidin-4-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 703**.

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{39}ClF_2N_6O_6S$: 816.2308; determinat: 817.2434 (M+H).

Exemplul 704: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(2,3-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-etil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXIa) şi (1-etil-1H-pirazol-5-il)metanol (**Prepararea 9da**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 704**.

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{41}ClF_2N_6O_5S$: 802.2516; determinat: 803.2607 (M+H).

Exemplul 705: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(2,3-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(trifluormetil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXIa) şi [2-(trifluormetil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9bj**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 705**.

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{36}ClF_5N_6O_5S$: 854.2077; determinat: 855.2121 (M+H).

Metoda generală (XXXIIa)

Etapa A:

1 echiv. de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3,4-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)

propanoat (**Prepararea 8k**), 2 echiv. de un alcool potrivit şi 2 echiv. de trifenilfosfină se dizolvă în toluen absolut (5 ml/mmol), apoi se adaugă 2 echiv. de diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând acetat de etil şi metanol ca eluenţi.

Etapa B:

Produsul din Etapa A se dizolvă în amestec de dioxan-apă (1:1, 10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. de $LiOH?H_2O$. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Exemplul 706: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3,4-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXIIa) şi (2-metoxipirimidin-4-il)metanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 706**.

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{39}ClF_2N_6O_6S$: 816.2308; determinat: 817.2389 (M+H)

Exemplul 707: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3,4-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(trifluormetil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXIIa) şi [2-(trifluormetil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9bj**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 707**.

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{36}ClF_5N_6O_5S$: 854.2077; determinat: 855.2146 (M+H)

Exemplul 708: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3,4-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-etil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXIIa) şi (1-etil-1H-pirazol-5-il)metanol (**Prepararea 9da**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 708**.

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{41}ClF_2N_6O_5S$: 802.2516; determinat: 803.2561 (M+H)

Exemplul 709: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(propan-2-iloxi)fenil]propanoic

Etapa A:

3.75 g de 5-brom-4-clor-6-iod-tien[2,3-d]pirimidină (**Prepararea 1a**) (10 mmol), 2.44 g de 2-(3-fluor-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (11 mmol), 8.15 g de Cs_2CO_3 (25 mmol) şi 366 mg de $Pd(dppf)Cl_2$ (0.5 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 250 ml. Se adaugă 40 ml de THF şi 40 ml de apă şi apoi se agită peste noapte la 70°C sub N_2. La amestecul de reacţie se adaugă o soluţie salină saturată, pH se ajustează până la 6 cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 5-brom-4-clor-6-(3-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidină. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 9.04 (s, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.44 (td, 1H).

SMIR: calculat pentru: $C_{12}H_5ClFBrN_2S$: 341.9029; determinat: 342.9093 (M+H).

Etapa B:

2.62 g de produs din Etapa A (7.6 mmol), 3.78 g de etil (*2R*)-2-hidroxi-3-[2-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil]propanoat (**Prepararea 3ae**) (11.5 mmol) şi 7.46 g de Cs_2CO_3 (22.9 mmol) se plasează într-un balon cu un volum de 250 ml. Se adaugă 150 ml de terţ-butanol şi amestecul se agită la 60°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. La amestecul de reacţie se adaugă apă şi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(3-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil]propanoat.

^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 8.67 (s, 1H), 7.62-7.54 (m, 3H), 7.40 (m, 4H), 7.22 (td, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.90 (d, 2H), 6.88 (td, 1H), 5.71 (dd, 1H), 5.10 (d, 1H), 5.06 (d, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.45 (dd, 1H), 3.21 (dd, 1H), 1.10 (t, 3H).

SMIR: calculat pentru: $C_{31}H_{26}BrFN_2O_5S$: 636.0730; determinat: 637.0815 (M+H).

Etapa C:

0.152 g de produs din Etapa B (0.24 mmol), 0.160 g de 2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (**Prepararea 5a**) (0.60 mmol) şi 0.017 g de Ataphos (0.024 mmol) se dizolvă în 1.7 ml de 2-Me-THF şi se adaugă 0.6 ml de hidroxid de tetrabutilamoniu (1M in H_2O, 0.6 mmol). Amestecul se încălzeşte sub azot la 110 °C timp de 10 min într-un reactor cu microunde. Amestecul de reacţie se diluează cu apă, pH se ajustează până la 4 prin adiţia a 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Amestecul de diastereomeri se separă prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi. Diastereomerul care eluează mai târziu se colectează ca (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(3-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil]propanoat.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 10.28 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.41-7.39 (m, 3H), 7.20-7.12 (m, 4H), 7.01-6.96 (m, 3H), 6.90 (d, 2H), 6.71 (td, 1H), 6.33 (dd, 1H), 5.43 (dd, 1H), 5.05 (d, 1H), 5.01 (d, 1H), 4.03 (q, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.04 (dd, 1H), 2.46 (dd, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.04 (t, 3H).

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{32}ClFN_2O_6S$: 698.1654; determinat: 699.1754 (M+H).

Etapa D:

0.966 g de produs din Etapa C (1.4 mmol), 0.60 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (4.1 mmol) se dizolvă în 20 ml de toluen uscat, apoi se adaugă 1.38 g de PPh_3 polimer (3 mmol/g, 4.1 mmol) şi 0.95 g de di-terţ-butil azodicarboxilat (4.1 mmol). Amestecul se agită la 50°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Polimer se filtrează, toluenul se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3-fluorfenil) tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil]propanoat.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 8.64 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 3H), 7.29 (d, 1H), 7.20-7.12 (m, 4H), 7.03-7.01 (m, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.70 (t, 1H), 6.31 (dd, 1H), 5.42 (dd, 1H), 5.04 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.19 (m, 2H), 4.02 (q, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.99 (dd, 1H), 2.70 (t, 2H), 2.50 (dd, 1H), 2.46 (br s, 4H), 2.22 (br s, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.02 (t, 3H).

SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{46}ClFN_4O_6S$: 824.2811; determinat: 825.2899 (M+H).

Etapa E:

0.20 g de produs din Etapa D (0.24 mmol) se dizolvă în 0.5 ml de DCM şi se răcesc până la 0°C. Se adaugă 4 ml de HBr (soluţie de 33 % în acid acetic) şi amestecul se agită timp de 10 min. Se adaugă apă şi pH se ajustează până la 4 prin adiţia unei soluţii apoase saturate de $NaHCO_3$. Amestecul se extrage cu DCM, faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se dizolvă în 20 ml EtOH şi se adaugă 0.2 ml de H_2SO_4 concentrat. Amestecul de reacţie se agită la 50°C până nu se mai observă conversie. Se adaugă o soluţie salină saturată şi amestecul se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{46}FN_4O_6S$: 704.2235; determinat: 705.2307 (M+H).

Etapa F:

95 mg de produs din Etapa E (0.13 mmol), 94 mg de PPh_3 (0.39 mmol), 96 mg de diterţbutil azodicarboxilat (0.39 mmol) şi 32 µl de propan-2-ol (0.39 mmol) se dizolvă în 2 ml de toluen uscat şi amestecul de reacţie se agită la 50°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Amestecul se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se dizolvă în 5 ml de MeOH, se adaugă 252 mg LiOH?H_2O (6.0 mmol) şi se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie.

Metanolul se evaporă sub presiune redusă, se adaugă apă la reziduu, pH se ajustează până la 4 prin adiţia soluţiei 2 M de HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 709**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{40}ClFN_4O_5S$: 718.2392; determinat: 719.2469 (M+H).

Exemplul 710: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(3-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(4-metoxibenzil) oxi]fenil}propanoic

100 mg de produs din Etapa D din **Exemplul 709** (0.12 mmol) se dizolvă în 5 ml de MeOH. Se adaugă 252 mg de LiOH×H_2O (6 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Metanolul se evaporă sub presiune redusă, se adaugă apă şi pH se ajustează până la 4 prin adiţia a 2 M HCl. Produsul brut precipitat se filtrează, se usucă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 710**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{42}ClFN_4O_6S$: 796.2498; determinat: 797.2565 (M+H).

Exemplul 711: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-hidroxifenil)propanoic

100 mg de produs din Etapa E din **Exemplul 709** (0.14 mmol) se dizolvă în 5 ml de MeOH, se adaugă 252 mg de LiOH?H_2O (6 mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Metanolul se evaporă sub presiune redusă, se adaugă apă şi pH se ajustează până la 4 prin adiţia a 2 M HCl. Produsul brut precipitat se filtrează, se usucă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 711**.

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{34}ClFN_4O_5S$: 676.1922; determinat: 677.2005 (M+H).

Exemplul 712: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Etapa A:

266 mg de metil (*2R*)-2-[6-brom-(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 22**) (0.50 mmol), 312 mg de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (1.50 mmol), 488 mg de Cs_2CO_3 (1.50 mmol) şi 54 mg de Pd(dppf)Cl_2 (0.075 mmol) se dizolvă într-un amestec din 8 ml de 2-Me-THF şi 1 ml de apă şi amestecul se încălzeşte sub azot la 100 °C timp de 30 minute într-un reactor cu microunde. Amestecul de reacţie

se diluează cu apă, pH se ajustează între 3-4 prin adiţia a 2 M HCl şi amestecul se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi, se obţine metil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(1-metilpirazol-4-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat.

SMIR: calculat pentru: $C_{27}H_{23}ClN_4O_4S$: 534.1129; determinat: 535.1210 (M+H).

Etapa B:

99 mg de metil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(1-metilpirazol-4-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat (0.185 mmol), 97 mg de PPh_3 (0.37 mmol), 85 mg de diterţbutil azodicarboxilat (0.37 mmol) şi 53 mg de 2-(morfolin-4-il)etanol (0.37 mmol) se dizolvă în 3 ml toluen uscat şi amestecul de reacţie se agită la 50°C sub o atmosferă de azot timp de 2 ore. Amestecul se concentrează sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi.

Etapa C:

Produsul din Etapa B se hidrolizează la temperatura camerei în 5 ml de amestec metanol-apă (9:1) cu conţinut de NaOH (5m/m%). După finalizare amestecul se diluează cu apă, pH se ajustează până la 6 prin adiţia a 2 M HCl şi amestecul se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică, utilizând CLÎP preparativă cu fază inversă, rezultă **Exemplul 712**.

SMIR: calculat pentru: $C_{32}H_{32}ClN_5O_5S$: 633.1813; determinat: 634.1894 (M+H).

Exemplul 713: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metilfenil)-6-{3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Etapa A:

250 mg de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 25**) (0.40 mmol), 315 mg de PPh_3 (1.20 mmol) şi 276 mg de diterţbutil azodicarboxilat (1.20 mmol) se dizolvă în 3 ml metanol. Amestecul se agită la 50°C sub atmosferă de azot timp de 30 minute. Amestecul se concentrează sub presiune redusă şi produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metil-fenil)-6-iod-tien[2,3-*d*] pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat.

SMIR: calculat pentru: $C_{26}H_{24}ClIN_2O_5S$: 638.0139; determinat: 639.0222 (M+H).

Etapa B:

291 mg de produs din Etapa A (0.40 mmol), 352 mg de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (1.60 mmol), 652 mg de Cs_2CO_3 (2.00 mmol) şi 19 mg de Pd(dppf)Cl_2 (0.04 mmol) se dizolvă

intr-un amestec din 2.4 ml de dioxan şi 1.2 ml de apă şi amestecul se încălzeşte sub azot la 110 °C timp de 10 minute intr-un reactor cu microunde. Amestecul de reacţie se diluează cu apă, pH se ajustează între 3-4 prin adiţia a 2 M HCl şi amestecul se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metil-fenil)-6-(3-hidroxifenil)tien[2,3-*d*] pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat.

SMIR: calculat pentru: $C_{32}H_{29}ClN_2O_6S$: 604.1435; determinat: 605.1518 (M+H).

Etapa C:

146 mg de produs din Etapa B (0.24 mmol), 197 mg de PPh_3 (0.75 mmol), 152 mg de diterţbutil azodicarboxilat (0.75 mmol) şi 108 mg de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (0.75 mmol) se dizolvă în 4 ml toluen uscat şi amestecul de reacţie se agită la 50°C sub azot timp de 30 minute. Amestecul se concentrează sub presiune redusă şi produsul brut obţinut se hidrolizează la temperatura camerei în 5 ml de amestec de metanol-apă (9:1) cu conţinut de NaOH (5m/m%). După finalizare amestecul se diluează cu apă, pH se ajustează până la 6 prin adiţia a 2 M HCl şi amestecul se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică, utilizând CLÎP preparativă cu fază inversă, se obţine **Exemplul 713**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{39}ClN_4O_6S$: 702.2279; determinat: 703.2362 (M+H).

Exemplul 714: Acidul (*2R*)-2-{[6-(5-clorfuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(5-clor-2-metoxifenil)propanoic

Un amestec din 200 mg de acid (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil) propanoic (**Exemplul 209**) (0.30 mmol) şi 300 mg de NCS (2.25 mmol) în 5 ml cloroform se agită peste noapte sub azot la temperatura camerei. Amestecul se diluează cu apă şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică, utilizând CLÎP preparativă cu fază inversă, se obţine **Exemplul 714**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{33}Cl_3N_4O_6S$: 730.1186; determinat: 731.1251 (M+H).

Exemplul 715: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(tiofen-3-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Etapa A:

462 mg de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 25**) (0.8 mmol), 336 mg de 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolan (1.6 mmol), 58 mg de Pd(dppf)Cl_2 (0.08 mmol) şi 521 mg de carbonat de cesiu(1.6 mmol) se dizolvă în 8 ml de dioxan şi 2 ml de apă şi se încălzesc sub azot la 110°C timp de

7 min intr-un reactor cu microunde. La amestecul de reacţie se adaugă apă, pH se ajustează între 4-5 cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na2SO4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi acetat de etil ca eluenţi.

Etapa B:

140 mg de produs din Etapa A (0.24 mmol) se dizolvă în 10 ml de MeOH, se adaugă 202 mg de $LiOH?H_2O$ (4.80 mmol) şi se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 40 mM de NH_4OAc (pH se ajustează până la 4 cu AcOH) şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 715**.

SMIR: calculat pentru: $C_{27}H_{21}ClN_2O_5S_2$: 552.0580; determinat: 553.0647 (M+H).

Exemplul 716: Acidul (*2R*)-2-{[(5R_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-in-1-il]fenil}-6-(2,3-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

şi

Exemplul 717: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-in-1-il]fenil}-6-(2,3-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

Etapa A:

297 mg de 4-clor-5-iod-tien[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 1c**) (1.00 mmol), 398 mg de 2-(4-brom-3-clor-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (**Prepararea 5t**) (1.20 mmol), 73 mg de $PdCl_2$ × dppf (0.10 mmol) şi 978 mg de Cs_2CO_3 (3.00 mmol) se dizolvă în 10 ml de dioxan şi 2.5 ml de apă şi se încălzesc sub azot la 60°C timp de 90 minute într-un reactor cu microunde. Amestecul de reacţie se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 5-(4-brom-3-clor-2-metil-fenil)-4-clor-tien[2,3-*d*]pirimidină.

Etapa B:

192 mg de produs din Etapa A (0.51 mmol) se dizolvă în 5 ml THF uscat sub N_2 şi se răcesc până la -78°C cu gheaţă uscată-acetonă. Se adaugă 308 µL de LDA (0.62 mmol în 2 M THF, EtPh) şi se agită timp de 1 oră, apoi se adaugă 163 mg de iod (0.64 mmol) şi amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Se diluează cu Et_2O, se spală cu soluţie saturată de $Na_2S_2O_3$, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 5-(4-brom-3-clor-2-metil-fenil)-4-clor-6-iod-tien[2,3-*d*] pirimidină.

Etapa C:

50 mg de produs din Etapa B (0.1 mmol) se dizolvă în 2 ml de dioxan, apoi se adaugă 72 mg de 2-(2,3-difluorfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (0.30 mmol), 7.3 mg de $Pd(dppf)Cl_2$ (0.01 mmol), 98 mg de Cs_2CO_3 (0.30 mmol) şi 0.5 ml de apă. Amestecul se încălzeşte sub azot până la 60°C timp de 30 minute intr-un reactor cu microunde. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 5-(4-brom-3-clor-2-metil-fenil)-4-clor-6-(2,3-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidină.

Etapa D:

165 mg de produs din Etapa C se dizolvă în 2 ml de izopropanol. Se adaugă 112 mg de etil (*2R*)-2-hidroxi-3-(2-metoxifenil)propanoat (**Prepararea 3ad**) (0.50 mmol) şi 326 mg de Cs_2CO_3 (1.00 mmol) şi amestecul se agită la 50°C timp de 2 ore. Apoi se diluează cu apă, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Apoi se dizolvă în 5 ml de MeOH, se adaugă 141 mg de $LiOH \times H_2O$ (3.35 mmol) şi se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 40 mM de NH_4OAc (pH se ajustează până la 4 cu AcOH) şi MeCN ca eluenţi, se obţine acid (*2R*)-2-[5-(4-brom-3-clor-2-metil-fenil)-6-(2,3-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoic ca un amestec de diastereomeri.

Etapa E:

La 77 mg de produs din Etapa D (0.12 mmol), 82 mg de 1-metil-4-prop-2-inil-piperazină (0.60 mmol), 2.7 mg de $Pd(OAc)_2$ (0.012 mmol), 8.5 mg de $BuPAd_2$ (0.024 mmol) şi 2.3 mg iodură de cupru(I) (0.012 mmol) se adaugă 1 ml de DIPA şi amestecul se încălzeşte sub azot până la 120°C timp de 40 minute intr-un reactor cu microunde. Amestecul de reacţie se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 40 mM de NH_4OAc (pH se ajustează până la 4 cu AcOH) şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 716** şi **Exemplul 717**.

Diastereoizomerul care eluează mai repede se colectează ca **Exemplul 716**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{33}ClF_2N_4O_4S$: 702.1879; determinat: 703.1963 (M+H).

Diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 717**.

SMIR: calculat pentru: $C_{37}H_{33}ClF_2N_4O_4S$: 702.1879; determinat: 703.1947 (M+H).

Exemplul 718: Acidul (*2R*)-2-{[6-(5-clorfuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(4-fluor-2-metoxifenil)propanoic

Etapa A:

700 mg de 5-brom-4-clor-6-(5-clor-2-furil)tien[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 2d**) (2.0 mmol), 581 mg de etil (*2R*)-3-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-propanoat (**Prepararea 3as**) (2.4 mmol) şi 1.955 g de carbonat de cesiu(6.0 mmol) se agită la 70°C în 10 ml de terţbutanol uscat până nu se mai observă conversie. Amestecul se răceşte până la temperatura camerei şi apoi se adaugă 10 ml de apă, 947 mg de 1-[2-[2-clor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metil-piperazină (**Prepararea 5b**) (2.4 mmol) şi 141 mg de AtaPhos (0.2 mmol). Amestecul se agită sub azot la 60°C până nu se mai observă conversie. Apoi se adaugă o soluţie salină saturată şi amestecul se extrage cu EtOAc. Faza organică combinată se usucă deasupra $MgSO_4$ şi se concentrează sub presiune redusă. Compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[6-(5-clor-2-furil)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil] tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(4-fluor-2-metoxi-fenil)propanoat.

Etapa B:

560 mg de produs din Etapa A (0.75 mmol) se dizolvă în 20 ml de amestec de dioxan-apă (1:1) şi se adaugă 632 mg de $LiOH \times H_2O$ (15.1 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează. Reziduul se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi; diastereoizomerul care eluează mai târziu se colectează ca **Exemplul 718**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{33}Cl_2FN_4O_6S$: 714.1482; determinat: 715.1553 (M+H).

Exemplul 719: Acidul (*2R*)-2-{[(5R_a)-5-(3-clor-2-metilfenil)-6-(prop-1-en-2-il)tien[2,3-*d*] pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

şi

Exemplul 720: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-2-metilfenil)-6-(prop-1-en-2-il)tien[2,3-*d*] pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic acid

Etapa A:

Amestecul din 0.421 g de 4-Clor-5-(3-clor-2-metil-fenil)-6-iod-tien[2,3-d]pirimidină (**Prepararea 24b**) (1.0 mmol), 0.207 ml de 2-izopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (1.1 mmol), 0.303 g de Ag_2CO_3 (1.1 mmol), 0.173 g de $Pd(PPh_3)_4$ (0.15 mmol) şi 5 ml de 2-MeTHF se încălzeşte sub azot la 100°C timp de 15 min intr-un reactor cu microunde. Amestecul de reacţie se diluează cu 50 ml de DCM şi se filtrează printr-un strat de celite. Celite se spală cu DCM şi filtratul se evaporă sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 4-clor-5-(3-clor-2-metil-fenil)-6-isopropenil-tien[2,3-*d*]pirimidină.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 8.95 (s, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.25 (dd, 1H), 5.33 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.77 (m 1H).

Etapa B:

Amestecul din 0.12 g de produs din Etapa A (0.36 mmol), 0.193 g de metil (2R)-2-hidroxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 3ag**) (1.07 mmol), 0.466 g de Cs_2CO_3 (1.43 mmol) şi 4 ml de DMSO uscat se încălzeşte la 80°C până nu se mai observă conversie. Amestecul se răceşte până la temperatura camerei, se diluează cu DCM şi o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se evaporă sub presiune redusă. Materialul brut obţinut se dizolvă în 10 ml de MeOH-THF (1:1), se adaugă 227 mg de $LiOH \times H_2O$ (5.5 mmol) şi amestecul se agită la 45°C până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 0.1% de TFA şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 719**, ca diastereomer care eluează mai devreme [SMIR: calculat pentru: $C_{25}H_{21}ClN_2O_3S$: 464.0961; determinat: 465.1054 (M+H)] şi **Exemplul 720**, ca diastereomer care eluează mai târziu [SMIR: calculat pentru: $C_{25}H_{21}ClN_2O_3S$: 464.0961; determinat: 465.1028 (M+H)].

