



MD/EP 3313817 T2 2021.01.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3313817 (13) T2

(51) Int. Cl.: C07D 209/12 (2006.01.01)

C07D 307/80 (2006.01.01)

C07D 307/81 (2006.01.01)

C07D 333/56 (2006.01.01)

C07D 403/12 (2006.01.01)

C07D 405/04 (2006.01.01)

C07D 405/12 (2006.01.01)

C07D 409/12 (2006.01.01)

C07D 471/04 (2006.01.01)

C07D 487/04 (2006.01.01)

C07D 491/04 (2006.01.01)

C07D 495/04 (2006.01.01)

A61K 31/381 (2006.01.01)

A61K 31/4355 (2006.01.01)

A61K 31/437 (2006.01.01)

A61P 35/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2018 0438

(22) Data de depozit: 2016.06.22

(96) Numărul cererii și data de depozit a
cererii de brevet european: 16730854.3,
2016.06.22(97) Numărul de publicare și data publicării
de către OEB a cererii de brevet
european: 3313817, 2018.05.02

(31) Numărul cererii prioritare: 1555750

(32) Data de depozit a cererii prioritare:
2015.06.23

(33) Țara cererii prioritare: FR

(49) Data publicării traducerii fasciculului de
brevet european validat: BOPI nr. 01/2021,
2021.01.31(80) Data publicării mențiunii eliberării de
către OEB: EPB nr. 38/2020, 2020.09.16(82) Data publicării solicitării de validare a
brevetului european: BOPI nr. 06/2018,
2018.06.30

(71) Solicitanți: Les Laboratoires Servier, FR; Vernalis (R&D) Limited, GB

(72) Inventatori: BALINT Balazs, HU; CSEKEI Marton, HU; SZABO Zoltan, HU; SZLAVIK
Zoltan, HU; KOTSCHY Andras, HU; CHANRION Maia, FR; GENESTE Olivier,
FR; CHEN I-Jen, GB; DAVIDSON James Edward Paul, GB; MURRAY James
Brooke, GB; SIPOS Szabolcs, HU; ONDI Levente, HU; PROSZENYAK Agnes,
HU

(73) Titulari: Les Laboratoires Servier, FR; Vernalis (R&D) Limited, GB

(74) Mandatar autorizat: CORCODEL Angela

(54) Derivați biciclici, un procedeu pentru prepararea lor și compozițiile
farmaceutice care îi conțin

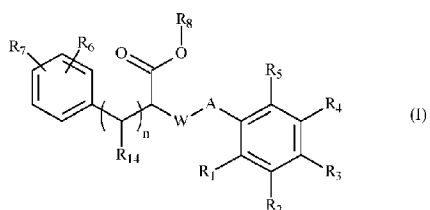
(57) Rezumat:

1

Compuși cu formula (I): unde R1, R2,
R3, R4, R5, R6, R7, R8, R14, W, A și n sunt
definiți în descriere. Medicamente.

2

MD/EP 3313817 T2 2021.01.31



Secvențe: 1
 Revendicări: 43

(54) Bicyclic derivatives, a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them

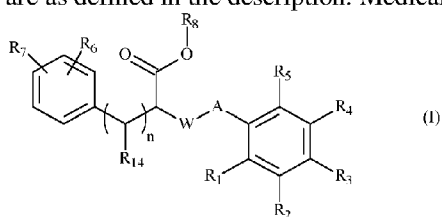
(57) Abstract:

1

Compounds of formula (I); wherein R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R14, W, A and n are as defined in the description. Medicaments.

2

Sequences: 1
 Claims: 43



Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)**

Prezenta invenție se referă la noi derivați biciclici, la un procedeu pentru prepararea lor și la compozițiile farmaceutice care îi conțin.

Compuși conform prezentei invenții sunt noi și au caracteristici farmacologice foarte valoroase în domeniul apoptozei și cancerologiei.

Apoptoza, sau moartea celulară programată, este un proces fiziologic care este crucial pentru dezvoltarea embrionică și menținerea homeostaziei tisulare. Moartea celulară de tip apoptotic implică schimbări morfologice precum condensarea nucleului, fragmentarea ADN-ului și de asemenea fenomene biochimice precum activarea caspazelor, care provoacă deteriorarea componentelor structurale cheie ale celulei, astfel inducând dezasamblarea sa și moartea. Reglarea procesului apoptozei este complex și implică activarea sau represia câtorva căi de semnalizare intracelulară (Cory S. et al., Nature Review Cancer 2002, 2, 647-656).

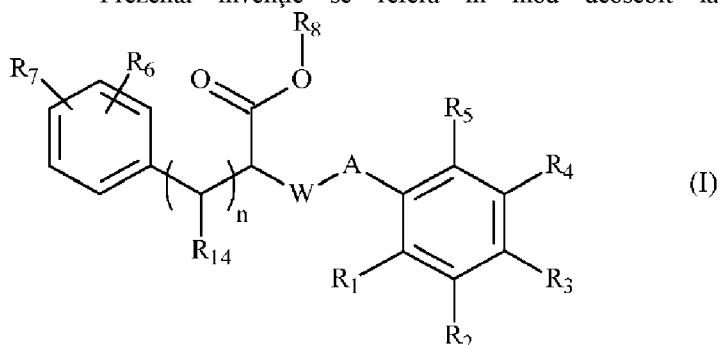
Dereglarea apoptozei este implicată în anumite patologii. Apoptoza crescută este asociată cu afecțiuni neurodegenerative precum boala Parkinson, boala Alzheimer și ischemia. Contrar, deficitul în implementarea apoptozei joacă un rol semnificativ în dezvoltarea cancerelor și chimioresistența lor, în bolile auto-imune, bolile inflamatorii și infecțiile virale. În conformitate, absența apoptozei este unul din semnele fenotipice ale cancerului (Hanahan D. et al., Cell 2000, 100, 57-70).

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, precum cancer de colon, cancer de san, cancer pulmonar cu celule mici, cancer pulmonar cu celule care nu sunt mici, cancer de vezică, cancer ovarian, cancer de prostată, leucemia limfoidă cronică, limfom, mielom, leucemia mieloidă acută, cancer pancreatic, etc. Supraexprimarea proteinelor anti-apoptotice din familia Bcl-2 este implicată în tumorigeneză, în rezistența la chimioterapie și în prognoza clinică a pacienților afectați de cancer. De menționat, Mcl-1, un membru al familiei anti-apoptotice Bcl-2, este supraexprimat în variate tipuri de cancer (Beroukhi R. et al., Nature 2010, 899-905). Există, prin urmare, o necesitate terapeutică pentru compuși care inhibă activitatea anti-apoptotică a proteinelor din familia Bcl-2. Recent, au fost descriși compuși biciclici ca inhibitori ai Btk kinazei

(WO 2013/067260) util pentru tratamentul cancerelor.

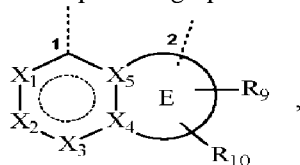
În plus, fiindcă noii compuși conform prezentei invenții au proprietăți pro-apoptotice care îi fac posibil de utilizat în patologii care implică un defect în apoptoză, precum, de exemplu, în tratamentul cancerului și al bolilor imune și auto-imune.

Prezenta invenție se referă în mod deosebit la compuși cu formula (I):



în care:

◆ A reprezintă gruparea



în care 1 este legat de gruparea W și 2 este legat de ciclul fenil, în care:

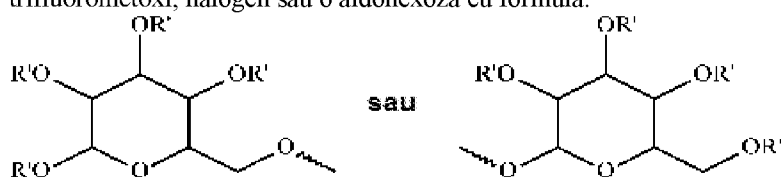
- E reprezintă un ciclu furil, tienil sau pirolil,
- X₁, X₃, X₄ și X₅ independent unul față de altul reprezintă un atom de carbon sau un atom de azot,
- X₂ reprezintă o grupare C-R₂₁ sau un atom de azot, și



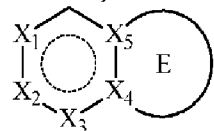
înseamnă că ciclul este aromatic,

- ◆ R_1 reprezintă un atom de halogen, o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată, o grupare (C_2-C_6) alchenil liniară sau ramificată, o grupare (C_2-C_6) alchinil liniară sau ramificată, o grupare (C_1-C_6) polihaloalchil liniară sau ramificată, o grupare hidroxi, o grupare hidroxi (C_1-C_6) alchil, o grupare (C_1-C_6) alcoxi liniară sau ramificată, o grupare $-S-(C_1-C_6)$ alchil, o grupare ciano, o grupare nitro, -alchil $(C_0-C_6)-NR_{11}R_{11}'$, -O-alchil $(C_1-C_6)-NR_{11}R_{11}'$, -O-alchil $(C_1-C_6)-R_{12}$, -C(O)-OR₁₁, -O-C(O)-R₁₁, -C(O)-NR₁₁R_{11'}, -NR₁₁-C(O)-R_{11'}, -NR₁₁-C(O)-OR_{11'}, -alchil $(C_1-C_6)-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$, -SO₂-NR₁₁R_{11'}, -SO₂-alchil (C_1-C_6) ,
- ◆ R_2, R_3, R_4 și R_5 independent unul de altul reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată, o grupare (C_2-C_6) alchenil liniară sau ramificată, o grupare (C_2-C_6) alchinil liniară sau ramificată, o grupare (C_1-C_6) polihaloalchil liniară sau ramificată, o grupare hidroxi, o grupare hidroxi C_1-C_6 alchil, o grupare (C_1-C_6) alcoxi liniară sau ramificată, o grupare $-S-(C_1-C_6)$ alchil, o grupare ciano, o grupare nitro, -alchil $(C_0-C_6)-NR_{11}R_{11}'$, -O-alchil $(C_1-C_6)-NR_{11}R_{11}'$, -O-alchil $(C_1-C_6)-R_{12}$, -C(O)-OR₁₁, -O-C(O)-R₁₁, -C(O)-NR₁₁R_{11'}, -NR₁₁-C(O)-R_{11'}, -NR₁₁-C(O)-OR_{11'}, -alchil $(C_1-C_6)-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$, -SO₂-NR₁₁R_{11'} sau -SO₂-alchil (C_1-C_6) sau substituenții perechii (R_1, R_2) formează împreună cu atomii de carbon care îi poartă un ciclu aromatic sau non-aromatic compus din de la 5 la 7 atomi, care poate conține de la 1 la 3 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf și azot, fiind înțeles că ciclul rezultat poate fi substituit de la 1 la 2 grupări selectate dintre halogen, (C_1-C_6) alchil liniar sau ramificat, -alchil $(C_0-C_6)-NR_{11}R_{11}'$, -NR₁₃R_{13'}, -alchil $(C_0-C_6)-Cy_1$ sau oxo,
- ◆ R_6 și R_7 independent unul de altul reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată, o grupare (C_2-C_6) alchenil liniară sau ramificată, o grupare (C_2-C_6) alchinil liniară sau ramificată, o grupare (C_1-C_6) polihaloalchil liniară sau ramificată, o grupare hidroxi, o grupare (C_1-C_6) alcoxi liniară sau ramificată, o grupare $-S-(C_1-C_6)$ alchil, o grupare ciano, o grupare nitro, -alchil $(C_0-C_6)-NR_{11}R_{11}'$, -O-Cy₁, -alchil $(C_0-C_6)-Cy_1$, -alchenil $(C_2-C_6)-Cy_1$, -alchinil $(C_2-C_6)-Cy_1$, -O-alchil $(C_1-C_6)-R_{12}$, -C(O)-OR₁₁, -O-C(O)-R₁₁, -C(O)-NR₁₁R_{11'}, -NR₁₁-C(O)-R_{11'}, -NR₁₁-C(O)-OR_{11'}, -alchil $(C_1-C_6)-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$, -SO₂-NR₁₁R_{11'}, -SO₂-alchil (C_1-C_6) , sau substituenții perechii (R_6, R_7), când sunt grefați pe doi atomi de carbon adiacenți, formează împreună cu atomii de carbon care îi poartă un ciclu aromatic sau non-aromatic compus din de la 5 la 7 atomi, care poate conține de la 1 la 3 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf și azot, fiind înțeles că ciclul rezultat poate fi substituit cu o grupare selectată dintre o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată, -NR₁₃R_{13'}, -alchil $(C_0-C_6)-Cy_1$ sau un oxo,
- ◆ W reprezintă o grupare -CH₂-, o grupare -NH-sau un atom de oxigen,
- ◆ R_8 reprezintă un atom de hidrogen, o grupare (C_1-C_8) alchil liniară sau ramificată, o grupare -CHR_aR_b, o grupare aril, o grupare heteroaril, o grupare arilalchil (C_1-C_6) sau o grupare heteroarilalchil (C_1-C_6) ,
- ◆ R_9 reprezintă un atom de hidrogen, o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată, o grupare (C_2-C_6) alchenil liniară sau ramificată, o grupare (C_2-C_6) alchinil liniară sau ramificată, -Cy₂, -alchil $(C_1-C_6)-Cy_2$, -alchenil $(C_2-C_6)-Cy_2$, -alchinil $(C_2-C_6)-Cy_2$, -Cy₂-Cy₃, -alchinil $(C_2-C_6)-O-Cy_2$, -Cy₂-alchil $(C_0-C_6)-O-alchil(C_0-C_6)-Cy_3$, un atom de halogen, o grupare ciano, -C(O)-R₁₅, sau -C(O)-NR₁₅R_{15'},
- ◆ R_{10} reprezintă un atom de hidrogen, o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată, o grupare (C_2-C_6) alchenil liniară sau ramificată, o grupare (C_2-C_6) alchinil liniară sau ramificată, o grupare arilalchil (C_1-C_6) , o grupare cicloalchilalchil (C_1-C_6) , o grupare (C_1-C_6) polihaloalchil liniară sau ramificată, -alchil $(C_1-C_6)-O-Cy_4$,
- sau substituenții perechii (R_9, R_{10}), când sunt grefați pe doi atomi de carbon adiacenți, formează împreună cu atomii de carbon care îi poartă un ciclu aromatic sau non-aromatic compus din de la 5 la 7 atomi, care pot conține de la 1 la 3 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf și azot,
- ◆ R_{11} și R_{11}' independent unul de altul reprezintă un atom de hidrogen, o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată,
- sau substituenții perechii (R_{11}, R_{11}') formează împreună cu atomul de azot care îi poartă un ciclu aromatic sau non-aromatic compus din de la 5 la 7 atomi, care poate conține în plus față de atomul de azot de la 1 la 3 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf și azot, fiind înțeles că azotul în cauză poate fi substituit cu o grupare reprezentând un atom de hidrogen, o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată,

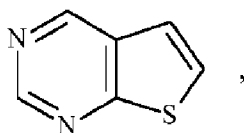
- ◆ R_{12} reprezintă $-Cy_5$, $-Cy_5$ -alchil(C_0 - C_6)-O-alchil(C_0 - C_6)- Cy_6 , $-Cy_5$ -alchil(C_0 - C_6)- Cy_6 , $-Cy_5$ -alchil(C_0 - C_6)- NR_{11} -alchil(C_0 - C_6)- Cy_6 , $-Cy_5$ - Cy_6 -O-alchil(C_0 - C_6)- Cy_7 , $-C(O)-NR_{11}R_{11}'$, $-NR_{11}R_{11}'$, $-OR_{11}$, $-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$, $-O$ -alchil(C_1 - C_6)- OR_{11} , $-SO_2-R_{11}$, $-C(O)-OR_{11}$, sau $-NH-C(O)-NH-R_{11}$,
- ◆ R_{13} , R_{13}' , R_{15} și R_{15}' independent unul de altul reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare (C_1 - C_6)alchil liniară sau ramificată opțional substituită,
- ◆ R_{14} reprezintă un atom de hidrogen, o grupare hidroxi sau o grupare hidroxi(C_1 - C_6)alchil,
- ◆ R_{21} reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupare (C_1 - C_6)alchil liniară sau ramificată sau o grupare ciano,
- ◆ R_a reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare (C_1 - C_6)alchil liniară sau ramificată,
- ◆ R_b reprezintă o grupare $-O-C(O)-O-R_c$, o grupare $-O-C(O)-NR_cR_c'$ sau o grupare $-O-P(O)(OR_c)_2$,
- ◆ R_c și R_c' independent unul de altul reprezintă un atom de hidrogen, o grupare (C_1 - C_8)alchil liniară sau ramificată, o grupare cicloalchil, o grupare(C_1 - C_6)alcoxi (C_1 - C_6)alchil, o grupare (C_1 - C_6)alcoxycarbonil(C_1 - C_6)alchil,
- sau substituenții perechii (R_c , R_c') formează împreună cu atomul de azot care îi poartă un ciclu non-aromatic compus din de la 5 la 7 atomi, care poate conține în plus față de atomul de azot de la 1 la 3 heteroatomi selectați dintre oxigen și azot, fiind înțeles că azotul în cauză poate fi substituit cu o grupare reprezentând o grupare (C_1 - C_6) alchil liniară sau ramificată,
- ◆ Cy_1 , Cy_2 , Cy_3 , Cy_4 , Cy_5 , Cy_6 și Cy_7 independent unul de altul, reprezintă o grupare cicloalchil, o grupare heterocicloalchil, o grupare aril sau o grupare heteroaril,
- ◆ n este un număr întreg egal cu 0 sau 1, fiind înțeles că:
- "aril" semnifică o grupare fenil, naftil, bifenil, indanil sau indenil,
 - "heteroaril" semnifică oricare grupare mono- sau bi-ciclică compusă din de la 5 la 10 atomi, având cel puțin un radical aromatic și conținând de la 1 la 3 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf sau azot,
 - "cicloalchil" semnifică oricare grupare carbociclică non-aromatică mono- sau bi-ciclică conținând de la 3 la 10 atomi,
 - "heterocicloalchil" semnifică oricare grupare carbociclică mono- sau bi-ciclică non-aromatică conținând de la 3 la 10 atomi și conținând de la 1 la 3 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf și azot, care poate include sisteme ciclice condensate, cu punte sau spiranice, fiind posibil pentru grupările aril, heteroaril, cicloalchil și heterocicloalchil astfel definite și grupările alchil, alchenil, alchinil, alcoxi, să fie substituite cu de la 1 la 4 grupări selectate din (C_1 - C_6)alchil liniar sau ramificat opțional substituit, (C_2 - C_6)alchenil liniar sau ramificat opțional substituit, (C_2 - C_6)alchinil liniar sau ramificat opțional substituit, (C_1 - C_6)alcoxi liniar sau ramificat opțional substituit, (C_1 - C_6)alchil-S- opțional substituit, hidroxi, oxo (sau *N*-oxid unde este posibil), nitro, ciano, $-C(O)-OR'$, $-O-C(O)-R'$, $-C(O)-NR'R''$, $-O-C(O)-NR'R''$, $-NR'R''$, $-(C=NR')-OR''$, $-OP(O)(OR'')_2$, $-O-P(O)(O-M^+)_2$, (C_1 - C_6)polihaloalchil liniar sau ramificat, trifluorometoxi, halogen sau o aldohexoză cu formula:



- in care fiecare R' este independent;
- fiind înțeles că R' și R'' independent unul de altul reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare (C_1 - C_6)alchil liniară sau ramificată opțional substituită și M^+ reprezintă un cation monovalent acceptabil farmaceutic,
- cu condiția ca



nu poate reprezenta



enantiomerii, diastereoizomerii și atropizomerii săi sărurile de adiție ale acestora cu un acid sau bază acceptabile farmaceutic.

Avantajos, prezenta invenție se referă la compuși cu formula (I) în care:

- 5 ♦ R_1 și R_2 independent unul de altul reprezintă un atom de halogen, o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată, o grupare hidroxi, o grupare (C_1-C_6) alcoxi liniară sau ramificată, sau substituenții perechii (R_1 , R_2) formează împreună cu atomii de carbon care îi poartă un ciclu aromatic compus din de la 5 la 7 atomi, care pot conține de la 1 la 3 atomi de azot,
 - 10 ♦ R_3 reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată, o grupare hidroxi, o grupare (C_1-C_6) alcoxi liniară sau ramificată sau -O-alchil(C_1-C_6)- $NR_{11}R_{11}'$,
 - 15 ♦ R_4 și R_5 independent unul de altul reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată, o grupare hidroxi, o grupare (C_1-C_6) alcoxi liniară sau ramificată,
 - 20 ♦ R_6 și R_7 independent unul de altul reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată, o grupare (C_1-C_6) polihaloalchil liniară sau ramificată, o grupare hidroxi, o grupare (C_1-C_6) alcoxi liniară sau ramificată, o grupare ciano, o grupare nitro, -alchil(C_0-C_6)- $NR_{11}R_{11}'$, -alchil(C_0-C_6)- Cy_1 , -O-alchil(C_1-C_6)- R_{12} , sau -C(O)- $NR_{11}R_{11}'$,
 - 25 ♦ R_8 reprezintă un atom de hidrogen, o grupare (C_1-C_8) alchil liniară sau ramificată sau o grupare - CHR_aR_b ,
 - 30 ♦ R_9 reprezintă un atom de hidrogen, o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată, o grupare (C_2-C_6) alchenil liniară sau ramificată, o grupare (C_2-C_6) alchinil liniară sau ramificată, - Cy_2 , sau un atom de halogen,
 - 35 ♦ R_{10} reprezintă un atom de hidrogen, o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată, o grupare (C_2-C_6) alchenil liniară sau ramificată, o grupare (C_2-C_6) alchinil liniară sau ramificată, o grupare arilalchil(C_1-C_6), o grupare cicloalchilalchil(C_1-C_6), o grupare (C_1-C_6) polihaloalchil liniară sau ramificată sau -alchil(C_1-C_6)-O- Cy_4 , sau substituenții perechii (R_9 , R_{10}) când sunt grefați pe doi atomi de carbon adiacenți, formează împreună cu atomii de carbon care îi poartă un ciclu non-aromatic compus din de la 5 la 7 atomi, care poate conține de la 1 la 3 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf și azot,
 - 40 ♦ R_{11} și R_{11}' independent unul de altul reprezintă un atom de hidrogen, o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată, sau substituenții perechii (R_{11} , R_{11}') formează împreună cu atomul de azot care îi poartă un ciclu non-aromatic compus din de la 5 la 7 atomi, care poate conține în plus față de atomul de azot de la 1 la 3 heteroatomi selectați dintre oxigen și azot, fiind înțeles că azotul în cauză poate fi substituit cu o grupare reprezentând o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată,
 - 45 ♦ R_{12} reprezintă - Cy_5 sau - Cy_5 -alchil(C_0-C_6)- Cy_6 ,
 - 50 ♦ W reprezintă o grupare -NH- sau un atom de hidrogen,
- fiind posibil pentru grupările aril, heteroaril, cicloalchil și heterocicloalchil astfel definite și grupările alchil, alchenil, alchinil, alcoxi, să fie substituite cu de la 1 la 4 grupări selectate din (C_1-C_6) alchil liniar sau ramificat opțional substituit, (C_1-C_6) alcoxi liniar sau ramificat opțional substituit, hidroxi, oxo (sau N-oxid cand este posibil), -C(O)-OR', -C(O)-NR'R'', -O-C(O)-NR'R'', -NR'R'', -O-P(O)(OR')₂, -O-P(O)(O-M⁺)₂, (C_1-C_6) polihaloalchil liniar sau ramificat, halogen, sau o aldohexoză cu formula:



în care fiecare R' este independent;

fiind înțeles că R' și R'' independent unul de altul reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată, opțional substituită și M⁺ reprezintă un cation monovalent acceptabil farmaceutic.