Exemplul 721: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-2-metilfenil)-6-eapoi iltien[2,3-*d*] pirimidin-4-il]oxi}-3-fenilpropanoic

Etapa A:

Amestecul din 550 mg de 4-clor-5-(3-clor-2-metil-fenil)-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidină (**Prepararea 24b**) (1.3 mmol), 0.245 ml de 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolan (1.43 mmol), 0.397 g de Ag_2CO_3 (1.43 mmol), 0.227 g de $Pd(PPh_3)_4$ (0.195 mmol) şi 6 ml de 2-MeTHF se încălzeşte sub azot la 100°C timp de 15 min intr-un reactor cu microunde. Amestecul se diluează cu 50 ml DCM şi se filtrează printr-un strat de celite. Celite se spală cu DCM şi filtratul se evaporă sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan şi EtOAc ca eluenţi, se obţine 4-clor-5-(3-clor-2-metil-fenil)-6-vinil-tien[2,3-*d*]pirimidină.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 8.94 (s, 1H), 7.59 (dm, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.24 (dm, 1H), 6.44 (dd, 1H), 5.90 (d, 1H), 5.54 (d, 1H), 2.04 (s, 3H).

Etapa B:

Amestecul din 150 mg de produs din Etapa A (0.47 mmol), 0.252 g de metil (2R)-2-hidroxi-3-fenil-propanoat (**Prepararea 3ag**) (1.4 mmol), 0.456 g de Cs_2CO_3 (1.40 mmol) şi 5 ml de DMSO uscat se încălzeşte la 80°C până nu se mai observă conversie. Amestecul se răceşte până la temperatura camerei, se diluează cu DCM şi o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se separă fazele. Stratul apos se extrage cu DCM, straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se evaporă sub presiune redusă. Produsul brut se dizolvă în 10 ml de MeOH-THF (1:1), se adaugă 0.196 g de $LiOH?H_2O$ (4.67 mmol) şi amestecul se agită la 45°C până nu se mai observă conversie. Apoi se

diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă de 0.1% de TFA şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 721** ca diastereomer care eluează mai târziu.

SMIR: calculat pentru: $C_{24}H_{19}ClN_2O_3S$: 450.0805; determinat: 451.0893 (M+H).

Metoda generală (XXb)

Acidul potrivit se dizolvă într-un alcool potrivit (20 ml/g) cu conţinut de 1% acid sulfuric concentrat şi amestecul se agită la 70°C până nu se mai observă conversie. La amestec se adaugă apă şi se neutralizează cu $NaHCO_3$, se extrage cu DCM, faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă. Esterul brut se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Metoda generală (XXc)

1 echiv. de un acid potrivit se dizolvă în DMF (10 ml / mmol), apoi se adaugă 1.1 echiv. de o alchil halogenură potrivită, 2echiv. de NaI şi 2 echiv. de Cs_2CO_3. Amestecul se agită la temperatura camerei sub atmosferă de N_2 până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu apă şi se extrage cu diclormetan. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Metoda generală (XXXIIIa)

1 echiv. de etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il] metoxi]fenil]propanoat (**Prepararea 30**), 1.5 echiv. de acid boric, 2echiv. de carbonat de cesiu, 0.05 echiv. de $Pd(OAc)_2$ şi 0.05 echiv. de ^tBuX-Pho se plasează într-un balon. Se adaugă 8 ml/mmol de THF şi 2 ml/mmol de apă şi apoi amestecul se agită la 70°C sub o atmosferă de argon până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi, se obţine compusul intermediar potrivit ca un amestec de diastereomeri. Compusul intermediar obţinut se dizolvă în amestec de dioxan-apă 1:1 (10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. de LiOH ? H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu diclormetan. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Diastereomerul se separă prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Metoda generală (XXXIIIb):

1echiv. de etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-hidroxifenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat (**Prepararea 31**), 2echiv. de un alcool potrivit şi 2 echiv. de PPh_3 se dizolvă în toluen uscat (4 ml /mmol), apoi se adaugă 2 echiv. de diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi. Compusul intermediar obţinut se dizolvă în amestec de dioxan-apă 1:1 (25 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. de LiOH ? H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu diclormetan. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Metoda generală (XXXIIIc)

1echiv. de etil (*2R*)-2-[5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-iod-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il] metoxi]fenil]propanoat (**Prepararea 30**), 3echiv. de alchină potrivită, 0.1 echiv. de CuI, 0.05 echiv. de diclorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) şi DIPA (4 ml/0.1 mmol) se agită sub N_2 la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se elimină în vid, reziduul se purifică prin flash cromatografie. Produsul se dizolvă în dioxan:H_2O=1:1 (25 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. de LiOH x H_2O. Amestecul se agită până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se acidulează cu 2M HCl şi se extrage cu diclormetan. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Metoda generală (XXXIV)

1echiv. de etil (*2R*)-2-[5-brom-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat (**Prepararea 4v**), 1.2 echiv. de un derivate de acid boric potrivit, 3 echiv. de carbonat de cesiu şi 0.1 echiv. de AtaPho se plasează intr-un balon. Se adaugă 2.5 ml de dioxan şi 2.5 ml de apă şi amestecul se agită la 70°C sub o atmosferă de argon până nu se mai observă conversie. Amestecul se diluează cu apă şi se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând EtOAc şi MeOH ca eluenţi. Compusul intermediar obţinut se dizolvă în amestec de dioxan:apă 1:1 (8ml/mmol), se adaugă 5echiv. de NaOH şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se acidulează cu 2 M HCl şi se extrage cu diclormetan. Faza organică combinată se usucă

deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Metoda generală (XXXV)

1 echiv. de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-(3-clor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorfenil) tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-fluorfenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil] propanoat (**Prepararea 6u**), 3 echiv. de un alcool potrivit şi 3 echiv. de PPh_3 se dizolvă în toluen uscat (20 ml / mmol), apoi se adaugă 3echiv. de diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Toluenul se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi. La acest compus intermediar se adaugă 10 echiv. de LiOH x H_2O şi dioxan:H_2O 1:1 (15 ml / mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu diclormetan. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Metoda generală (XXXVI)

1 echiv. de etil (*2R*)-2-[(5*Sa*)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-clorpirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoat (0.24 mmol **Prepararea 29)**, 2 echiv. de un derivat de acid boric, 0.04 echiv. de diclorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II), soluţie 2M de Na_2CO_3 (2.5 ml/ mmol) şi dioxan (2.5 ml/ mmol) se agită sub atmosferă de N_2 la 90°C până nu se mai observă conversie. Apoi se adaugă LiOH x H_2O (416 mg/mmol) şi amestecul se agită până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se acidulează cu 2M HCl şi se extrage cu diclormetan. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Metoda generală (XXXVII)

1 echiv. de paraformaldehidă şi 3 echiv. de NaI se dizolvă în DCM (10 ml/mmol paraformaldehidă) şi se adaugă 2.5 echiv. de o alcanoil-clorură (dizolvat în 1 ml/ mmol DCM). Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Amestecul apoi se filtrează şi se concentrează in vid.

Metoda generală (XXXVIII)

1 echiv. de un derivat de fenol potrivit, 3 echiv. de un alcool potrivit şi 3 echiv. de PPh_3 se dizolvă în toluen uscat (20 ml/mmol), apoi se adaugă 3 echiv. de diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită

la 50°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Toluenul se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi. La acest compus intermediar se adaugă 10 echiv. de LiOH x H_2O şi dioxan:H_2O 1:1 (15 ml / mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu diclormetan. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Metoda generală (XXXIX)

1 echiv. de **Preparare 38**, 3 echiv. de un alcool potrivit şi 3 echiv. de PPh_3 se dizolvă în toluen uscat (20 ml / mmol), apoi se adaugă 3 echiv. de diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Toluenul se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi. La acest compus intermediar se adaugă 10 echiv. LiOH x H_2O şi dioxan:H_2O 1:1 (15 ml / mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu diclormetan. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi.

Exemplul 722: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-hidroxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

220 mg (0.25 mmol) de **Exemplul 30** se dizolvă în 5 ml de DCM şi se tratează cu BBr_3 (0.625 ml, 1M în DCM) la 40°C până nu se mai observă conversie. Amestecul se diluează cu apă, pH se ajustează până la 7 cu soluţie saturată de $NaHCO_3$ şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 722**.

SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{42}ClFN_6O_6S$: 860.2559; determinat: 431.1340 (M+2H).

Exemplul 723: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({2-[2-(propan-2-iloxi)fenil]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (Ib) şi acidul 2-izopropoxifenilboric ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 723**.

SMIR: calculat pentru: $C_{49}H_{48}ClFN_6O_6S$: 902.3029; determinat: 452.1607 (M+2H).

Exemplul 724: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({2-[2-(2-metoxietoxi)fenil]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (Ib) şi acidul 2-(2-metoxietoxi)fenilboric ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 724**.

SMIR: calculat pentru: $C_{49}H_{48}ClFN_6O_7S$: 918.2978; determinat: 460.1564 (M+2H).

Exemplul 725: Acidul (*2R*)-3-[2-({2-[2-(benziloxi)fenil]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizând Metoda generală (Ib) şi acidul 2-benziloxifenilboric ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 725**.

SMIR: calculat pentru: $C_{53}H_{48}ClFN_6O_6S$: 950.3029; determinat: 476.1587 (M+2H).

Exemplul 726: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-etilfenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ib) şi acidul 2-etilfenilboric ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 726**.

SMIR: calculat pentru: $C_{48}H_{46}ClFN_6O_5S$: 872.2923; determinat: 437.1541 (M+2H).

Exemplul 727: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({2-[2-(trifluormetil)fenil]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (Ib) şi acidul 2-(trifluormetil)fenilboric ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 727**.

SMIR: calculat pentru: $C_{47}H_{41}ClF_4N_6O_5S$: 912.2484; determinat: 913.2554 (M+H).

Exemplul 728: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({2-[2-(hidroximetil)fenil]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (Ib) şi acidul 2-(hidroximetil)fenilboric ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 728**.

SMIR: calculat pentru: $C_{47}H_{44}ClFN_6O_6S$: 874.2716; determinat: 875.2804 (M+H).

Exemplul 729: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({2-[4-metoxi-2-(trifluormetil)fenil]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [2-[4-metoxi-2-(trifluormetil)fenil]pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9ej**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 729**.

SMIR: calculat pentru: $C_{48}H_{43}ClF_4N_6O_6S$: 942.2589; determinat: 943.2636 (M+H).

Exemplul 730: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(3-metoxipiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXVI) şi acidul 3-metoxipiridină-4-boric ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 730**.

SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{43}ClFN_7O_6S$: 875.2668; determinat: 438.6420 (M+2H).

Exemplul 731: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2,5-dimetilpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXVI) şi 2,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 731**.

SMIR: calculat pentru: $C_{47}H_{45}ClFN_7O_5S$: 873.2875; determinat: 437.6516 (M+2H).

Exemplul 732: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(5,6-dimetilpiridin-3-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXVI) şi 2,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 732**.

SMIR: calculat pentru: $C_{47}H_{45}ClFN_7O_5S$: 873.2875; determinat: 473.6524 (M+2H).

Exemplul 733: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2,4-dimetoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ib) şi acidul 2,4-dimetoxifenilboric ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 733**.

SMIR: calculat pentru: $C_{48}H_{46}ClFN_6O_7S$: 904.2821; determinat: 453.1494 (M+2H).

Exemplul 734: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(5-metoxi-2-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXVI) şi 5-metoxi-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 734**.

SMIR: calculat pentru: $C_{47}H_{45}ClFN_7O_6S$: 889.2825; determinat: 445.6481 (M+2H).

Exemplul 735: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxipiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizand Metoda generală (XXXVI) şi acidul 2-metoxipiridin-4-boric ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 735**.

SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{43}ClFN_7O_6S$: 875.2668; determinat: 438.6420 (M+2H).

Exemplul 736: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [1-(4-piridil metil)pirazol-5-il]metanol (**Prepararea 9ek**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 736**.

SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{43}ClFN_7O_5S$: 847.2719; determinat: 424.6432 (M+2H).

Exemplul 737: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [1-(2-metoxifenil)pirazol-3-il]metanol (**Prepararea 9el**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 737**.

SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{44}ClFN_6O_6S$: 862.2716; determinat: 863.2783 (M+H).

Exemplul 738: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizand Metoda generală (Ia) şi [1-(2-metoxifenil)pirazol-5-il]metanol (**Prepararea 9em**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 738**.
SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{44}ClFN_6O_6S$: 862.2716; determinat: 863.2807 (M+H).

Exemplul 739: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(2-metoxibenzil)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [[1-[(2-metoxifenil)metil]pirazol-5-il]metanol (**Prepararea 9en**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 739**.
SMIR: calculat pentru: $C_{47}H_{46}ClFN_6O_6S$: 876.2872; determinat: 439.1519 (M+2H).

Exemplul 740: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(2-metoxibenzil)-1H-pirazol-3-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (Ia) şi [1-[(2-metoxifenil)metil]pirazol-3-il]metanol (**Prepararea 9eo**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 740**.
SMIR: calculat pentru: $C_{47}H_{46}ClFN_6O_6S$: 876.2872; determinat: 439.1490 (M+2H).

Exemplul 741: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-etil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizand Metoda generală (XXXIV) şi 1-[2-[2-clor-3-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metil-piperazină (**Prepararea 5u**) ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 741** ca un diastereomer care eluează mai târziu.
SMIR: calculat pentru: $C_{48}H_{46}ClFN_6O_6S$: 888.2872; determinat: 445.1515 (M+2H).

Exemplul 742: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{2-brom-3-clor-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXIV) şi 1-[2-[3-brom-2-clor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metil-piperazină **(Prepararea 5v)** ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 742** ca un diastereomer care eluează mai târziu.

SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{41}BrClFN_6O_6S$: 938.1664; determinat: 470.0914 (M+2H).

Exemplul 743: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{2,3-diclor-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXIV) şi 1-[2-[2,3-diclor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metil-piperazină (**Prepararea 5w**) ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 743** ca un diastereomer care eluează mai târziu.

SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{41}Cl_2FN_6O_6S$: 894.2169; determinat: 448.1157 (M+2H).

Exemplul 744: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(piperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

657 mg de (0.95 mmol) etil (*2R*)-2-[(5S_a)-[3-clor-2-metil-4-[2-(piperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil) propanoat (**Prepararea 8o**), 411 mg (1.9 mmol) de 2[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il] metanol (**Prepararea 9bp**) şi 498 mg (1.9 mmol) de trifenilfosfină se dizolvă în 25 ml de toluen abs., apoi se adaugă 437 mg (1.9 mmol) de diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând acetat de etil şi metanol ca eluenţi. Compusul intermediar obţinut se dizolvă in 10 ml de amestec de dioxan-apă 1:1 şi se adaugă 420 mg (10mmol) de LiOH × H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu diclormetan. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 744**.

SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{42}N_6O_6FSCl$: 860.2559; determinat: 431.1368 (M+2H).

Exemplul 745: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-fluorfenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

470 mg (0.55 mmol) de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoat (**Prepararea 10d**), 231 mg (1.65 mmol) de acid 2-fluorfenilboric şi 315 mg (1.65 mmol) de

tiofencarboxilat de cupru(I) se dizolvă în 10 ml THF uscat, apoi se adaugă 95 mg (0.0825 mmol) de $Pd(PPh_3)_4$. Amestecul se agită la 70°C sub azot până nu se mai observă conversie. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând diclormetan şi metanol ca eluenţi. Compusul intermediar obţinut se dizolvă în 5 ml amestec de dioxan-apă 1:1 şi se adaugă 231 mg (5.5 mmol) de $LiOH \times H_2O$. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 5 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 745**.

SMIR: calculat pentru: $C_{47}H_{43}ClF_2N_6O_5S$: 876.2672; determinat: 439.1426 (M+2H).

Exemplul 746: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dietilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-fluorfenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXV) şi N,N-dietiletanolamină ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 746**.

SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{40}ClF_2N_5O_5S$: 835.2407; determinat: 836.2482 (M+H).

Exemplul 747: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-{2-[etil(metil)amino]etoxi}-2-metilfenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-fluorfenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXV) şi 2-(N-metil-etilamino)etanolul ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 747**.

SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{38}ClF_2N_5O_5S$: 821.225; determinat: 822.2324 (M+H).

Exemplul 748: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-{2-[ciclopropil(metil)amino]etoxi}-2-metilfenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-fluorfenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXV) şi 2-(ciclopropil(metil)amino)etanolul ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 748**.

SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{38}ClF_2N_5O_5S$: 833.225; determinat: 834.2344 (M+H).

Exemplul 749: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(piperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-hidroxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

244 mg (0.283 mmol) de **Exemplul 30** se dizolvă în 6 ml de DCM şi se tratează cu 0.71 ml de BBr_3 (1M în DCM) la 40°C până nu se mai observă conversie. Amestecul se diluează cu apă, pH se ajustează până la 7 cu soluţie saturată de $NaHCO_3$ şi se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 749**.

SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{40}ClFN_6O_6S$: 846.2403; determinat: 424.1281 (M+2H).

Exemplul 750: Acidul (*2R*)-3-{2-[(1-tert-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[($5S_a$)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Utilizând Metoda generală (IIa) şi (1-tert-butil-1H-pirazol-5-il)metanolul (**Prepararea 9dt**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 750**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{41}ClFN_5O_5S$: 757.2501; determinat: 379.6326 (M+2H).

Exemplul 751: Acidul (*2R*)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2,5-dimetilpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (IIb) şi esterul pinacolic al acidului 2,5-dimetilpiridină-4-boric ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 751**.

SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{40}ClFN_6O_5S$: 818.2454; determinat: 410.1319 (M+2H).

Exemplul 752: Acidul (*2R*)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală IIa şi [1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]metanolul ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 752**.

SMIR: calculat pentru: $C_{39}H_{39}ClFN_5O_5S$: 743.2344; determinat: 744.2422 (M+H).

Exemplul 753: Acidul (*2R*)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({2-[2-(2-metoxietoxi)fenil]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoic

Utilizând Metoda generală (IIb) şi acidul 2-(2-metoxietoxi)fenilboric ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 753**.

SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{43}ClFN_5O_7S$: 863.2556; determinat: 864.2656 (M+H).

Exemplul 754: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(2-etoxietil)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizand Metoda generală (IIa) şi [1-(2-etoxietil)pirazol-5-il]metanolul (**Prepararea 9ep**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 754**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{41}ClFN_5O_6S$: 773.245; determinat: 774.2551 (M+H).

Exemplul 755: Acidul (2*R*)-3-{2-[(1-tert-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(2,3-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

212 mg (0.317 mmol) de etil (2*R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-dimetilaminoetoxi]fenil]-6-(2,3-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 8n**), 147 mg (0.95 mmol) de (1-terţ-butil-1H-pirazol-5-il)metanol (**Prepararea 9dt**) şi 249 mg (0.95 mmol) de trifenilfosfină se dizolvă în 10 ml toluen abs., apoi se adaugă 222 mg (0.96 mmol) de diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând acetat de etil şi metanol ca eluenţi. Compusul intermediar obţinut se dizolvă în 7 ml de dioxan şi 7 ml de apă şi se adaugă 133 mg (3.17 mmol) de LiOH × H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu diclormetan. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 755**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{40}ClF_2N_5O_5S$: 775.2407; determinat: 776.2498 (M+H).

Exemplul 756: Etil (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (IIa) Etapa A şi [2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metanolul (**Prepararea 9bp**) ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 756**.

SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{43}ClFN_5O_6S$: 847.2607; determinat: 424.6386 (M+2H).

Exemplul 757: Acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-fluorfenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizand Metoda generală (IIb) şi acidul -fluorfenilboric ca un derivat de acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 757**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{36}ClF_2N_5O_5S$: 807.2094; determinat: 808.2171 (M+H).

Exemplul 758: Acidul (*2R*)-2-{[(5R_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fenoxifenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

şi

Exemplul 759: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fenoxifenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXIIIa) şi acidul 4-fenoxifenilboric ca un derivat de acid boric potrivit, diastereomerul care eluează mai devreme se izolează ca **Exemplul 758** [SMIR: calculat: $C_{53}H_{49}ClN_6O_7S$: 948.3072; determinat: 475.1602 (M+2H)] şi diastereomerul care eluează mai târziu ca **Exemplul 759** [SMIR: calculat: $C_{53}H_{49}ClN_6O_7S$: 948.3072; determinat: 475.1602 (M+2H)].

Exemplul 760: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-metoxifenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

şi

Exemplul 761: Acidul (*2R*)-2-{[(5R_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-metoxifenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXIIIa) şi acidul 4-metoxifenilboric ca un derivat de acid boric potrivit, diastereomerul care eluează mai devreme se izolează ca **Exemplul 760** [SMIR: calculat: $C_{48}H_{47}ClN_6O_7S$: 886.2915; determinat: 444.1536 (M+2H)] şi diastereomerul care eluează mai târziu ca **Exemplul 761** [SMIR: calculat: $C_{48}H_{47}ClN_6O_7S$: 886.2915; determinat: 444.1525 (M+2H)].