In altă formă de realizare a invenției, o posibilitate avantajoasă constă în compuşii cu formula (I-a):



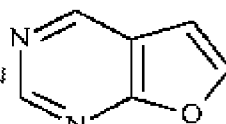
10



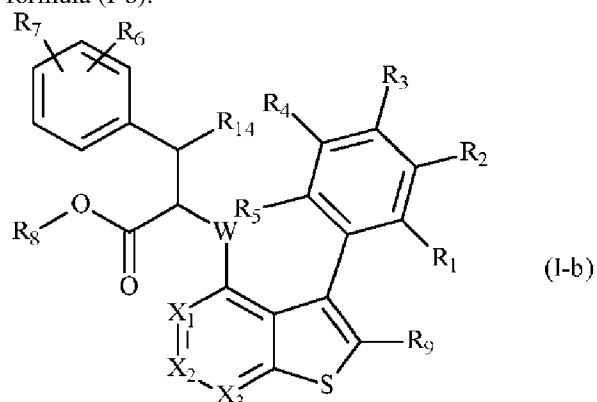
15



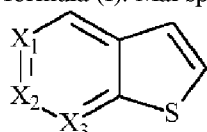
20



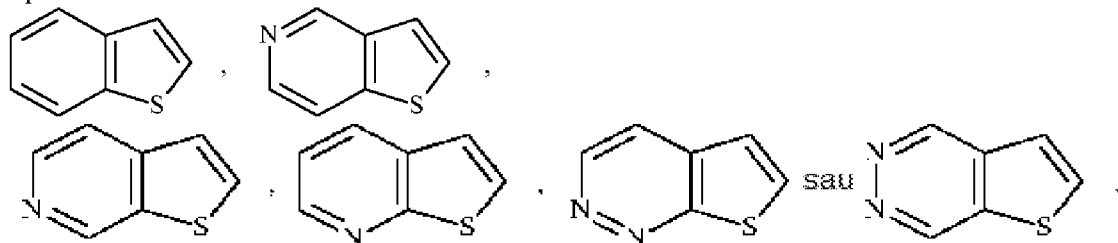
În altă formă de realizare a invenției, o posibilitate avantajoasă constă din compușii cu formula (I-b):



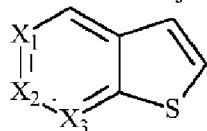
- 5 în care R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₄, X₁, X₂, X₃ și W sunt așa cum s-au definit pentru formula (I). Mai specific, compușii cu formula (I-b) a căror preferință este dată de compușii în care



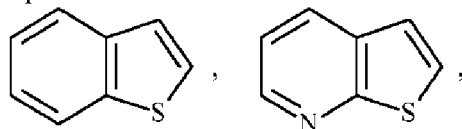
reprezintă



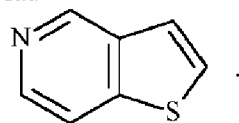
- 10 Avantajos,



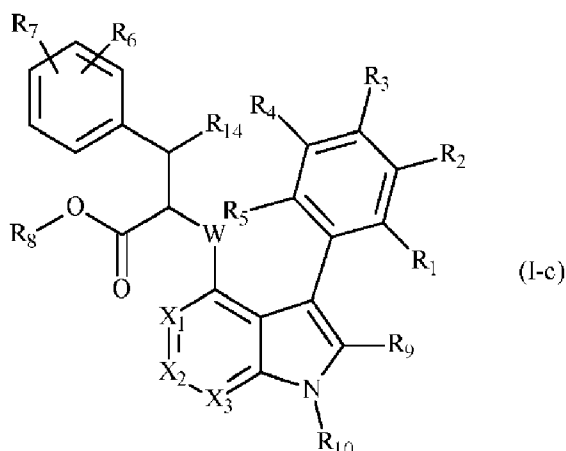
reprezintă



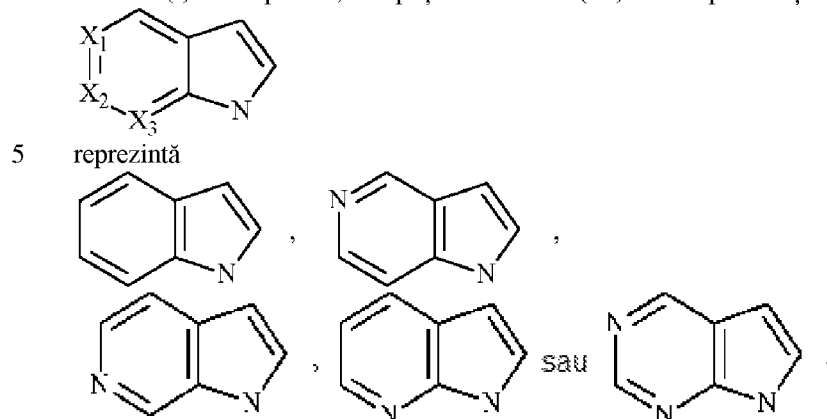
sau



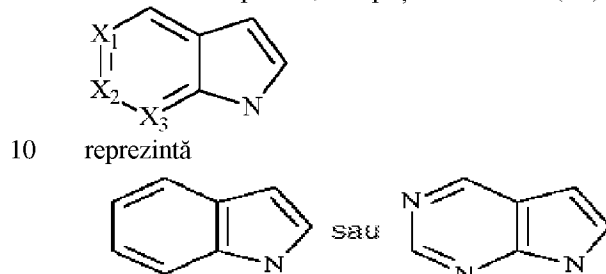
- 15 În altă variantă a invenției, o posibilitate avantajoasă constă din compușii cu formula (I-c):



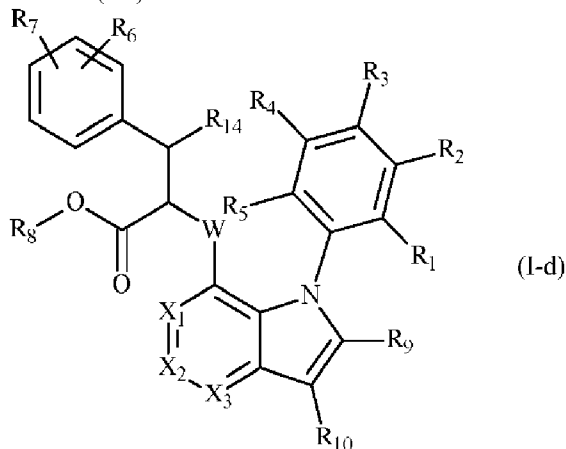
în care R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{14} , X_1 , X_2 , X_3 și W sunt așa cum s-au definit pentru formula (I). Mai specific, compușii cu formula (I-c) la care preferința este dată de compușii în care



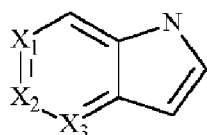
Mai specific, compușii cu formula (I-c) la care preferința este dată de compușii în care



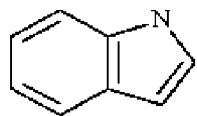
În altă formă de realizare a invenției, o posibilitate avantajoasă constă în compușii cu formula (I-d):



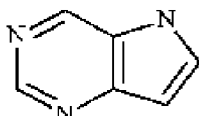
15 în care R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{14} , X_1 , X_2 , X_3 și W sunt așa cum s-au definit pentru formula (I). Mai specific, compușii cu formula (I-d) la care preferința este dată de compușii în care



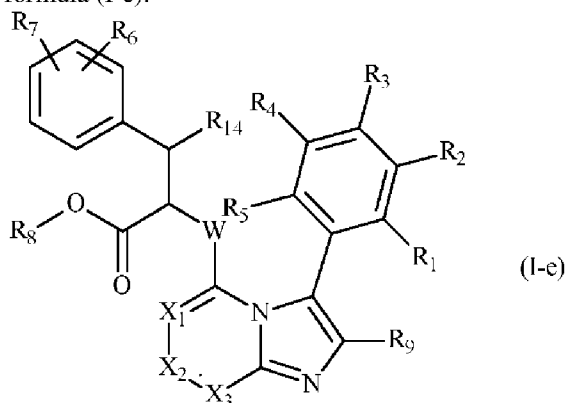
reprezintă



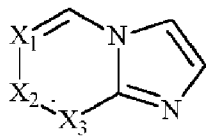
sau



5 In altă formă de realizare a invenției, o posibilitate avantajoasă constă din compușii cu formula (I-e):

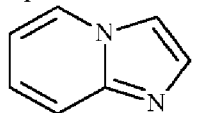


in care R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{14} , X_1 , X_2 , X_3 și W sunt așa cum s-au definit pentru formula (I). Mai specific, compușii cu formula (I-e) la care preferința este data de compușii în care

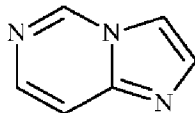


10

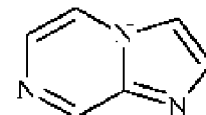
reprezintă



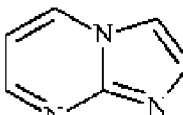
,



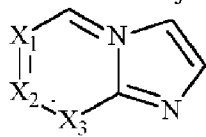
,



sau

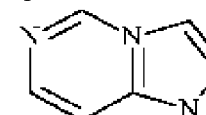


Avantajos,

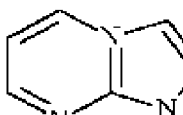


15

reprezintă



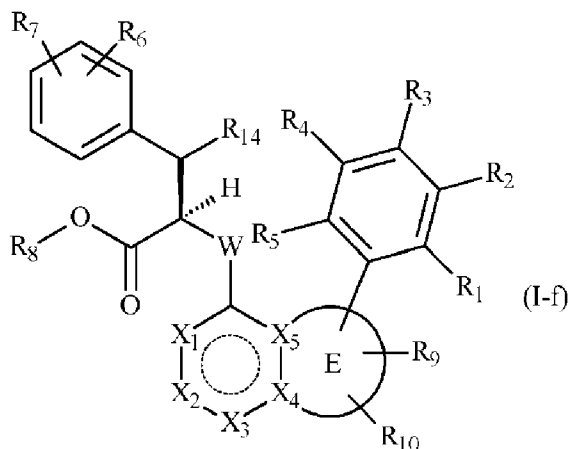
sau



20

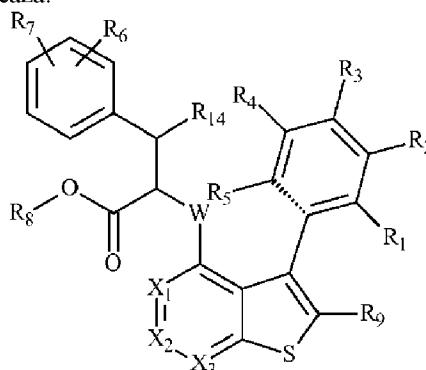
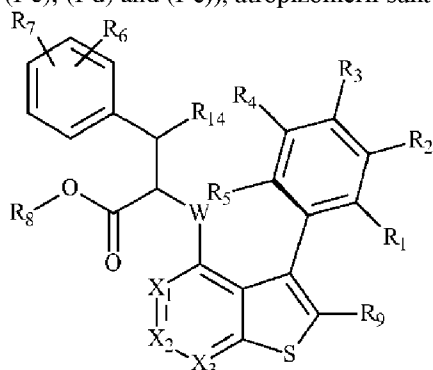
Compușii cu formulele (I-a), (I-b), (I-c) și (I-e) sunt particular preferați. Compușii cu formulele (I-a) și (I-b) sunt în mod deosebit preferați.

In altă formă de realizare a invenției, o posibilitate avantajoasă constă din compușii cu formula (I-f):



in care E, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₄, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ și W sunt așa cum s-au definit pentru formula (I).

- 5 Atropizomerii sunt stereoizomerii care apar datorită rotației împiedicate în jurul unei legături simple, diferențelor de energie datorită deformării sterice sau altor contributory crează o barieră de rotație, care este destul de mare pentru a permite izolarea conformerilor individuali. De exemplu, pentru compușii cu formula (I-b) (la fel poate fi făcut pentru compușii cu formula (I-a), (I-c), (I-d) and (I-e)), atropizomerii sunt cum urmează:



- 10 Atropizomer preferat este (*S_a*) pentru compușii cu formula (I-a), (I-b), (I-c) și (I-d). Atropizomer preferat este (*R_a*) pentru compușii cu formula (I-e).

In mod avantajos, cel puțin una din grupările selectate dintre R₂, R₃, R₄ și R₅ nu reprezintă un atom de hidrogen.

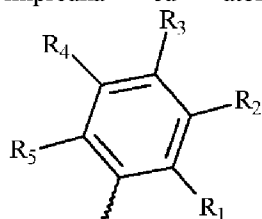
Preferabil, R₁₄ reprezintă un atom de hidrogen.

- 15 R₂₁ reprezintă preferabil un atom de hidrogen, un atom de fluor, o grupare metal sau o grupare ciano. Mai preferabil, R₂₁ reprezintă un atom de hidrogen sau un atom de fluor. Chiar mai preferabil, R₂₁ reprezintă un atom de hidrogen.

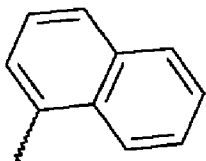
- 20 In compușii preferați conform invenției, R₁ reprezintă o grupare (C₁-C₆)alchil liniară sau ramificată sau un atom de halogen. Mai preferabil, R₁ reprezintă o grupare metil, o grupare etil, un atom de brom sau un atom de clor. Chiar mai preferabil, R₁ reprezintă o grupare metil sau o grupare etil.

Avantajos, R₂ reprezintă un atom de halogen, o grupare hidroxi, o grupare (C₁-C₆)alcoxi liniară sau ramificată. Mai preferabil, R₂ reprezintă o grupare metoxi, o grupare hidroxi, un atom de fluor, un atom de brom sau un atom de clor. Chiar mai preferabil, R₂ reprezintă un atom de clor.

- 25 Intr-o variantă preferată conform invenției, când substituenții perechii (R₁, R₂) formează împreună cu atomii de carbon care îi poartă un ciclu aromatic,



reprezintă



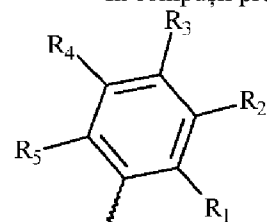
R_3 reprezintă avantajos un atom de hidrogen, o grupare hidroxi, o grupare (C_1-C_6) alcoxi liniară sau ramificată sau $-O$ -alchil (C_1-C_6) - $NR_{11}R_{11}'$. Avantajos, R_3 reprezintă $-O$ -alchil (C_1-C_6) - $NR_{11}R_{11}'$.

5 R_4 și R_5 preferabil reprezintă un atom de hidrogen.

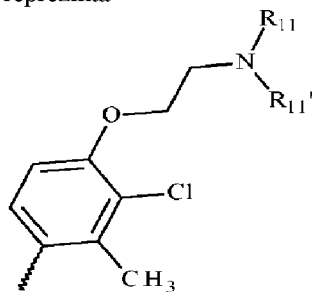
Intr-o variantă avantajoasă, substituenții perechii (R_1 , R_5) sunt identici și substituenții perechii (R_2 , R_4) sunt identici. In compușii preferați conform invenției, substituenții perechii (R_1 , R_5) sunt identici și reprezintă o grupare (C_1-C_6) alchil, preferabil o grupare metil, în timp ce substituenții perechii (R_2 , R_4) sunt identici și reprezintă un atom de halogen, preferabil un atom de

10 clor sau un atom de hidrogen.

In compușii preferați conform invenției,



reprezintă



15

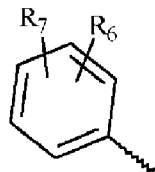
in care R_{11} și R_{11}' sunt așa cum s-au definit pentru formula (I).

In altă formă de realizare a invenției, R_6 reprezintă un atom de hidrogen, o grupare (C_1-C_6) alcoxi liniară sau ramificată, optional substituită sau o grupare $-O$ -alchil (C_1-C_6) - R_{12} .

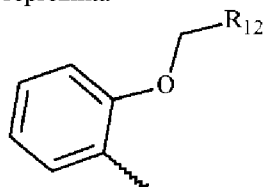
20 Avantajos, R_6 reprezintă o grupare 2,2,2-trifluoroetoxi, o grupare metoxi sau o grupare $-O$ -alchil (C_1-C_6) - R_{12} .

R_7 preferabil reprezintă un atom de hidrogen.

In compușii preferați conform invenției,



reprezintă



25

in care R_{12} este așa cum s-a definit pentru formula (I).

In altă formă de realizare a invenției, o posibilitate avantajoasă constă din compușii cu formula (I-g):

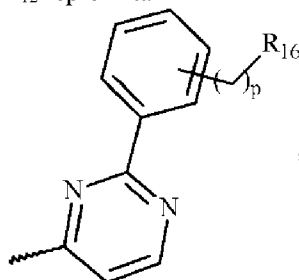


45 Cy₅ preferabil reprezintă o grupare heteroaril, particular, o grupare pirimidinil , o grupare pirazolil, o grupare triazolil, o grupare pirazinil sau o grupare piridinil. Mai preferabil, Cy₅

reprezintă o grupare pirimidin-4-il, o grupare pirazol-5-il sau o grupare pirazin-2-il. În compușii preferați conform invenției, Cy_5 reprezintă o grupare pirimidin-4-il. În altă variantă conform invenției, Cy_5 reprezintă o grupare heteroaril care este substituită cu o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată, opțional substituită, o grupare (C_1-C_6) alcoxi liniară sau ramificată, opțional substituită, o grupare $-NR'R''$ sau o grupare (C_1-C_6) polihaloalchil liniară sau ramificată, fiind înțeles că R' și R'' independent unul de altul reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată, opțional substituită.

Cy_6 preferabil reprezintă o grupare fenil.

Alți compuși conform invenției la care preferința este dată de aceia în care, R_{12} reprezintă



unde p este un număr întreg egal cu 0 sau 1 și R_{16} reprezintă un atom de hidrogen, o grupare hidroxi, o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată, opțional substituită, o grupare (C_1-C_6) alcoxi liniară sau ramificată, o grupare $-O-(CHR_{17}-CHR_{18}-O)_q-R'$, o grupare $-O-P(O)(OR')_2$, o grupare $-O-P(O)(O^+M^+)_2$, o grupare $-O-C(O)-NR_{19}R_{20}$, o grupare di (C_1-C_6) alchilamino (C_1-C_6) alcoxi, un atom de halogen sau o aldohexoză cu formula:



în care fiecare R' este independent; fiind înțeles că:

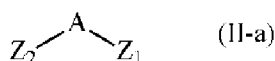
- ◆ R' reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată,
- ◆ R_{17} reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) alchil,
- ◆ R_{18} reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare hidroxi (C_1-C_6) alchil,
- ◆ R_{19} reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) alchil,
- ◆ R_{20} reprezintă o grupare (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) alchil, o grupare $-(CH_2)_r-NR_{11}R_{11}'$ sau o grupare $-(CH_2)_r-O-(CHR_{17}-CHR_{18}-O)_q-R'$,
- ◆ q este număr întreg egal cu 1, 2 sau 3 și r este un număr întreg egal cu 0 sau 1,
- ◆ M^+ reprezintă un cation monovalent acceptabil farmaceutic.

Aldohexoză conform invenției este preferabil D-manoză. Preferabil, gruparea $-(CH_2)_p-R_{16}$ este localizată în poziția *orto* a grupării fenil.