Exemplul 762: Acidul (*2R*)-2-[(6-[4-(benziloxi)fenil]-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXIIIa) şi acidul 4-benziloxifenilboric ca un derivat de acid boric potrivit, diastereomerul care eluează mai târziu se izolează ca **Exemplul 762**.
SMIR: calculat: $C_{54}H_{51}ClN_6O_7S$: 962.3228; determinat: 482.1698 (M+2H).

Exemplul 763: Acidul (*2R*)-2-[((5R_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-{4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

şi

Exemplul 764: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-{4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXIIIb) şi N-(2-hidroxietil)morfolină ca un alcool potrivit, diastereomerul care eluează mai devreme se izolează ca **Exemplul 763** [SMIR: calculat: $C_{53}H_{56}ClN_7O_8S$: 985.3600; determinat: 493.6883 (M+2H)] şi diastereomerul care eluează mai târziu ca **Exemplul 764** [SMIR: calculat: $C_{53}H_{56}ClN_7O_8S$: 985.3600; determinat: 493.6876 (M+2H)].

Exemplul 765: Acidul (*2R*)-2-[((5R_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[4-(2-feniletoxi)fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

şi

Exemplul 766: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[4-(2-feniletoxi)fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXIIIb) **şi** 2-feniletanolul ca un alcool potrivit, diastereomerul care eluează mai devreme se izolează ca **Exemplul 765** [SMIR: calculat: $C_{55}H_{53}ClN_6O_7S$: 976.3385; determinat: 489.1787 (M+2H] şi diastereomerul care eluează mai târziu ca **Exemplul 766** [SMIR: calculat: $C_{55}H_{53}ClN_6O_7S$: 976.3385; determinat: 489.1743 (M+2H)].

Exemplul 767: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-{4-[(2-metilbenzil)oxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXIIIb) şi 2-metilbenzil alcoolul ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 767** ca diastereomerul care eluează mai târziu.

SMIR: calculat: $C_{55}H_{53}ClN_6O_7S$: 976.3385; determinat: 489.1774 (M+2H)

Exemplul 768: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-{4-[(4-metilbenzil)oxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXIIIb) şi alcoolul 4-metilbenzilic ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 768** ca diastereomer care eluează mai târziu.

SMIR: calculat: $C_{55}H_{53}ClN_6O_7S$: 976.3385; determinat: 489.1775 (M+2H).

Exemplul 769: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXIIIb) şi 2-piridinămetanolul ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 769** ca diastereomer care eluează mai târziu.

SMIR: calculat: $C_{53}H_{50}ClN_7O7S$: 963.3181; determinat: 482.6681 (M+2H).

Exemplul 770: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-{4-[(4-metoxibenzil)oxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizand Metoda generală (XXXIIIb) şi 4-metoxibenzilalcoolul ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 770** ca diastereomer care eluează mai târziu.

SMIR: calculat: $C_{55}H_{53}ClN_6O_8S$: 992.3334; determinat: 497.1725 (M+2H).

Exemplul 771: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-{4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXIIIb) şi (1-metil-1H-pirazol-5-il)metanolul ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 771** ca diastereomer care eluează mai târziu.

SMIR: calculat: $C_{52}H_{51}ClN_8O_7S$: 966.329; determinat: 484.1700 (M+2H)

Exemplul 772: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[4-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXIIIb) şi 3-piridinămetanolul ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 772** ca diastereomer care eluează mai târziu.

SMIR: calculat: $C_{53}H_{50}ClN_7O_7S$: 963.3181; determinat: 482.6673 (M+2H).

Exemplul 773: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-{4-[(3-metilbenzil)oxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXIIIb) şi 3-metilbenzil alcoolul ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 773** ca diastereomer care eluează mai târziu.

SMIR: calculat: $C_{55}H_{53}ClN_6O_7S$: 976.3385; determinat: 489.1780 (M+2H).

Exemplul 774: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[4-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizand Metoda generală (XXXIIIb) şi 4-piridinmetanolul ca un alcool potrivit se obţine **Exemplul 774** ca diastereomer care eluează mai târziu.

SMIR: calculat: $C_{53}H_{50}ClN_7O_7S$: 963.3181; determinat: 482.6644 (M+2H).

Exemplul 775: Acidul (*2R*)-2-[(6-{4-[(4-clorbenzil)oxi]fenil}-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXIIIb) şi 4-clorbenzil alcoolul ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 775** ca diastereomer care eluează mai târziu.

SMIR: calculat: $C_{54}H_{50}Cl_2N_6O_7S$: 996.2839; determinat: 499.1510 (M+2H).

Exemplul 776: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-{4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXIIIb) şi (1-metil-1H-pirazol-3-il)metanolul ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 776** ca diastereomer care eluează mai tarziu.

SMIR: calculat: $C_{52}H_{51}ClN_8O_7S$: 966.329; determinat: 484.1727 (M+2H).

Exemplul 777: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[4-(tiofen-2-ilmetoxi)fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXIIIb) şi 2-tiofenmetanolul ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 777** ca diastereomer care eluează mai târziu.

SMIR: calculat: $C_{52}H_{49}ClN_6O_7S_2$: 968.2793; determinat: 485.1469 (M+2H).

Exemplul 778: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[4-(tiofen-3-ilmetoxi)fenil]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXIIIb) şi 3-tiofenmetanolul ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 778** ca diastereomer care eluează mai târziu.

SMIR: calculat: $C_{52}H_{49}ClN_6O_7S_2$: 968.2793; determinat: 485.1450 (M+2H).

Exemplul 779: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-{4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-{[1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic

216 mg (0.25 mmol) de **Preparare 32**, 84 mg (0.75 mmol) de (1-metil-1H-pirazol-3-il)metanol şi 197 mg (0.75 mmol) de PPh_3 se dizolvă în 5 ml de toluen, apoi se adaugă 173 mg (0.75 mmol) de diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Toluenul se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH. La acest compus intermediar se adaugă 105 mg de LiOH x H_2O (2.5 mmol), 5 ml de dioxan şi 5 ml de H_2O şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu diclormetan. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 779** ca diastereomer care eluează mai tarziu.

SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{46}ClF_3N_8O_6S$: 930.2902; determinat: 466.1531 (M+2H).

Exemplul 780: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-{4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi]fenil}tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-[2-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]propanoic

215 mg (0.27 mmol) de **Preparare 33**, 92 mg (0.82 mmol) de (1-metil-1H-pirazol-3-il)metanol şi 215 mg (0.82 mmol) de PPh_3 se dizolvă în 5 ml toluen, apoi se adaugă 189 mg (0.82 mmol) de diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Toluenul se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH. La acest compus intermediar se adaugă 113 mg de LiOH x H_2O (2.7 mmol), 5 ml de dioxan şi 5 ml de H_2O şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu diclormetan. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 780.**

SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{42}ClF_3N_6O_6S$: 850.2527; determinat: 426.1333 (M+2H).

Exemplul 781: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fenilbut-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXIIIc) şi 4-fenil-1-butină ca alchină potrivită, se obţine **Exemplul 781** ca diastereomer care eluează mai târziu.
SMIR: calculat pentru: $C_{51}H_{49}ClN_6O_6S$: 908.3123; determinat: 455.1646 (M+2H).

Exemplul 782: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3-fenoxiprop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXIIIc) şi fenil propargil eter ca alchină potrivită, se obţine **Exemplul 782** ca diastereomer care eluează mai târziu.
SMIR: calculat pentru: $C_{50}H_{47}N_6O_7SCl$: 910.2915; determinat: 456.1537 (M+2H).

Exemplul 783: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fenilpent-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXIIIc) şi 5-fenil-1-pentină ca alchină potrivită, se obţine **Exemplul 783** ca diastereomer care eluează mai târziu.
SMIR: calculat pentru: $C_{52}H_{51}ClN_6O_6S$: 922.3279; determinat: 462.1712 (M+2H).

Exemplul 784: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3-metoxiprop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXIIIc) şi metil propargil eter ca alchină potrivită, se obţine **Exemplul 784** ca diastereomer care eluează mai târziu.
SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{45}ClN_6O_7S$: 848.2759; determinat: 425.1431 (M+2H).

Exemplul 785: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[4-(morfolin-4-il)but-1-in-1-il]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXIIIc) şi 4-(3-butin-1-il)-morfolină ca alchină potrivită, se obţine **Exemplul 785** ca diastereomer care eluează mai târziu.
SMIR: calculat pentru: $C_{49}H_{52}ClN_7O_7S$: 917.3337; determinat: 459.6732 (M+2H).

Exemplul 786: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[3-(morfolin-4-il)prop-1-in-1-il]tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXIIIc) şi 4-(prop-2-in-1-il)morfolină ca alchină potrivită, se obţine **Exemplul 786** ca diastereomer care eluează mai târziu.

SMIR: calculat pentru: $C_{48}H_{50}ClN_7O_7S$: 903.3181; determinat: 452.6657 (M+2H).

Exemplul 787: Metil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (XXb) cu **Exemplul 30** ca un acid şi MeOH ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 787**.

SMIR: calculat pentru: $C_{48}H_{46}ClFN_6O_6S$: 888.2872; determinat: 889.2942 (M+H).

Exemplul 788: Propan-2-il(*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (XXb) cu **Exemplul 30** ca un acid potrivit şi 2-propanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 788**.

SMIR: calculat pentru: $C_{50}H_{50}ClFN_6O_6S$: 916.3185; determinat: 459.1679 (M+2H).

Exemplul 789: 2-Metoxietil(*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (XXb) cu **Exemplul 30** ca un acid potrivit şi 2-metoxietanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 789**.

SMIR: calculat pentru: $C_{50}H_{50}ClFN_6O_7S$: 932.3134; determinat: 467.1658 (M+2H).

Exemplul 790: Etil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-fluorfenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (XXa) cu **Exemplul 745** ca un acid potrivit, se obţine **Exemplul 790**.

SMIR: calculat pentru: $C_{49}H_{47}ClF_2N_6O_5S$: 904.2985; determinat: 905.3029 (M+H).

Exemplul 791 etil (*2R*)-3-{2-[(1-tert-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoat

Utilizând Metoda generală (XXa) şi **Exemplul 70** ca un acid potrivit, se obţine **Exemplul 791**.

SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{50}ClFN_6O_5S$: 840.3236; determinat: 841.3319 (M+H).

Exemplul 792: Etil (*2R*)-3-{2-[(1-tert-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoat

260 mg (0.4 mmol) de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-prop-1-inil-tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 8i**), 185 mg (1.2 mmol) de (1-terţ-butil-1H-pirazol-5-il)metanol (**Prepararea 9dt**) şi 276 mg (1.2 mmol) de trifenilfosfină se dizolvă în 7ml de toluen abs., apoi se adaugă 315 mg (1.2 mmol) de diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi metanol ca eluenţi, se obţine **Exemplul 792**.
SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{49}ClN_6O_5S$: 756.2861; determinat: 393.1677 (M+2H).

Exemplul 793: Etil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-hidroxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (XXa) cu **Exemplul 722** ca un acid potrivit, se obţine **Exemplul 793**.
SMIR: calculat pentru: $C_{48}H_{46}ClFN_6O_6S$: 888.2872; determinat: 889.2902

Exemplul 794: Etil (*2R*)-3-{2-[(1-tert-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoat

Utilizând Metoda generală (XXa) cu **Exemplul 750** ca un acid potrivit, se obţine **Exemplul 794**.
SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{45}ClFN_5O_5S$: 785.2814; determinat: 393.6469 (M+2H).

Exemplul 795: Etil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(piperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

657 mg (0.95 mmol) de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-[3-clor-2-metil-4-[2-(piperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat (**Prepararea 8o**), 411 mg (1.9 mmol) de 2-[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9bp**) şi 498 mg (1.9 mmol) de trifenilfosfină se dizolvă în 25 ml toluen abs., apoi se adaugă 437 mg (1.9 mmol) de diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub azot până nu se mai observă conversie. Substanţele volatile se evaporă sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând acetat de etil şi metanol ca eluenţi, se obţine **Exemplul 795**.
SMIR: calculat pentru: $C_{48}H_{46}ClFN_6O_6S$: 888.2872; determinat: 445.1502 (M+2H).

Exemplul 796: Etil (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({2-[2-(2-metoxietoxi)fenil]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoat

Utilizând Metoda generală (XXa) cu **Exemplul 724** ca un acid potrivit, se obţine **Exemplul 796**.
SMIR: calculat pentru: $C_{51}H_{52}ClFN_6O_7S$: 946.3291; determinat: 474.1723 (M+2H).

Exemplul 797: Etil (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-fluorfenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (XXa) cu **Exemplul 114** ca un acid potrivit, se obţine **Exemplul 797**.
SMIR: calculat pentru: $C_{48}H_{45}ClF_2N_6O_5S$: 890.2829; determinat: 446.1503 (M+2H).

Exemplul 798: Etil (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(piperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-hidroxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (XXa) cu **Exemplul 749** ca un acid potrivit, se obţine **Exemplul 798**.
SMIR: calculat pentru: $C_{47}H_{44}ClFN_6O_6S$: 874.2716; determinat: 875.2812 (M+H).

Exemplul 799: 2-Metoxietil (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-fluorfenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) cu **Exemplul 757** ca un acid potrivit şi 2-brometil metil eter ca o alchil-halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 799**.
SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{42}ClF_2N_5O_6S$: 865.2512; determinat: 866.2581 (M+H).

Exemplul 800: 2-Metoxietil (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({2-[2-(2-metoxietoxi)fenil]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoat

Utilizand Metoda generală (XXb) cu **Exemplul 753** ca un acid potrivit şi 2-metoxietanolul ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 800**.
SMIR: calculat pentru: $C_{49}H_{49}ClFN_5O_8S$: 921.2974; determinat: 461.6576 (M+2H).

Exemplul 801: Etil (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-{2-[etil(metil)amino]etoxi}-2-metilfenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-fluorfenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (XXa) cu **Exemplul 747** ca un acid potrivit, se obţine **Exemplul 801**.
SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{42}ClF_2N_5O_5S$: 849.2563; determinat: 850.2645 (M+H).

Exemplul 802: 2-Metoxietil (*2R*)-3-{2-[(1-tert-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) cu **Exemplul 750** ca un acid potrivit şi 2-brometil metil eter ca o alchil halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 802**.
SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{47}ClFN_5O_6S$: 815.2919; determinat: 816.3029 (M+H).

Exemplul 803: 2-Metoxietil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-{2-[etil(metil)amino]etoxi}-2-metilfenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-fluorfenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) cu **Exemplul 747** ca un acid potrivit şi 2-brometil metil eter ca o alchil halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 803**.
SMIR: calculat pentru: $C_{47}H_{44}ClF_2N_5O_6S$: 879.2669; determinat: 880.2722 (M+H).

Exemplul 804: Etil (*2R*)-3-{2-[(1-tert-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(2,3-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoat

Utilizând Metoda generală (XXa) cu **Exemplul 755** ca un acid potrivit, se obţine **Exemplul 804**.
SMIR: calculat pentru: $C_{42}H_{44}ClF_2N_5O_5S$: 803.272; determinat: 804.2792 (M+H).

Exemplul 805: 2-Metoxietil (*2R*)-3-{2-[(1-tert-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(2,3-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) cu **Exemplul 755** ca un acid potrivit şi 2-brometil metil eter ca o alchil halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 805**.
SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{46}ClF_2N_5O_6S$: 833.2825; determinat: 834.2926 (M+H).

Exemplul 806: Etil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({2-[2-(2-metoxietoxi)fenil]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoat

Utilizând Metoda generală (XXa) cu **Exemplul 753** ca un acid potrivit, se obţine **Exemplul 806**.
SMIR: calculat pentru: $C_{48}H_{47}ClFN_5O_7S$: 891.2869; determinat: 446.6493 (M+2H).

Exemplul 807: Etil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-fluorfenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (XXa) cu **Exemplul 757** ca un acid potrivit, se obţine **Exemplul 807**.

SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{40}ClF_2N_5O_5S$(.HCl): 835.2407; determinat: 836.2449 (M+H).

Exemplul 808: 2,2,2-Trifluoretil(*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

250 mg (0.286 mmol) de **Exemplul 30** se dizolvă în 10 ml de DCM, apoi se adaugă 41 µl (0.572 mmol) de 2,2,2-trifluoretanol, 223 mg (0.429 mmol) de PyBOP şi 80 µl (0.572 mmol) trietilamină. Amestecul se agită la temperatura camerei sub atmosferă de N_2 până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu apă şi se extrage cu diclormetan. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 808**.

SMIR: calculat pentru: $C_{49}H_{45}ClF_4N_6O_6S$: 956.2746; determinat: 957.2821 (M+H).

Exemplul 809: 2,3-Dihidro-1H-inden-5-il (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

438 mg (0.5 mmol) de **Exemplul 30,** 134 mg (1 mmol) de 5-indanol şi 140 µl (1 mmol) de trietilamină se dizolvă în 10 ml DCM, apoi se adaugă la 0°C 520 mg (1 mmol) de PyBOP. Amestecul se agită la temperatura camerei sub atmosferă de N_2 până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu apă şi se extrage cu diclormetan. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 809**.

SMIR: calculat pentru: $C_{56}H_{52}ClFN_6O_6S$: 990.3342; determinat: 496.1739 (M+2H).

Exemplul 810: {[(*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxi fenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoil]oxi}metil 2,2-dimetilpropanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) cu **Exemplul 30** ca un acid potrivit şi clormetil pivalat ca o alchil halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 810**.

SMIR: calculat pentru: $C_{53}H_{54}ClFN_6O_8S$: 988.3396; determinat: 495.175 (M+2H).

Exemplul 811: (5-Metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*] pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil) propanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) cu **Exemplul 30** ca un acid potrivit şi 4-clormetil-5-metil-1,3-dioxol-2-onă ca o alchil halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 811**.
SMIR: calculat pentru: $C_{52}H_{48}ClFN_6O_9S$: 986.2876; determinat: 494.1504 (M+2H).

Exemplul 812: 2-(Dimetilamino)-2-oxoetil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) cu **Exemplul 30** ca un acid potrivit şi 2-clor-N,N-dimetilacetamidă ca o alchil halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 812**.
SMIR: calculat pentru: $C_{51}H_{51}ClFN_7O_7S$: 959.3243; determinat: 480.6699 (M+2H).

Exemplul 813: 2-(Dimetilamino)etil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

500 mg (0.571 mmol) de **Exemplul 30** se dizolvă în 3 ml de DCM, apoi se adaugă 102 mg (1.142 mmol) de N,N-dimetiletanolamină, 594 mg (1.142 mmol) de PYBOP şi 160 µl (1.142 mmol) de trietilamină. Amestecul se agită la temperatura camerei sub atmosferă de N_2 până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu apă, se tratează cu $NaHCO_3$ şi se extrage cu diclormetan. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 813**.
SMIR: calculat pentru: $C_{51}H_{53}ClFN_7O_6S$: 945.3451; determinat: 473.6805 (M+2H).

Exemplul 814: 2-(2-Metoxietoxi)etil(*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) cu **Exemplul 30** ca un acid potrivit şi 1-brom-2-(2-metoxietoxi)etan ca o alchil-halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 814**.
SMIR: calculat pentru: $C_{52}H_{54}ClFN_6O_8S$: 976.3396; determinat: 489.1763 (M+2H).

Exemplul 815: Octil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) şi **Exemplul 30** ca un acid potrivit şi 1-bromoctan ca o alchil-halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 815**.

SMIR: calculat pentru: $C_{55}H_{60}N_6O_6FSCl$: 986.3968, determinat: 987.4025 (M+H)

Exemplul 816: 2-(Dimetilamino)-2-oxoetil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-fluorfenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) cu **Exemplul 114** ca un acid potrivit şi 2-clor-N,N-dimetilacetamidă ca o alchil-halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 816**.
SMIR: calculat pentru: $C_{50}H_{48}ClF_2N_7O_6S$: 947.3043; determinat: 948.3137 (M+H).

Exemplul 817: 2-(Dimetilamino)-2-oxoetil (*2R*)-3-{2-[(1-tert-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) şi **Exemplul 750** ca un acid potrivit şi 2-clor-N,N-dimetilacetamidă ca o alchil-halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 817**.
SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{48}ClFN_6O_6S$: 842.3029; determinat: 422.1599 (M+2H).

Exemplul 818: 2-(Dimetilamino)-2-oxoetil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-fluorfenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) cu **Exemplul 757** ca un acid potrivit şi 2-clor-N,N-dimetilacetamidă ca o alchil-halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 818**.
SMIR: calculat pentru: $C_{47}H_{43}ClF_2N_6O_6S$: 892.2621; determinat: 893.2671 (M+H).

Exemplul 819: 2-(dimetilamino)-2-oxoetil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetil amino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({2-[2-(2-metoxietoxi)fenil]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) cu **Exemplul 753** ca un acid potrivit şi 2-clor-N,N-dimetilacetamidă ca o alchil-halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 819**.
SMIR: calculat pentru: $C_{50}H_{50}ClFN_6O_8S$: 948.3083; determinat: 475.1624 (M+2H).

Exemplul 820: (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil (*2R*)-3-{2-[(1-tert-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) cu **Exemplul 750** ca un acid potrivit şi 4-clormetil-5-metil-1,3-dioxol-2-onă ca o alchil-halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 820**.

SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{45}ClFN_5O_8S$: 869.2661; determinat: 870.2700 (M+H).