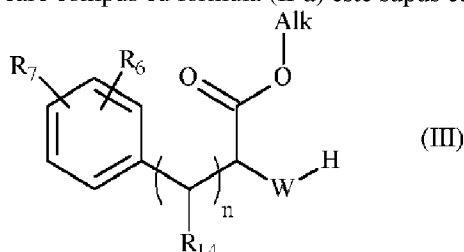
Printre compușii preferați conform invenției pot fi menționați:

- acid $(2R)$ -2- $\{[5-\{3\text{-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}\}-6-(4\text{-fluorofenil})\text{furo}[2,3-d]\text{pirimidin-4-il}]\text{oxi}\}-3-(2-\{[2-(2\text{-metoxifenil})\text{pirimidin-4-il}]\text{metoxi}\})\text{fenil}\}$ propanoic;
- acid $(2R)$ -2- $\{[5-\{3\text{-cloro-2-etil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}\}-6-(4\text{-fluorofenil})\text{furo}[2,3-d]\text{pirimidin-4-il}]\text{oxi}\}-3-(2-\{[2-(2\text{-metoxifenil})\text{pirimidin-4-il}]\text{metoxi}\})\text{fenil}\}$ propanoic;
- $N-[(5S_a)$ -5- $\{3\text{-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}\}-6-(4\text{-fluorofenil})\text{furo}[2,3-d]\text{pirimidin-4-il}]\text{-2-}\{[2-(2\text{-metoxifenil})\text{pirimidin-4-il}]\text{metoxi}\}$ -D-fenilalanina;
- acid $(2R)$ -2- $\{[(3S_a)$ -3- $\{3\text{-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}\}-2-(4\text{-fluorofenil})\text{-1-benzotiofen-4-il}]\text{oxi}\}-3-(2-\{[2-(2\text{-metoxifenil})\text{pirimidin-4-il}]\text{metoxi}\})\text{fenil}\}$ propanoic;
- acid $(2R)$ -2- $\{[(3S_a)$ -3- $\{3\text{-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}\}-2-(4\text{-fluorofenil})\text{-1-benzotiofen-4-il}]\text{oxi}\}-3-(2-\{[2-(2\text{-metoxifenil})\text{pirimidin-4-il}]\text{metoxi}\})\text{fenil}\}$ propanoic;

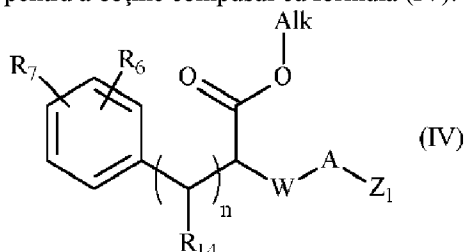
- acid (2R)-2-{{[(3S_a)-3-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-fluoro-2-(4-fluorofenil)-1-benzofuran-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic;
 - acid (2R)-2-{{[3-{{(3S_a)-3-cloro-2-metil-4-[2-(il)etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-indol-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic;
 - acid (2R)-2-{{[(3S_a)-3-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic;
 - acid (2R)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)-7-metil-pirol[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil]propanoic;
 - (2R)-2-{{[(3S_a)-3-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat de 1-[(dimetilcarbamoil)oxi]etil ;
 - (2R)-2-{{[(3S_a)-3-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat de 1-[(etoxicarbonil)oxi]etil;
 - *N*-[3-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil) tieno[2,3-*b*]piridin-4-il]-2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}-D-fenilalanina;
 - *N*-[3-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil) tieno[3,2-*c*]piridin-4-il]-2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenilalanina;
 - acid 2-{{[(3R_a)-3-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*c*]pirimidin-5-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic.
- Invenția se referă de asemenea la un procedeu pentru prepararea compușilor cu formula (I), care procedeu este caracterizat prin aceea că este utilizat ca material inițial compusul cu formula (II-a):



În care Z₁ reprezintă brom sau iod, Z₂ reprezintă clor, brom sau hidroxi, și A este așa cum s-a definit pentru formula (I) în care 1 este legat de gruparea Z₂ și 2 este legat de gruparea Z₁, care compus cu formula (II-a) este supus cuplării cu un compus cu formula (III):

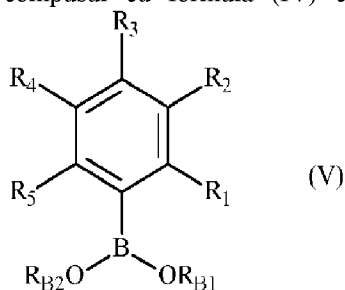


- 35 in care R₆, R₇, R₁₄, W și n sunt așa cum s-au definit pentru formula (I) și Alk reprezintă o grupare (C₁-C₆)alchil liniară sau ramificată, pentru a obține compusul cu formula (IV):



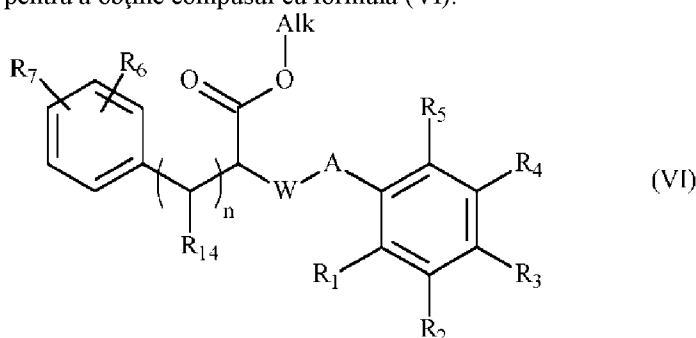
- 40 în care R₆, R₇, R₁₄, A, W și n sunt așa cum s-au definit pentru formula (I), și Z₁ și Alk sunt așa cum s-au definit înainte,

compusul cu formula (IV) care este supus ulterior cuplării cu compus cu formula (V):



in care R_1 , R_2 , R_3 , R_4 și R_5 sunt așa cum s-au definit pentru formula (I), și R_{B1} și R_{B2} reprezintă un atom de hidrogen, o grupare (C_1 - C_6) alchil liniară sau ramificată sau R_{B1} și R_{B2} formează cu oxigenul care îi poartă un ciclu opțional metilat,

5 pentru a obține compusul cu formula (VI):



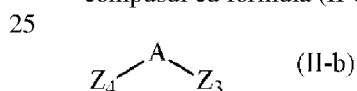
in care R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{14} , A, W și n sunt așa cum s-au definit pentru formula (I) și Alk este cum s-a definit mai sus,

10 funcția $Alk-O-C(O)-$ ester din compusul cu formula (VI) este hidrolizată pentru a obține acidul carboxilic, care poate reacționa cu un alcool cu formula $R_8'-OH$ sau cu un compus clorurat cu formula $R_8'-Cl$ in care R_8' reprezintă o grupare (C_1 - C_8) alchil liniară sau ramificată, o grupare - CHR_aR_b , o grupare aril, o grupare heteroaril, o grupare arilalchil(C_1 - C_6) sau o grupare heteroarilalchil(C_1 - C_6), R_a și R_b sunt cum s-au definit pentru formula (I),

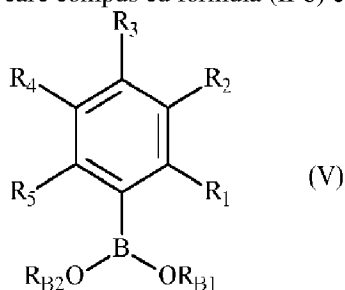
15 pentru a obține compusul cu formula (I), care poate fi purificat conform unei metode convenționale de separare, care este transformat, dacă se dorește, în sărurile sale de adiție cu un acid sau o bază acceptabile farmaceutic și care este opțional separat în izomerii săi conform unei metode convenționale de separare,

20 fiind înțeles că la orice moment considerat adecvat în timpul desfășurării procesului descris mai sus, unele grupări (hidroxi, amino...) din materialul inițial sau din intermediarii sintezei pot fi protejate, ulterior deprotejate și funcționalizate, așa cum cere sinteza.

In altă variantă conform invenției, compușii cu formula (I) pot fi obținuți utilizând un procedeu alternativ, care procedeu este caracterizat prin aceea că este utilizat ca material inițial compusul cu formula (II-b):

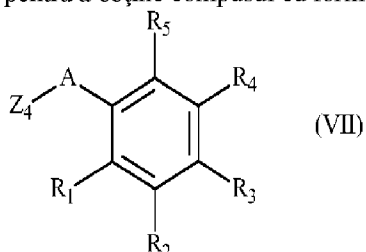


in care Z_3 reprezintă iod, Z_4 reprezintă clor, hidroxi, și A este definit ca pentru formula (I) în care **1** este legat de gruparea Z_4 și **2** este legat de gruparea Z_3 , care compus cu formula (II-b) este supus cuplării cu un compus cu formula (V):

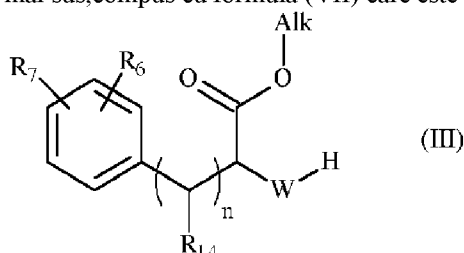


30 in care R_1 , R_2 , R_3 , R_4 și R_5 sunt cum s-au definit pentru formula (I), și R_{B1} și R_{B2} reprezintă un atom de hidrogen, o grupare (C_1 - C_6) alchil liniară sau ramificată sau R_{B1} și R_{B2} formează cu oxigenul care îi poartă un ciclu opțional metilat,

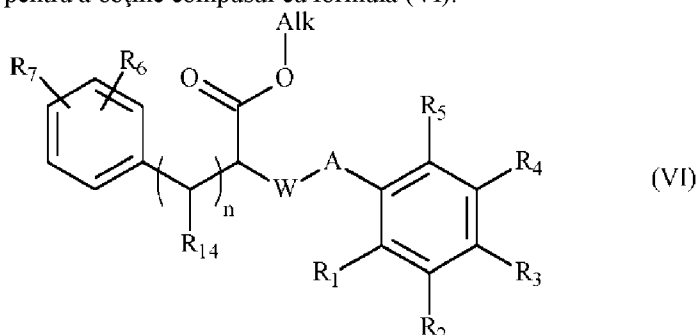
pentru a obține compusul cu formula (VII):



în care R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 și A sunt cum s-au definit pentru formula (I), și Z_4 este cum s-a definit mai sus, compus cu formula (VII) care este supus ulterior cuplării cu compus cu formula (III):



în care R_6 , R_7 , R_{14} , W și n sunt cum s-au definit pentru formula (I), și Alk reprezintă o grupare (C_1 - C_6) alchil liniară sau ramificată, pentru a obține compusul cu formula (VI):



- 10 în care R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{14} , A , W și n sunt cum s-au definit pentru formula (I) și Alk este cum s-a definit mai sus, funcția $Alk-O-C(O)-$ ester din compusul cu formula (VI) este hidrolizată pentru a obține acidul carboxilic, care poate reacționa opțional cu un alcool cu formula $R_8'-OH$ sau cu un compus clorurat cu formula $R_8'-Cl$ în care R_8' reprezintă o grupare (C_1 - C_8) alchil liniară sau
- 15 ramificată, o grupare $-CHRaRb$, o grupare aril, o grupare heteroaril, o grupare arilalchil (C_1 - C_6) sau o grupare heteroarilalchil (C_1 - C_6), R_a și R_b sunt cum s-au definit pentru formula (I), pentru a obține compusul cu formula (I), care poate fi purificat conform unei metode convenționale de separare, care este transformat, dacă se dorește, în sărurile sale de adiție cu un acid sau bază acceptabile farmaceutic și care este opțional separat în izomerii săi conform unei
- 20 metode convenționale de separare, fiind înțeles că la orice moment considerat adecvat în timpul desfășurării procesului descris mai sus, unele grupări (hidroxi, amino...) din reactivii inițiali sau din intermediarii sintezei pot fi protejați, ulterior deprotejați și funcționalizați, cum este cerut de sinteză.

- 25 Compușii cu formulele (II-a), (II-b), (III), (V), $R_8'-OH$ și $R_8'-Cl$ sunt fie disponibili comercial, fie pot fi obținuți de specialiști în domeniu utilizând reacții chimice convenționale descrise în literatură.

- Studiul farmacologic al compușilor conform invenției a arătat că au proprietăți pro-apoptotice. Capacitatea de a reactiva procesul apoptotic în celulele cancerigene este de interes terapeutic major în tratamentul cancerelor și bolilor auto-imune.

- 30 Mai specific, compușii conform invenției vor fi utili în tratamentul cancerelor chemo-sau radio-rezistente.

- Printre tratamentele cancerului preconizate aici pot fi menționate, fără implicarea oricărei limitări, tratamentul cancerelor de vezică, creier, sân și uter, leucemiei limfoide cronice, cancerului de colon, esofag și ficat, leucemiei limfoblastice, leucemiei mieloide acute, limfoamelor, melanoamelor, hemopatiilor maligne, mieloamelor, cancerului ovarian, cancerului pulmonar cu
- 35

celule care nu sunt mici, cancerului de prostată, cancerului pancreatic și cancerului pulmonar cu celule mici.

Prezenta invenție se referă de asemenea la compozițiile farmaceutice care cuprind cel puțin un compus cu formula (I) în combinație cu unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutici.

Printre compozițiile farmaceutice conform invenției pot fi menționate în mod special acelea care sunt adecvate pentru administrare orală, parenterală, nazală, per- sau trans-cutanată, rectală, perlinguală, oculară sau respiratorie, în special tablete sau drajeuri, tablete sublinguale, saculețe, pachete, capsule, glosete, pastile, supozitoare, creme, unguente, geluri dermice și fiole buvabile sau injectabile.

Dozarea variază conform cu sexul, vârsta și greutatea pacientului, calea de administrare, natura indicației terapeutice sau oricare tratament asociat și variază de la 0,01 mg la 1 g per 24 ore în una sau mai multe administrări.

Mai mult, prezenta invenție se referă de asemenea la combinația unui compus cu formula (I) cu un agent anticancer selectat din agenți genotoxici, otrăvuri mitotice, antimetaboliți, inhibitori de proteazom, inhibitori ai kinazei și anticorpi și de asemenea la compoziții farmaceutice care cuprind acel tip de combinație și utilizarea lui la fabricarea de medicamente pentru utilizare în tratamentul cancerului.

Avantajos, prezenta invenție se referă la combinația unui compus cu formula (I) cu un inhibitor EGFR și de asemenea la compozițiile farmaceutice cuprinzând acest tip de combinație.

În altă variantă, prezenta invenție se referă la combinația unui compus cu formula (I) cu un inhibitor mTOR/PI3K și de asemenea la compozițiile farmaceutice cuprinzând acest tip de combinație.

Într-o variantă preferată, prezenta invenție se referă la combinația unui compus cu formula (I) cu un inhibitor MEK și de asemenea la compozițiile farmaceutice care cuprind acest tip de combinație.

Preferabil, prezenta invenție se referă la combinația unui compus cu formula (I) cu un inhibitor HER2 și de asemenea la compozițiile farmaceutice care cuprind acest tip de combinație.

Avantajos, prezenta invenție se referă la combinația unui compus cu formula (I) cu un inhibitor RAF și de asemenea la compozițiile farmaceutice care cuprind acest tip de combinație.

În altă variantă, prezenta invenție se referă la combinația unui compus cu formula (I) cu un inhibitor EGFR/HER2 și de asemenea la compozițiile farmaceutice care cuprind acest tip de combinație.

Într-o variantă preferată, prezenta invenție se referă la combinația unui compus cu formula (I) cu un taxan și de asemenea la compozițiile farmaceutice care cuprind acest tip de combinație.

În altă variantă, prezenta invenție se referă la combinația unui compus cu formula (I) cu un inhibitor de proteazom, un imunomodulator sau un agent de alchilare și de asemenea la compozițiile farmaceutice cuprinzând acest tip de combinație.

Combinația unui compus cu formula (I) cu un agent anticancer poate fi administrată simultan sau secvențial. Calea de administrare este preferabil calea orală și compozițiile farmaceutice corespunzătoare pot permite eliberarea instantanee sau întârziată a ingredientelor active. Compușii combinației pot fi în plus administrați sub forma a două compoziții farmaceutice separate, fiecare conținând unul din ingredientele active sau sub forma de compoziție farmaceutică unică, în care ingredientele active sunt în amestec.

Compușii conform invenției pot fi utilizați de asemenea în combinație cu radioterapia în tratamentul cancerului.

Final, compușii conform invenției pot fi legați de anticorpi monoclonali sau fragmente ale acestora sau legați de proteine suport care pot fi în legătură sau nu cu anticorpi monoclonali.

Fragmentele de anticorpi trebuie înțelese ca fragmente de tip Fv, scFv, Fab, F(ab')₂, F(ab'), scFv-Fc sau diacorpi, care în general au aceeași specificitate de legare ca anticorpii de la care sunt descendenți. Conform prezentei invenții, fragmentele de anticorpi conform invenției pot fi obținuți pornind de la anticorpi prin procedee precum digestia cu enzime, ca pepsina sau papaina, și/sau prin scindarea punților disulfurice prin reducere chimică. În alt mod, fragmentele de anticorp cuprinse în prezenta invenție pot fi obținute prin procedee de recombinare genetică de asemenea cunoscute specialiștilor în domeniu sau altfel prin sinteza peptidelor prin intermediul, de exemplu, sintetizatoarelor automate de peptide ca aceea furnizate de compania Applied Biosystems, etc.

Proteinele suport care pot fi legate sau nu de anticorpi monoclonali sunt înțelese că semnifică o proteină care conține sau nu o imunoglobulină pliată și care produce o capacitate de legare similară anticorpului monoclonal. Specialistul în domeniu știe cum să selecteze proteina suport. Mai particular, este cunoscut că, pentru a fi selectată, o astfel de proteină suport trebuie să prezinte mai multe caracteristici cum urmează (Skerra A., J. Mol. Recogn. 2000, 13, 167-187): conservare bună

a filogeneticității, arhitectură robustă cu o organizare moleculară tri-dimensională bine cunoscută (ca, de exemplu, cristalografie sau RMN), mărime mică, nu sau numai un grad coborât de modificări post-tranlaționale, ușurință de a produce, expresie și puritate. Astfel o proteină suport poate fi, dar fără limitare, o structură selectată din grupul constând din fibronectină și preferențial domeniul al zecelea de fibronectină tip III(FNfn10), lipocalina, anticalina (Skerra A., J. Biotechnol. 2001, 74(4):257-75), derivatul proteinei Z din domeniul B al proteinei A stafilococice A, tioredoxinei A sau oricărei proteine cu un domeniu repetitiv ca "ankirina repetitivă" (Kohl et al., PNAS 2003, 100(4), 1700-1705), "armadillo repetitiv", "leucina-rich repetitivă" sau "tetratricopeptida repetitivă". Ar putea fi de asemenea menționat un derivat suport de la toxine (precum, de exemplu, toxine de scorpion, insecte, plante sau moluște) sau inhibitori de proteine ai sintezei neuronale a oxidului nitric (PIN).

Următoarele preparări și exemple ilustrează invenția.

Procedee generale

Toți reactivii obținuți din surse comerciale au fost utilizați fără purificare ulterioară. Solvenții anhidri au fost obținuți din surse comerciale și utilizați fără uscare ulterioară.

Cromatografia rapidă s-a realizat pe ISCO CombiFlash Rf 200i cu cartușe cu silica-gel pre-umplute (RediSep®Rf Gold High Performance).

Cromatografia în strat subțire s-a condus pe plăci de 5 x 10 cm acoperite cu silica-gel Merck Tip 60 F254.

Încălzirea cu microunde s-a efectuat cu un instrument Anton Parr MonoWave sau CEM Discover® instrument.

Purificările cu HPLC preparativă s-au făcut pe un sistem Armen Spot Liquid Chromatography cu o coloană Gemini-NX® 10 μM C18, 250 mm × 50 mm i.d. care funcționează la un debit de 118 mL min⁻¹ cu detecție UV cu sistem diode (210 - 400 nm) utilizând soluție apoasă 25 mM de NH₄HCO₃ și MeCN ca eluanți, dacă nu s-a specificat altfel.

LC-MS analitică: Compușii conform prezentei invenții au fost caracterizați prin cromatografie în lichid de înaltă performanță- spectroscopie de masă (HPLC-MS) pe Agilent HP1200 cu Agilent 6140 quadrupol LC/MS, operând în mod de ionizare electrospray ion pozitiv sau negativ. Interval de scanare greutate moleculară este 100 la 1350. Detecția UV paralelă a fost făcută la 210 nm și 254 nm. Probele au fost alimentate ca o soluție 1 mM în ACN, sau în THF/H₂O (1:1) cu injecție în buclă 5 μL. Analizele LCMS au fost realizate cu două instrumente, din care unul a operat cu eluanți bazici și celălalt cu eluanți acizi. LCMS bazic: Gemini-NX, 3 μm, C18, 50 mm × 3,00 mm i.d. coloana la 23 °C, la un debit de 1 mL min⁻¹ utilizând bicarbonat de amoniu 5 mM (Solvent A) și acetonitril (Solvent B) cu un gradient începând de la 100% Solvent A și terminând la 100% Solvent B pe variată/anumită durată de timp. LCMS acidă: ZORBAX Eclipse XDB-C18, 1,8 μm, 50 mm × 4,6 mm i.d. coloana la 40 °C, la un debit de 1 mL min⁻¹ utilizând 0,02% vol/vol acid formic apos (Solvent A) și 0,02% vol/vol acid formic în acetonitril (Solvent B) cu un gradient pornind de la 100% Solvent A și terminând la 100% Solvent B pe variată/anumită durată de timp.

Măsurătorile ¹H-RMN au fost realizate cu un spectrometru Bruker Avance III 500 MHz și spectrometru Bruker Avance III 400 MHz, utilizând DMSO-d₆ sau CDCl₃ ca solvent. Datele ¹H RMN sub forma valorilor delta, date în părți per million (ppm), utilizând picul rezidual al solventului (2,50 ppm pentru DMSO-d₆ și 7,26 ppm pentru CDCl₃) ca standard intern. Multiplicitățile sunt desemnate ca: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (cvartet), quint (cvintet), m (multiplet), br s (singlet larg), dd (doublet de dubleți), td (triplet de dubleți), dt (doublet de tripleți), ddd (doublet de doublet de dubleți).

Combinăția cromatografie de gaz și spectrometrie de masă de joasă rezoluție a fost realizată pe gaz cromatograf Agilent 6850 și spectrometru de masă Agilent 5975C utilizând coloana 15 m × 0,25 mm cu înveliș 0,25 μm HP-5MS și gaz purtător heliu. Sursa de ioni: EI⁺, 70 eV, 230°C, quadrupol: 150°C, interfață: 300°C.

HRMS s-au determinat pe un Shimadzu IT-TOF, temperatura sursei de ioni 200°C, ESI +/-, tensiune de ionizare: (+-)4,5 kV. Rezoluție masă min. 10000.

Analizele elementare s-au realizat cu un analizor Thermo Flash EA 1112 Elemental Analyzer.