Exemplul 821: {[(2*R*)-3-{2-[(1-tert-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoil]oxi}metil 2,2-dimetilpropanoat

Utilizand Metoda generală (XXc) cu **Exemplul 750** ca un acid potrivit şi clormetil pivalat ca o alchil-halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 821**.
SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{51}ClFN_5O_7S$: 871.3182; determinat: 872.3248 (M+H).

Exemplul 822: 2-(dimetilamino)-2-oxoetil (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-{2-[etil(metil)amino]etoxi}-2-metilfenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-fluorfenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) cu **Exemplul 747** ca un acid potrivit şi 2-clor-N,N-dimetilacetamidă ca o alchil-halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 822**.
SMIR: calculat pentru: $C_{48}H_{45}ClF_2N_6O_6S$: 906.2778; determinat: 907.2874 (M+H).

Exemplul 823: (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-{2-[etil(metil)amino]etoxi}-2-metilfenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-fluorfenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) cu **Exemplul 747** ca un acid potrivit şi 4-clormetil-5-metil-1,3-dioxol-2-onă ca o alchil-halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 823**.
SMIR: calculat pentru: $C_{49}H_{42}ClF_2N_5O_8S$: 933.2411; determinat: 934.2522 (M+H).

Exemplul 824: (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil (2*R*)-3-{2-[(1-tert-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(2,3-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) cu **Exemplul 755** ca un acid potrivit şi 4-clormetil-5-metil-1,3-dioxol-2-onă ca o alchil-halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 824**.
SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{44}ClF_2N_5O_8S$: 887.2567; determinat: 888.2638 (M+H).

Exemplul 825: 2-(dimetilamino)-2-oxoetil (2*R*)-3-{2-[(1-tert-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(2,3-difluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) cu **Exemplul 755** ca un acid potrivit şi 2-clor-N,N-dimetilacetamidă ca o alchil-halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 825**.

SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{47}ClF_2N_6O_6S$: 860.2935; determinat: 861.2966 (M+H).

Exemplul 826: Acidul (*2R*)-2-{[(5R_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

1 echiv. de etil (*2R*)-2-[(5R_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoat (**Prepararea 10e**), 3.0 echiv. De [2-(2-metoxi fenil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9bp**) şi 3.0 echiv. de tiofencarboxilat de cupru(I) se dizolvă în THF uscat (0.1 M pentru Prepararea 10e), apoi se adaugă 0.15 echiv. de $Pd(PPh_3)_4$. Amestecul se agită la 70°C sub azot până nu se mai observă conversie. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând diclormetan şi metanol ca eluenţi. Compusul intermediar obţinut se dizolvă în amestec de dioxan-apă 1:1 (10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. De LiOH × H_2O. Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 5 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 826**.

SMIR: calculat pentru: $C_{47}H_{44}ClFN_6O_6S$: 874.2716; determinat: 438.1443 (M+2H).

Exemplul 827: Acidul (*2S*)-2-{[(5R_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

şi

Exemplul 828: Acidul (*2S*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

1 echiv. de etil (*2S*)-2-[(5-[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoat (**Prepararea 10f**), 3.0 echiv. de [2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metanol (**Prepararea 9bp**) şi 3.0 echiv. de tiofencarboxilat de cupru(I) se dizolvă în THF uscat (0.1 M pentru Prepararea 10f), apoi se adaugă 0.15 echiv. de $Pd(PPh_3)_4$. Amestecul se agită la 70°C sub azot până nu se mai observă conversie. Apoi se concentrează sub presiune redusă şi compusul intermediar brut se purifică prin flash cromatografie, utilizând diclormetan şi metanol ca eluenţi. Compusul intermediar obţinut se dizolvă în amestec de dioxan-apă 1:1 (10 ml/mmol) şi se adaugă 10 echiv. De LiOH × H_2O.

Amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu DCM. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 5 mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi. Diastereomerul care eluează mai târziu se izolează ca **Exemplul 827**.

SMIR: calculat pentru: $C_{47}H_{44}ClFN_6O_6S$: 874.2716; determinat: 438.1437 (M+2H).

Diastereomerul care eluează mai devreme se izolează ca **Exemplul 828**.

SMIR: calculat pentru: $C_{47}H_{44}ClFN_6O_6S$: 874.2716; determinat: 438.1422 (M+2H).

Exemplul 829: Etil (*2S*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Pornind de la Exemplul 827 şi utilizând Metoda generală (XXa), se obţine **Exemplul 829**.

SMIR: calculat pentru: $C_{49}H_{48}ClFN_6O_6S$: 902.3029; determinat: 452.1575 (M+2H).

Exemplul 830: Etil (*2R*)-2-{[(5R_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Pornind de la Exemplul 826 şi utilizând Metoda generală (XXa), se obţine **Exemplul 830**.

SMIR: calculat pentru: $C_{49}H_{48}ClFN_6O_6S$: 902.3029; determinat: 452.1574 (M+2H).

Exemplul 831: Etil (*2S*)-2-{[(5R_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Pornind de la Exemplul 828 şi utilizând Metoda generală (XXa), se obţine **Exemplul 831**.

SMIR: calculat pentru: $C_{49}H_{48}ClFN_6O_6S$: 902.3029; determinat: 903.3066 (M+H).

Exemplul 832: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({2-[2-(hidroximetil)fenil]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoic

1 echiv. de **Exemplul 857 şi** 10 echiv. de LiOH x H_2O se dizolvă în H_2O:dioxan (10 ml/mmol) şi se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Amestecul apoi se acidulează cu 1M HCl soluţie şi se extrage cu EtOAc. Faza organică se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează în vid.

Produsul brut se purifică, utilizând cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 832**.
SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{39}ClFN_5O_6S$: 819.2294, determinat: 820.2373 (M+H).

Exemplul 833: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

319 mg (0.41 mmol) de **Preparare 6v**, 256 mg (1.64 mg) de **Preparare 34** şi 323 mg (1.23 mmol) de PPh_3 se dizolvă în 4 ml de toluen uscat, apoi se adaugă 283 mg (1.23 mmol) de diterţbutil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 50°C sub N_2 până nu se mai observă conversie. Toluenul se evaporă sub presiune redusă şi reziduul se purifică prin flash cromatografie, utilizând DCM şi MeOH ca eluenţi. La acest compus intermediar se adaugă 10 echiv. De LiOH x H_2O şi dioxan:H_2O 1:1 (15 ml / mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu diclormetan. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 833** ca diastereomer care eluează mai devreme.
SMIR: calculat pentru: $C_{48}H_{44}ClFN_6O_6S$: 886.2715., determinat: 444.1449 (M+H).

Exemplul 834: Acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-iodtien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

1 echiv. de **Preparare 30** şi 10 echiv. de LiOH x H_2O se dizolvă în H_2O:dioxan (10 ml/mmol) şi se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Amestecul apoi se acidulează cu soluţie 1M de HCl şi se extrage cu EtOAc. Faza organică se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează în vid. Produsul brut se purifică, utilizând cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 834** ca diastereomer care eluează mai târziu.
SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{40}ClIN_6O_6S$: 906.1463, determinat: 454.0789 (M+2H).

Exemplul 835: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(2-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

90.7 mg de **Exemplul 834** (0.1 mmol), 26.6 mg de 2-(2-fluorfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (0.12 mmol), 97.7 mg de carbonat de cesiu(0.3 mmol), 1.12 mg de $Pd(OAc)_2$ (5 mol%) şi 4.25 mg de ^{t}BuX-Phos (10 mol%) se plasează într-un flacon de 4 ml. Se adaugă 0.5 ml de dioxan şi

0.5 ml de apă şi apoi se agită timp de 40 min la 70°C sub o atmosferă de argon. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu diclormetan, faza organică combinată se usucă deasupra Mg_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 835**.

SMIR: calculat pentru: $C_{47}H_{44}N_6O_6FSCl$: 874.2715, determinat: 438.1430 (M+2H).

Exemplul 836: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

90.7 mg de **Exemplul 834** (0.1 mmol), 26.6 mg de 2-(3-fluorfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (0.12 mmol), 97.7 mg de carbonat de cesiu (0.3 mmol), 1.12 mg de $Pd(OAc)_2$ (5 mol%) şi 4.25 mg de ^{t}BuX-Phos (10 mol%) se plasează într-un flacon de 4 ml. Se adaugă 0.5 ml de dioxan şi 0.5 ml de apă şi apoi se agită timp de 40 min la 70°C sub o atmosferă de argon . Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu diclormetan, faza organică combinată se usucă deasupra Mg_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 836**.

SMIR: calculat pentru: $C_{47}H_{44}N_6O_6FSCl$: 874.2715, determinat: 438.1443 (M+2H).

Exemplul 837: Acidul (*2R*)-2-{[5-{3-clor-2-metoxi-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXIX) şi metanol ca alcool potrivit, se obţine **Exemplul 837**.

SMIR: calculat pentru: $C_{47}H_{44}N_6O_7FSCl$: 890.2665, determinat: 446.1408 şi 446.1416 pentru doi diastereoizomeri.

Exemplul 838: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-{2-[($^2H_3$)metiloxi]fenil}pirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic

1 echiv. de **Exemplul 839** şi 10 echiv. de LiOH x H_2O se dizolvă în H_2O:dioxan (10 ml/mmol) şi se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Amestecul apoi se acidulează cu soluţie 1M de HCl şi se extrage cu EtOAc. Faza organică se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează in vid. Produsul brut se purifică, utilizând cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 838**.

SMIR: calculat pentru: $C_{47}H_{41}ClD_3FN_6O_6S$: 877.2904, determinat: 878.2997 (M+H).

Exemplul 839: Etil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-{2-[($^2H_3$)metiloxi]fenil}pirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoat

Utilizând Metoda generală (Ib - Etapa A) şi **Prepararea 9er** ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 839**.

SMIR: calculat pentru: $C_{49}H_{45}ClD_3FN_6O_6S$: 905.3217, determinat: 906.3288 (M+H).

Exemplul 840: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic

1 echiv. de **Exemplul 842 şi** 10 echiv. de LiOH x H_2O se dizolvă în H_2O:dioxan (10 ml/mmol) şi se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Amestecul apoi se acidulează cu soluţie 1M de HCl şi se extrage cu EtOAc. Faza organică se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează în vid. Produsul brut se purifică, utilizând cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 840**.

SMIR: calculat pentru: $C_{30}H_{24}ClFN_2O_5S$: 578.1078, determinat: 579.1140 (M+H).

Exemplul 841: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

1 echiv. de **Exemplul 843** şi 10 echiv. de LiOH x H_2O se dizolvă în H_2O:dioxan (10 ml/mmol) şi se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Amestecul apoi se acidulează cu soluţie 1M de HCl şi se extrage cu EtOAc. Faza organică se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează în vid. Produsul brut se purifică, utilizând cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 841**.

SMIR: calculat pentru: $C_{41}H_{32}ClFN_4O_6S$: 762.1715, determinat: 763.1787 (M+H).

Exemplul 842: Etil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoat

1.40 g (2.36 mmol) de **Preparare 8l**, 1.55 g (5.90 mmol) de PPh_3, 250 µl de MeOH şi 20 ml de toluen se răcesc până la 0°C şi se adaugă 1.36 g (5.90 mmol) de di-terţ-butil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 60°C timp de 2 ore. Amestecul apoi se concentrează şi se purifică prin flash cromatografie, utilizand heptan-EtOAc-MeOH ca eluenţi, se obţine **Exemplul 842**.

SMIR: calculat pentru: $C_{32}H_{28}ClFN_2O_5S$: 606.1392, determinat: 607.1479 (M+H).

Exemplul 843: Etil (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

1.40 g (2.36 mmol) de **Preparare 8l**, 1.55 g (5.90 mmol) de PPh_3, 1.27 g (5.90 mmol) de **Preparare 9bp** şi 20 ml de toluen se răcesc până la 0°C şi se adaugă 1.36 g (5.90 mmol) de di-terţ-butil azodicarboxilat. Amestecul se agită la 60°C timp de 2 ore. Amestecul apoi se concentrează şi se purifică prin flash cromatografie, utilizând heptan-EtOAc-MeOH ca eluenţi, se obţine **Exemplul 843**.

SMIR: calculat pentru: $C_{43}H_{36}ClFN_4O_6S$: 790.2028, determinat: 791.2123 (M+H).

Exemplul 844: 2-(dimetilamino)-2-oxoetil (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) şi **Exemplul 1** ca un acid potrivit şi 2-clor-N,N-dimetilacetamidă ca o alchil-halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 844**.

SMIR: calculat pentru: $C_{40}H_{43}N_5O_6FSCl$: 775.2607, determinat: 776.2689 (M+H).

Exemplul 845: 2-(dimetilamino)-2-oxoetil (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) şi **Exemplul 840** ca un acid potrivit şi 2-clor-N,N-dimetilacetamidă ca o alchil-halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 845**.

SMIR: calculat pentru: $C_{34}H_{31}ClFN_3O_6S$: 663.1606, determinat: 664.1709 (M+H).

Exemplul 846: {[(2*R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoil]oxi}metal-2,2-dimetilpropanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) şi **Exemplul 840** ca un acid potrivit şi clormetil pivalat ca o alchil-halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 846**.

SMIR: calculat pentru: $C_{36}H_{34}ClFN_2O_7S$: 692.1759, determinat: 693.1793 (M+H).

Exemplul 847: octil (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) şi **Exemplul 841** ca un acid potrivit şi 1-brom-octan ca o alchil-halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 847**.

SMIR: calculat pentru: $C_{49}H_{48}ClFN_4O_6S$: 874.2967, determinat: 875.3002 (M+H).

Exemplul 848: 2-(dimetilamino)-2-oxoetil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) şi **Exemplul 841** ca un acid potrivit şi 2-clor-N,N-dimetilacetamidă ca o alchil-halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 848**.

SMIR: calculat pentru: $C_{45}H_{39}ClFN_5O_7S$: 847.2243, determinat: 848.2276 (M+H).

Exemplul 849: {[(*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoil]oxi}metil 2,2-dimetilpropanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) şi **Exemplul 841** ca un acid potrivit şi clormetil pivalat ca o alchil-halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 849**.

SMIR: calculat pentru: $C_{47}H_{42}ClFN_4O_8S$: 876.2396, determinat: 877.2450 (M+H).

Exemplul 850: octil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) şi **Exemplul 1** ca un acid potrivit şi 1-brom-octan ca o alchil-halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 850**.

SMIR: calculat pentru: $C_{44}H_{52}ClFN_4O_5S$: 802.3331, determinat: 803.3381 (M+H).

Exemplul 851: octil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) şi **Exemplul 840** ca un acid potrivit şi 1-brom-octan ca o alchil-halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 851**.

SMIR: calculat pentru: $C_{38}H_{40}ClFN_2O_5S$: 690.2330, determinat: 691.2373 (M+H).

Exemplul 852: (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) şi **Exemplul 840** ca un acid potrivit şi 4-clormetil-5-metil-1,3-dioxol-2-onă ca o alchil-halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 852**.

SMIR: calculat pentru: $C_{35}H_{28}ClFN_2O_8S$: 690.1239, determinat: 691.1323 (M+H).

Exemplul 853: (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) şi **Exemplul 841** ca un acid potrivit şi 4-clormetil-5-metil-1,3-dioxol-2-onă ca o alchil-halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 853**.
SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{36}ClFN_4O_9S$: 874.1876, determinat: 875.1976 (M+H).

Exemplul 854: {[(*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-fluorfenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoil]oxi}metil 2,2-dimetilpropanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) şi **Exemplul 114** ca un acid potrivit şi clormetil pivalat ca o alchil-halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 854**.
SMIR: calculat pentru: $C_{52}H_{51}ClF_2N_6O_7S$: 976.3196, determinat: 977.3262 (M+H).

Exemplul 855: (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-fluorfenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) şi **Exemplul 114** ca un acid potrivit şi 4-clormetil-5-metil-1,3-dioxol-2-onă ca o alchil-halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 855**.
SMIR: calculat pentru: $C_{51}H_{45}ClF_2N_6O_8S$: 974.2676, determinat: 488.1406 (M+2H).

Exemplul 856: Etil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({2-[2-(hidroximetil)fenil]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoat

Utilizând Metoda generală (Ib) şi acidul 2-(hidroximetil)fenilboric ca un acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 856**.
SMIR: calculat pentru: $C_{49}H_{48}ClFN_6O_6S$: 902.3029, determinat: 903.3076 (M+H).

Exemplul 857: Etil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({2-[2-(hidroximetil)fenil]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoat

Utilizând Metoda generală (IIb) şi acidul 2-(hidroximetil)fenilboric ca un acid boric potrivit, se obţine **Exemplul 857**.

SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{43}CFN_5O_6S$: 847.2607, determinat: 848.2649 (M+H).

Exemplul 858: 1-(acetiloxi)etil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) şi **Exemplul 30** ca un acid potrivit şi 1-iodacetat de etil (**Prepararea 35a**) ca o alchil-halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 858**.
SMIR: calculat pentru: $C_{51}H_{50}ClFN_6O_8S$: 960.3083, determinat: 481.1627 şi 481.1617 pentru doi diastereomeri (M+2H).

Exemplul 859: 1-{[(*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoil]oxi}etil 2,2-dimetilpropanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) şi **Exemplul 30** ca un acid potrivit şi 1-iodetil 2,2-dimetilpropanoat (**Prepararea 35b**) ca o alchil-halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 859**.
SMIR: calculat pentru: $C_{54}H_{56}ClFN_6O_8S$: 1002.3553, determinat: 502.1852 (M+2H).

Exemplul 860: 1-(propanoiloxi)etil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) şi **Exemplul 30** ca un acid potrivit şi 1-iodetil propanoat (**Prepararea 35c**) ca o alchil-halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 860**.
SMIR: calculat pentru: $C_{52}H_{52}ClFN_6O_8S$: 974.324, determinat: 488.1701 şi 488.1717 pentru doi diastereomeri (M+2H).

Exemplul 861: 1-[(2-metilpropanoil)oxi]etil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) şi **Exemplul 30** ca un acid potrivit şi 1-iodetil 2-metilpropanoat (**Prepararea 35d**) ca o alchil-halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 861**.
SMIR: calculat pentru: $C_{53}H_{54}ClFN_6O_8S$: 988.3397, determinat: 495.1767 şi 495.1793 pentru doi diastereomeri (M+2H).

Exemplul 862: (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({2-[2-(2-metoxietoxi)fenil]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) şi **Exemplul 753** ca un acid potrivit şi 4-clormetil-5-metil-1,3-dioxol-2-onă ca o alchil-halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 862**.
SMIR: calculat pentru: $C_{51}H_{47}ClFN_5O_{10}S$: 975.2716, determinat: 488.6412 (M+2H).

Exemplul 863: (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-fluorfenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) şi **Exemplul 757** ca un acid potrivit şi 4-clormetil-5-metil-1,3-dioxol-2-onă ca o alchil-halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 863**.
SMIR: calculat pentru: $C_{48}H_{40}ClF_2N_5O_8S$: 919.2254, determinat: 920.2332 (M+H).

Exemplul 864: 1-[(metoxiacetil)oxi]etil (*2R*)-2-{[5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat

Utilizând Metoda generală (XXc) şi **Exemplul 30** ca un acid potrivit şi **Prepararea 35e** ca o alchil-halogenură potrivită, se obţine **Exemplul 864**.
SMIR: calculat pentru: $C_{52}H_{52}ClFN_6O_9S$: 990.3189, determinat: 496.1674 şi 496.1678 pentru doi diastereoizomeri (M+2H).

Exemplul 865: Acidul (*2R*)-2-{[5-{3-clor-2-etoxi-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXIX) şi etanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 865**.
SMIR: calculat pentru: $C_{48}H_{46}ClFN_6O_7S$: 904.2821, determinat: 453.1487 şi 453.1491 pentru doi diastereoizomeri.

Exemplul 866: Acidul (*2R*)-2-{[5-{3-clor-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-2-(propan-2-iloxi)fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXIX) şi izopropanol ca un alcool potrivit, se obţine **Exemplul 866**.

SMIR: calculat pentru: $C_{49}H_{48}ClFN_6O_7S$: 918.2978, determinat: 460.1568 şi 460.1573 pentru doi diastereomeri.

Exemplul 867: Acidul (*2R*)-2-{[5-{3-clor-2-hidroxi-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

1 echiv. De **Preparare 38**, 10 echiv. De LiOH x H_2O şi se adaugă dioxan:H_2O 1:1 (15 ml / mmol) şi amestecul se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Apoi se diluează cu o soluţie salină saturată, se neutralizează cu 2 M HCl, se extrage cu diclormetan. Faza organică combinată se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă şi se purifică prin cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 867**.

SMIR: calculat pentru: $C_{46}H_{42}ClFN_6O_7S$: 876.2509, determinat: 439.1343 (M+2H).

Exemplul 868: Acidul (*2R*)-2-{[5-{3-clor-2-cian-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXVIII) şi **Prepararea 36** ca un derivate de fenol potrivit şi 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol ca un alcool potrivit, se colectează diastereoizomerul care eluează mai devreme ca **Exemplul 868**.

SMIR: calculat pentru: $C_{47}H_{41}ClFN_7O_6S$: 885.2512; determinat: 443.6351 (M+2H).