Lista abrevierilor

Abrevierea	Denumirea
2-Me-THF	2-metil-tetrahidrofuran
abs.	absolut

Abrevierea	Denumirea
Ac	acetil
AIBN	2-[(1-ciano-1-metil-etil)azo]-2-metil-propionitril
AtaPhos	bis(di- <i>tert</i> -butil(4-dimetilaminofenil)fosfina) dicloropaladiu(II)
BINAP	(2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil)
cc.	concentrat
dba	dibenzilidenacetona
DCM	clorura de metilen
DEAD	azodicarboxilat de dietil
DEE	dietil eter
DIPA	diizopropilamina
DIPEA	diizopropiletilamina
DMA	dimetilacetamida
DME	1,2-dimetoxietan
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfoxid
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen
DTAD	di- <i>tert</i> -butil azodicarboxilat
EDC.HCl	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida clorhidrat
eq.	echivalent
Et	etil
HILIC	cromatografie în lichid cu interacțiune hidrofilă
HMDS	hexametildisilazan
ⁱ Pr	izopropil
LDA	diizopropilamidura de litiu
MCPBA	acid <i>meta</i> -cloroperoxibenzoic
Me	metil
MeCN	acetonitril
MTBE	metil <i>tert</i> -butil eter
MW	microunde
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
ⁿ Bu	<i>n</i> -butil
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
Ph	fenil
PPA	acid polifosfolic
rac.	racemic
r.t.	temperatura camerei
S ₂ Me ₂	dimetil disulfura
SPhos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil
TBAF	fluorura de tetrabutil amoniu

Abrevierea	Denumirea
TBAOH	hidroxid de tetrabutyl amoniu
^t Bu	<i>tert</i> -butil
TEA	trietilamina
TFA	acid trifluoroacetic
THF	tetrahidrofuran
TIPSCI	clorura de triizopropilsilil
TLC	cromatografie în strat subțire
Ts	tosil
X-Phos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil

Procedeu general Ia

- 5 1 eq. Compus de la **Prepararea 1a**, 2 eq. derivat ester corespunzător acidului lactic, 10 mL/mmol ^tBuOH și 5 eq. Cs₂CO₃ s-au plasat într-un balon și s-a agitat la 55 °C până când nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul s-a concentrat sub presiune redusă, s-a neutralizat cu soluție apoasă 1M de HCl, s-a diluat cu soluție salină și s-a extras cu EtOAc. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți, dacă nu s-a stabilit altfel.

Procedeu general Ib

- 10 1 eq. Compus de la **Prepararea 1a**, 2 eq. de derivat corespunzător de amino acid, 10 mL/mmol DMSO și 3 eq. K₂CO₃ s-au plasat într-un balon și s-a agitat la 45 °C până nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul s-a neutralizat cu soluție apoasă 1 M de HCl, s-a diluat cu soluție salină și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie
- 15 HILIC, dacă nu s-a specificat altfel.

Procedeu general II**Etapă A**

- 20 1 eq. din derivatul ester 5-bromo-furo[2,3-*d*]pirimidil-lactic corespunzător, 1,25 eq. din derivatul corespunzător de acid boronic, 10 mol% AtaPhos și 3 eq. Cs₂CO₃ s-au dizolvat în un amestec 1:1 de dioxan și apă (10 mL/mmol derivat ester 5-bromo-furo[2,3-*d*]pirimidil-lactic) și s-a agitat la 105 °C într-un reactor MW până când nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul s-a neutralizat cu soluție apoasă 1M de HCl, s-a diluat cu soluție salină și s-a extras cu THF. Fazele organice combinate s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat utilizând cromatografia preparativă cu fază inversă utilizând soluție apoasă 25 mM de NH₄HCO₃ și MeCN ca eluanți.
- 25

Etapă B

- 30 Intermediarul obținut a fost dizolvat într-un amestec 1:1 de dioxan și apă (25 mL/mmol) și s-au adăugat 10 eq. LiOH·H₂O. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie. Apoi acesta s-a diluat cu soluție salină, s-a neutralizat cu soluție apoasă 2M de HCl, s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Diastereoizomerii au fost purificați și separați prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând soluție apoasă 25 mM de NH₄HCO₃ și MeCN ca eluanți.

Procedeu general III

- 35 1 eq. din derivatul 4-cloro-pirol[2,3-*d*]pirimidină corespunzător, 3 eq. derivat adecvat de amino acid, 10 mL/mmol DMSO și 4 eq. K₂CO₃ au fost agitați la 150 °C până când nu s-a observat conversie. Amestecul s-a acidulat cu soluție apoasă 1M de HCl, precipitatul s-a filtrat și s-a purificat prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând soluție apoasă 25 mM de NH₄HCO₃ și MeCN ca eluanți.

Procedeu general IVa

- 40 1 eq. derivat de 5-bromo-pirol[2,3-*d*]pirimidină corespunzător, 3 eq. derivat de acid boronic corespunzător, 3 eq. TBAOH, 0,2 eq. acetat de paladiu, 0,4 eq. tetrafluoroborat de triciclohexilfosfoniu și 3,5 mL/mmol DME s-au agitat sub atmosferă de N₂ la 120 °C într-un reactor cu MW până nu s-a observat conversie. Apoi amestecul s-a filtrat prin Celite și s-a spălat cu MTBE și apă. Straturile s-au separat, stratul apos s-a spălat cu MTBE. Straturile organice
- 45

combinat s-au spălat cu soluție salină, s-au uscat pe MgSO_4 , s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă cu fază inversă utilizând soluție apoasă 40 mM de NH_4OAc ($\text{pH} = 4$) și MeCN ca eluanți.

Procedeu general IVb

- 5 1 eq. derivat de 5-iodo-pirol[2,3-d]pirimidină corespunzător, 3 eq. derivat de acid boronic corespunzător, 3 eq. TBAOH, 0,2 eq. acetat de paladiu, 0,4 eq. butildi-1-adamantilfosfină și 7 mL/mmol DME s-au agitat sub atmosferă de N_2 la reflux până nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul s-a filtrat prin Celite și s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând DCM și MeOH ca eluanți.

Procedeu general V

10 1 eq. derivat de benzofuran-4-ol corespunzător, 2,5 eq. derivat de ester lactic adecvat, 2,5 eq. DTAD și 2,5 eq. PPh_3 s-au dizolvat în toluen anhidru (20 mL/mmol) și s-a agitat la 55 °C până nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul s-a concentrat și reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți.

Procedeu general VI

- 15 1 eq. derivat de 3-bromo-benzofuran corespunzător, 2 eq. derivat adecvat de acid boronic, 2 eq. Cs_2CO_3 , 10 mol% Ataphos, 1,5 eq. tetrafluoroborat de tri-*tert*-butilfosfoniu și THF (10 mL/mmol) și apă (4 mL/mmol) s-au agitat sub atmosferă de N_2 la 110 °C într-un reactor MW până nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul s-a acidulat cu soluție apoasă 1M de HCl și s-a extras cu DCM. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție salină, s-au uscat pe MgSO_4 , s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând soluție apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 și MeCN ca eluanți. Intermediarul obținut s-a dizolvat în dioxan:apă 1:1 (10 mL / mmol), 10 eq. $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ s-a adăugat și amestecul s-a agitat la r.t. până nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul s-a diluat cu apă, s-a acidulat cu soluție apoasă 1M de HCl și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na_2SO_4 , s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând soluție apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 și MeCN ca eluanți.

Prepararea 1a : 5-Bromo-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-d]pirimidina

Etapa A : 2-(4-fluorobenzil)propandinitril

- 30 Soluție 81 mL 1M de NaOEt în EtOH (81 mmol) s-a răcit la 0 °C și s-au adăugat 6,14 g malononitril (93 mmol). Amestecul s-a agitat la 0 °C pentru 1 oră, apoi s-au adăugat 16,8 g 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanonă (77,4 mmol). Amestecul s-a agitat la 0 °C pentru 1 oră, apoi la r.t. până nu s-a mai observat conversie. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a obține 2-(4-fluorobenzil)propionitril. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,1 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 4,41 (t, 1H), 3,75 (d, 2H)

Etapa B : 2-amino-5-(4-fluorofenil)furan-3-carbonitril

- 40 6,56 g 2-(4-fluorobenzil)propandinitril (28,5 mmol) s-au dizolvat în 140 mL AcOH și s-au adăugat 6 g Amberlite 15H^+ . Amestecul s-a agitat la 90 °C până nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul s-a filtrat, filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul s-a recristalizat din DCM pentru a obține 2-amino-5-(4-fluorofenil)furan-3-carbonitril. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7,69 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 6,96 (s, 1H)

Etapa C : 6-(4-fluorofenil)-3H-furo[2,3-d]pirimidin-4-ona

- 45 1290 mg 2-amino-5-(4-fluorofenil)furan-3-carbonitril (6,38 mmol) și 25,5 mL anhidridă acetică formică s-au fost introdus într-un balon și s-a agitat la r.t. pentru 30 minute. Apoi, volatilele au fost evaporate sub presiune redusă. Reziduul s-a dizolvat în 51 mL AcOH și s-a încălzit într-un reactor MW la 160 °C pentru 30 minute, apoi la 180 °C pentru 15 minute. Apoi amestecul s-a răcit la temperatura camerei și precipitatul s-a filtrat pentru a obține 6-(4-fluorofenil)-3H-furo[2,3-d]pirimidin-4-ona.

- 50 ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 12,66 (br s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,33 (m, 2H)

Etapa D : 5-bromo-6-(4-fluorofenil)-3H-furo[2,3-d]pirimidin-4-ona

- 55 1704 mg 6-(4-fluorofenil)-3H-furo[2,3-d]pirimidin-4-ona (7,4 mmol) s-au dizolvat în 74 mL AcOH, apoi s-au adăugat 1182 mg brom (7,4 mmol). Amestecul s-a agitat la temperatura camerei până nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a filtrat apoi, filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul s-a digerat cu 15 mL MeOH, s-a filtrat și s-a uscat la aer pentru a obține 5-bromo-6-(4-fluorofenil)-3H-furo[2,3-d]pirimidin-4-ona. MS: $(\text{M}-\text{H})^+ = 309,0$

Etapa E: Prepararea 1a

- 60 1680 mg 5-bromo-6-(4-fluorofenil)-3H-furo[2,3-d]pirimidin-4-ona (5,44 mmol) s-a dizolvat în 12,7 mL POCl_3 (136 mmol) și s-a adăugat 690 μL DMA (5,44 mmol). Amestecul s-a

agitat la 110 °C până nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a răcit apoi la 0 °C și s-a turnat pe gheață-apă. Produsul brut s-a izolat prin filtrare și s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a obține compusul de la **Prepararea 1a**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,87 (s, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,47 (m, 2H)

5 **Prepararea 1b: 5-Bromo-4-cloro-6-etil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidina**

Etapă A: 6-amino-5-[(2-etil-1,3-dioxolan-2-il)metil]pirimidin-4-ol

257 mg 6-amino-5-[(2-etil-1,3-dioxolan-2-il)metil]-2-sulfanil-pirimidin-4-ol (0,1 mmol), 0,77 mL soluție apoasă cc. NH₃, 768 mg Raney-Ni și 11 mL apă s-au plasat într-un balon sub atmosferă de N₂ și s-au încălzit la reflux până nu s-a mai observat conversie. Amestecul de reacție
10 cald s-a filtrat apoi prin Celite și s-a spălat cu apă caldă. Filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut (6-amino-5-[(2-etil-1,3-dioxolan-2-il)metil]pirimidin-4-ol) s-a utilizat fără purificare suplimentară.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,44 (br s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,07 (s, 2H), 3,89 (m, 4H), 2,62 (s, 2H), 1,53 (m, 2H), 0,81 (t, 3H)

15 MS (M+H): 226,2

Etapă B: 6-etil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-ol

4,193 g 6-amino-5-[(2-etil-1,3-dioxolan-2-il)metil]pirimidin-4-ol (18,6 mmol) s-a dizolvat în 280 mL soluție apoasă 0,2M de HCl. Amestecul s-a agitat la temperatura camerei până
20 nu s-a mai observat conversie. Precipitatul s-a filtrat, s-a spălat cu apă și s-a uscat pentru a obține 6-etil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-ol.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,67 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,12 (t, 1H), 2,56 (m, 2H), 1,21 (t, 3H)

MS (M+H): 164,2

Etapă C: 5-bromo-6-etil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-ol

1,63 g 6-etil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-ol (10 mmol) s-a dizolvat în 20 mL DMF și s-a răcit la 0 °C. S-a adăugat 1 mL brom (20 mmol) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei
25 până nu s-a mai observat conversie. Apoi acesta s-a diluat cu apă și soluție apoasă de Na₂S₂O₃ și s-a extras cu DCM. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție salină, s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă pentru a se obține 5-bromo-6-etil-7H-
30 pirololo[2,3-d]pirimidin-4-ol.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,08 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 2,60 (q, 2H), 1,16 (t, 3H)

MS (M+H): 243,8

Etapă D: Prepararea 1b

1936 mg 5-bromo-6-etil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-ol (8 mmol), 4,5 mL POCl₃ și 969 mg N,N-dimetilanilină (8 mmol) s-au introdus într-un balon și s-au agitat la 100 °C până nu s-a
35 mai observat conversie. Amestecul s-a turnat apoi pe gheață-apă și s-a extras cu DCM. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție salină, s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă pentru a se obține compusul de la **Prepararea 1b**.

40 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,79 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 2,91 (q, 2H), 1,37 (t, 3H)
MS (M+H): 260,0

Prepararea 1c: 3-Bromo-2-(4-fluorofenil)benzofuran-4-ol

Etapă A: 2-(4-fluorofenil)benzofuran-4-ol

2,37 g 2-bromorezorcinol (12,5 mmol) s-a dizolvat în 30 mL THF anhidru sub atmosferă
45 de N₂ și s-au adăugat 4,17 mL TEA (30 mmol) și respectiv 1,92 mL AcCl (27 mmol). După agitarea amestecului pentru 5 minute, s-au adăugat 2,4 g 1-etinil-4-fluorobenzen (20 mmol), 561 mg Pd(OAc)₂ (2,5 mmol), 1,45 g tetrafluoroborat de tri-tert-butilfosfoniu (5 mmol), 476 mg CuI (2,5 mmol) și 10 mL DIPA anhidră și amestecul s-a agitat la 80 °C până nu s-a mai observat
50 conversie. Apoi s-au adăugat 2 g LiOH·H₂O și amestecul s-a agitat la 80 °C până nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a concentrat apoi sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând soluție apoasă 25 mM de NH₄HCO₃ și MeCN ca eluanți pentru a se obține 2-(4-fluorofenil)benzofuran-4-ol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ:
10,00 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (t, 2H), 7,10 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H)

Etapă B: [2-(4-fluorofenil)benzofuran-4-il] acetat

55 456 mg 2-(4-fluorofenil)benzofuran-4-ol (2 mmol) s-a dizolvat în 10 mL THF anhidru, apoi s-au adăugat cu grijă 156 μL AcCl (2,2 mmol) și apoi 306 μL TEA (2,2 mmol). Amestecul s-a agitat sub atmosferă de N₂ până nu s-a mai observat conversie. Solventul a fost apoi îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține [2-(4-fluorofenil) benzofuran-4-il] acetat. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ:
60 7,84 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,15 (t, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 2,42 (s, 3H)

Etapă C: [3-bromo-2-(4-fluorofenil)benzofuran-4-il] acetat

688 mg [2-(4-fluorofenil)benzofuran-4-il] acetat (2,54 mmol) și 589 mg NBS (3,31 mmol) s-au dizolvat în 20 mL MeCN și s-au agitat la 70 °C până nu s-a mai observat conversie. Solventul s-a îndepărtat apoi sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține [3-bromo-2-(4-fluorofenil)benzofuran-4-il] acetat. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,11 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,00 (dd, 1H), 2,45 (s, 3H)

Etapă D: Prepararea 1c

175 mg [3-bromo-2-(4-fluorofenil)benzofuran-4-il] acetat (0,5 mmol) și 150 μL 1M NaOEt în EtOH soluție și 5 mL EtOH s-au agitat la temperatura camerei sub atmosferă de N₂ până nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a diluat cu 50 mL soluție apoasă cc. NH₄Cl și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat pentru a da compusul de la **Prepararea 1c**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,16 (br s, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,70 (d, 1H)

Prepararea 1d: 3-Bromo-6-fluoro-2-(4-fluorofenil)benzofuran-4-ol

Etapă A: 5-fluoro-2-iodo-benzen-1,3-diol

3,81 g (29,7 mmol) 5-fluorobenzen-1,3-diol s-au dizolvat în 600 mL apă și s-au adăugat 8,08 g (31,8 mmol) iod la 0 °C și amestecul s-a agitat pentru 30 minute. Apoi pH-ul s-a corectat la 3 cu soluție de NaHCO₃ și amestecul s-a agitat până nu s-a mai observat conversie. Apoi pH-ul s-a corectat la 8 (cu soluție de NaHCO₃), s-au adăugat 20 g Na₂S₂O₃ și amestecul s-a extras cu EtOAc. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat și s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 5-fluoro-2-iodo-benzen-1,3-diol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 10,54 (s, 2H), 6,19 (d, 2H)

Etapă B: (3-acetoxi-5-fluoro-2-iodo-fenil) acetat

4,78 g 3-bromo-6-fluoro-2-(4-fluorofenil)benzofuran-4-ol (18,8 mmol) s-a dizolvat în 150 mL THF și s-au adăugat 5,70 g TEA (56,5 mmol), apoi prin picurare s-au adăugat 4,267 g Ac₂O (41,4 mmol) la temperatura camerei. Amestecul s-a agitat până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a concentrat apoi sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține (3-acetoxi-5-fluoro-2-iodofenil) acetat. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,24 (d, 2H), 2,34 (s, 6H)

Etapă C: 6-fluoro-2-(4-fluorofenil)benzofuran-4-ol

5,9 g (3-acetoxi-5-fluoro-2-iodo-fenil) acetat (17,45 mmol) s-au dizolvat în 70 mL THF anhidru și 70 mL DIPA anhidru sub atmosferă de N₂, apoi s-au adăugat 3,77 g 1-etinil-4-fluorobenzen (31,4 mmol), 587 mg Pd(OAc)₂ (2,62 mmol), 1,52 g tetrafluoroborat de tri-*tert*-butilfosfoniu (5,24 mmol) și 500 mg CuI (2,62 mmol) și amestecul s-a agitat la 60 °C până nu s-a mai observat conversie. Apoi s-au adăugat 2,93 g LiOH·H₂O și amestecul s-a agitat la 60 °C până nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a concentrat apoi sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând soluție apoasă 25 mM de NH₄HCO₃ și MeCN ca eluanți pentru a se obține 6-fluoro-2-(4-fluorofenil)benzofuran-4-ol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 10,60 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,48 (dd, 1H)

Etapă D: [6-fluoro-2-(4-fluorofenil)benzofuran-4-il] acetat

2,49 mg 6-fluoro-2-(4-fluorofenil)benzofuran-4-ol (10,1 mmol) s-a dizolvat în 50 mL THF anhidru, apoi s-au adăugat 791 μL AcCl (11,1 mmol) și apoi 1,55 mL TEA (11,1 mmol) cu grijă. Amestecul s-a agitat sub atmosferă de N₂ până nu s-a mai observat conversie. Solventul a fost apoi îndepărtat sub presiune redusă, reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține [6-fluoro-2-(4-fluorofenil)benzofuran-4-il] acetat. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,95 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,09 (dd, 1H), 2,40 (s, 3H)

Etapă E: [3-bromo-6-fluoro-2-(4-fluorofenil)benzofuran-4-il] acetat

2,96 g [6-fluoro-2-(4-fluorofenil)benzofuran-4-il] acetat (10,27 mmol) și 2,28 g NBS (12,84 mmol) s-au dizolvat în 120 mL MeCN și s-au agitat la 60 °C până nu s-a mai observat conversie. Solventul a fost apoi îndepărtat sub presiune redusă, reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține [3-bromo-6-fluoro-2-(4-fluorofenil)benzofuran-4-il] acetat. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,07 (m, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,09 (dd, 1H), 2,41 (s, 3H)

Etapă F: Prepararea 1d

3,35 g [3-bromo-6-fluoro-2-(4-fluorofenil)benzofuran-4-il] acetat (9,12 mmol) și 8,67 mL 1M NaOEt în soluție de EtOH și 90 mL EtOH s-au agitat la temperatura camerei sub atmosferă de N₂ până nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a diluat cu 50 mL soluție apoasă cc. de NH₄Cl

și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na_2SO_4 , s-au filtrat și filtratul s-a concentrat pentru a da compusul de la **Prepararea 1d**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 10,78 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,06 (dd, 1H), 6,54 (dd, 1H)

Prepararea 2a : (2R)-2-Acetoxi-3-(2-hidroxiifenil)propanoat de etil și

5 **Prepararea 2b : (2S)-2-Acetoxi-3-(2-hidroxiifenil)propanoat de etil**

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

60,07 g 2-metilfenil acetat (400 mmol) și 106,8 g NBS (600 mmol) s-au plasat într-un balon de 1 L. 500 mL ciclohexan s-a adăugat și apoi cu agitare intensivă s-au adăugat 3,284 g AIBN (20 mmol) în decurs de 30 minute. Amestecul s-a agitat la 80 °C până nu s-a mai observat conversie, apoi s-a răcit la temperatura camerei. Precipitatul s-a filtrat și s-a spălat cu ciclohexan. Apele mume s-au concentrat sub presiune redusă și produsul brut s-a utilizat în Etapa B fără purificare suplimentară.

Etapa B : Preparările 2a și 2b

23,10 g LiCl anhidră (545 mmol) și 65,36 g ZnCl_2 anhidră (479,6 mmol) s-au introdus într-un balon de 2 L, apoi s-au uscat la 160 °C sub 0,1 mmHg pentru 1 oră. După răcire la temperatura camerei sub atmosferă de argon, s-a adăugat 26,49 g span de magneziu (1090 mmol) și 1 L THF anhidru pre-răcit (0 °C). Amestecul rezultat s-a imersat într-o baie cu gheață-apă și apoi s-a agitat pentru 30 minute. 100 g [2-(bromometil)fenil] acetat (produs brut din Etapa A, ~436 mmol) s-a dizolvat în 120 mL THF anhidru și s-a adăugat la anorganicele prerăcite în decurs de 15 minute. După adăugarea reactivului amestecul rezultat s-a agitat pentru 45 minute în timp ce s-a menținut temperatura între 0-5 °C. Apoi s-au adăugat 64,82 mL 2-oxoacetat de etil (654 mmol, 50 % în toluen) în decurs de 5 minute și amestecul rezultat s-a agitat pentru încă alte 15 minute. Anorganicele rămase au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul s-a diluat cu 500 mL MeOH. Acesta s-a agitat până când migrarea grupării acetyl intramoleculare de la oxigenul fenolic la oxigenul alchilic s-a terminat. Apoi s-au adăugat 30 mL acid acetic și volatilele au fost îndepărtate prin evaporare sub presiune redusă. S-au adăugat 350 mL apă la reziduu și acesta a fost extras cu EtOAc. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 și cu soluție salină și apoi s-au uscat pe MgSO_4 , s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Apoi s-au adăugat 100 mL hexan și s-a agitat pentru 30 minute la 0 °C. Cristalele albe formate s-au colectat prin filtrare și s-au spălat cu hexan. ^1H 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)

Enantiomerii au fost separați prin cromatografie chirală. *Coloana*: OD; *Eluanți*: heptan / EtOH; enantiomerul care eluează mai repede a fost colectat drept compusul de la **Prepararea 2b** cu 99,8 % ee și enantiomerul care eluează mai târziu a fost colectat drept compusul de la **Prepararea 2a** cu 99,9 % ee.

Prepararea 2c: (2R)-2-Hidroxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil] propanoat de etil

Etapa A : acid (2R)-2-hidroxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil] propanoic

40 30,3 g compus de la **Prepararea 2a** (120 mmol), 38,9 g compus de la **Prepararea 5b** (180 mmol) și 47,2 g trifenil fosfină (180 mmol) s-au dizolvat în 120 mL toluen anhidru, apoi s-au adăugat 82 mL DEAD (180 mmol, 40 % în toluen). Amestecul s-a agitat la 50 °C sub atmosferă de azot până nu s-a mai observat conversie. Volatilele s-au evaporat sub presiune redusă. Apoi s-au adăugat 300 mL DEE, amestecul s-a sonicat și s-a filtrat, s-a spălat cu DEE. Filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduuul s-a dizolvat în 125 mL THF, apoi s-au adăugat 24 g NaOH (0,6 mol) dizolvat în 125 mL apă. Amestecul s-a agitat la 50 °C până nu s-a mai observat conversie. Valoarea pH-ului s-a stabilit la 5 cu HCl cc., și volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă. S-au adăugat 100 mL apă și 350 mL DCM, amestecul s-a agitat la 0 °C și precipitatul s-a filtrat, s-a spălat cu apă rece și DCM și s-a uscat sub presiune redusă pentru a se obține acid (2R)-2-hidroxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoic. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 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), 4,50 (d, 1H), 3,81 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (dd, 1H), 2,44 (dd, 1H)

Etapa B : Prepararea 2c

55 51,7 g Acid (2R)-2-hidroxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil] propanoic (136 mmol) s-a dizolvat în 520 mL EtOH, apoi s-au adăugat 20 mL H_2SO_4 cc. Amestecul s-a agitat la 60 °C până nu s-a mai observat conversie. Acesta s-a diluat apoi cu apă, s-a neutralizat cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 și s-a extras cu diclorometan. Fazele organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 , s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând EtOAc și MeOH ca eluanți pentru a se obține compusul de la **Prepararea 2c**. HRMS calculat pentru $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$: 408,1685, găsit: 409,1757 (M+H)

Prepararea 2d : (2S)-2-Hidroxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il] metoxi]fenil]propanoat de etil

Compusul de la **Prepararea 2d** s-a sintetizat pe calea de la **Prepararea 2c**, dar agitand compusul de la **Prepararea 2b** in locul compusului de la **Prepararea 2a**.

5 Prepararea 2e: (2R)-2-Hidroxi-3-(2-metoxifenil)propanoat de etil și**Prepararea 2f: (2S)-2-Hidroxi-3-(2-metoxifenil)propanoat de etil**

Enantiomerii 2-hidroxi-3-(2-metoxifenil)propanoat de etil s-au separat prin cromatografie chirală; *Coloana*: AD, *Eluant*: 2-PrOH; enantiomerul care eluează întâi s-a colectat drept compusul de la **Prepararea 2e** cu 99,8 % ee. Enantiomerul care eluează ultimul s-a colectat drept compusul de la **Prepararea 2f** cu 97,8 % ee.

10 Prepararea 2g: (2R)-2-Hidroxi-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoat de etil**Etapă A : (2R)-2-acetoxi-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoat de etil**

1 eq. Compus de la **Prepararea 2a**, 2 eq. pirazin-2-ilmetanol și 2 eq. trifenilfosfină s-au dizolvat in toluen anhidru (0,2M pentru fenol), apoi s-au adăugat 2 eq. DTAD. Amestecul s-a agit la 50 °C sub atmosferă de azot. După atingerea unei conversii adecvate, volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă. Intermediarul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține (2R)-2-acetoxi-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoat de etil.

Etapă B :Prepararea 2g

20 (2R)-2-Acetoxi-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoat de etil s-a dizolvat in etanol (0,5M) apoi s-a adăugat NaOEt soluție 2 mol% (1,0M in etanol). Amestecul rezultat s-a agit la temperatura camerei. S-a adăugat suplimentar soluție NaOEt dacă conversia nu a fost completă. Amestecul s-a concentrat la jumătatea volumului său, apoi s-au adăugat apă și soluție salină și s-a extras cu EtOAc. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând DCM și metanol ca eluanți pentru a se obține compusul de la **Prepararea 2g**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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)

30 Prepararea 2h : (2S)-2-Hidroxi-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propanoat de etil**Etapă A: (2S)-2-hidroxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat de etil**

13,633 g Compus de la **Prepararea 2b** (54 mmol) s-au dizolvat in 200 mL EtOH anhidru, apoi s-a adăugat 30 mL soluție NaOEt 1M in EtOH) și amestecul s-a agit la temperatura camerei. Dacă este necesar, adăugarea de soluție de NaOEt a fost repetată până când scindarea grupării acetil a fost completă. Amestecul s-a diluat cu 600 mL apă și s-a extras cu EtOAc. Straturile organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. (2S)-2-hidroxi-3-(2-hidroxifenil)propanoatul de etil obținut s-a utilizat in etapa următoare fără purificare suplimentară.

Etapă B :Prepararea 2h

40 9,18 g (2S)-2-Hidroxi-3-(2-hidroxifenil)propanoat de etil (43,7 mmol) s-a dizolvat in 130 mL DMF anhidră, apoi s-au adăugat 6,040 g K₂CO₃ (43,7 mmol). După 5 minute agitând s-au adăugat 7,7 mL trifluorometansulfonat de 2,2,2-trifluoroetil (48 mmol) in decurs de 5 minute. Amestecul rezultat a fost agit până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul de reacție s-a diluat cu soluție salină, apoi s-a extras cu EtOAc. Straturile organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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 2i : Acid (2R)-2-amino-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoic**50 Etapă A: (2R)-2-amino-3-(2-hidroxifenil)propanoat de etil clorhidrat**

653 mg Acid (2R)-2-amino-3-(2-hidroxifenil)propanoic clorhidrat (3,0 mmol) s-a dizolvat în 6 mL HCl (1,25 M in EtOH) și s-a agit la 60 °C până nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul de reacție s-a diluat cu grijă cu soluție apoasă 10 % de NaHCO₃ și s-a extras cu DCM. Faza organică combinată s-a uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul ar trebui păstrat în congelator. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,05-6,95 (m, 2H), 6,72 (dm, 1H), 6,69-6,63 (m, 1H), 4,02 (q, 2H), 3,65 (dd, 1H), 2,84 (dd, 1H), 2,78 (dd, 1H), 1,12 (t, 3H) HRMS calculat pentru C₁₁H₁₅NO₃: 209,1052; găsit: 210,1128 (M+H)

Etapă B: (2R)-2-amino-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat de etil

60 3,96 g (2R)-2-amino-3-(2-hidroxifenil)propanoat de etil clorhidrat (18,9 mmol) s-a dizolvat in 200 mL toluen anhidru, apoi s-au adăugat 5,69 g PPh₃ (21,7 mmol), 4,69 g compus de

la **Prepararea 5b** (21,7 mmol) și amestecul s-a încălzit la 35 °C, apoi s-au adăugat 5,0 g DTAD (21,7 mmol) și amestecul s-a agitat la 45 °C până nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul s-a concentrat sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând EtOAc și MeOH ca eluanți.

5 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,92 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,46 (td, 1H), 7,20 (td, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,06 (td, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,91 (td, 1H), 5,27/5,23 (d, 2H), 4,01 (q, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,68 (dd, 1H), 3,08 (br, 2H), 3,03/2,83 (dd, 2H), 1,07 (t, 3H)
HRMS calculat pentru C₂₃H₂₅N₃O₄: 407,1845; găsit: 408,1928 (M+H)

Etapa C: Prepararea 2i

10 3,20 g (2R)-2-Amino-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil] propanoat de etil (7,85 mmol) s-a dizolvat în 10 mL THF, apoi s-au adăugat 10 mL apă și 420 mg LiOH·H₂O (10 mmol) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei până când hidroliza a fost completă. Apoi s-a diluat cu apă și s-a neutralizat cu soluție apoasă 2 M de HCl. Precipitatul format s-a filtrat, s-a spălat cu apă și s-a uscat pentru a obține compusul de la **Prepararea 2i**.

15 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,88 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,59 (dd, 1H), 3,49/2,83 (dd, 2H)
HRMS calculat pentru C₂₁H₂₁N₃O₄: 379,1532; găsit: 380,1610 (M+H)

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

20 **Etapa A: (4-bromo-2-cloro-fenoxi)-trimetil-silan**

20,8 g 4-Bromo-2-cloro-fenol (100 mmol) s-a dizolvat în 150 mL THF anhidru apoi s-a adăugat 24,2 g HMDS (150 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la 85 °C sub atmosferă de argon pentru 1,5 ore, apoi s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut rezultat s-a utilizat fără purificare ulterioară. ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 7,49 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 0,26 (s, 9H)

Etapa B: 4-bromo-2-cloro-3-metil-fenol

Soluție 48 mL de ⁿBuLi în hexan (120 mmol, 2,5M în hexani) s-a adăugat prin picurare la o soluție de 12,1 g DIPA anhidră (120 mmol) în 250 mL THF anhidru la -78 °C sub atmosferă de argon. Amestecul s-a agitat pentru 30 minute la aceeași temperatură, apoi s-a adăugat prin picurare 28,0 g (4-bromo-2-cloro-fenoxi)-trimetil-silan (100 mmol). După 2,5 ore, s-a adăugat prin picurare 21,3 g MeI (150 mmol) și baia de răcire a fost îndepărtată și amestecul s-a agitat peste noapte. Reacția s-a stopat cu 100 mL soluție apoasă de NH₃ și 200 mL soluție apoasă saturată de NH₄Cl și s-a extras cu EtOAc. Faza organică s-a uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Masa rezultată, închisă la culoare s-a refluxat cu hexan pur de câteva ori (150-150 mL alicote) și s-a decantat lăsând o rășină neagră în urmă. Fazele organice combinate s-au concentrat sub presiune redusă rezultând 19,0 g produs brut, care a fost utilizat fără purificare ulterioară. ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 7,32 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,62 (s, 1H), 2,49 (s, 3H)

Etapa C: (4-bromo-2-cloro-3-metil-fenoxi)-trimetil-silan

40 20,8 g HMDS (129 mmol) s-a adăugat la o soluție de 19,0 g 4-bromo-2-cloro-3-metilfenol (86,0 mmol) în 150 mL THF anhidru. Amestecul s-a agitat la 85 °C sub un balon cu argon pentru 1,5 ore și apoi s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul obținut s-a utilizat fără purificare suplimentară. ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 7,30 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 2,50 (s, 3H), 0,28 (s, 9H)

45 **Etapa D: Prepararea 3a**

O soluție de 25,2 g (4-bromo-2-cloro-3-metil-fenoxi)-trimetil-silan (86,0 mmol) în 250 mL THF anhidru s-a răcit la -78 °C sub argon și apoi s-a adăugat prin picurare 38 mL soluție de ⁿBuLi (94,6 mmol, 2,5M în hexani). După 5 minute, s-a adăugat prin picurare 19,2 g 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (103 mmol). Baia de răcire s-a îndepărtat și amestecul s-a lăsat să se încălzească încet până la temperatura camerei. Apoi amestecul s-a adăugat la 200 mL soluție apoasă saturată de NH₄Cl și s-a extras cu EtOAc. Straturile organice combinate s-au concentrat sub presiune redusă și s-a trecut printr-un strat de silicagel utilizând hexan și EtOAc ca eluanți. Produsul brut s-a recristalizat din amestec EtOAc și hexan pentru a obține compusul de la **Prepararea 3a**. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,40 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,27 (s, 12H)

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

60 10,0 g Compus de la **Prepararea 3a** (37,2 mmol), 8,7 g 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (60,3 mmol) și 15,8 g PPh₃ (60,3 mmol) s-au dizolvat în 100 mL toluen anhidru și apoi s-au adăugat 27 mL DEAD (60,3 mmol, 40 % soluție în toluen) prin picurare. Amestecul s-a agitat la 50 °C sub atmosferă de argon până când nu s-a mai observat conversie. Volatilele s-au evaporat

sub presiune redusă și s-au adăugat 100 mL Et₂O. Cristalele albe precipitate s-au îndepărtat prin filtrare și s-au spălat cu Et₂O. Filtratul s-a concentrat sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând CHCl₃ și MeOH ca eluanți. Uleiul rezultat, de culoare cafeniu luminos s-a cristalizat din hexan pentru a da compusul de la **Prepararea 3b** ca solid aproape alb.

5 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 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 3c: 2-(3-Cloro-2-metil-fenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan

4,94 g Acid (3-cloro-2-metilfenil)boronic (29 mmol) și 3,021 g neopentil-glicol (29 mmol) s-au agitat la temperatura camerei în prezență de Amberlite 15H⁺ (uscat cu toluen) până cand nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a filtrat apoi prin Celite și s-a spălat cu 2-Me-THF. Filtratul s-a concentrat sub presiune redusă pentru a se obține compusul de la **Prepararea 3c**. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,59 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,10 (t, 1H), 3,79 (s, 4H), 2,57 (s, 3H), 1,05 (s, 6H)

15 **Prepararea 4: (2R)-2-[5-Bromo-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-d]pirimidin-4-il] oxi-3-[2-[(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat de etil**

Utilizând Procedeu general Ia și compusul de la **Prepararea 2c** ca derivat corespunzător al esterului lactic, s-a obținut compusul de la **Prepararea 4**. MS: (M+H) = 700,4

Prepararea 5a: (E)-4-(Dimetilamino)-1,1-dimetoxi-but-3-en-2-ona

502,1 g 1,1-dimetoxipropan-2-ona (4,25 mol) și 506,4 g 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-metanamina (4,25 mol) s-au amestecat într-un balon de 2 L și s-a agitat la 105 °C pentru 3 ore. MeOH format a fost îndepărtat continuu prin distilare. Când formarea MeOH s-a oprit (la 65 °C temperatura din vapori) amestecul de reacție s-a distilat cu vacuum (decreșcând presiunea încet la 30 mbar) pentru a îndepărta produșii secundari și materialele inițiale nereacționate. Produsul brut s-a distilat la 0,1 mbar. Frațiile au fost colectate între 107-118 °C temperatura de distilare (temperatura băii 160-165 °C) pentru a da un ulei galben. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 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 5b: [2-(2-Metoxifenil)pirimidin-4-il] metanol

Etapa A: 4-(dimetoximetil)-2-(2-metoxifenil)pirimidina

To the mixture of 1,2 eq. 2-metoxibenzamidină sare cu acid acetic și 1 eq. compus de la **Prepararea 5a** în methanol anhidru (0,5 mL / mmol), s-au adăugat în porțiuni 1,2 eq. NaOEt și amestecul s-a agitat la 75 °C până când nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul de reacție s-a răcit și s-a concentrat sub presiune redusă. S-a adăugat apă la reziduu și s-a extras cu DCM. Straturile organice combinate s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 4-(dimetoximetil)-2-(2-metoxifenil)pirimidine. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 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: Prepararea 5b

4-(Dimetoximetil)-2-(2-metoxifenil)pirimidină 261 mg(1,0 mmol) s-a dizolvat în 2 mL HCl în dioxan (soluție 4M), apoi s-au adăugat 2 mL apă și acest amestec s-a agitat la 50 °C pentru 16 ore. Amestecul de reacție s-a răcit la 0 °C, apoi s-a adăugat 320 mg NaOH (8,0 mmol) în porțiuni. pH-ul s-a corectat la 8 utilizând soluție apoasă 10 % de K₂CO₃, apoi s-a adăugat borohidru de sodiu 76 mg (2,0 mmol) și amestecul s-a agitat pentru 30 minute la 0 °C. Amestecul de reacție s-a diluat cu 5 mL apă și s-a extras cu EtOAc. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a da compusul de la **Prepararea 5b**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 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)

50 **Prepararea 6: Acid (2R)-2-[(7-benzil-5-bromo-6-etil-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il) amino]-3-fenil-propanoic**

Etapa A: 7-benzil-5-bromo-4-cloro-6-etil-pirololo[2,3-d]pirimidina

NaH 255 mg (6,38 mmol) și 50 mL THF anhidru s-au încărcat într-un tub Schlenk de 50 ml sub atmosferă de N₂ și șlamul s-a răcit la 0 °C. Apoi s-au adăugat 1,792 g (5,8 mmol) compus de la **Prepararea 1b**. După agitarea amestecului pentru 30 minute la 0 °C, s-a adăugat 773 μL bromură de benzil (6,38 mmol) și amestecul s-a lăsat să se încălzească până la temperatura camerei și s-a agitat pana cand nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a diluat apoi cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl și s-a extras cu DCM. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție salină, s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 7-benzil-5-bromo-4-cloro-6-etil-pirololo[2,3-d]pirimidina.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,60 (s, 1H), 7,33-7,26 (m, 3H), 7,06-7,04 (m, 2H), 5,54 (s, 2H), 2,79 (q, 2H), 1,07 (t, 3H)

MS (M+H): 351,8

Etapa B : Prepararea 6

- 5 Utilizând Procedul general III și 7-benzil-5-bromo-4-cloro-6-etil-pirol[2,3-d]pirimidina ca derivat corespunzător de 4-cloro-pirol[2,3-d]pirimidină și D-fenilalanina ca derivat corespunzător de amino acid, s-a obținut compusul de la **Prepararea 6**. MS (M+H): 279,2

Prepararea 7a: N-[2-benziloxi-6-(2,2-dibromovinil)fenil]-3-cloro-2-metil-4-triizopropilsiloxi-anilina

- 10 Etapa A : (4-bromo-2-cloro-fenoxi)-triizopropil-silan

4-Bromo-2-cloro-fenol 200 g (0,97 mol) și 126 mL TIPSCl (1,18 mol) s-au dizolvat în 1,6 L DCM. S-a adăugat 167 g imidazol (2,45 mol) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei pentru 2 ore. Apoi volatilele au fost evaporate sub presiune redusă și reziduul s-a dizolvat în 1,5 L EtOAc. Amestecul s-a spălat cu soluție salină, s-a uscat pe Na_2SO_4 , s-a filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Impuritatea hidroxid de triizopropilsilil s-a îndepărtat prin distilare (120°C la 0,01 mmHg). Reziduul s-a filtrat printr-un strat mic de silice cu hexan și s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul (ulei incolor) s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,49 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 1,31 (septet, 3H), 1,14 (d, 18H)

MS (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, $[\text{M}^+]$)

Etapa B : (4-bromo-2-cloro-3-metil-fenoxi)-triizopropil-silan

25 DIPA anhidră 76,0 mL (0,54 mol) s-a dizolvat în 1,2 L THF anhidru sub atmosferă de argon și s-au adăugat 51,2 mL soluție de $^n\text{BuLi}$ (0,512 mol, 10M în hexani) prin picurare la -78 °C. Amestecul s-a agitat pentru 45 minute la aceeași temperatură. Apoi s-au adăugat 178 g (4-bromo-2-cloro-fenoxi)-triizopropil-silan (0,488 mol) prin picurare la -78 °C și suspensia albă s-a agitat până când nu s-a mai observat conversie. Apoi s-au adăugat 36,5 mL MeI (0,586 mmol) la această temperatură și amestecul de reacție s-a agitat peste noapte fără răcire. Volatilele au fost evaporate sub presiune redusă. Reziduul s-a dizolvat în 1,5 L EtOAc, s-a spălat cu soluție salină. Faza organică s-a uscat pe Na_2SO_4 , s-a filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a filtrat printr-un strat mic de silice utilizând hexan ca eluant și s-a concentrat sub presiune redusă pentru a se obține produsul ca ulei galben pal. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,30 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,32 (septet, 3H), 1,14 (d, 18H)

- 35 Etapa C : N-benzil-3-cloro-2-metil-4-triizopropilsiloxi-anilina

7,56 g (4-bromo-2-cloro-3-metil-fenoxi)-triizopropil-silan (20 mmol) și 4,29 g benzilamină (40 mmol) s-au dizolvat în 16 mL toluen anhidru, apoi s-au adăugat 450 mg Pd_2dba_3 (0,5 mmol), 450 mg X-Phos (1 mmol) și 9,77 g Cs_2CO_3 (30 mmol) și amestecul s-a agitat la 100 °C până nu s-a mai observat conversie. Apoi acesta s-a filtrat prin Celite și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține N-benzil-3-cloro-2-metil-4-triizopropilsiloxi-anilina.