Exemplul 869: Acidul (*2R*)-2-{[5-{3-clor-2-cian-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Utilizând Metoda generală (XXXVIII) şi **Prepararea 36** ca un derivate de fenol potrivit şi 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol ca un alcool potrivit, se colectează diastereoizomerul care eluează mai tarziu ca **Exemplul 869**.

SMIR: calculat pentru: $C_{47}H_{41}ClFN_7O_6S$: 885.2512; determinat: 443.6339 (M+2H).

Exemplul 870: Acidul (*2R*)-2-{[5-{3-clor-2-(metoximetoxi)-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

1 echiv. de **Preparare 37 şi** 10 echiv. de LiOH x H_2O se dizolvă în H_2O:dioxan (10 ml/mmol) şi se agită la temperatura camerei până nu se mai observă conversie. Amestecul apoi se acidulează cu soluţie 1M HCl şi se extrage cu EtOAc. Faza organică se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează în vid. Produsul brut se purifică, utilizând cromatografie preparativă cu fază inversă, utilizând soluţie apoasă 25mM de NH_4HCO_3 şi MeCN ca eluenţi, se obţine **Exemplul 870**.

SMIR: calculat pentru: $C_{48}H_{46}ClFN_6O_8S$: 920.2770, determinat: 461.1445 şi 461.1460 pentru doi diastereomeri.

Exemplul 871: Acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-(3-clor-2-metil-4-{2-[4-($^2H_3$)metilpiperazin-1-il]etoxi}fenil)-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic

Etapa A:

La o soluţie din 144 mg (0.162 mmol) de **Exemplul 795** şi 66 mg (0.202 mmol, 1.25 echiv.) de Cs_2CO_3 in 1 ml de DMF se adaugă 162 µl (0.162 mmol, 1.0 echiv.) de soluţie 1 M de ($^2H_3$)iodmetan în DMF şi se agită la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul de reacţie se filtrează şi se purifică prin CLÎP preparativă, utilizând apă (5 mM NH_4HCO_3) şi acetonitril ca eluenţi, se obţine etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-[4-($^2H_3$)metil-piperazin-1-il]etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat sub formă de cristale albe.

Etapa B:

La o soluţie din 76 mg (1.0 echiv., 0.08384 mmol) de etil (*2R*)-2-[(5S_a)-5-[3-clor-2-metil-4-[2-[4-($^2H_3$)metil-piperazin-1-il]etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat in 2 ml dioxan şi 1.25 ml de apă, se adaugă 35.2 mg (10.0 echiv., 0.838 mmol) de LiOH x H_2O şi amestecul de reacţie se agită la temperatura camerei până conversia este completă. PH amestecului de reacţie se ajustează până la 6, utilizând 1N HCl, apoi se filtrează şi se purifică prin CLÎP preparativă cu fază inversă, utilizând apă (5 mM NH_4HCO_3) şi acetonitril ca eluenţi, se obţine **Exemplul 871**.

SMIR: calculat pentru: $C_{47}H_{41}ClD_3FN_6O_6S$: 877.2904; determinat: 439.6534 (M+2H).

Cercetări farmacologice

EXEMPLUL A: Inhibarea Mcl-1 prin tehnici de polarizare a fluorescenţei

Potenţa relativă de legare a fiecărei compus s-a determinat prin polarizarea fluorescenţei (PF). Metoda utilizează un ligand marcat cu fluoresceină (fluoresceină-βAla-Ahx-A-REIGAQLRRMADDLNAQY-OH; 2765 mw), care se leagă de proteina MCL-1 (astfel incat Mcl-1 corespunde UniProtKB® cu numărul de inventariere: Q07820), conducând la o anizotropie crescută măsurată în mili unităţi de polarizare (mP), utilizând un cititor. Adiţia unui compus care se leagă competitiv la acelaşi loc ca ligand va rezulta cu o proporţie mai mare de ligand nelegat în sistem, indicat printr-o reducere de unităţi mP.

Metoda 1: S-a preparat o serie de diluţii de 11 puncte de fiecare compus în DMSO şi 2 µl s-au transferat pe o placă cu fundul plat, de cuplare redusă, cu 384 de godeuri (concentraţia finală de DMSO de 5%). Apoi s-au adăugat 38 µl de tampon (10 mM de acid 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetansulfonic [HEPES], 150 mM de NaCl, 0,05% Tween 20, pH 7,4), conţinând ligand de fluoresceină marcat (1 nM concentraţie finală) şi proteină MCL-1 (5 nM concentraţie finală).

Plăcile de testare au fost incubate ~ 2 ore la temperatura camerei pentru măsurare pe un cititor Biomek Sinergy2 (Ex. 528nm, Em. 640nm, eliminare 510nm) şi calcularea unităţilor mP. Legarea dozelor crescânde de Compus de testare a fost exprimată ca procent de reducere în mP, comparativ cu o fereastră stabilită între 'numai 5% DMSO' şi '100% inhibare' (10 µM Exemplul 38) controale. Curbele de răspuns la doză de 11 puncte au fost reprezentate grafic cu software-XL Fit, utilizand un Model Logistic cu 4 parametri (Modelul doză-răspuns sigmoidal) şi au fost determinate concentraţiile inhibitoare care au dat o reducere de 50% în mP (IC50). Rezultatele obţinute cu utilizarea Metodei 1 sunt prezentate in Tabelul 1 in continuare; IC_{50} la inhibarea Mcl-1 obţinută, utilizând metoda 1, nu sunt subliniate.

Metoda 2: S-a preparat o serie de diluţii de 11 puncte de fiecare compus în DMSO şi 2 µl s-au transferat pe o placă cu fundul plat, de cuplare redusă, cu 384 de godeuri (concentraţia finală de DMSO de 5%). Apoi s-au adăugat 38 µl de tampon (20 mM Na_2PO_4, 1mM EDTA, 50mM $NaCl_2$, pH 7.4], conţinând ligand de fluoresceină marcat (10 nM concentraţie finală) şi proteină MCL-1 (10 nM concentraţie finală).

Plăcile de testare au fost incubate ~ 2 ore la temperatura camerei pentru măsurare pe un cititor Biomek Sinergy2 (Ex. 528nm, Em. 640nm, eliminare 510nm) şi calcularea unităţilor mP. Legarea dozelor crescânde de compus de testare a fost exprimată ca procent de reducere in mP, comparativ cu o

fereastră stabilită între 'numai 5% DMSO' şi '100% inhibare' (50 μM ligand nemarcat) controale. Curbele de răspuns la doză de 11 puncte au fost reprezentate grafic cu software-XL Fit, utilizand un Model Logistic cu 4 parametri (Modelul doză-răspuns sigmoidal) şi au fost determinate concentraţiile inhibitoare care au dat o reducere de 50% în mP (IC50). Rezultatele obţinute cu utilizarea Metodei 1 sunt prezentate in Tabelul 1 in continuare; IC_{50} la inhibarea Mcl-1 obţinută, utilizand metoda 1, nu sunt subliniate.

Rezultatele atestă, că compuşii invenţiei inhibă interacţiunea între proteina Mcl-1 şi peptida fluorescentă descrisă aici anterior.

EXEMPLUL B: Citotoxicitatea in vitro

Studiile de citotoxicitate au fost efectuate pe linia tumorii mielomului multiplu H929. Celulele au fost distribuite pe microplăci şi expuse compuşilor testaţi pentru 48 de ore. Viabilitatea celulară a fost apoi cuantificată printr-un test colorimetric, testul în microcultură cu Tetrazoliu (Cancer Res., 1987, **47**, 939-942).

Rezultatele sunt exprimate in IC_{50} (concentraţie de compus care inhibă 50% din viabilitatea celulară) şi sunt prezentate în Tabelul 1 în continuare.

Rezultatele arată că compuşii, conform prezentei invenţiei, sunt citotoxici.

Tabelul 1: IC_{50} de inhibare a Mcl-1 (testul de polarizare a fluorescenței) şi citotoxicitatea pentru celulele H929

Notă: IC_{50} de inhibare a Mcl-1 obţinute, utilizând Metoda 2, sunt subliniate.

	IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929		IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929
Exemplul 1	8.0E-08	0.16	**Exemplul 29**	3.3E-09	0.007
Exemplul 2	1.2E-08	0.136	**Exemplul 30**	2.8E-09	0.003
Exemplul 3	8.9E-09	0.114	**Exemplul 31**	5.6E-09	0.012
Exemplul 4	1.6E-08	0.192	**Exemplul 32**	4.8E-09	0.006
Exemplul 5	6.2E-09	0.418	**Exemplul 33**	7.8E-09	0.017
Exemplul 6	4.9E-09	0.332	**Exemplul 34**	3.3E-09	0.004
Exemplul 7	8.6E-09	0.066	**Exemplul 35**	4.8E-09	0.027
Exemplul 8	1.6E-08	0.145	**Exemplul 36**	1.1E-08	0.015
Exemplul 9	9.3E-09	0.363	**Exemplul 37**	6.0E-09	0.014
Exemplul 10	9.7E-09	0.275	**Exemplul 38**	1.9E-09	0.016
Exemplul 11	4.4E-08	0.13	**Exemplul 39**	4.8E-09	0.015
Exemplul 12	1.6E-08	0.076	**Exemplul 40**	5.6E-09	0.008
Exemplul 13	2.2E-08	0.146	**Exemplul 41**	2.9E-09	0.007
Exemplul 14	1.3E-08	0.168	**Exemplul 42**	3.2E-09	0.012
Exemplul 15	3.7E-08	0.494	**Exemplul 43**	9.8E-09	0.465
Exemplul 16	5.9E-09	0.095	**Exemplul 44**	4.8E-09	0.006
Exemplul 17	1.2E-08	0.062	**Exemplul 45**	6.7E-09	0.009
Exemplul 18	8.3E-09	0.076	**Exemplul 46**	7.3E-09	0.024
Exemplul 19	4.4E-09	0.064	**Exemplul 47**	7.8E-09	0.005
Exemplul 20	6.4E-09	0.08	**Exemplul 48**	1.1E-08	0.122
Exemplul 21	1.6E-08	0.162	**Exemplul 49**	2.5E-09	0.012
Exemplul 22	8.3E-09	0.092	**Exemplul 50**	7.6E-09	0.076
Exemplul 23	2.4E-08	0.054	**Exemplul 51**	3.5E-09	0.038
Exemplul 24	8.1E-09	0.012	**Exemplul 52**	5.6E-09	0.014
Exemplul 25	5.6E-09	0.074	**Exemplul 53**	3.4E-09	0.015

Exemplul 26	1.1E-08	0.028	**Exemplul 54**	5.7E-09	0.024
Exemplul 27	6.6E-09	0.045	**Exemplul 55**	5.8E-09	0.007
Exemplul 28	4.5E-09	0.021	**Exemplul 56**	4.4E-09	0.022
	IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929		IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929
Exemplul 57	5.0E-09	0.008	**Exemplul 88**	4.2E-09	0.062
Exemplul 58	4.0E-09	0.01	**Exemplul 89**	6.5E-09	0.027
Exemplul 59	4.0E-09	0.021	**Exemplul 90**	3.2E-09	0.058
Exemplul 60	2.4E-09	0.17	**Exemplul 91**	7.3E-09	0.042
Exemplul 61	6.7E-09	0.01	**Exemplul 92**	1.2E-08	ND
Exemplul 62	3.9E-09	0.008	**Exemplul 93**	1.4E-08	0.087
Exemplul 63	4.5E-09	0.009	**Exemplul 94**	1.9E-09	0.085
Exemplul 64	4.4E-09	0.018	**Exemplul 95**	4.2E-09	0.022
Exemplul 65	1.0E-08	0.043	**Exemplul 96**	3.8E-09	0.034
Exemplul 66	4.6E-09	0.037	**Exemplul 97**	3.3E-09	0.075
Exemplul 67	3.4E-09	0.03	**Exemplul 98**	3.3E-07	0.118
Exemplul 68	9.1E-09	0.035	**Exemplul 99**	2.0E-08	ND
Exemplul 69	9.7E-08	0.114	**Exemplul 100**	1.2E-08	ND
Exemplul 70	1.6E-09	0.018	**Exemplul 101**	8.0E-09	0.398
Exemplul 71	9.4E-09	0.032	**Exemplul 102**	9.5E-09	ND
Exemplul 72	9.3E-09	0.04	**Exemplul 103**	2.4E-08	0.214
Exemplul 73	8.3E-09	0.122	**Exemplul 104**	7.5E-09	0.386
Exemplul 74	1.6E-08	0.365	**Exemplul 105**	1.2E-08	0.251
Exemplul 75	4.0E-09	0.11	**Exemplul 106**	1.2E-08	0.195
Exemplul 76	1.6E-08	0.044	**Exemplul 107**	5.3E-09	0.007
Exemplul 77	5.9E-09	0.042	**Exemplul 108**	3.5E-09	0.007
Exemplul 78	6.6E-09	0.033	**Exemplul 109**	8.4E-09	0.108
Exemplul 79	1.3E-08	0.168	**Exemplul 110**	4.3E-09	0.022
Exemplul 80	4.5E-09	0.035	**Exemplul 111**	3.3E-09	0.008
Exemplul 81	7.6E-09	0.034	**Exemplul 112**	5.6E-09	0.011

Exemplul 82	5.1E-09	0.078	**Exemplul 113**	2.6E-09	0.005
Exemplul 83	5.1E-09	0.016	**Exemplul 114**	2.1E-09	0.005
Exemplul 84	3.8E-09	0.018	**Exemplul 115**	2.6E-09	0.003
Exemplul 85	3.6E-09	0.063	**Exemplul 116**	2.9E-09	0.007
Exemplul 86	2.9E-09	0.063	**Exemplul 117**	6.1E-09	0.008
Exemplul 87	7.0E-09	0.274	**Exemplul 118**	5.5E-09	0.006
	IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929		IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929
Exemplul 119	4.8E-09	0.02	**Exemplul 150**	9.3E-09	0.027
Exemplul 120	3.8E-09	0.003	**Exemplul 151**	3.6E-09	0.309
Exemplul 121	5.6E-09	0.015	**Exemplul 152**	9.9E-09	0.19
Exemplul 122	3.8E-09	0.01	**Exemplul 153**	5.0E-09	0.146
Exemplul 123	4.3E-09	0.002	**Exemplul 154**	6.6E-09	0.1
Exemplul 124	4.3E-09	0.024	**Exemplul 155**	7.6E-09	0.189
Exemplul 125	7.3E-09	0.354	**Exemplul 156**	7.0E-09	0.092
Exemplul 126	1.4E-08	0.7	**Exemplul 157**	7.0E-09	0.286
Exemplul 127	2.0E-08	0.558	**Exemplul 158**	4.6E-09	0.033
Exemplul 128	4.0E-09	0.018	**Exemplul 159**	9.8E-09	0.246
Exemplul 129	2.2E-09	0.069	**Exemplul 160**	5.0E-09	0.021
Exemplul 130	3.4E-09	0.065	**Exemplul 161**	3.9E-09	0.081
Exemplul 131	7.9E-09	0.039	**Exemplul 162**	9.9E-09	0.027
Exemplul 132	4.8E-09	0.102	**Exemplul 163**	1.2E-08	0.047
Exemplul 133	3.4E-09	0.099	**Exemplul 164**	8.2E-09	0.046
Exemplul 134	1.3E-08	0.193	**Exemplul 165**	1.6E-06	ND
Exemplul 135	8.6E-09	0.005	**Exemplul 166**	6.0E-09	0.036
Exemplul 136	7.7E-09	0.015	**Exemplul 167**	4.6E-09	0.01
Exemplul 137	5.5E-09	0.007	**Exemplul 168**	2.8E-09	0.025
Exemplul 138	8.9E-09	0.013	**Exemplul 169**	9.0E-09	0.009
Exemplul 139	8.5E-08	0.636	**Exemplul 170**	5.3E-09	0.006
Exemplul 140	2.2E-08	0.205	**Exemplul 171**	4.1E-09	0.003

Exemplul 141	3.1E-08	0.27	**Exemplul 172**	3.0E-09	0.004
Exemplul 142	4.2E-08	1.67	**Exemplul 173**	3.1E-09	0.004
Exemplul 143	2.6E-08	1.61	**Exemplul 174**	2.3E-09	0.005
Exemplul 144	1.6E-08	1.6	**Exemplul 175**	3.9E-09	0.003
Exemplul 145	1.1E-08	0.293	**Exemplul 176**	3.1E-09	0.016
Exemplul 146	3.5E-08	1.16	**Exemplul 177**	2.8E-09	0.005
Exemplul 147	2.4E-08	0.787	**Exemplul 178**	6.3E-09	0.002
Exemplul 148	3.1E-08	ND	**Exemplul 179**	5.0E-09	0.03
Exemplul 149	1.2E-08	0.092	**Exemplul 180**	8.9E-09	0.042
	IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929		IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929
Exemplul 181	4.8E-09	0.008	**Exemplul 212**	1.6E-08	0.616
Exemplul 182	4.4E-09	0.013	**Exemplul 213**	1.8E-08	ND
Exemplul 183	5.7E-09	0.012	**Exemplul 214**	9.3E-09	0.897
Exemplul 184	6.0E-09	0.022	**Exemplul 215**	8.0E-09	0.203
Exemplul 185	4.8E-09	0.012	**Exemplul 216**	8.5E-09	0.217
Exemplul 186	4.3E-09	0.013	**Exemplul 217**	5.3E-09	1.48
Exemplul 187	2.8E-09	0.02	**Exemplul 218**	6.5E-09	0.805
Exemplul 188	6.4E-09	0.005	**Exemplul 219**	9.9E-09	0.191
Exemplul 189	5.5E-09	0.034	**Exemplul 220**	9.0E-09	0.277
Exemplul 190	7.5E-09	0.037	**Exemplul 221**	6.3E-09	0.059
Exemplul 191	6.5E-09	0.063	**Exemplul 222**	7.4E-09	0.314
Exemplul 192	7.7E-09	0.848	**Exemplul 223**	1.4E-08	0.346
Exemplul 193	5.4E-09	0.116	**Exemplul 224**	3.7E-09	0.049
Exemplul 194	8.0E-09	0.058	**Exemplul 225**	8.4E-09	0.105
Exemplul 195	5.5E-09	0.311	**Exemplul 226**	2.4E-08	0.311
Exemplul 196	5.6E-09	0.076	**Exemplul 227**	2.0E-08	0.192
Exemplul 197	5.4E-09	0.07	**Exemplul 228**	2.2E-08	0.166
Exemplul 198	7.7E-09	0.002	**Exemplul 229**	4.5E-09	0.134

Exemplul 199	6.6E-09	0.28	**Exemplul 230**	1.2E-08	0.312
Exemplul 200	6.1E-09	0.106	**Exemplul 231**	1.0E-08	0.116
Exemplul 201	5.8E-09	0.027	**Exemplul 232**	9.0E-09	0.046
Exemplul 202	3.5E-09	0.009	**Exemplul 233**	3.4E-09	0.099
Exemplul 203	9.1E-09	0.005	**Exemplul 234**	1.1E-08	0.135
Exemplul 204	4.9E-09	0.034	**Exemplul 235**	5.1E-09	0.098
Exemplul 205	3.8E-09	0.028	**Exemplul 236**	7.4E-09	0.137
Exemplul 206	8.0E-09	0.135	**Exemplul 237**	1.5E-08	0.186
Exemplul 207	6.5E-09	0.186	**Exemplul 238**	5.9E-09	0.077
Exemplul 208	5.5E-09	0.571	**Exemplul 239**	1.1E-08	0.55
Exemplul 209	9.8E-09	0.115	**Exemplul 240**	7.2E-09	0.225
Exemplul 210	1.0E-08	0.406	**Exemplul 241**	5.5E-09	0.074
Exemplul 211	5.2E-09	0.063	**Exemplul 242**	7.3E-09	0.09
	IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929		IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929
Exemplul 243	5.6E-09	0.211	**Exemplul 274**	7.7E-09	0.131
Exemplul 244	8.6E-09	0.205	**Exemplul 275**	4.5E-09	0.051
Exemplul 245	5.8E-09	0.099	**Exemplul 276**	6.2E-09	ND
Exemplul 246	9.1E-09	0.324	**Exemplul 277**	4.8E-09	0.07
Exemplul 247	8.0E-09	0.022	**Exemplul 278**	6.7E-09	0.202
Exemplul 248	6.9E-09	0.015	**Exemplul 279**	8.0E-09	0.406
Exemplul 249	4.0E-09	0.023	**Exemplul 280**	4.0E-09	0.071
Exemplul 250	3.6E-09	0.499	**Exemplul 281**	7.9E-09	0.081
Exemplul 251	6.3E-09	0.035	**Exemplul 282**	4.0E-08	0.601
Exemplul 252	4.2E-09	0.009	**Exemplul 283**	2.6E-08	0.25
Exemplul 253	3.1E-09	0.041	**Exemplul 284**	4.8E-08	1.79
Exemplul 254	3.3E-09	0.044	**Exemplul 285**	1.7E-08	0.588
Exemplul 255	7.5E-09	0.018	**Exemplul 286**	7.6E-09	0.508
Exemplul 256	4.8E-09	0.006	**Exemplul 287**	8.3E-09	0.667