Etapa D : 3-cloro-2-metil-4-triizopropilsiloxi-anilina

45 3,50 g N-benzil-3-cloro-2-metil-4-triizopropilsiloxi-anilina (8,66 mmol) s-a dizolvat în 100 mL MeOH și 20 mL EtOAc, apoi s-au adăugat 80 mg 10 % Pd/C și amestecul s-a agitat sub atmosferă 1 bar H_2 până nu s-a mai observat conversie. Apoi s-a filtrat prin Celite, și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 3-cloro-2-metil-4-triizopropilsiloxi-anilina.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 6,58 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,68 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,24 (m, 3H), 1,06 (d, 18H)

50 MS: (M+H) $^+$ = 314,2

Etapa E : 3-benziloxi-2-bromo-benzaldehida

4,554 g 2-bromo-3-hidroxibenzaldehidă (22,65 mmol), 4,262 g bromură de benzil (24,92 mmol) și 4,696 g K_2CO_3 (33,98 mmol) s-au dizolvat în 20 mL DMSO și s-a agitat la 50 °C până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a turnat apoi în apă. Precipitatul s-a filtrat pentru a se obține 3-benziloxi-2-bromo-benzaldehida. MS (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 65 (10), 91 (100), 290 (5, $[\text{M}^+]$), 292 (5, $[\text{M}^+]$)

Etapa F : 3-benziloxi-2-(3-cloro-2-metil-4-triizopropilsiloxi-anilino)benzaldehyda

60 5,0 g 3-benziloxi-2-bromo-benzaldehida (17,17 mmol), 5,391 g 3-cloro-2-metil-4-triizopropilsiloxi-anilina (17,17 mmol), 16,782 g Cs_2CO_3 (51,51 mmol), 393 mg Pd_2dba_3 (0,43 mmol) și 535 mg rac. BINAP (0,86 mmol) s-au amestecat în 85 mL toluen și s-au agitat la 120 °C până când nu s-a mai observat conversie. Volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă, reziduul

s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 3-benziloxi-2-(3-cloro-2-metil-4-triizopropilsililoxi-anilino) benzaldehida. MS: (M+H)⁺ = 524,2

Etapă G: Prepararea 7a

3-Benziloxi-2-(3-cloro-2-metil-4-triizopropilsililoxi-anilino)benzaldehida 7,7 g (14,69 mmol) și 7,308 g tetrabromură de carbon (22,03 mmol) s-au dizolvat în 160 mL DCM la 0 °C, apoi s-au adăugat 11,56 g PPh₃ (44,07 mmol). Amestecul s-a agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie. Apoi solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă, reziduul s-a dizolvat în Et₂O. S-a adăugat apoi heptan și presipitatul format s-a filtrat, filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Apoi s-a adăugat heptan și amestecul s-a agitat 10 minute și s-a filtrat din nou. Filtratul s-a concentrat sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a da compusul de la **Prepararea 7a**.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,28-7,23 (m, 5H), 7,19 (s, 1H), 7,11 (dd, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,08 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,25 (m, 3H), 1,05 (d, 18H)

MS: (M+H)⁺ = 680,0

Prepararea 7b: (2R)-2-[1-[3-Cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(4-fluorofenil)indol-7-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat de etil

Etapă A: [4-[7-benziloxi-2-(4-fluorofenil)indol-1-il]-2-cloro-3-metil-fenoxi]-triizopropil-silan

Compusul de la **Prepararea 7a** 2720 mg (4 mmol), 1119 mg acid 4-fluorofenilboronic (8 mmol), 4245 mg K₃PO₄ (20 mmol), 90 mg Pd(OAc)₂ (0,4 mmol) și 328 mg SPhos (0,8 mmol) s-au amestecat în 60 mL toluen anhidru sub atmosferă de N₂ și s-au agitat la 100 °C până când nu s-a mai observat conversie. Apoi solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă, reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a da [4-[7-benziloxi-2-(4-fluorofenil)indol-1-il]-2-cloro-3-metil-fenoxi]-triizopropil-silan. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,33 (d, 2H), 7,29-t,22 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,10 (t, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,92-6,84 (m, 4H), 6,73 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,89 (d, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,31 (m, 3H), 1,13 (t, 18H)

Etapă B: 4-[7-benziloxi-2-(4-fluorofenil)indol-1-il]-2-cloro-3-metil-fenol

2600 mg [4-[7-benziloxi-2-(4-fluorofenil)indol-1-il]-2-cloro-3-metil-fenoxi]-triizopropil-silan (2,96 mmol), 2,96 mL TBAF soluție (2,96 mmol, 1M în THF) și 50 mL THF s-au agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie. Solventul a fost apoi îndepărtat sub presiune redusă, reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a da 4-[7-benziloxi-2-(4-fluorofenil)indol-1-il]-2-cloro-3-metil-fenol.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,27 (br s, 1H), 7,28-7,18 (m, 6H), 7,10 (t, 2H), 7,07-6,99 (m, 2H), 6,85-6,77 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,90 (d, 1H), 1,75 (s, 3H)

MS: (M+H)⁺ = 458,0.

Etapă C: 7-benziloxi-1-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(4-fluorofenil)indol

1,2 g 4-[7-Benziloxi-2-(4-fluorofenil)indol-1-il]-2-cloro-3-metil-fenol (2,1 mmol), 606 mg 1-(2-hidroxi-etil)-4-metilpiperazina (4,2 mmol) și 2,1 g PPh₃ (6,3 mmol) s-au dizolvat în 50 mL toluen anhidru sub atmosferă de N₂ și amestecul s-a răcit la 0 °C. Apoi s-au adăugat 1451 mg DTAD (6,3 mmol) și amestecul s-a încălzit la 45 °C și s-a agitat până nu s-a mai observat conversie. Solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă, reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc și MeOH ca eluanți pentru a da 7-benziloxi-1-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenil]-2-(4-fluorofenil)indol. MS: (M+H)⁺ = 584,2

Etapă D: 1-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(4-fluorofenil)indol-7-ol

1280 mg 7-Benziloxi-1-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(4-fluorofenil)indol (2,19 mmol) s-a dizolvat în 100 mL EtOH, apoi s-a adăugat 100 mg 10 % Pd/C. Amestecul s-a agitat sub 1 bar atmosferă de H₂ la temperatura camerei până nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul s-a filtrat prin Celite și filtratul s-a concentrat pentru a da 1-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenil]-2-(4-fluorofenil)indol-7-ol.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,04 (br s, 1H), 7,25 (dd, 2H), 7,17-7,03 (m, 4H), 6,94 (d, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,47 (d, 1H), 4,13 (m, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,58-2,42 (br s, 4H), 2,40-2,17 (br s, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,86 (s, 3H)

MS: (M+H)⁺ = 494,2

Etapă E: Prepararea 7b

494 mg 1-[3-Cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(4-fluorofenil)indol-7-ol (1 mmol), 449 mg compus de la **Prepararea 2f** (2 mmol) și 786 mg PPh₃ (3 mmol) s-au dizolvat în 10 mL toluen anhidru sub atmosferă de N₂ și amestecul s-a răcit la 0 °C. Apoi s-a adăugat 691 mg DTAD (3 mmol) și amestecul s-a încălzit la 45 °C și s-a agitat până nu s-a mai observat conversie. Solventul s-a îndepărtat apoi sub presiune redusă, reziduul s-a purificat

prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc și MeOH ca eluanți pentru a se obține compusul de la **Prepararea 7b** ca un amestec de diastereoizomeri.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,43/6,98 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,23/7,24 (d, 1H), 7,17/7,18 (t, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,12/6,88 (d, 1H), 6,95/6,94 (t, 1H), 6,91/6,91 (d, 1H), 6,79/6,78 (s, 1H), 6,73/6,75 (t, 1H), 6,52/6,60 (d, 1H), 6,46/6,40 (d, 1H), 4,85/4,76 (dd, 1H), 4,25-4,01 (m, 2H), 4,01-3,89 (m, 2H), 3,77/3,76 (s, 3H), 2,70-2,60 (m, 3H), 2,54-2,30 (m, 5H), 2,21 (br s, 4H), 2,13/2,09 (s, 3H), 1,59/2,08 (s, 3H), 0,99/0,98 (t, 3H)
MS: (M+H)⁺ = 700,0

Exemplul 1: Acid (2R)-2-[[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoic

Utilizând Procedul general II și compusul de la **Prepararea 4** ca derivat corespunzător de 5-bromo-furo[2,3-d]pirimidină și compusul de la **Prepararea 3b** ca derivat corespunzător de acid boronic, s-a obținut compusul din **Exemplul 1** ca un amestec de diastereoizomeri. HRMS calculat pentru C₄₇H₄₄ClFN₆O₇: 858,2944, găsit: 430,1547 și 430,1555 (M+2H)

Exemplul 2: Acid (2R)-2-[[5-{3-cloro-2-etil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoic

Etapa A: 1-[2-(4-bromo-2-cloro-fenoxi)etil]-4-metil-piperazina

10,373 g 4-bromo-2-clorofenol (50 mmol), 14,442 g 2-(4-metilpiperazin-1-il) etanol (100 mmol) și 26,229 g PPh₃ (100 mmol) s-au dizolvat în 250 mL toluen anhidru sub atmosferă de N₂, apoi s-au adăugat 23,027 g DTAD (100 mmol). Amestecul s-a agitat la 50 °C până când nu s-a mai observat conversie. Volatilele s-au evaporat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând EtOAc și MeOH ca eluanți. MS (M+H): 333,0

Etapa B: 1-[2-(4-bromo-2-cloro-3-etil-fenoxi)etil]-4-metil-piperazina

2,0 g 1-[2-(4-Bromo-2-cloro-fenoxi)etil]-4-metil-piperazina (6 mmol) s-a dizolvat în 50 mL THF anhidru sub atmosferă de N₂ și s-a răcit la -78 °C. S-a adăugat apoi 6 mL LDA soluție (12 mmol în 2M THF) și amestecul s-a agitat pentru 3 ore, s-au adăugat apoi 982 mg iodetan (6,3 mmol) și amestecul s-a lăsat să se încălzească până la temperatura camerei. Acesta s-a stopat cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl, s-a extras cu EtOAc. Straturile organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. MS (M+H): 360,8

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

2099 mg 1-[2-(4-Bromo-2-cloro-3-etil-fenoxi)etil]-4-metil-piperazina (5,8 mmol) s-a dizolvat în 30 mL THF anhidru sub atmosferă de N₂ și s-a răcit la -78 °C. S-au adăugat apoi prin picurare 4,65 mL soluție de ⁿBuLi (11,61 mmol în 2,5M THF). Amestecul s-a agitat pentru 5 ore, apoi s-au adăugat 2,6 mL 2-izopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (12,77 mmol) și amestecul s-a agitat pentru 30 minute. Apoi acesta s-a lăsat să se încălzească până la temperatura camerei și s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând EtOAc și MeOH ca eluanți. MS (M+H): 409,2

Etapa D: Exemplul 2

Utilizând Procedul general II și compusul de la **Prepararea 4** ca derivat corespunzător de 5-bromo-furo[2,3-d]pirimidină și 1-[2-[2-cloro-3-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metil-piperazina ca derivat corespunzător de acid boronic, s-a obținut compusul din **Exemplul 2** ca un amestec de diastereoizomeri. HRMS calculat pentru C₄₈H₄₆ClFN₆O₇: 872,3101, găsit: 437,1620 și 437,1620 (M+2H)

Exemplul 3: Acid (2R)-2-[[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoic

Etapa A: (2R)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat de etil

Utilizând Procedul general Ia și compusul de la **Prepararea 2e** ca derivat corespunzător de ester al acidului lactic, s-a obținut (2R)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat de etil. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,53 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,47-7,36 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,89 (t, 1H), 5,58 (m, 1H), 4,12 (q, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 1,11 (t, 3H)

Etapa B: Exemplul 3

Utilizând Procedul general II și (2R)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat de etil ca derivat corespunzător de 5-bromo-furo[2,3-d]pirimidină și compusul de la **Prepararea 3b** ca derivat corespunzător de acid boronic, s-a obținut compusul de la **Exemplul 3** ca un amestec de diastereoizomeri. HRMS calculat pentru C₃₆H₃₆ClFN₄O₆: 674,2307, găsit: 675,2367 și 675,2364 (M+H)⁺

Exemplul 4: Acid (2R)-2-[[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil] propanoic

Etapa A: (2R)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoat de etil

- 5 Utilizând Procedeu general Ia și compusul de la **Prepararea 2g** ca derivat corespunzător de ester al acidului lactic, s-a obținut (2R)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoat de etil. MS: (M+H)⁺ = 595,0

Etapa B: Exemplul 4

- 10 Utilizând Procedeu general II și (2R)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-d] pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoat de etil ca derivat corespunzător de 5-bromo-furo[2,3-d]pirimidină și compusul de la **Prepararea 3b** ca derivat corespunzător de acid boronic, s-a obținut compusul de la **Exemplul 4** ca un amestec de diastereoizomeri. HRMS calculat pentru C₄₀H₃₈ClFN₆O₆: 752,2525, găsit: 753,2645 și 753,2606 (M+H)⁺

- 15 **Exemplul 5 : Acid (2R)-2-[[6-(5-clorofuran-2-il)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metil piperazin-1-il)etoxi]fenil]furo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(pirazin-2-il metoxi)fenil]propanoic**

Etapa A: 2-[2-(2-furil)-2-oxo-etil]propandinitril

- 20 Soluție 46,2 mL 1M de NaOEt în EtOH (46,2 mmol) și 400 mL EtOH s-au răcit la 0 °C și s-a adăugat 3,2 g malononitril (48,4 mmol). Amestecul s-a agitat la 0 °C pentru 1 oră, apoi s-au adăugat 8,35 g 2-bromo-1-(2-furil)etanonă (44 mmol). Amestecul s-a agitat la 0 °C apoi 1 oră, apoi la temperatura camerei până nu s-a mai observat conversie. Volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă, reziduul s-a digerat în Et₂O, s-a filtrat, apoi s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând DCM și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 2-[2-(2-furil)-2-oxoetil]propandinitril. MS: (M+H)⁺ = 175,2

Etapa B: 2-amino-5-(2-furil)furan-3-carbonitril

- 25 4,587 g 2-[2-(2-furil)-2-oxo-etil]propandinitril (26,34 mmol) s-a dizolvat în 150 mL EtOH și s-au adăugat 4,6 g Amberlit 15H⁺. Amestecul s-a agitat la 90 °C până când nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul s-a filtrat, s-a spălat cu DCM și EtOAc. Filtratul s-a concentrat sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 2-amino-5-(2-furil)furan-3-carbonitril. MS: (M+H)⁺ = 175,4

- 30 Etapa C: 6-(2-furil)-3H-furo[2,3-d]pirimidin-4-ona

- 35 1310 mg 2-amino-5-(2-furil)furan-3-carbonitril (7,52 mmol) și 30 mL anhidridă acetică formică s-au plasat într-un balon și s-a agitat la temperatura camerei pentru 30 minute. Apoi volatilele au fost evaporate sub presiune redusă și reziduul s-a dizolvat în 60 mL AcOH, și s-a iradiat la 180 °C pentru 50 minute. Amestecul s-a răcit la temperatura camerei și produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 6-(2-furil)-3H-furo[2,3-d] pirimidin-4-ona. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 12,68 (br s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,67 (m, 1H)

Etapa D: 6-(5-cloro-2-furil)-3H-furo[2,3-d]pirimidin-4-ona

- 40 1,183 g 6-(2-furil)-3H-furo[2,3-d]pirimidin-4-ona (5,85 mmol) s-a dizolvat în 55 mL THF și s-a adăugat 860 mg NCS (6,44 mmol). Amestecul s-a agitat la 40 °C până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a răcit la 0 °C, și precipitatul s-a filtrat și s-a uscat pentru a se obține 6-(5-cloro-2-furil)-3H-furo[2,3-d]pirimidin-4-ona. MS: (M+H)⁺ = 237,0

Etapa E: 5-bromo-6-(5-cloro-2-furil)-3H-furo[2,3-d]pirimidin-4-ona

- 45 1000 mg 6-(5-cloro-2-furil)-3H-furo[2,3-d]pirimidin-4-ona (4,23 mmol) s-a dizolvat în 40 mL AcOH, apoi s-au adăugat 776 mg brom (4,86 mmol). Amestecul s-a agitat la 40 °C până când nu s-a mai observat conversie. Apoi volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Reziduul s-a digerat cu DCM apoi s-a filtrat pentru a se obține 5-bromo-6-(5-cloro-2-furil)-3H-furo[2,3-d]pirimidin-4-ona. MS: (M-H)⁺ = 314,8

Etapa F: 5-bromo-4-cloro-6-(5-cloro-2-furil)furo[2,3-d]pirimidina

- 50 1110 mg 5-bromo-6-(5-cloro-2-furil)-3H-furo[2,3-d]pirimidin-4-ona (3,52 mmol) s-a dizolvat în 8,21 mL POCl₃ (88,1 mmol) apoi s-au adăugat 447 μL DMA (3,52 mmol). Amestecul s-a agitat la 110 °C până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a răcit apoi la -78 °C și s-a adăugat gheață. S-a sonicat apoi și precipitatul s-a filtrat. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 5-bromo-4-cloro-6-(5-cloro-2-furil)furo[2,3-d]pirimidina. MS: (M+H)⁺ = 335,0

Etapa G: (2R)-2-[5-bromo-6-(5-cloro-2-furil)furo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoat de etil

- 60 1 eq. 5-bromo-4-cloro-6-(5-cloro-2-furil)furo[2,3-d]pirimidină, 2 eq. compus de la **Prepararea 2g**, 10 mL/mmol ^tBuOH și 5 eq. Cs₂CO₃ s-au introdus într-un balon și s-au agitat la 55 °C până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a concentrat apoi sub presiune redusă, s-a diluat cu soluție salină, s-a neutralizat cu soluție apoasă 1M de HCl și s-a extras cu

EtOAc. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na_2SO_4 , s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține (2*R*)-2-[5-bromo-6-(5-cloro-2-furil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoat de etil. MS: (M+H)⁺ = 601,0

5 Etapa H: Exemplul 5

Utilizând Procedul general II și (2*R*)-2-[5-bromo-6-(5-cloro-2-furil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoat de etil ca derivat corespunzător de 5-bromo-furo[2,3-*d*]pirimidină și compusul de la **Prepararea 3b** ca derivat corespunzător de acid boronic, s-a obținut compusul de la **Exemplul 5** ca un amestec de diastereoizomeri. HRMS calculat pentru

10 $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_7$: 758,2023, găsit: 759,2119 și 759,2156 (M+H)⁺
Exemplul 6: Acid (2*R*)-3-12-[(1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-1[5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoic

Etapa A: 1-*tert*-butil-5-(dimetoximetil)-1*H*-pirazol

1,2 eq. *tert*-butilhidrazină clorhidrat și 1 eq. compus de la **Prepararea 5a** s-au dizolvat în metanol anhidru (0,5 mL/mmol), apoi 1,2 eq. NaOEt s-a adăugat în porțiuni și amestecul s-a agitat la 75 °C pentru 2 ore. Amestecul de reacție s-a răcit și s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul s-a diluat cu apă și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe MgSO_4 , s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 1-*tert*-butil-5-(dimetoximetil)-1*H*-pirazol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,34 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,24 (s, 6H), 1,57 (s, 9H). s-a obținut de asemenea 1-*tert*-butil-3-(dimetoximetil)-1*H*-pirazol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,75 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,24 (s, 6H), 1,50 (s, 9H)

Etapa B: (1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)metanol

25 1 eq. 1-*tert*-butil-5-(dimetoximetil)-1*H*-pirazol s-a agitat cu soluție apoasă 1M de HCl (3 mL/mmol) la 50 °C până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul de reacție s-a răcit la 0 °C, apoi s-au adăugat 2,85 eq. NaOH solid în porțiuni. pH-ul s-a corectat la 8 utilizând soluție apoasă 10 % de K_2CO_3 , apoi s-au adăugat în porțiuni 2 eq. de borohidru de sodiu, menținând temperatura sub 5 °C și s-a agitat la 0 °C până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a extras cu EtOAc, fazele organice combinate s-au uscat pe Na_2SO_4 , s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc pentru a se obține (1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)metanol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,27 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,31 (t, 1H), 4,61 (d, 2H), 1,56 (s, 9H)

Etapa C: acid (2*R*)-3-[2-[(2-*tert*-butilpirazol-3-il)metoxi]fenil]-2-hidroxi-propanoic

35 2,51 g Compus de la **Prepararea 2a** (9,96 mmol), 2,0 g (1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-5-il)metanol (13 mmol) și 3,39 g trifenilfosfină (13 mmol) s-au dizolvat în 12 mL toluen anhidru, apoi s-au adăugat 5,9 mL DEAD (13 mmol). Amestecul s-a agitat la 50 °C sub atmosferă de azot până când nu s-a mai observat conversie. Volatilele au fost evaporate sub presiune redusă. Apoi s-au adăugat 30 mL Et_2O , amestecul s-a sonicat și s-a filtrat (pentru a îndepărta PPh_3 și PPh_3O). Filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul s-a dizolvat în THF și apoi s-au adăugat 2 g NaOH dizolvate în 8 mL de apă. Amestecul s-a agitat la 50 °C până când nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul s-a acidulat cu soluție apoasă 2M de HCl și THF s-a îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul s-a extras cu DCM, s-a uscat pe Na_2SO_4 , s-a filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă pentru a se obține acid (2*R*)-3-[2-[(2-*tert*-butilpirazol-3-il)metoxi]fenil]-2-hidroxi-propanoic. MS (M+H): 319,0

Etapa D: (2*R*)-3-[2-[(2-*tert*-butilpirazol-3-il)metoxi]fenil]-2-hidroxi-propanoat de etil

7,2 g acid (2*R*)-3-[2-[(2-*tert*-butilpirazol-3-il)metoxi]fenil]-2-hidroxi-propanoic s-a dizolvat în 75 mL EtOH, apoi s-au adăugat 2 mL H_2SO_4 cc.. Amestecul s-a agitat la 60 °C până când nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul s-a diluat cu apă, s-a neutralizat cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 și s-a extras cu diclormetan. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na_2SO_4 , s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând EtOAc și MeOH ca eluanți pentru a se obține (2*R*)-3-[2-[(2-*tert*-butilpirazol-3-il)metoxi]fenil]-2-hidroxi-propanoat de etil. MS (M+H): 347,0

55 Etapa E: (2*R*)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-*tert*-butilpirazol-3-il)metoxi]fenil]propanoat de etil

Utilizând Procedul general Ia și (2*R*)-3-[2-[(2-*tert*-butilpirazol-3-il)metoxi]fenil]-2-hidroxi-propanoat de etil ca derivat corespunzător de ester lactic, s-a obținut (2*R*)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-*tert*-butilpirazol-3-il)metoxi]fenil]propanoat de etil. MS (M+H): 636,6-638,6

60 Etapa F: 2-[2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-N,N-dimetiletanamina

10,0 g Compus de la **Prepararea 3a** (37,2 mmol), 5,366 g *N,N*-dimetiletanolamină (60,3 mmol) și 15,8 g PPh_3 (60,3 mmol) s-au dizolvat în 100 mL toluen anhidru și apoi s-a adăugat prin picurare 27 mL DEAD (60,3 mmol, 40 % soluție în toluen). Amestecul s-a agitat la 50 °C sub atmosferă de argon până când nu s-a mai observat conversie. Volatilele au fost evaporate sub presiune redusă și s-au adăugat 100 mL Et_2O . Cristalele albe precipitate au fost filtrate și spălate cu Et_2O . Filtratul s-a concentrat sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând CHCl_3 și MeOH ca eluanți. Uleiul cafeniu luminos rezultat a fost cristalizat din hexan pentru a se obține 2-[2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-*N,N*-dimetil-etanamina.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ : 7,63 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,15 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,38 (s, 6H), 1,33 (s, 12H)

MS (M+H): 340,1

Etapa G: Exemplul 6

Utilizând Procedeu general II și (2*R*)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-*d*] pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-*tert*-butilpirazol-3-il)metoxi]fenil]propanoat de etil ca derivat corespunzător de 5-bromo-furo[2,3-*d*]pirimidină și 2-[2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-*N,N*-dimetil-etanamina ca derivat corespunzător de acid boronic, s-a obținut compusul de la **Exemplul 6**. HRMS calculat pentru $\text{C}_{40}\text{H}_{41}\text{ClFN}_5\text{O}_6$: 741,2729, găsit: 742,2813 și 742,2808 (M+H)⁺ pentru cei doi diastereomeri

Exemplul 7: *N*-[(5*S_a*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-*d*] pirimidin-4-il]-2-metoxi-*D*-fenilalanina

Etapa A: acid (2*R*)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-metoxifenil)propanoic

Utilizând Procedeu general Ib și acidul (2*R*)-2-amino-3-(2-metoxifenil)propanoic ca derivat corespunzător de amino acid, s-a obținut acidul (2*R*)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-metoxifenil) propanoic . MS: (M+H)⁺ = 487,8

Etapa B: Exemplul 7

1 eq. acid (2*R*)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-metoxifenil)propanoic, 1,5 eq. compus de la **Prepararea 3b**, 5 mol% AtaPhos și 2 eq. Cs_2CO_3 s-au agitat la temperatura camerei într-un amestec 1:1 de THF și apă (10 mL/mmol derivat de 5-bromo-furo[2,3-*d*]pirimidină) și s-a încălzit la 110 °C într-un reactor MW până când nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul s-a diluat cu soluție salină, pH-ul s-a stabilit la 4 cu soluție apoasă 1M de HCl și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe MgSO_4 , s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Amestecul obținut de diastereoizomeri s-a purificat și s-a separat prin cromatografie HILIC. S-a obținut compusul de la **Exemplul 7** ca diastereoizomerul care a eluat ultimul. HRMS calculat pentru $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{ClFN}_5\text{O}_5$: 673,2467, găsit: 337,6286 (M+2H)

Exemplul 8: *N*-[(5*S_a*)-5-{13-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il] metoxi}-*D*-fenilalanina și

Exemplul 9: *N*-[(5*R_a*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}-*D*-fenilalanina

Etapa A: acid (2*R*)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxifenil)propanoic

Utilizând Procedeu general Ib și acid *D*-(*R*)-2-amino-3-(2-hidroxi-fenil)-propionic ca derivat corespunzător de amino acid, s-a obținut acid (2*R*)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxifenil)propanoic. MS: (M+H)⁺ = 473,6

Etapa B: (2*R*)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-[2-[2-(2-metoxifenil)pirimidin-5-il]metoxi]fenil]propanoat de etil

163 mg acid (2*R*)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxifenil)propanoic s-a dizolvat în 3 mL soluție de HCl (1,25M în EtOH) și s-a agitat la 60 °C până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a concentrat sub presiune redusă, s-a diluat cu apă. Precipitatul s-a filtrat și s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține (2*R*)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxifenil)propanoat de etil. MS: (M+H)⁺ = 501,6

Etapa C: (2*R*)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-[2-[2-(2-metoxifenil)pirimidin-5-il]metoxi]fenil]propanoat de etil

500 mg (2*R*)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxifenil)propanoat de etil (1 mmol), 540 mg compus de la **Prepararea 5b** (2,5 mmol) și 656 mg PPh_3 (2,5 mmol) s-au dizolvat în 20 mL toluen anhidru sub atmosferă de N_2 , apoi s-au adăugat

576 mg DTAD (2,5 mmol). Amestecul s-a agitat la 60 °C până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a concentrat apoi sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține (2*R*)-2-[[5-bromo-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-*d*] pirimidin-4-il]amino]-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-5-il]metoxi]fenil]propanoat de etil.

5 HRMS (M+H)⁺: 698,1402

Etapă D: Exemplele 8 și 9

1 eq. (2*R*)-2-[[5-bromo-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-5-il]metoxi]fenil]propanoat de etil, 1,5 eq. compus de la **Prepararea 3b**, 5 mol% AtaPhos și 2 eq. Cs₂CO₃ s-au agitat într-un amestec 1:1 de THF și apă (10 mL/mmol derivat de 5-bromo-furo[2,3-*d*]pirimidină) și s-a încălzit la 70 °C și s-a agitat până când nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul s-a diluat cu soluție salină, pH-ul s-a stabilit la 4 cu soluție apoasă 1M de HCl și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Intermediarul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând DCM și MeOH ca eluanți. Apoi acesta s-a dizolvat în dioxan: apă 1:1 (20 mL/mmol) și s-au adăugat 10 eq. LiOH·H₂O. Amestecul s-a agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie. Apoi s-a diluat cu soluție salină, s-a neutralizat cu soluție apoasă 2M de HCl, s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă pentru a se obține un amestec de diastereoizomeri. Aceștia au fost separați și purificați prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând soluție apoasă 25 mM de NH₄HCO₃ și MeCN ca eluanți. Compusul de la **Exemplul 8** s-a obținut sub forma diastereoizomerului care eluează întâi. HRMS calculat pentru C₄₇H₄₅ClFN₇O₆: 857,3104, găsit: 429,6637 (M+2H). Compusul de la **Exemplul 9** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează ultimul. HRMS calculat pentru C₄₇H₄₅ClFN₇O₆: 857,3104, găsit: 429,6648 (M+2H)

25 **Exemplul 10: N-[7-Metil-5-(naftalen-1-il)-7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-D-fenil-alanina**

*Etapă A: 4-cloro-5-iodo-7-metil-pirolo[2,3-*d*]pirimidina*

Intr-un tub Schlenk de 50 mL sub atmosferă de N₂ s-au încărcat 220 mg NaH (5,5 mmol) și 40 mL THF anhidru și șlamul s-a răcit la 0 °C. Apoi s-au adăugat 1471 mg 4-cloro-5-iodo-7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidină (5 mmol). După 30 minute de agitare, s-au adăugat 346 μL MeI (5,5 mmol) și amestecul s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a diluat apoi cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl și s-a extras cu DCM. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție salină, s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă pentru a se obține 4-cloro-5-iodo-7-metil-pirolo[2,3-*d*]pirimidina.

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,65 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 3,83 (s, 3H) MS: (M+H)⁺ = 294,0

*Etapă B: 4-cloro-7-metil-5-(1-naftil)pirolo[2,3-*d*]pirimidina*

1 eq. 4-Cloro-5-iodo-7-metil-pirolo[2,3-*d*]pirimidină, 1,1 eq. ester neopentil glicolic al acidului 1-naftalenboronic, 1,1 eq. carbonat de argint, 0,15 eq. Pd(PPh₃)₄ și 2-Me-THF (15 mL/mmol derivat de 5-iodo-pirolo[2,3-*d*]pirimidină) s-au agitat sub atmosferă de N₂ la 110 °C până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a diluat cu soluție salină, s-a neutralizat cu soluție apoasă 1M de HCl și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 4-cloro-7-metil-5-(1-naftil)pirolo[2,3-*d*]pirimidina. MS: (M+H)⁺ = 294,2

Etapă C: Exemplul 10

Utilizând Procedul general III și 4-cloro-7-metil-5-(1-naftil)pirolo[2,3-*d*] pirimidina ca derivat corespunzător de 4-cloro-pirolo[2,3-*d*]pirimidină și D-fenilalanina ca derivat corespunzător de amino acid, s-a obținut compusul din **Exemplul 10** HRMS calculat pentru C₂₆H₂₂N₄O₂: 422,1743, găsit: 423,1804 (M+H)

50 **Exemplul 11: N-[5-(naftalen-1-il)-7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina**

*Etapă A: 7-(benzensulfonil)-4-cloro-5-iodo-pirolo[2,3-*d*]pirimidina*

Intr-un tub Schenk de 50 mL, sub atmosferă de N₂ s-au introdus 220 mg NaH (5,5 mmol) și 40 mL THF anhidru și șlamul s-a răcit la 0 °C. Apoi s-au adăugat 1471 mg 4-cloro-5-iodo-7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidină (5 mmol). După 30 minute de agitare, s-au adăugat 1,4 mL clorură de benzensulfonil (5,25 mmol) și amestecul s-a lăsat să se încălzească până la temperatura camerei și s-a agitat până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a diluat apoi cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl și s-a extras cu DCM. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție salină, s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Apoi acesta s-a digerat cu MTBE, apoi s-a filtrat pentru a se obține 7-(benzensulfonil)-4-cloro-5-iodo-pirolo[2,3-*d*]pirimidina.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,75 (s, 1H), 8,22 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,56 (m, 2H). MS: (M+H)⁺ = 419,8

Etapa B: 7-(benzensulfonil)-4-cloro-5-(1-naftil)pirolo[2,3-d]pirimidina

1 eq. 7-(benzensulfonil)-4-cloro-5-iodo-pirol[2,3-d]pirimidină, 1,1 eq. ester neopentilglicolic al acidului 1-naftalenboronic, 1,1 eq. carbonat de argint, 0,15 eq. Pd(PPh₃)₄ și 2-Me-THF (15 mL/mmol derivat de 5-iodo-pirol[2,3-d]pirimidină) s-au agitat sub atmosferă de N₂ la 110 °C până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a diluat cu soluție salină, s-a neutralizat cu soluție apoasă 1M de HCl și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 7-(benzensulfonil)-4-cloro-5-(1-naftil)pirolo[2,3-d]pirimidina.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,82 (s, 1H), 8,31 (m, 2H), 7,94 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,56-7,48 (m, 3H), 7,48-7,38 (m, 2H). MS: (M+H)⁺ = 420,0

Etapa C: Exemplul 11

Utilizând Procedul general III și 7-(benzensulfonil)-4-cloro-5-(1-naftil)pirolo [2,3-d]pirimidina ca derivat corespunzător de 4-cloro-pirol[2,3-d]pirimidină și D-fenilalanina ca derivat corespunzător de amino acid, s-a obținut compusul din **Exemplul 11**.

HRMS calculat pentru C₂₅H₂₀N₄O₂: 408,1586, găsit: 409,1670 (M+H)⁺

Exemplul 12: N-[7-Benzil-6-etil-5-(naftalen-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina, diastereoizomer 1 și

Exemplul 13: N-[7-Benzil-6-etil-5-(naftalen-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina, diastereoizomer 2

Utilizând Procedul general IVa și compusul de la **Prepararea 6** ca derivat corespunzător de 5-bromo-pirol[2,3-d]pirimidină și ester neopentilglicolic al acidului 1-naftalenboronic ca derivat corespunzător de acid boronic, s-a obținut compusul din **Exemplul 12** ca diastereoizomerul care eluează întâi. HRMS calculat pentru C₃₄H₃₀N₄O₂: 526,2369, găsit: 527,2431 (M+H). Compusul din **Exemplul 13** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează mai târziu. HRMS calculat pentru C₃₄H₃₀N₄O₂: 526,2369, găsit: 527,2423 (M+H)⁺

Exemplul 14: N-16-Etil-5-(naftalen-1-il)-7-[2-(naftalen-1-iloxi)etil]-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina, diastereoizomer 1 și

Exemplul 15: N-16-Etil-5-(naftalen-1-il)-7-[2-(naftalen-1-iloxi)etil]-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina, diastereoizomer 2

Etapa A: 5-bromo-4-cloro-6-etil-7-[2-(1-naftiloxi)etil]pirol[2,3-d]pirimidina

94 mg 2-(1-Naftiloxi)etanol (0,5 mmol), 131 mg PPh₃ (0,5 mmol) și 66 mg compus de la **Prepararea 1b** (0,25 mmol) s-au dizolvat în 2,5 mL THF anhidru sub atmosferă de N₂ și s-a răcit la 0 °C. Apoi s-au adăugat 230 μL DEAD (0,5 mmol, 40 % în toluen) prin picurare. Amestecul s-a agitat la 40 °C până când nu s-a mai observat conversie. Apoi volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 5-bromo-4-cloro-6-etil-7-[2-(1-naftiloxi)etil]pirol[2,3-d]pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,69 (s, 1H), 7,80 (dd, 2H), 7,51-7,31 (m, 4H), 6,94 (d, 1H), 4,90 (t, 2H), 4,52 (t, 2H), 3,08 (q, 2H), 1,26 (t, 3H)

MS: (M+H)⁺ = 430,0

Etapa B: acid (2R)-2-[[5-bromo-6-etil-7-[2-(1-naftiloxi)etil]pirol[2,3-d]pirimidin-4-il] amino]-3-fenil-propanoic

Utilizând Procedul general III și 5-bromo-4-cloro-6-etil-7-[2-(1-naftiloxi)etil]pirol[2,3-d]pirimidina ca derivat corespunzător de 4-cloro-pirol[2,3-d]pirimidină și D-fenilalanina ca derivat corespunzător de amino acid s-a obținut acidul (2R)-2-[[5-bromo-6-etil-7-[2-(1-naftiloxi)etil]pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoic.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,96 (br s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,52-7,32 (m, 4H), 7,29-7,15 (m, 5H), 6,94 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 4,94 (q, 1H), 4,72 (t, 2H), 4,45 (t, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H), 2,92 (q, 2H), 1,19 (t, 3H)

MS: (M+H)⁺ = 559,2

Etapa C: Exemplele 14 și 15

Utilizând Procedul general IVa și acid (2R)-2-[[5-bromo-6-etil-7-[2-(1-naftiloxi)etil]pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoic ca derivat corespunzător de 5-bromo-pirol[2,3-d]pirimidină și ester neopentilglicolic al acidului 1-naftalenboronic ca derivat corespunzător de acid boronic, s-a obținut compusul din **Exemplul 14** ca diastereoizomerul care eluează întâi. HRMS calculat pentru C₃₉H₃₄N₄O₃: 606,2631, găsit: 607,2711 (M+H). Compusul din **Exemplul 15** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează mai târziu. HRMS calculat pentru C₃₉H₃₄N₄O₃: 606,2631, găsit: 607,2705 (M+H)⁺

Exemplul16: *N*-[6-Etil-5-(naftalen-1-il)-7-(2-feniletil)-7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina, diastereoizomer 1 și

Exemplul17: *N*-[6-Etil-5-(naftalen-1-il)-7-(2-feniletil)-7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina, diastereoizomer 2

5 Etapa A: 5-Bromo-4-cloro-6-etil-7-fenetil-pirolo[2,3-*d*]pirimidina

3,1 mL 2-feniletanol (25,9 mmol), 3,397 g PPh₃ (12,95 mmol) și 3,40 g compus de la **Prepararea 1b** (12,95 mmol) s-au dizolvat în 110 mL THF anhidru sub atmosferă de N₂ și s-a răcit la 0 °C. Apoi s-a adăugat prin picurare 11,87 mL DEAD (40 % în toluen). Apoi amestecul s-a agitat la 40 °C până când nu s-a mai observat conversie. Apoi volatilele au fost îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 5-bromo-4-cloro-6-etil-7-fenetil-pirolo[2,3-*d*]pirimidina.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,61 (s, 1H), 7,32-7,16 (m, 3H), 7,11 (m, 2H), 4,51 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,70 (q, 2H), 1,10 (t, 3H)

MS: (M+H)⁺ = 364,0

15 Etapa B: acid (2*R*)-2-[(5-bromo-6-etil-7-fenetil-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]-3-fenil-propanoic

Utilizând Procedul general III și 5-bromo-4-cloro-6-etil-7-fenetil-pirolo[2,3-*d*]pirimidina ca derivat corespunzător de 4-cloro-pirolo[2,3-*d*]pirimidină și *D*-fenilalanina ca derivat corespunzător de amino acid, s-a obținut acid (2*R*)-2-[(5-bromo-6-etil-7-fenetil-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]-3-fenil-propanoic.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12,80 (br s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,34-7,17 (m, 8H), 7,13 (m, 2H), 6,45 (d, 1H), 4,91 (q, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,31 (dd, 1H), 3,18 (dd, 1H), 3,00 (t, 2H), 2,55 (q, 2H), 1,04 (t, 3H)

MS: (M+H)⁺ = 493,2

25 Etapa C: Exemplele 16 și 17

Utilizând Procedul general IVa și acid (2*R*)-2-[(5-bromo-6-etil-7-fenetil-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]-3-fenil-propanoic ca derivat corespunzător de 5-bromo-pirolo[2,3-*d*]pirimidină și ester neopentilglicolic al acidului 1-naftalenboronic ca derivat corespunzător de acid boronic, s-a obținut compusul din **Exemplul16** ca diastereoizomerul care eluează întâi. HRMS calculat pentru C₃₅H₃₂N₄O₂: 540,2525, găsit: 541,2592 (M+H). Compusul din **Exemplul17** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează mai târziu. HRMS calculat pentru C₃₅H₃₂N₄O₂: 540,2525, găsit: 541,2619 (M+H)

Exemplul18: *N*-[6-Etil-5-(naftalen-1-il)-7-(3-fenilpropil)-7*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina, diastereoizomer 1 și

35 **Exemplul19:** *N*-[6-Etil-5-(naftalen-1-il)-7-(3-fenilpropil)-7*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina, diastereoizomer 2

Etapa A: 5-Bromo-4-cloro-6-etil-7-(3-fenilpropil)pirolo[2,3-*d*]pirimidina

3,52 mL 3-fenil-propanol (25,9 mmol), 3,397 g PPh₃ (12,95 mmol) și 3,4 g compus de la **Prepararea 1b** (12,95 mmol) s-au dizolvat în 110 mL THF anhidru sub atmosferă de N₂ și s-a răcit la 0 °C. Apoi 11,87 mL DEAD (40 % în toluen) s-a adăugat prin picurare. Amestecul s-a agitat la 40 °C până când nu s-a mai observat conversie. Apoi volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 5-bromo-4-cloro-6-etil-7-(3-fenilpropil)pirolo [2,3-*d*]pirimidina.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,60 (s, 1H), 7,31-7,22 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 3H), 4,32 (t, 2H), 2,85 (q, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,16 (t, 3H)

MS: (M+H)⁺ = 378,0

Etapa B: acid (2*R*)-2-[[5-bromo-6-etil-7-(3-fenilpropil)pirolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il] amino]-3-fenil-propanoic

Utilizând Procedul general III și 5-bromo-4-cloro-6-etil-7-(3-fenilpropil)pirolo [2,3-*d*]pirimidina ca derivat corespunzător de 4-cloro-pirolo[2,3-*d*]pirimidină și *D*-fenilalanina ca derivat corespunzător de amino acid, s-a obținut acidul (2*R*)-2-[[5-bromo-6-etil-7-(3-fenilpropil)pirolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoic.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12,95 (br s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,33-7,12 (m, 10H), 6,35 (d, 1H), 4,94 (q, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,28 (dd, 1H), 3,16 (dd, 1H), 2,68 (q, 2H), 2,61 (t, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,09 (t, 3H)

MS: (M+H)⁺ = 507,2

Etapa C: Exemplele 18 și 19

Utilizând Procedul general IVa și acidul (2*R*)-2-[[5-bromo-6-etil-7-(3-fenilpropil)pirolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoic ca derivat corespunzător de 5-bromo-pirolo[2,3-*d*]pirimidină și ester neopentilglicolic al acidului 1-naftalenboronic ca derivat corespunzător de acid boronic, compusul din **Exemplul18** s-a obținut ca diastereoizomerul care

eluează întâi. HRMS calculat pentru $C_{36}H_{34}N_4O_2$: 554,2682, găsit: 555,2742 (M+H). Compusul din **Exemplul 19** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează mai târziu. HRMS calculat pentru $C_{36}H_{34}N_4O_2$: 554,2682, găsit: 555,2756 (M+H)

Exemplul 20: *N*-[(5*R*_a)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etil-7-metil-7*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina și

Exemplul 21: *N*-[(5*S*_a)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etil-7-metil-7*H*-pirolo[2,3-*d*] pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

Etapa A: 5-bromo-4-cloro-6-etil-7-metil-pirolo[2,3-*d*]pirimidina

65 mg Compus de la **Prepararea 1b** (0,25 mmol) s-a dizolvat în 1 mL THF anhidru, apoi s-au adăugat 20,3 μ L MeOH anhidru (0,5 mmol) și 0,5 mL soluție de cianometiltributylfosforan (0,5 mmol, 1M în toluen). Amestecul s-a agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 5-bromo-4-cloro-6-etil-7-metil-pirolo[2,3-*d*]pirimidina.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 8,56 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,91 (q, 2H), 1,26 (t, 3H)
MS: (M+H)⁺ = 274,0

Etapa B: acid (2*R*)-2-[[5-bromo-6-etil-7-metil-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoic

Utilizând Procedul general III și 5-bromo-4-cloro-6-etil-7-metil-pirolo[2,3-*d*] pirimidina ca derivat corespunzător de 4-cloro-pirolo[2,3-*d*]pirimidină și *D*-fenilalanina ca derivat corespunzător de amino acid, s-a obținut acidul (2*R*)-2-[[5-bromo-6-etil-7-metil-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoic.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 13,05 (br s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 3H), 6,32 (d, 1H), 4,97 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,29 (dd, 1H), 3,18 (dd, 1H), 2,75 (q, 2H), 1,13 (t, 3H)