Exemplul 257	5.0E-09	0.019	**Exemplul 288**	1.2E-08	0.086
Exemplul 258	6.6E-09	0.069	**Exemplul 289**	1.4E-08	0.18
Exemplul 259	5.2E-09	0.07	**Exemplul 290**	5.8E-09	0.097
Exemplul 260	6.7E-09	0.033	**Exemplul 291**	3.8E-08	1.3
Exemplul 261	1.7E-09	0.018	**Exemplul 292**	9.3E-09	0.192
Exemplul 262	3.9E-09	0.023	**Exemplul 293**	8.9E-07	ND
Exemplul 263	2.0E-09	0.126	**Exemplul 294**	1.6E-08	0.886
Exemplul 264	9.1E-09	0.034	**Exemplul 295**	4.7E-09	0.021
Exemplul 265	3.5E-09	0.016	**Exemplul 296**	9.3E-09	ND
Exemplul 266	5.7E-09	0.093	**Exemplul 297**	6.6E-09	ND
Exemplul 267	8.8E-09	1.6	**Exemplul 298**	1.2E-08	1.14
Exemplul 268	8.2E-09	0.086	**Exemplul 299**	1.6E-08	1.03
Exemplul 269	1.1E-08	0.069	**Exemplul 300**	3.7E-08	ND
Exemplul 270	1.2E-08	0.068	**Exemplul 301**	1.2E-08	0.108
Exemplul 271	1.6E-08	0.197	**Exemplul 302**	1.4E-08	1.59
Exemplul 272	2.2E-08	0.822	**Exemplul 303**	9.3E-09	0.998
Exemplul 273	9.2E-09	0.905	**Exemplul 304**	1.1E-08	1.7
	IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929		IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929
Exemplul 305	6.9E-08	1.64	**Exemplul 336**	43.2% @ 10 μM	ND
Exemplul 306	1.4E-08	1.12	**Exemplul 337**	3.8E-08	1.87
Exemplul 307	8.3E-09	0.998	**Exemplul 338**	3.0E-08	1.04
Exemplul 308	5.9E-09	1.5	**Exemplul 339**	18.85% @ 10 μM	ND
Exemplul 309	1.0E-08	1.48	**Exemplul 340**	6.7E-07	ND
Exemplul 310	1.4E-08	0.26	**Exemplul 341**	3.5E-08	0.706
Exemplul 311	1.5E-08	1.59	**Exemplul 342**	3.5E-07	ND
Exemplul 312	8.9E-09	1	**Exemplul 343**	2.5E-07	ND
Exemplul 313	1.0E-08	0.886	**Exemplul 344**	1.6E-08	0.22
Exemplul 314	6.9E-09	1.82	**Exemplul 345**	8.6E-09	0.322
Exemplul 315	2.2E-08	ND	**Exemplul 346**	1.7E-08	0.063

Exemplul 316	7.7E-09	1.46	**Exemplul 347**	1.4E-08	0.25
Exemplul 317	1.8E-08	0.852	**Exemplul 348**	2.1E-08	0.346
Exemplul 318	3.0E-08	ND	**Exemplul 349**	2.7E-08	2.46
Exemplul 319	1.5E-08	0.834	**Exemplul 350**	2.8E-08	ND
Exemplul 320	6.5E-09	0.471	**Exemplul 351**	1.5E-08	0.526
Exemplul 321	6.0E-09	ND	**Exemplul 352**	1.4E-08	0.91
Exemplul 322	4.3E-09	0.113	**Exemplul 353**	2.8E-08	ND
Exemplul 323	8.8E-09	ND	**Exemplul 354**	1.1E-08	0.544
Exemplul 324	1.5E-08	0.254	**Exemplul 355**	3.0E-08	ND
Exemplul 325	5.2E-08	ND	**Exemplul 356**	1.1E-08	ND
Exemplul 326	7.9E-09	ND	**Exemplul 357**	5.5E-07	3.39
Exemplul 327	1.5E-08	ND	**Exemplul 358**	9.5E-09	1.61
Exemplul 328	5.0E-09	3.03	**Exemplul 359**	6.6E-09	0.336
Exemplul 329	6.0E-08	3.31	**Exemplul 360**	2.0E-07	ND
Exemplul 330	8.3E-09	1.17	**Exemplul 361**	7.1E-07	ND
Exemplul 331	6.0E-09	0.394	**Exemplul 362**	2.6E-08	1
Exemplul 332	1.3E-08	ND	**Exemplul 363**	7.7E-09	0.071
Exemplul 333	7.9E-07	ND	**Exemplul 364**	5.1E-09	0.052
Exemplul 334	1.4E-08	0.968	**Exemplul 365**	5.9E-09	0.026
Exemplul 335	1.2E-08	0.217	**Exemplul 366**	8.6E-09	0.346
	IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929		IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929
Exemplul 367	3.2E-09	0.015	**Exemplul 398**	1.5E-06	23.8
Exemplul 368	1.4E-08	0.005	**Exemplul 399**	1.4E-08	ND
Exemplul 369	5.1E-09	0.009	**Exemplul 400**	8.4E-08	14.4
Exemplul 370	8.7E-09	0.018	**Exemplul 401**	4.9E-08	22.3
Exemplul 371	5.6E-09	0.027	**Exemplul 402**	6.6E-08	10.4
Exemplul 372	9.7E-09	0.018	**Exemplul 403**	1.4E-08	ND
Exemplul 373	4.6E-09	0.012	**Exemplul 404**	5.7E-08	21.6
Exemplul 374	9.2E-09	0.038	**Exemplul 405**	7.4E-09	ND

Exemplul 375	5.6E-09	0.081	**Exemplul 406**	3.5E-08	21.9
Exemplul 376	2.0E-09	0.076	**Exemplul 407**	1.1E-07	7.33
Exemplul 377	3.8E-09	0.047	**Exemplul 408**	26.25% @ 10 μM	15.9
Exemplul 378	3.2E-09	0.202	**Exemplul 409**	2.0E-07	ND
Exemplul 379	1.3E-08	0.174	**Exemplul 410**	2.2E-06	ND
Exemplul 380	1.1E-08	0.162	**Exemplul 411**	3.4E-08	19
Exemplul 381	1.3E-08	0.119	**Exemplul 412**	5.1E-08	28.7
Exemplul 382	7.1E-09	0.033	**Exemplul 413**	1.3E-08	15.8
Exemplul 383	5.6E-09	0.03	**Exemplul 414**	21.35% @ 10 μM	27.2
Exemplul 384	3.8E-09	0.053	**Exemplul 415**	5.0E-08	6.41
Exemplul 385	3.5E-09	0.048	**Exemplul 416**	7.0E-07	ND
Exemplul 386	1.0E-08	0.075	**Exemplul 417**	1.5E-07	ND
Exemplul 387	4.0E-09	0.202	**Exemplul 418**	5.6E-08	13.3
Exemplul 388	2.3E-08	ND	**Exemplul 419**	3.4E-08	21.5
Exemplul 389	1.2E-06	ND	**Exemplul 420**	4.0E-08	15.6
Exemplul 390	4.0E-08	20	**Exemplul 421**	38.1% @ 10 uM	ND
Exemplul 391	3.7E-08	22.1	**Exemplul 422**	1.4E-08	14.4
Exemplul 392	3.0E-08	17.1	**Exemplul 423**	5.3E-08	ND
Exemplul 393	4.1E-08	16.6	**Exemplul 424**	9.6E-08	ND
Exemplul 394	3.4E-08	ND	**Exemplul 425**	9.6E-09	ND
Exemplul 395	1.6E-08	ND	**Exemplul 426**	4.6E-09	ND
Exemplul 396	9.9E-08	16.1	**Exemplul 427**	4.7E-09	ND
Exemplul 397	8.0E-09	15.7	**Exemplul 428**	7.5E-09	ND
	IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929		IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929
Exemplul 429	5.3E-08	ND	**Exemplul 460**	1.3E-07	6.82
Exemplul 430	1.4E-07	15.5	**Exemplul 461**	8.5E-08	4.86
Exemplul 431	3.2E-08	ND	**Exemplul 462**	3.7E-05	ND
Exemplul 432	6.8E-08	13.6	**Exemplul 463**	4.6E-08	5.11
Exemplul 433	ND	ND	**Exemplul 464**	3.9E-07	ND

Exemplul 434	1.7E-07	11.3	**Exemplul 465**	2.5E-08	2.06
Exemplul 435	3.2E-07	11.1	**Exemplul 466**	3.9E-08	3.35
Exemplul 436	2.9E-08	15.1	**Exemplul 467**	1.1E-08	0.502
Exemplul 437	4.5E-08	20.3	**Exemplul 468**	8.6E-09	2.02
Exemplul 438	8.5E-08	ND	**Exemplul 469**	1.5E-08	3.06
Exemplul 439	2.5E-07	ND	**Exemplul 470**	4.8E-07	ND
Exemplul 440	3.0E-07	ND	**Exemplul 471**	6.3E-09	ND
Exemplul 441	2.7E-08	ND	**Exemplul 472**	13.05% @ 10 μM	ND
Exemplul 442	1.1E-07	20.4	**Exemplul 473**	5.0E-08	ND
Exemplul 443	1.8E-08	ND	**Exemplul 474**	5.5E-07	ND
Exemplul 444	1.2E-08	ND	**Exemplul 475**	6.8E-09	1.12
Exemplul 445	1.3E-07	21	**Exemplul 476**	2.0E-08	1.03
Exemplul 446	1.1E-07	25.7	**Exemplul 477**	5.6E-08	2.57
Exemplul 447	6.8E-08	ND	**Exemplul 478**	5.3E-07	ND
Exemplul 448	4.4E-07	ND	**Exemplul 479**	1.1E-08	ND
Exemplul 449	2.8E-08	ND	**Exemplul 480**	2.8E-08	ND
Exemplul 450	2.6E-08	ND	**Exemplul 481**	5.4E-09	0.643
Exemplul 451	5.8E-07	ND	**Exemplul 482**	7.4E-09	0.004
Exemplul 452	3.0E-07	ND	**Exemplul 483**	5.2E-09	0.003
Exemplul 453	2.6E-08	3	**Exemplul 484**	3.4E-09	0.014
Exemplul 454	1.2E-08	ND	**Exemplul 485**	4.3E-09	0.012
Exemplul 455	6.2E-09	0.339	**Exemplul 486**	1.9E-09	0.146
Exemplul 456	8.0E-09	0.513	**Exemplul 487**	6.5E-09	0.004
Exemplul 457	3.4E-08	ND	**Exemplul 488**	5.4E-09	0.014
Exemplul 458	3.2E-08	2.73	**Exemplul 489**	1.2E-09	0.026
Exemplul 459	3.7E-06	ND	**Exemplul 490**	3.0E-09	0.018
	IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929		IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929
Exemplul 491	28.3% @ 10 μM	ND	**Exemplul 522**	7.5E-08	ND
Exemplul 492	9.0E-08	2.19	**Exemplul 523**	1.8E-09	0.532

Exemplul 493	5.0E-09	ND	**Exemplul 524**	3.1E-08	0.417
Exemplul 494	4.4E-08	2.56	**Exemplul 525**	3.3E-09	0.755
Exemplul 495	3.6E-08	1.19	**Exemplul 526**	4.1E-09	0.835
Exemplul 496	2.0E-07	3.39	**Exemplul 527**	7.1E-08	0.272
Exemplul 497	9.1E-07	5.95	**Exemplul 528**	1.6E-08	0.334
Exemplul 498	7.4E-08	ND	**Exemplul 529**	1.3E-08	0.308
Exemplul 499	1.0E-07	1.5	**Exemplul 530**	1.2E-07	1.59
Exemplul 500	8.0E-08	2.25	**Exemplul 531**	3.5E-09	1.22
Exemplul 501	2.8E-07	2.84	**Exemplul 532**	5.9E-08	0.323
Exemplul 502	1.9E-08	0.766	**Exemplul 533**	2.8E-08	0.201
Exemplul 503	5.0E-07	7.02	**Exemplul 534**	1.6E-08	0.413
Exemplul 504	2.9E-08	0.324	**Exemplul 535**	1.3E-07	1.84
Exemplul 505	5.8E-08	0.954	**Exemplul 536**	7.7E-08	0.797
Exemplul 506	7.5E-08	8.29	**Exemplul 537**	4.3E-08	0.208
Exemplul 507	2.2E-07	ND	**Exemplul 538**	4.7E-08	0.672
Exemplul 508	3.7E-07	ND	**Exemplul 539**	7.2E-08	0.731
Exemplul 509	6.2E-08	1.46	**Exemplul 540**	3.2E-09	0.311
Exemplul 510	3.9E-08	0.639	**Exemplul 541**	2.9E-08	0.329
Exemplul 511	4.8E-07	ND	**Exemplul 542**	4.3E-07	ND
Exemplul 512	1.3E-07	7.42	**Exemplul 543**	4.2E-08	0.766
Exemplul 513	3.7E-07	ND	**Exemplul 544**	1.4E-08	0.274
Exemplul 514	9.6E-08	1.7	**Exemplul 545**	3.9E-08	1.1
Exemplul 515	8.4E-08	2.95	**Exemplul 546**	1.7E-08	0.416
Exemplul 516	1.3E-07	5.07	**Exemplul 547**	3.3E-08	0.475
Exemplul 517	5.1E-07	6.09	**Exemplul 548**	1.8E-08	0.497
Exemplul 518	3.5E-08	9.18	**Exemplul 549**	1.3E-07	1.5
Exemplul 519	2.3E-08	0.523	**Exemplul 550**	4.8E-08	0.203
Exemplul 520	4.1E-08	1.13	**Exemplul 551**	2.8E-08	0.201
Exemplul 521	2.4E-07	ND	**Exemplul 552**	4.1E-08	0.784
	IC_{50} (M) Mcl-1	IC_{50} (μM) MTT		IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT

	FP	H929			H929
Exemplul 553	1.1E-08	0.585	**Exemplul 584**	2.9E-08	0.902
Exemplul 554	2.4E-08	0.177	**Exemplul 585**	8.5E-08	2.92
Exemplul 555	3.9E-07	ND	**Exemplul 586**	1.4E-06	ND
Exemplul 556	1.2E-08	ND	**Exemplul 587**	2.6E-08	0.539
Exemplul 557	4.5E-09	0.475	**Exemplul 588**	8.0E-09	0.256
Exemplul 558	5.9E-08	0.742	**Exemplul 589**	8.7E-09	0.233
Exemplul 559	5.2E-09	0.293	**Exemplul 590**	8.4E-08	ND
Exemplul 560	1.1E-08	0.128	**Exemplul 591**	6.5E-08	1.67
Exemplul 561	2.7E-08	0.61	**Exemplul 592**	2.4E-06	ND
Exemplul 562	5.1E-07	ND	**Exemplul 593**	1.9E-06	ND
Exemplul 563	7.4E-08	1.16	**Exemplul 594**	6.1E-09	0.13
Exemplul 564	8.5E-10	0.202	**Exemplul 595**	6.2E-09	0.114
Exemplul 565	4.8E-07	1.96	**Exemplul 596**	2.7E-09	0.12
Exemplul 566	3.0E-08	0.233	**Exemplul 597**	6.2E-09	0.449
Exemplul 567	2.1E-08	1.04	**Exemplul 598**	7.8E-09	0.097
Exemplul 568	2.5E-08	0.22	**Exemplul 599**	1.1E-08	ND
Exemplul 569	3.9E-08	1.73	**Exemplul 600**	4.1E-09	0.031
Exemplul 570	2.0E-08	0.324	**Exemplul 601**	1.2E-08	0.133
Exemplul 571	4.4E-08	0.559	**Exemplul 602**	3.7E-09	0.156
Exemplul 572	1.9E-08	0.394	**Exemplul 603**	5.0E-09	0.036
Exemplul 573	1.1E-08	0.366	**Exemplul 604**	5.7E-09	0.064
Exemplul 574	24.3% @ 10 μM	ND	**Exemplul 605**	8.2E-09	0.254
Exemplul 575	46.8% @ 10 μM	ND	**Exemplul 606**	4.0E-09	0.064
Exemplul 576	6.2E-08	1.51	**Exemplul 607**	3.5E-09	0.04
Exemplul 577	7.6E-09	0.119	**Exemplul 608**	4.2E-09	0.021
Exemplul 578	3.8E-08	0.347	**Exemplul 609**	3.5E-09	0.063
Exemplul 579	8.5E-09	0.463	**Exemplul 610**	3.5E-09	0.091
Exemplul 580	3.7E-08	ND	**Exemplul 611**	3.9E-09	0.23
Exemplul 581	4.2E-07	ND	**Exemplul 612**	3.5E-09	0.02

Exemplul 582	8.4E-08	ND	**Exemplul 613**	3.5E-09	0.158
Exemplul 583	1.1E-07	ND	**Exemplul 614**	8.4E-09	ND
	IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929		IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929
Exemplul 615	8.0E-10	0.292	**Exemplul 646**	2.1E-08	0.298
Exemplul 616	4.0E-09	0.07	**Exemplul 647**	2.3E-08	0.498
Exemplul 617	5.4E-09	0.277	**Exemplul 648**	1.4E-08	ND
Exemplul 618	5.6E-09	ND	**Exemplul 649**	2.3E-08	0.341
Exemplul 619	7.0E-09	0.336	**Exemplul 650**	5.1E-08	ND
Exemplul 620	5.9E-09	0.532	**Exemplul 651**	6.8E-09	0.282
Exemplul 621	5.3E-09	0.095	**Exemplul 652**	4.7E-09	0.059
Exemplul 622	1.1E-08	0.109	**Exemplul 653**	1.6E-08	ND
Exemplul 623	67.8% @ 10 μM	ND	**Exemplul 654**	4.0E-08	2.08
Exemplul 624	26.95% @ 10 μM	ND	**Exemplul 655**	2.6E-08	ND
Exemplul 625	74.85% @ 10 μM	0.62	**Exemplul 656**	6.1E-08	0.523
Exemplul 626	39.45% @ 10 μM	ND	**Exemplul 657**	2.1E-08	ND
Exemplul 627	4.9E-07	ND	**Exemplul 658**	1.8E-08	1.71
Exemplul 628	33.2% @ 10 μM	ND	**Exemplul 659**	2.2E-08	ND
Exemplul 629	14.95% @ 10 μM	ND	**Exemplul 660**	5.1E-08	ND
Exemplul 630	27.95% @ 10 μM	ND	**Exemplul 661**	1.0E-07	ND
Exemplul 631	56% @ 10 μM	ND	**Exemplul 662**	2.7E-07	ND
Exemplul 632	41.8% @ 10 μM	ND	**Exemplul 663**	2.5E-08	ND
Exemplul 633	40.2 %@ 10 μM	ND	**Exemplul 664**	3.86E-08	2.08
Exemplul 634	10.7% @ 10 μM	ND	**Exemplul 665**	3.9E-06	ND
Exemplul 635	50.75% @ 10 μM	ND	**Exemplul 666**	7.7E-08	ND
Exemplul 636	71.7 %@ 1000 μM	ND	**Exemplul 667**	2.1E-06	ND

Exemplul 637	5.9% @ 10 μM	ND	**Exemplul 668**	1.1E-08	0.13
Exemplul 638	34.5% @ 10 μM	ND	**Exemplul 669**	4.9E-09	0.108
Exemplul 639	66.25% @ 10 μM	ND	**Exemplul 670**	3.2E-09	0.027
Exemplul 640	42.4% @ 10 μM	ND	**Exemplul 671**	6.9E-09	0.107
Exemplul 641	9.6E-07	ND	**Exemplul 672**	4.3E-09	0.019
Exemplul 642	11% @ 10 μM	ND	**Exemplul 673**	1.1E-08	0.576
Exemplul 643	6.6E-07	0.303	**Exemplul 674**	2.1E-08	ND
Exemplul 644	3.7E-07	0.248	**Exemplul 675**	2.2E-08	ND
Exemplul 645	2.2E-08	ND	**Exemplul 676**	3.6E-05	ND
	IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929		IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929
Exemplul 677	2.2E-06	ND	**Exemplul 708**	9.6E-09	0.055
Exemplul 678	1.8E-06	ND	**Exemplul 709**	3.2E-08	0.518
Exemplul 679	8.9E-07	ND	**Exemplul 710**	2.4E-09	0.384
Exemplul 680	2.8E-05	ND	**Exemplul 711**	3.7E-09	0.591
Exemplul 681	6.7E-09	ND	**Exemplul 712**	4.1E-07	ND
Exemplul 682	5.1E-07	ND	**Exemplul 713**	1.6E-08	ND
Exemplul 683	3.3E-06	ND	**Exemplul 714**	3.4E-08	0.188
Exemplul 684	1.9E-08	2.23	**Exemplul 715**	1.6E-09	ND
Exemplul 685	1.2E-08	ND	**Exemplul 716**	1.5E-06	ND
Exemplul 686	1.0E-06	ND	**Exemplul 717**	2.7E-08	0.865
Exemplul 687	2.9E-08	3.66	**Exemplul 718**	1.2E-08	0.082
Exemplul 688	3.3E-07	ND	**Exemplul 719**	2.7E-06	ND
Exemplul 689	8.5E-09	0.657	**Exemplul 720**	4.4E-08	ND
Exemplul 690	2.3E-08	0.178	**Exemplul 721**	7.6E-08	ND
Exemplul 691	9.6E-09	0.037	**Exemplul 722**	1.4E-09	0.023
Exemplul 692	1.0E-08	0.079	**Exemplul 723**	1.18E-09	0.004
Exemplul 693	9.3E-10	0.101	**Exemplul 724**	9.48E-10	0.002
Exemplul 694	6.4E-09	0.183	**Exemplul 725**	1.46E-09	0.01

Exemplul 695	1.6E-08	0.268	**Exemplul 726**	1.18E-09	0.011
Exemplul 696	9.6E-09	0.05	**Exemplul 727**	1.32E-09	0.013
Exemplul 697	45.55% @ 1 μM	ND	**Exemplul 728**	1.18E-09	0.003
Exemplul 698	7.3E-09	ND	**Exemplul 729**	1.24E-09	0.009
Exemplul 699	28.5% @ 1 μM	ND	**Exemplul 730**	9.48E-10	0.005
Exemplul 700	1.2E-08	ND	**Exemplul 731**	9.48E-10	0.005
Exemplul 701	40.75% @ 1 μM	ND	**Exemplul 732**	1.27E-09	0.013
Exemplul 702	9.4E-09	ND	**Exemplul 733**	9.48E-10	0.005
Exemplul 703	9.3E-09	0.03	**Exemplul 734**	9.48E-10	0.006
Exemplul 704	9.9E-09	0.025	**Exemplul 735**	9.48E-10	0.007
Exemplul 705	1.7E-08	0.02	**Exemplul 736**	2.58E-09	ND
Exemplul 706	3.6E-09	0.04	**Exemplul 737**	1.43E-08	ND
Exemplul 707	1.4E-08	0.042	**Exemplul 738**	3.78E-09	0.103
	IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929		IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929
Exemplul 739	2.32E-09	0.093	**Exemplul 770**	1.01E-09	0.010
Exemplul 740	5.04E-09	ND	**Exemplul 771**	1.04E-09	0.019
Exemplul 741	9.48E-10	0.002	**Exemplul 772**	9.48E-10	0.010
Exemplul 742	9.48E-10	0.002	**Exemplul 773**	1.25E-09	0.017
Exemplul 743	9.48E-10	0.005	**Exemplul 774**	9.48E-10	0.009
Exemplul 744	9.48E-10	0.042	**Exemplul 775**	3.55E-09	0.039
Exemplul 745	9.48E-10	0.003	**Exemplul 776**	9.48E-10	0.007
Exemplul 746	3.5E-09	0.111	**Exemplul 777**	1.12E-09	0.008
Exemplul 747	3.6E-09	0.0263	**Exemplul 778**	1.09E-09	0.013
Exemplul 748	1.21E-08	ND	**Exemplul 779**	1.86E-09	0.056
Exemplul 749	8.24E-09	ND	**Exemplul 780**	7.26E-09	ND
Exemplul 750	1.33E-09	0.035	**Exemplul 781**	9.48E-10	0.033
Exemplul 751	9.48E-10	0.008	**Exemplul 782**	1.68E-09	0.057
Exemplul 752	5.5E-09	0.084	**Exemplul 783**	1.06E-09	0.037
Exemplul 753	3.0E-09	0.005	**Exemplul 784**	9.48E-10	0.023

Exemplul 754	4.7E-09	0.089	**Exemplul 785**	3.85E-09	ND
Exemplul 755	4.65E-09	0.032	**Exemplul 786**	4.95E-09	ND
Exemplul 756	.6.89E-07	ND	**Exemplul 787**	4.71E-07	0.245
Exemplul 757	3.95E-09	0.013	**Exemplul 788**	6.74E-07	0.494
Exemplul 758	3.53E-07	ND	**Exemplul 789**	3.82E-07	0.206
Exemplul 759	9.06E-09	0.054	**Exemplul 790**	1.91E-06	ND
Exemplul 760	1.18E-09	0.004	**Exemplul 791**	2.26E-06	ND
Exemplul 761	1.07E-07	0.148	**Exemplul 792**	6.44E-06	ND
Exemplul 762	1.88E-09	0.014	**Exemplul 793**	5.37E-06	ND
Exemplul 763	9.05E-08	ND	**Exemplul 794**	5.35E-06	ND
Exemplul 764	1.35E-09	0.019	**Exemplul 795**	8.5E-07	ND
Exemplul 765	6.58E-07	ND	**Exemplul 796**	5.16E-07	ND
Exemplul 766	3.66E-09	0.037	**Exemplul 797**	2.75E-06	ND
Exemplul 767	1.73E-09	0.050	**Exemplul 798**	5.15E-06	ND
Exemplul 768	1.04E-09	0.039	**Exemplul 799**	59.6% @ 10 μM	ND
Exemplul 769	9.48E-10	0.010	**Exemplul 800**	1.39E-06	ND
	IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929		IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929
Exemplul 801	4.37E-06	ND	**Exemplul 832**	3.15E-09	0.004
Exemplul 802	2.88E-06	ND	**Exemplul 833**	3.35E-09	ND
Exemplul 803	3.14E-06	ND	**Exemplul 834**	ND	ND
Exemplul 804	4.68E-05	ND	**Exemplul 835**	2.9E-09	0.002
Exemplul 805	53.5% @ 10 μM	ND	**Exemplul 836**	2.8E-09	0.002
Exemplul 806	1.63E-06	ND	**Exemplul 837**	2.35E-09	0.003
Exemplul 807	52.45% @ 10 μM	ND	**Exemplul 838**	3.15E-09	0.002
Exemplul 808	1.72E-07	0.010	**Exemplul 839**	6.91E-07	ND
Exemplul 809	6.91E-07	0.047	**Exemplul 840**	1.28E-07	ND
Exemplul 810	4.2E-07	0.001	**Exemplul 841**	4.8E-09	ND
Exemplul 811	8.55E-09	0.002	**Exemplul 842**	7.65% @ 10 μM	ND
Exemplul 812	6.51E-07	0.103	**Exemplul 843**	23.05% @ 10 μM	ND

Exemplul 813	5.47E-09	0.011	**Exemplul 844**	1.67E-06	ND
Exemplul 814	6.39E-07	0.314	**Exemplul 845**	7.85% @ 10 μM	ND
Exemplul 815	19.95%@ 10 μM	ND	**Exemplul 846**	25.1% @ 10 μM	ND
Exemplul 816	1.72E-07	ND	**Exemplul 847**	3.55% @ 10 μM	ND
Exemplul 817	4.75E-07	ND	**Exemplul 848**	46.7% @ 10 μM	ND
Exemplul 818	1.12E-06	ND	**Exemplul 849**	61.35% @ 10 μM	ND
Exemplul 819	1.57E-07	ND	**Exemplul 850**	29.4% @ 10 μM	ND
Exemplul 820	1.29E-08	ND	**Exemplul 851**	7.85% @ 10 μM	ND
Exemplul 821	3.61E-07	ND	**Exemplul 852**	ND	ND
Exemplul 822	2.4E-06	ND	**Exemplul 853**	ND	ND
Exemplul 823	1.98E-08	ND	**Exemplul 854**	1.72E-07	ND
Exemplul 824	3.82E-08	ND	**Exemplul 855**	ND	ND
Exemplul 825	5.82E-07	ND	**Exemplul 856**	9.79E-07	ND
Exemplul 826	7.35E-08	ND	**Exemplul 857**	77.85% @10 μM	ND
Exemplul 827	ND	ND	**Exemplul 858**	2.11E-07	ND
Exemplul 828	2.4E-07	ND	**Exemplul 859**	1.13E-06	ND
Exemplul 829	ND	ND	**Exemplul 860**	2.04E-07	ND
Exemplul 830	-11.9% @ 10 μM	ND	**Exemplul 861**	5.77E-07	ND
Exemplul 831	ND	ND	**Exemplul 862**	ND	ND
	IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929		IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929
Exemplul 863	ND	ND	**Exemplul 868**	ND	ND
Exemplul 864	2.7E-08	ND	**Exemplul 869**	ND	ND
Exemplul 865	ND	ND	**Exemplul 870**	ND	ND
Exemplul 866	ND	ND	**Exemplul 871**	ND	ND
Exemplul 867	ND	ND			

ND: nu s-a determinat
Pentru inhibitori parţiali se indică procentul de inhibare a polarizării fluorescenţei pentru concentraţia dată de compus testat. Respectiv, 45.1% @10 μM înseamnă, că 45.1% de inhibare a polarizării fluorescenţei se observă pentru concentraţia de compus testat egală cu 10 μM.

Exemplul C: Cuantificarea formei scindate de PARP in vivo

Abilitatea compuşilor prezentei invenţii de a induce apoptoza, prin măsurarea nivelurilor de PARP scindat, este evaluată pe un model de xenografă de celule AMO-1 de mielom multiplu.

1.10^7 de celule AMO-1 au fost grefate subcutanat la şoareci imunosupresaţi (tulpina SCID). În perioada de 12 până la 14 de zile de la grefa animalele au fost tratate cu diverşi compuşi, administraţi intravenos sau oral. După tratament masele tumorale au fost recuperate şi lizate, şi forma scindată de PARP s-a cuantificat in lizatele tumorale.

Cuantificarea se realizează utilizând testul "Meso Scale Discovery (MSD) ELISA platform", care este un test specific de evaluare a formei scindate de PARP. Este exprimat în formă de un factor de activare corespunzător raportului dintre cantitatea de PARP scindată la şoarecii trataţi, împărţită la cantitatea de PARP scindată la şoarecii de control.

Rezultatele (prezentate in Tabelul 2 în continuare) arată, că compuşii prezentei invenţii sunt capabili să inducă apoptoză în celulele tumorale AMO-1 in vivo.

Tabelul 2: Cuantificarea formei scindate de PARP in vivo

	PARP multiplicat		**PARP multiplicat**		**PARP multiplicat**
Exemplul 30	285.3	**Exemplul 158**	125.1	**Exemplul 723**	191.2
Exemplul 31	138.6	**Exemplul 167**	230.1	**Exemplul 724**	188.9
Exemplul 32	216.7	**Exemplul 168**	179.2	**Exemplul 726**	112.5
Exemplul 41	288.1	**Exemplul 170**	144	**Exemplul 729**	221
Exemplul 44	180.4	**Exemplul 171**	207.4	**Exemplul 731**	175.5
Exemplul 45	194.3	**Exemplul 172**	175.3	**Exemplul 734**	126.49
Exemplul 47	101.1	**Exemplul 174**	170.3	**Exemplul 741**	244
Exemplul 49	180.5	**Exemplul 175**	155.4	**Exemplul 742**	267.2
Exemplul 52	211.4	**Exemplul 176**	133.4	**Exemplul 743**	147.3
Exemplul 53	178.7	**Exemplul 177**	233.8	**Exemplul 750**	181.6
Exemplul 55	188.4	**Exemplul 180**	238.8	**Exemplul 756**	117
Exemplul 57	198.3	**Exemplul 181**	152.6	**Exemplul 757**	135.6
Exemplul 58	181.9	**Exemplul 182**	242.5	**Exemplul 762**	136.9
Exemplul 62	391.6	**Exemplul 185**	308.8	**Exemplul 774**	104.8
Exemplul 63	177.8	**Exemplul 188**	121.6	**Exemplul 781**	113.3
Exemplul 70	184.1	**Exemplul 198**	280	**Exemplul 787**	131.5
Exemplul 71	128.3	**Exemplul 202**	153.8	**Exemplul 788**	144.8
Exemplul 77	178.2	**Exemplul 209**	120.7	**Exemplul 789**	135.2
Exemplul 83	187.6	**Exemplul 256**	125.1	**Exemplul 790**	282.9
Exemplul 91	105.5	**Exemplul 290**	121	**Exemplul 794**	125.6
Exemplul 95	156.8	**Exemplul 483**	411	**Exemplul 808**	155
Exemplul 113	189.8	**Exemplul 485**	110.8	**Exemplul 810**	122.4
Exemplul 114	158.2	**Exemplul 487**	141.4	**Exemplul 811**	117.6
Exemplul 115	136	**Exemplul 488**	175.5	**Exemplul 812**	136
Exemplul 117	188.7	**Exemplul 489**	233.2	**Exemplul 814**	118.5
Exemplul 118	159.8	**Exemplul 490**	275.4		
Exemplul 120	206.8	**Exemplul 623**	441.5		
Exemplul 123	243.8	**Exemplul 638**	136.7		

Exemplul 135	293.3	**Exemplul 639**	195.7		
Exemplul 138	333.9	**Exemplul 722**	296.6		

Exemplul D: Activitatea antitumorală în vivo

Activitatea antitumorală a compuşilor prezentei invenţii este evaluată într-un model de xenografă de celule AMO-1 de mielom multiplu.

$1x10^7$ de celule AMO-1 sunt grefate subcutanat la şoareci imunosupresaţi (tulpina SCID).

Peste 6 până la 8 zile de la grefa, atunci când masa tumorii a atins aproximativ 150 mm^3, şoarecii sunt trataţi cu diferiţi compuşi într-un program zilnic (tratament de 5 zile). Masa tumorii s-a măsurat de două ori pe săptămână de la începutul tratamentului.

Compuşii prezentei invenţiei manifestă activităţi antitumorale (regresie tumorală) în modelul AMO-1 de mielom multiplu cu △T/C (parametrul de calificare a activităţii unui produs, definit ca raport al volumul tumorii in grupul tratat/volumul tumorii in grupul de control netratat) variind de la -26 până la --100%. Rezultatele obţinute arată că compuşii prezentei invenţiei induc regresia semnificativă a tumorii in timpul perioadei de tratament.

Exemplul E: Compoziţie farmaceutică: tablete

1000 tablete conţinând o doză de 5 mg de compus selectat din Exemplul 1 până la Exemplul 871 .....5 g
amidon de grau .....*20 g*
amidon de porumb.....20 g
Lactoză .....30 g
Stearat de magneziu..... 2 g
Silice..... 1 g
Hidroxipropilceluloză..... 2 g

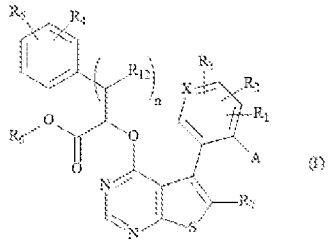
Descrierea se publică în redacţia solicitantului

(56) Referinţe bibliografice citate in descriere:

1. Cory S. *et al*. Nature Review Cancer 2002, 2, 647-656
2. Hanahan D. *et al*., Cell 200, 100, 57-70
3. Beroukhim R. *et al*., Nature 2010, 899-905
4. Skerra A. *et al*., J. Molec. Recognition, 2000, 13, 167-187
5. Skerra A., J. Biotechnol. 2001, **74**, nr. 4, 257-275
6. Kohl *et al*., PNAS 2003, **100**(4), 1700-1705

(57) Revendicări:

1. Compus cu formula (I):



(I)

in care:

♦ A reprezintă o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată, o grupă (C_2-C_6)alchenil liniară sau ramificată, o grupă (C_2-C_6)alchinil liniară sau ramificată, o grupă (C_1-C_6)alcoxi liniară sau ramificată, o grupă -S-(C_1-C_6)alchil, o grupă
(C_1-C_6)polihaloalchil liniară sau ramificată, o grupă hidroxi, cian, -$NR_{10}R_{10}$', -Cy_6 sau un atom de halogen,

♦ R_1, R_2, R_3, R_4 şi R_5 independent unul de celălalt reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată, o grupă (C_2-C_6)alchenil liniară sau ramificată, o grupă (C_2-C_6)alchinil liniară sau ramificată, o grupă (C_1-C_6)polihaloalchil liniară sau ramificată, o grupă hidroxi, o grupă (C_1-C_6)alcoxi liniară sau ramificată, grupa -S-(C_1-C_6)alchil, cian, o grupă nitro, -alchil(C_0-C_6)-NR_8R_8', -O-Cy_1, -alchil(C_0-C_6)-Cy_1, -alchenil(C_2-C_6)-Cy_1, -alchinil(C_2-C_6)-Cy_1, -O-alchil(C_1-C_6)-R_9, -C(O)-OR_8, -O-C(O)-R_8, -C(O)-NR_8R_8', -NR_8-C(O)-R_8', -NR_8-C(O)-OR_8', -alchil(C_1-C_6)-NR_8-C(O)-R_8', -SO_2-NR_8R_8', -SO_2-alchil(C_1-C_6),
sau substituenţii uneia din perechile (R_1, R_2), (R_2, R_3), (R_1, R_3), (R_4, R_5) grefate pe doi atomi de carbon adiacenţi formează împreună cu atomii de carbon, care îi poartă, un inel aromatic sau nearomatic conţinând de la 5 la 7 membri în inel, care poate conţine de la unu până la trei heteroatomi selectaţi dintre oxigen, sulf şi azot, înţelegându-se că inelul rezultat poate fi substituit cu o grupă selectată dintre o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată, -$NR_{10}R_{10}$', -alchil(C_0-C_6)-Cy_1 sau oxo,

♦ X reprezintă un atom de carbon sau azot,

♦ R_6 reprezintă hidrogen, o grupă (C_1-C_8)alchil liniară sau ramificată, un aril, o grupă heteroaril, o grupă (C_1-C_6)arilalchil, o grupă (C_1-C_6)heteroarilalchil,

♦ R_7 reprezintă o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată, o grupă (C_2-C_6)alchenil liniară sau ramificată, o grupă (C_2-C_6)alchinil liniară sau ramificată, -Cy_3, -alchil(C_1-C_6)-Cy_3, -alchenil(C_2-C_6)-Cy_3, -alchinil(C_2-C_6)-Cy_3, -Cy_3-Cy_4,
-alchinil(C_2-C_6)-O-Cy_3, -Cy_3-alchil(C_0-C_6)-O-alchil(C_0-C_6)-Cy_4, un atom de halogen, cian, -C(O)-R_{11}, -C(O)-$NR_{11}R_{11}$',

♦ R_8 şi R_8' independent unul de celălalt reprezintă un atom de hidrogen, o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată sau -alchil(C_0-C_6)-Cy_1, sau (R_8, R_8') formează împreună cu atomul de azot purtat un inel aromatic sau nearomatic compus din 5 până la 7 membri în inel, care mai poate conţine adiţional la atomul de azot de la unu până la 3 heteroatomi selectaţi dintre oxigen, sulf şi azot, înţelegându-se că azotul în cauză poate fi substituit cu o grupă care reprezintă un atom de hidrogen sau o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată şi înţelegându-se că unul sau mai mulţi atomi de carbon ai substituenţilor posibili pot fi deuteraţi,

♦ R_9 reprezintă -Cy_1, -Cy_1-alchil(C_0-C_6)-Cy_2, -Cy_1-alchil(C_0-C_6)-O-alchil(C_0-C_6)-Cy_2, -Cy_1-alchil(C_0-C_6)-NR_8-alchil(C_0-C_6)-Cy_2, -Cy_1-Cy_2-O-alchil(C_0-C_6)-Cy_5, -C(O)-NR_8R_8', -NR_8R_8', -OR_8,-NR_8-C(O)-R_8', -O-alchil(C_1-C_6)-OR_8, -SO_2-R_8, -C(O)-OR_8, -NH-C(O)-NH-R_8,

♦ R_{10}, R_{10}', R_{11} şi R_{11}' independent unul de celălalt reprezintă un atom de hidrogen sau o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată opţional substituită,

♦ R_{12} reprezintă hidrogen sau o grupă hidroxi,

♦ Cy_1, Cy_2, Cy_3, Cy_4, Cy_5 şi Cy_6 independent unul de celălalt reprezintă o grupă cicloalchil, o grupă heterocicloalchil, o grupă aril sau o grupă heteroaril,

♦ n este un număr întreg egal cu 0 sau 1,

înţelegându-se că:

- "aril" înseamnă o grupă fenil, naftil, bifenil, indanil sau indenil,
- "heteroaril" înseamnă orice grupă mono- sau biciclică conţinând de la 5 până la 10 membri în inel, având cel puţin un fragment aromatic şi conţinând de la 1 până la 3 heteroatomi selectaţi dintre oxigen, azot şi sulf,
- "cicloalchil" înseamnă orice grupă carbociclică mono- sau biciclică nearomatică conţinând de la 3 până la 10 membri în inel,
- "heterocicloalchil" semnifică orice grupă carbociclică mono- sau biciclică nearomatică conţinând de la 3 până la 10 membri în inel şi conţinând de la 1 până la 3 heteroatomi selectaţi dintre oxigen, azot şi sulf, care poate include sisteme condensate, cu punte sau spiro inelare,

fiind posibil ca grupele arii, heteroaril, cicloalchil şi heterocicloalchil, astfel definite, şi alchil, alchenil, alchinil, alcoxi să fie substituite cu 1 până la 4 grupe selectate dintre grupa (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată opţional substituită, grupa (C_2-C_6)alchenil liniară sau ramificată opţional substituită, grupa (C_2-C_6)alchinil liniară sau ramificată opţional substituită, grupa (C_1-C_6)alcoxi liniară sau ramificată opţional substituită, (C_1-C_6)alchil-S- opţional substituită, hidroxi, oxo (sau *N*-oxid acolo unde este cazul), nitro, cian, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R", -NR'R", -(C=NR')-OR", grupa (C_1-C_6)polihaloalchil liniară sau ramificată, trifluormetoxi sau halogen, înţelegându-se, că R' şi R" independent unul de celălalt reprezintă un atom de hidrogen sau o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată opţional substituită şi înţelegându-se, că unul sau mai mulţi atomi de carbon din

substituenţii precedenţi posibili pot fi deuteraţi, enantiomerii, diastereoizomerii şi atropoizomerii şi sărurile de adiţie ale acestuia cu un acid sau cu o bază farmaceutic acceptabilă.

2. Compuşi, conform revendicării 1, în care cel puţin o grupă selectată dintre R_1, R_2 şi R_3 nu reprezintă un atom de hidrogen.

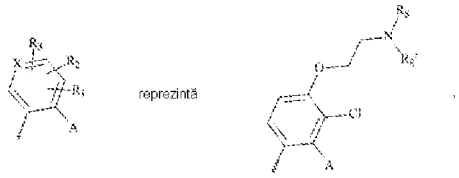
3. Compuşi, conform revendicării 1, în care n este un număr întreg egal cu 1.

4. Compuşi, conform revendicării 1, în care A reprezintă o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată sau un atom de halogen.

5. Compuşi, conform revendicării 1, în care X reprezintă un atom de carbon.

6. Compuşi, conform revendicării 1, în care R_{12} reprezintă un atom de hidrogen.

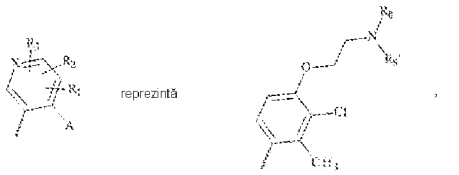
7. Compuşi, conform revendicării 1, în care:



,

in care A, R_8 şi R_8' au semnificaţiile definite în revendicarea 1.

8. Compuşi, conform revendicării 1, în care:



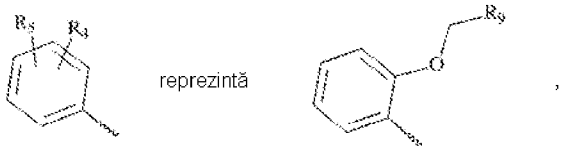
,

in care R_8 şi R_8' au semnificaţiile definite în revendicarea 1.

9. Compuşi, conform revendicării 1, în care R_4 reprezintă o grupă (C_1-C_6)alcoxi liniară sau ramificată opţional substituită sau o grupă -O-alchil(C_1-C_6)-R_9.

10. Compuşi, conform revendicării 1, în care R_5 reprezintă un atom de hidrogen.

11. Compuşi, conform revendicării 1, în care:



,

in care R_9 are semnificaţiile definite în revendicarea 1.

12. Compuşi, conform revendicării 1, în care R_6 reprezintă un atom de hidrogen, o grupă (C_1-C_8)alchil liniară sau ramificată opţional substituită sau o grupă heteroarilalchil(C_1-C_6).

13. Compuşi, conform revendicării 1, în care R_7 reprezintă o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată, o grupă (C_2-C_6)alchenil liniară sau ramificată, o grupă (C_2-C_6)alchinil liniară sau ramificată, aril sau o grupă heteroaril.

14. Compuşi, conform revendicării 1, în care R_8 şi R_8' independent unul de celălalt reprezintă o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată sau (R_8, R_8') formează împreună cu atomul de azot purtat un inel aromatic sau nearomatic compus din 5 până la 7 membri în inel, care mai poate conţine adiţional la atomul de azot de la unu până la 3 heteroatomi selectaţi dintre oxigen, sulf şi azot, înţelegându-se că azotul în cauză poate fi substituit cu o grupă care reprezintă un atom de hidrogen, o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată.

15. Compuşi, conform revendicării 1, în care R_9 reprezintă -Cy_1, -Cy_1-alchil(C_0-C_6)-Cy_2 sau -Cy_1-alchil(C_0-C_6)-O-alchil(C_0-C_6)-Cy_2.

16. Compuşi, conform revendicării 15, in care Cy_1 reprezintă o grupă heteroaril.

17. Compuşi, conform revendicării 15, în care Cy_2 reprezintă o grupă fenil, o grupă piridinil, o grupă pirazolil, o grupă morfolinil, o grupă furanil sau o grupă ciclopropil.

18. Compuşi, conform revendicării 15, în care R_9 reprezintă -Cy_1-Cy_2, in care Cy_1 reprezintă o grupă pirimidinil şi Cy_2 reprezintă o grupă fenil, o grupă piridinil, o grupă pirazolil, o grupă morfolinil, o grupă furanil sau o grupă ciclopropil.

19. Compuşi, conform revendicării 1, care reprezintă:

- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(2-metoxietoxi)fenil] propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(2,2,2-trifluor etoxi)fenil]propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi) fenil]propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(trifluormetil)piridin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-etoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic,

- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(propan-2-iloxi)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxietil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(ciclopropilmetoxi)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il) tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic,
- acidul (*2R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic,
- acidul (*2R*)-3-{2-[(1-*terț*-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il) tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic,
- etil (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoat,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-ciclopropilpirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-propilpirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(tiofen-2-il) pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(morfolin-4-il) pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,

- acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(piridin-4-il) pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-etoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic,
- acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxietil) pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metoxipiridin-4-il)metoxi]fenil}propanoic,
- acidul (2*R*)-3-{2-[(1-butil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic,
- acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil) pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (2*R*)-3-{2-[(1-butil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic,
- acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(4-metilpiridin-3-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(morfolin-4-il) pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (2*R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2,2,2-trifluor etoxi)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,

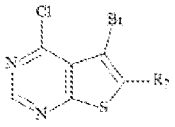
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({2-[(2-metoxietil) amino]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metilfenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifluoretil)-1*H*-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(morfolin-4-il) pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(morfolin-4-il) pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-etoxifenil) pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(3-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(3,3,3-trifluor propoxi)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(3-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(metoximetil) pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(3-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(4-metilpiridin-3-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil) pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2,2,2-trifluor etoxi)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- etil(*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2,2,2-trifluoretoxi)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat,

- etil (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat,
- 2,2,2-trifluoretil (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat,
- propan-2-il (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat,
- 2-metoxietil (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat,
- etil (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(piridin-3-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(etoximetil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-3-{2-[(1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-fluorfenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorfuran-2-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoic,
- acidul (*2R*)-3-{2-[(1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tien[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-hidroxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({2-[2-(propan-2-iloxi) fenil]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({2-[2-(2-metoxi etoxi)fenil]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-etilfenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,

- acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({2-[4-metoxi-2-(trifluormetil)fenil]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2,5-dimetilpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(5-metoxi-2-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-etil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{2-brom-3-clor-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil) pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{2,3-diclor-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-3-{2-[(1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d] pirimidin-4-il]oxi}propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-fluorfenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-[(6-[4-(benziloxi)fenil]-(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metil piperazin-1-il)etoxi]fenil}tien[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-[((5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[4-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]tien[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- acidul (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fenilbut-1-in-1-il)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxi fenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic,
- metil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}-fenil)propanoat,
- etil (*2R*)-2-{[(5S_a)-5-{3-clor-4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-2-metil fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-fluorfenil)pirimidin-4-il]metoxi}-fenil)propanoat,

- etil (*2R*)-3-{2-[(1-*tert*-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-{[5(*5S*$_a$)-{3-clor-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}propanoat,
- {[(*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoil]oxi}metil 2,2-dimetilpropanoat,
- (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil (*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil) propanoat,
- 2-(dimetilamino)-2-oxoetil(*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat,
- 2-(2-metoxietoxi)etil(*2R*)-2-{[(*5S*$_a$)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tien[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat.

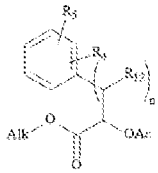
20. Metodă de preparare a compuşilor cu formula (I), conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că în calitate de material iniţial se utilizează compusul cu formula (II-a):



(II-a)

in care R_7 are semnificaţiile definite pentru formula (I),

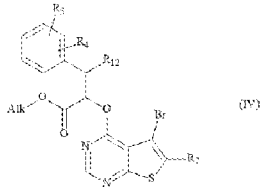
in care compusul cu formula (II-a) se cuplează cu compusul cu formula (III):



(III)

in care R_4, R_5, R_{12} şi n-au semnificaţiile definite pentru formula (I) şi Alk reprezintă o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată,

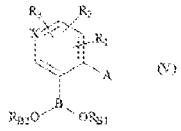
pentru a obţine compusul cu formula (IV):



(IV)

in care R_4, R_5, R_7, R_{12} şi n au semnificaţiile definite pentru formula (I) şi Alk are semnificaţia definită anterior,

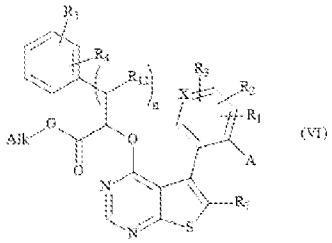
compusul cu formula (IV) fiind in continuare cuplat cu compusul cu formula (V):



(V)

in care R_1, R_2, R_3, X şi A au semnificaţiile definite pentru formula (I) şi R_{B1} şi R_{B2} reprezintă hidrogen, o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată sau R_{B1} şi R_{B2} formează cu oxigenul, transportat de aceştia, un inel opţional metilat,

pentru a obţine compusul cu formula (VI):



(VI)

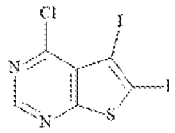
in care R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_7, R_{12}, X, A şi n-au semnificaţiile definite pentru formula (I) şi Alk are semnificaţia definită anterior,

funcţia de Alk-O-C(O)-ester, din care compusul cu formula (VI) se hidrolizează pentru a obţine acidul carboxilic, care poate interacţiona opţional cu un alcool cu formula R_6OH, in care R_6 are semnificaţia definită în formula (I),

pentru a obţine compusul cu formula (I), care poate fi purificat, conform unei tehnici uzuale de separare, care se transformă, dacă se doreşte, în sărurile sale de adiţie cu un acid sau cu o bază farmaceutic acceptabilă şi care este opţional separat în izomerii săi, conform unei tehnici uzuale de separare,

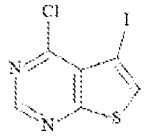
înţelegându-se că în orice moment considerat oportun în cadrul metodei descrise anterior, unele grupe (hidroxi, amino ...) ale reagenţilor de pornire sau ale compuşilor intermediari de sinteză pot fi protejate, ulterior deprotejate şi funcţionalizate, în conformitate cu sinteza.

21. Metodă de preparare a compusului cu formula (I), conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că în calitate de material iniţial se utilizează compusul cu formula (II-b):



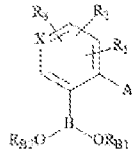
(II-b)

in care compusul cu formula (II-b) se transformă în compusul cu formula (II-c):



(II-c)

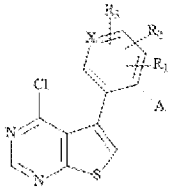
in care compusul cu formula (II-c) se cuplează cu compusul cu formula (V):



(V)

în care R_1, R_2, R_3, X şi A au semnificaţiile definite pentru formula (I), R_{B1} şi R_{B2} reprezintă hidrogen, o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată sau R_{B1} şi R_{B2} formează cu oxigenul, purtat de aceştia, un inel opţional metilat,

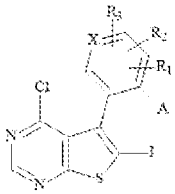
pentru a obţine compusul cu formula (VII):



(VII)

în care R_1, R_2, R_3, A şi X au semnificaţiile definite în formula (I),

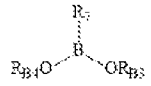
în care compusul cu formula (VII) este supus în continuare acţiunii cu I_2 în prezenţa litiu diizopropilamidei pentru a obţine compusul cu formula (VIII):



(VIII)

în care R_1, R_2, R_3, A şi X au semnificaţiile definite în formula (I),

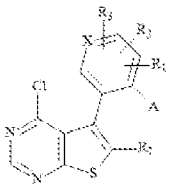
în care compusul cu formula (VIII) este in continuare cuplat cu compusul cu formula (IX):



(IX)

în care R_7 are semnificaţia definită pentru formula (I) şi R_{B3} şi R_{B4} reprezintă hidrogen, o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată sau R_{B3} şi R_{B4} formează cu oxigenul, purtat de aceştia, un inel opţional metilat,

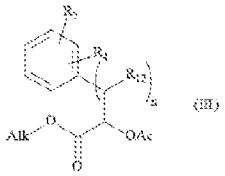
pentru a obţine compusul cu formula (X):



(X)

în care R_1, R_2, R_3, A, X şi R_7 au semnificaţiile definite în formula (I),

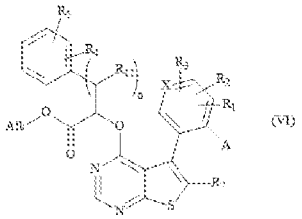
în care compusul cu formula (X) este in continuare cuplat cu compusul cu formula (III):



(III)

in care R_4, R_5, R_{12} şi n au semnificaţiile definite pentru formula (I) şi Alk reprezintă o grupă (C_1-C_6)alchil liniară sau ramificată,

pentru a obţine compusul cu formula (VI):



(VI)

in care R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_7, R_{12}, X, A şi n au semnificaţiile definite pentru formula (I) şi Alk are semnificaţia definită anterior,

funcţia de ester, din care compusul cu formula (VI) se hidrolizează pentru a obţine acidul carboxilic, opţional poate interacţiona cu un alcool cu formula R_6OH, in care R_6 are semnificaţia definită în formula (I),

pentru a obţine compusul cu formula (I), care poate fi purificat, conform unei tehnici uzuale de separare, care se transformă, opţional, în sărurile sale de adiţie cu un acid sau cu o bază farmaceutic acceptabilă şi care este opţional separat în izomerii săi, conform unei tehnici uzuale de separare,

înţelegându-se că în orice moment considerat oportun în cadrul metodei descrise anterior, unele grupe (hidroxi, amino ...) ale reagenţilor de pornire sau ale compuşilor intermediari de sinteză pot fi protejate, ulterior deprotejate şi funcţionalizate, în conformitate cu sinteza.

22. Compoziţie farmaceutică cu conţinut de un compus cu formula (I), conform oricăreia dintre revendicările 1-19, sau de o sare de adiţie a acestuia cu un acid sau cu o bază farmaceutic acceptabilă în combinaţie cu unul sau mai mulţi excipienţi farmaceutic acceptabili.

23. Compoziţie farmaceutică, conform revendicării 22, pentru utilizare în calitate de agenţi pro-apoptotici.

24. Compoziţie farmaceutică, conform revendicării 23, pentru utilizare in tratamentul cancerelor, bolilor autoimune şi ale sistemului imun.

25. Compoziţie farmaceutică, conform revendicării 24, pentru utilizare in tratamentul cancerelor de vezică urinară, de creier, mamar şi uterin, leucemiilor limfoide cronice, cancerului de colon, de esofag şi hepatic, leucemiei limfoblastice, leucemiei mieloide acute, limfoamelor, melanoamelor, hemopatiilor maligne, mieloamelor, cancerului ovarian, cancerului pulmonar cu celule non-mici, cancerului de prostată, cancerului pancreatic şi cancerului pulmonar cu celule mici.

26. Utilizare a compoziţiei farmaceutice, conform revendicării 22, în producerea medicamentelor pentru utilizare în calitate de agenţi proapoptotici.

27. Utilizare a compoziţiei farmaceutice, conform revendicării 22, in producerea medicamentelor pentru utilizare in tratamentul cancerelor, bolilor autoimune şi ale sistemului imun.

28. Utilizare a compoziţiei farmaceutice, conform revendicării 22, in producerea medicamentelor pentru utilizare in tratamentul cancerelor de vezică urinară, de creier, mamar şi uterin, leucemii limfoide cronice, cancerului de colon, de esofag şi hepatic, leucemiei limfoblastice, leucemiei mieloide acute, limfoamelor, melanoamelor, hemopatiilor maligne, mieloamelor, cancerului ovarian, cancerului pulmonar cu celule non-mici, cancerului de prostată, cancerului pancreatic şi cancerului pulmonar cu celule mici.

29. Compus cu formula (I), conform oricăreia dintre revendicările 1-19, sau o sare de adiţie a acestuia cu un acid sau cu o bază farmaceutic acceptabilă, pentru utilizare în tratamentul cancerelor de vezică urinară, de creier, mamar şi uterin, leucemiilor limfoide cronice, cancerului de colon, de esofag şi hepatic, leucemiei limfoblastice, leucemiei mieloide acute, limfoamelor, melanoamelor, hemopatiilor maligne, mieloamelor, cancerului ovarian, cancerului pulmonar cu celule non-mici, cancerului de prostată, cancerului pancreatic şi cancerului pulmonar cu celule mici.

30. Aplicare a compusului cu formula (I), conform oricăreia dintre revendicările 1-19, sau a unei sări de adiţie a acestuia cu un acid sau cu o bază farmaceutic acceptabilă, pentru utilizare în producerea medicamentelor pentru utilizare în tratamentul cancerelor de vezică urinară, de creier, mamar şi uterin, leucemiilor limfoide cronice, cancerului de colon, de esofag şi hepatic, leucemiei limfoblastice, leucemiei mieloide acute, limfoamelor, melanoamelor, hemopatiilor maligne, mieloamelor, cancerului ovarian, cancerului pulmonar cu celule non-mici, cancerului de prostată, cancerului pancreatic şi cancerului pulmonar cu celule mici.

31. Combinaţie a unui compus cu formula (I), conform oricăreia dintre revendicările 1-19, cu un agent anticanceros selectat dintre agenţi genotoxici, toxine mitotice, antimetaboliţi, inhibitori de proteazom, inhibitori de kinază şi anticorpi.

32. Compoziţie farmaceutică cu conţinut de o combinaţie, conform revendicării 31, în combinaţie cu unul sau mai mulţi excipienţi farmaceutic acceptabili.

33. Combinaţie, conform revendicării 31, pentru utilizare in tratamentul cancerelor.

34. Aplicare a combinaţiei, conform revendicării 31, in producerea medicamentelor pentru utilizare in tratamentul cancerelor.

35. Compus cu formula (I), conform oricăreia dintre revendicările 1-19, pentru utilizare in tratamentul cancerelor care necesită radioterapie.

Şef Direcţie Brevete: IUSTIN Viorel

Şef adjunct Direcţie Brevete : GUŞAN Ala

Şef Secţie Examinare: LEVIŢCHI Svetlana

Examinator: SPATARU Leonid

Redactor: LOZOVANU Maria

Agenţia de Stat pentru Proprietatea Intelectuală
str. Andrei Doga, nr. 24, bloc 1, MD-2024, Chişinău, Republica Moldova

AGENTIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALA A REPUBLICII MOLDOVA

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2014 0137 (32) Data de prioritate recunoscută: 2013.12.23

(22) Data depozit: 2014.12.22 Raport de documentare internaţională: **No**

(71) Solicitant: **LES LABORATOIRES SERVIER, FR; VERNALIS (R&D) LTD, GB**

(54) **Titlul**: **Derivaţi noi de tienopirimidină, procedeu de preparare a acestora, compoziţii farmaceutice care îi conţin şi utilizările lor în calitate de agenţi proapoptotici**

II. Clasificarea obiectului invenţiei:

(51) **Int.Cl:** ***C07D 495/04*** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

III. Colecţii şi Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuaţii de căutare reprezentative)

MD - Intern «Documentare Invenţii» (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta):

Solicitant= Servier ; Titlu/ separat Rezumat = tienopirimidin ; tieno AND pirimidin ; heterociclilpirimidin ;

Espacenet Title/Abstract/"Worldwide": thienopyrimidin* AND (apopto* OR cancer*) ;
thieno AND pyrimidin* AND (apopto* OR proapopto* OR cancer*) AND publ.date= 1960:20131223 ; "bcl 2" AND thieno*;
heterocyclopyrimidin* ; "heterocycle pyrimidine" ; thieno AND pyrimidin* AND kinase ; "pyrimidin 4 yl oxy" ; "pyrimidin 4 yloxy" AND thieno ; "bcl 2" AND thieno* ;

Espacenet full-text/"Worldwide EN":
thieno AND («pyrimidin 4 yl oxy») AND publ.date=1980:20131223 ;

Alte BD – **Google patents:** «thieno 2 3 d pyrimidin 4 yl oxy» ;
«furan 2 yl thieno 2 3 d pyrimidin 4 yl oxy» ; furan 2 yl thieno 2 3 d pyrimidin 4 yloxy» ;

RUPATABRU: тиенопиримидин* ;
тиено AND пиримидин AND (противораков* OR апоптоз*) ;

IV. Baze de date şi colecţii de literatură nonbrevet cercetate

Google Scholar : «furan 2 yl thieno 2 3 d pyrimidin 4 yl oxy» ;
«furan 2 yl thieno 2 3 d pyrimidin 4 yloxy» ;

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	WO 2013072694 A1 2013.05.23 Description: pag.74; Claims 1, 21	1-35
A, C	WO 2013110890 A1 2013.08.01 Description, pag. 118, example A; Claims1, 12-24	1-35
A	CN 102464667 A 2012-05-23 Abstract; Claims 1	1-35
A	WO 2009052145 A1 2009-04-23 Claims	1-35
A	WO 2011/162515 A2 2011-12-29 Claims 3, 4	1-35

*** categoriile speciale ale documentelor citate:**

A – document care defineşte stadiul anterior general	**T –** document publicat după data depozitului sau a priorităţii invocate, care nu aparţine stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidenţa principiul sau teoria pe care se bazează invenţia
X – document de relevanţă deosebită: invenţia revendicată nu poate fu considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în consideraţie de unul singur	**E –** document anterior dar publicat la data depozit naţional reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanţă deosebită: invenţia revendicată nu poate fu considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceiaşi categorie	**D** – document menţionat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziţie sau la orice alte mijloace de divulgare	**C** – document considerat ca cea mai apropiată soluţie
	& – document, care face parte din aceeaşi familie de brevete
P - document publicat inainte de data de depozit, dar după data priorităţii invocate	**L** – document citat cu alte scopuri

Data finalizării documentării 2017.07.25

Examinator JOVMIR Tudor