MS: (M+H)⁺ = 403,0

Etapa C: Exemplele 20 și 21

Utilizând Procedul general IVa și acidul (2*R*)-2-[[5-bromo-6-etil-7-metil-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoic ca derivat corespunzător de 5-bromo-pirolo[2,3-*d*]pirimidină și compusul din **Exemplul 20** ca diastereoizomerul care eluează întâi. HRMS calculat pentru $C_{25}H_{25}CN_4O_2$: 448,1666, găsit: 449,1753 (M+H). Compusul din **Exemplul 21** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează mai târziu. HRMS calculat pentru $C_{25}H_{25}CN_4O_2$: 448,1666, găsit: 449,1752 (M+H)

Exemplul 22: *N*-[(5*R*_a)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-7-(ciclopropilmetil)-6-eti1-7*H*-pirolo [2,3-*d*] pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina și

Exemplul 23: *N*-[(5*S*_a)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-7-(ciclopropilmetil)-6-etil-7*H*-pirolo [2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

Etapa A: 5-bromo-4-cloro-7-(ciclopropilmetil)-6-etil-pirolo[2,3-*d*]pirimidina

65 mg Compus de la **Prepararea 1b** (0,25 mmol) s-a dizolvat în 1 mL THF anhidru, apoi s-au adăugat 40 μ L ciclopropanmetanol (0,5 mmol) și 0,5 mL cianometiltributylfosforan soluție (0,5 mmol, 1M în toluen). Amestecul s-a agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 5-bromo-4-cloro-7-(ciclopropilmetil)-6-etil-pirolo[2,3-*d*]pirimidina.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 8,54 (s, 1H), 4,18 (d, 2H), 2,94 (q, 2H), 1,29 (t, 3H), 1,24-1,14 (m, 1H), 0,60-0,51 (m, 2H), 0,51-0,43 (m, 2H)

MS: (M+H)⁺ = 314,0

Etapa B: acid (2*R*)-2-[[5-bromo-7-(ciclopropilmetil)-6-etil-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il] amino]-3-fenil-propanoic

Utilizând Procedul general III și 5-bromo-4-cloro-7-(ciclopropilmetil)-6-etil-pirolo[2,3-*d*]pirimidina ca derivat corespunzător de 4-cloro-pirolo[2,3-*d*]pirimidină și *D*-fenilalanina ca derivat corespunzător de amino acid, s-a obținut acidul (2*R*)-2-[[5-bromo-7-(ciclopropilmetil)-6-etil-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoic.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 13,05 (br s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 3H), 6,34 (d, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,05 (d, 2H), 3,29 (dd, 1H), 3,18 (dd, 1H), 2,78 (q, 2H), 1,28-1,20 (m, 1H), 1,16 (t, 3H), 0,47-0,42 (m, 2H), 0,42-0,37 (m, 2H)

MS: (M+H)⁺ = 443,0

Etapa C: Exemplele 22 și 23

Utilizând Procedul general IVa și acidul (2*R*)-2-[[5-bromo-7-(ciclopropilmetil)-6-etil-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoic ca derivat corespunzător de 5-bromo-

pirolo[2,3-*d*]pirimidină și compusul de la **Prepararea 3c** ca derivat corespunzător de acid boronic, s-a obținut compusul din **Exemplul 22** ca diastereoizomerul care eluează întâi. HRMS calculat pentru $C_{28}H_{29}ClN_4O_2$: 488,1979, găsit: 489,2064 (M+H). Compusul din **Exemplul 23** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează mai târziu. HRMS calculat pentru $C_{28}H_{29}ClN_4O_2$: 488,1979, găsit: 489,2048 (M+H)

Exemplul 24: *N*-[(5*R*)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etil-7-(prop-2-en-1-il)-7*H*-pirolo [2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina și

Exemplul 25: *N*-[(5*S*)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etil-7-(prop-2-en-1-il)-7*H*-pirolo [2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

Etapa A: 7-alil-5-bromo-4-cloro-6-etil-pirolo[2,3-*d*]pirimidina

65 mg Compus de la **Prepararea 1b** (0,25 mmol) s-a dizolvat în 1 mL THF anhidru, apoi s-au adăugat 34 μ L alcool alilic (0,5 mmol) și 5 mL soluție de cianometiltributylfosforan (0,5 mmol, 1M în toluen). Amestecul s-a agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 7-alil-5-bromo-4-cloro-6-etil-pirolo[2,3-*d*]pirimidina.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,57 (s, 1H), 6,02-5,90 (m, 1H), 5,25-5,16 (m, 1H), 5,00-4,85 (m, 3H), 2,87 (q, 2H), 1,26 (t, 3H)

MS: (M+H)⁺ = 300,0

Etapa B: acid (2*R*)-2-[[7-alil-5-bromo-6-etil-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoic

Utilizând Procedul general III și 7-alil-5-bromo-4-cloro-6-etil-pirolo[2,3-*d*] pirimidina ca derivat corespunzător de 4-cloro-pirolo[2,3-*d*]pirimidină și *D*-fenilalanina ca derivat corespunzător de amino acid, s-a obținut acidul (2*R*)-2-[[7-alil-5-bromo-6-etil-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoic.

1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 13,06 (br s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 3H), 6,35 (d, 1H), 6,01-5,89 (m, 1H), 5,10 (dd, 1H), 5,01-4,93 (m, 1H), 4,87-4,73 (m, 3H), 3,29 (dd, 1H), 3,18 (dd, 1H), 2,70 (q, 2H), 1,12 (t, 3H)

MS: (M+H)⁺ = 429,0

Etapa C: Exemplele 24 și 25

Utilizând Procedul general IVa și acid (2*R*)-2-[[7-alil-5-bromo-6-etil-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoic ca derivat corespunzător de 5-bromo-pirolo[2,3-*d*]pirimidină și compusul de la **Prepararea 3c** ca derivat corespunzător de acid boronic, s-a obținut compusul din **Exemplul 24** ca diastereoizomerul care eluează întâi. HRMS calculat pentru $C_{27}H_{27}CN_4O_2$: 474,1823, găsit: 475,1908. Compusul din **Exemplul 25** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează mai târziu. HRMS calculat pentru $C_{27}H_{27}CN_4O_2$: 474,1823, găsit: 475,1909

Exemplul 26: *N*-[7-(but-2-in-1-il)-(5*R*)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etil-7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina și

Exemplul 27: *N*-[7-(but-2-in-1-il)-(5*S*)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etil-7*H*-pirolo [2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

Etapa A: 5-bromo-7-but-2-inil-4-cloro-6-etil-pirolo[2,3-*d*]pirimidina

37 μ L 2-Butin-1-ol (0,5 mmol), 131 mg PPh_3 (0,5 mmol) și 66 mg compus de la **Prepararea 1b** (0,25 mmol) s-au dizolvat în 2,5 mL THF anhidru sub atmosferă de N_2 și s-a răcit la 0 °C. Apoi s-au adăugat prin picurare 230 μ L DEAD (0,5 mmol, 40 % în toluen). Amestecul s-a agitat la 40 °C până când nu s-a mai observat conversie. Apoi volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 5-bromo-7-but-2-inil-4-cloro-6-etil-pirolo[2,3-*d*]pirimidina.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,59 (s, 1H), 5,03 (q, 2H), 2,99 (q, 2H), 1,77 (t, 3H), 1,33 (t, 3H). MS: (M+H)⁺ = 312,0

Etapa B: acid (2*R*)-2-[(5-bromo-7-but-2-inil-6-etil-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il) amino]-3-fenil-propanoic

Utilizând Procedul general III și 5-bromo-7-but-2-inil-4-cloro-6-etil-pirolo[2,3-*d*]pirimidina ca derivat corespunzător de 4-cloro-pirolo[2,3-*d*]pirimidină și *D*-fenilalanina ca derivat corespunzător de amino acid s-a obținut acidul (2*R*)-2-[(5-bromo-7-but-2-inil-6-etil-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]-3-fenil-propanoic.

1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 13,25 (br s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,24-7,16 (m, 3H), 6,45 (d, 1H), 5,02-4,96 (m, 2H), 4,93 (q, 1H), 3,30 (dd, 1H), 3,19 (dd, 1H), 2,80 (q, 2H), 1,74 (t, 3H), 1,19 (t, 3H)

MS: (M+H)⁺ = 441,0

Etapa C: Exemplele 26 și 27

Utilizând Procedeu general IVa și acid (2R)-2-[(5-bromo-7-but-2-inil-6-etil-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-3-fenil-propanoic ca derivat corespunzător de 5-bromo-pirol[2,3-d]pirimidină și compusul de la **Prepararea 3c** ca derivat corespunzător de acid boronic, s-a obținut compusul de la **Exemplul 26** ca diastereoizomerul care eluează întâi. HRMS calculat pentru $C_{28}H_{27}ClN_4O_2$: 486,1823, găsit: 487,1893 (M+H). Compusul din **Exemplul 27** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează mai târziu. HRMS calculat pentru $C_{28}H_{27}ClN_4O_2$: 486,1823, găsit: 487,1893 (M+H)

Exemplul 28: *N*-[(5*R*_a)-5-(3-Cloro-2-metilfenil)-6-etil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7*H*-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina și

Exemplul 29: *N*-[(5*S*_a)-5-(3-Cloro-2-metilfenil)-6-etil-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7*H*-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

Etapa A: 5-bromo-4-cloro-6-etil-7-(2,2,2-trifluoroetil)pirol[2,3-d]pirimidina

72 μ L Trifluoroetanol (1 mmol), 262 mg PPh_3 (1 mmol) și 130 mg compus de la **Prepararea 1b** (0,5 mmol) s-au dizolvat în 5 mL THF anhidru sub atmosferă de N_2 și s-a răcit la 0 °C. Apoi s-au adăugat prin picurare 460 μ L DEAD (0,5 mmol, 40 % în toluen). Amestecul s-a agitat la 40 °C până când nu s-a mai observat conversie. Apoi volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți, pentru a se obține 5-bromo-4-cloro-6-etil-7-(2,2,2-trifluoroetil)pirol[2,3-d]pirimidina.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,62 (s, 1H), 4,90 (q, 2H), 2,94 (q, 2H), 1,28 (t, 3H) MS: (M+H)⁺ = 342,0

Etapa B: acid (2R)-2-[[5-bromo-6-etil-7-(2,2,2-trifluoroetil)pirol[2,3-d]pirimidin-4-il] amino]-3-fenil-propanoic

Utilizând Procedeu general III și 5-bromo-4-cloro-6-etil-7-(2,2,2-trifluoroetil)pirol[2,3-d]pirimidina ca derivat corespunzător de 4-cloro-pirol[2,3-d]pirimidină și *D*-fenilalanina ca derivat corespunzător de amino acid s-a obținut acidul (2R)-2-[[5-bromo-6-etil-7-(2,2,2-trifluoroetil)pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoic.

1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 13,11 (br s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 3H), 6,44 (d, 1H), 5,12 (q, 2H), 5,00-4,93 (m, 1H), 3,30 (dd, 1H), 3,20 (dd, 1H), 2,78 (q, 2H), 1,14 (t, 3H)

MS: (M+H)⁺ = 471,0

Etapa C: Exemplele 28 și 29

Utilizând Procedeu general IVa și acidul (2R)-2-[[5-bromo-6-etil-7-(2,2,2-trifluoroetil)pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoic ca derivat corespunzător de 5-bromo-pirol[2,3-d]pirimidină și compusul de la **Prepararea 3c** ca derivat corespunzător de acid boronic, s-a obținut compusul din **Exemplul 28** ca diastereoizomerul care eluează întâi. HRMS calculat pentru $C_{26}H_{24}ClF_3N_4O_2$: 516,1540, găsit: 517,1624 (M+H). Compusul din **Exemplul 29** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează mai târziu. HRMS calculat pentru $C_{26}H_{24}ClF_3N_4O_2$: 516,1540, găsit: 517,1606 (M+H)

Exemplul 30: *N*-[(5*R*_a)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-7-(2-ciclopentiletil)-6-etil-7*H*-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina și

Exemplul 31: *N*-[(5*S*_a)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-7-(2-ciclopentiletil)-6-etil-7*H*-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

Etapa A: 5-bromo-4-cloro-7-(2-ciclopentiletil)-6-etil-pirol[2,3-d]pirimidina

124 μ L 2-Ciclopentiletanol (1 mmol), 262 mg PPh_3 (1 mmol) și 130 mg compus de la **Prepararea 1b** (0,5 mmol) s-au dizolvat în 5 mL THF anhidru sub atmosferă de N_2 și s-a răcit la 0 °C. Apoi s-a adăugat prin picurare 460 μ L DEAD (0,5 mmol, 40 % în toluen). Amestecul s-a agitat la 40 °C până când nu s-a mai observat conversie. Apoi volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 5-bromo-4-cloro-7-(2-ciclopentiletil)-6-etil-pirol[2,3-d]pirimidina.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,55 (s, 1H), 4,31-4,20 (m, 2H), 2,89 (q, 2H), 1,91-1,72 (m, 5H), 1,69-1,57 (m, 2H), 1,57-1,46 (m, 2H), 1,28 (t, 3H), 1,23-1,05 (m, 2H) MS: (M+H)⁺ = 356,0

Etapa B: acid (2R)-2-[[5-bromo-7-(2-ciclopentiletil)-6-etil-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il] amino]-3-fenil-propanoic

Utilizând Procedeu general III și 5-bromo-4-cloro-7-(2-ciclopentiletil)-6-etil-pirol[2,3-d]pirimidina ca derivat corespunzător de 4-cloro-pirol[2,3-d]pirimidină și *D*-fenilalanina ca derivat corespunzător de amino acid s-a obținut acidul (2R)-2-[[5-bromo-7-(2-ciclopentiletil)-6-etil-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoic.

1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 13,04 (br s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 3H), 6,32 (d, 1H), 5,00-4,92 (m, 1H), 4,17-4,09 (m, 2H), 3,29 (dd, 1H), 3,18 (dd, 1H), 2,74 (q, 2H), 1,79-1,70 (m, 3H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,50-1,42 (m, 2H), 1,15 (t, 3H),

1,12-1,01

(m,

2H)

MS: (M+H)⁺ = 485,2Etapa C: Exemplele 30 și 31

Utilizând Procedeu general IVa și acid (2R)-2-[[5-bromo-7-(2-ciclopentiletil)-6-etil-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoic ca derivat corespunzător de 5-bromo-pirol[2,3-d]pirimidină și compusul de la **Prepararea 3c** ca derivat corespunzător de acid boronic, s-a obținut compusul din **Exemplul 30** ca diastereoizomerul care eluează întâi. HRMS calculat pentru C₃₁H₃₅ClN₄O₂: 530,2449, găsit: 531,2528 (M+H). Compusul din **Exemplul 31** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează mai târziu. HRMS calculat pentru C₃₁H₃₅ClN₄O₂: 530,2449, găsit: 531,2547 (M+H)

Exemplul 32: *N*-[(5*R*)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etil-7-(naftalen-1-ilmetil)-7*H*-pirol[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina și

Exemplul 33: *N*-[(5*S*)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etil-7-(naftalen-1-ilmetil)-7*H*-pirol[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

15 Etapa A: 5-bromo-4-cloro-6-etil-7-(1-naftilmetil)pirol[2,3-*d*]pirimidina

158 mg 1-Naftalenmetanol (1 mmol), 262 mg PPh₃ (1 mmol) și 130 mg compus de la **Prepararea 1b** (0,5 mmol) s-au dizolvat în 5 mL THF anhidru sub atmosferă de N₂ și s-a răcit la 0 °C. Apoi s-a adăugat 460 μL DEAD (0,5 mmol, 40 % în toluen) prin picurare. Amestecul s-a agitat la 40 °C până când nu s-a mai observat conversie. Apoi volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 5-bromo-4-cloro-6-etil-7-(1-naftilmetil)pirol[2,3-*d*]pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,58 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,66-7,54 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,03 (s, 2H), 2,76 (q, 2H), 1,08 (t, 3H) MS: (M+H)⁺ = 400,0

25 Etapa B: acid (2R)-2-[[5-bromo-6-etil-7-(1-naftilmetil)pirol[2,3-*d*]pirimidin-4-il] amino]-3-fenil-propanoic

Utilizând Procedeu general III și 5-bromo-4-cloro-6-etil-7-(1-naftilmetil)pirol[2,3-*d*]pirimidina ca derivat corespunzător de 4-cloro-pirol[2,3-*d*]pirimidină și *D*-fenilalanina ca derivat corespunzător de amino acid, s-a obținut acidul (2R)-2-[[5-bromo-6-etil-7-(1-naftilmetil)pirol[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoic.

30 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13,14 (br s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 7,37-7,20 (m, 6H), 6,48 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 5,94 (s, 2H), 4,99 (q, 1H), 3,33 (dd, 1H), 3,22 (dd, 1H), 2,62 (q, 2H), 0,89 (t, 3H) MS: (M+H)⁺ = 529,0

35 Etapa C: Exemplele 32 și 33

Utilizând Procedeu general IVa și acid (2R)-2-[[5-bromo-6-etil-7-(1-naftilmetil)pirol[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoic ca derivat corespunzător de 5-bromo-pirol[2,3-*d*]pirimidină și compusul de la **Prepararea 3c** ca derivat corespunzător de acid boronic, s-a obținut compusul din **Exemplul 32** ca diastereoizomerul care eluează întâi. HRMS calculat pentru C₃₅H₃₁ClN₄O₂: 574,2136, găsit: 575,2211 (M+H). Compusul din **Exemplul 33** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează mai târziu. HRMS calculat pentru C₃₅H₃₁ClN₄O₂: 574,2136, găsit: 575,2203 (M+H)

Exemplul 34: *N*-[(5*R*)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etil-7-(4-metoxibenzil)-7*H*-pirol[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina și

45 **Exemplul 35:** *N*-[(5*S*)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etil-7-(4-metoxibenzil)-7*H*-pirol[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

Etapa A: 5-bromo-4-cloro-6-etil-7-[(4-metoxifenil)metil]pirol[2,3-*d*]pirimidina

138 mg Alcool 4-metoxibenzilic (1 mmol), 262 mg PPh₃ (1 mmol) și 130 mg compus de la **Prepararea 1b** (0,5 mmol) s-au dizolvat în 5 mL THF anhidru sub atmosferă de N₂ și s-a răcit la 0 °C. Apoi s-a adăugat 460 μL DEAD (0,5 mmol, 40 % în toluen) prin picurare. Amestecul s-a agitat la 40 °C până când nu s-a mai observat conversie. Apoi volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând eluanți heptan și EtOAc, pentru a obține 5-bromo-4-cloro-6-etil-7-[(4-metoxifenil)metil]pirol[2,3-*d*]pirimidina. MS: (M+H)⁺ = 380,0

55 Etapa B: acid (2R)-2-[[5-bromo-6-etil-7-[(4-metoxifenil)metil]pirol[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoic

Utilizând Procedeu general III și 5-bromo-4-cloro-6-etil-7-[(4-metoxifenil)metil]pirol[2,3-*d*]pirimidina ca derivat corespunzător de 4-cloro-pirol[2,3-*d*]pirimidină și *D*-fenilalanina ca derivat corespunzător de amino acid, s-a obținut acidul (2R)-2-[[5-bromo-6-etil-7-[(4-metoxifenil)metil]pirol[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoic .

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13,07 (br s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,33-7,17 (m, 5H), 7,03 (d, 2H),

6,85 (d, 2H), 6,37 (d, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,99 (q, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,31 (dd, 1H), 3,20 (dd, 1H), 2,65 (q, 2H), 0,91 (t, 3H)

MS: (M+H)⁺ = 508,8

Etapa C: Exemplele 34 și 35

5 Utilizând Procedul general IVa și acidul (2R)-2-[[5-bromo-6-etil-7-[(4-metoxifenil)metil]pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoic ca derivat corespunzător de 5-bromo-pirolo[2,3-d]pirimidină și compusul de la **Prepararea 3c** ca derivat corespunzător de acid boronic, s-a obținut compusul din **Exemplul 34** ca diastereoizomerul care eluează întâi. HRMS calculat pentru C₃₂H₃₁ClN₄O₃: 554,2085, găsit: 555,2176 (M+H). Compusul din **Exemplul**
10 **35** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează mai târziu. HRMS calculat pentru C₃₂H₃₁ClN₄O₃: 554,2085, găsit: 555,2140 (M+H)

Exemplul 36: N-[7-benzil-(5R_a)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etil-7H-pirolo[2,3-d] pirimidin-4-il]-D-fenilalanina și

15 **Exemplul 37:** N-[7-benzil-(5S_a)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etil-7H-pirolo[2,3-d] pirimidin-4-il]-D-fenilalanina

Utilizând Procedul general IVa și compusul de la **Prepararea 6** ca derivat corespunzător de 5-bromo-pirolo [2,3-d]pirimidină și compusul de la **Prepararea 3c** ca derivat corespunzător de acid boronic, s-a obținut compusul din **Exemplul 36** ca diastereoizomerul care eluează întâi. HRMS calculat pentru C₃₁H₂₉ClN₄O₂: 524,1979, găsit 525,2048 (M+H). Compusul din **Exemplul**
20 **37** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează mai târziu. HRMS calculat pentru C₃₁H₂₉ClN₄O₂: 524,1979, găsit: 525,2064 (M+H)

Exemplul 38 : N-[(5R_a)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etil-7-(propan-2-il)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina și

25 **Exemplul 39 :** N-[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etil-7-(propan-2-il)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina

Etapa A: 5-bromo-4-cloro-6-etil-7-izopropil-pirolo[2,3-d]pirimidina

76 μL 2-Propanol (1 mmol), 262 mg PPh₃ (1 mmol) și 130 mg compus de la **Prepararea 1b** (0,5 mmol) s-au dizolvat în 5 mL THF anhidru sub atmosferă de N₂ și s-a răcit la 0 °C. Apoi s-a adăugat 460 μL DEAD (0,5 mmol, 40 % în toluen) prin picurare. Amestecul s-a agitat la 40 °C până când nu s-a mai observat conversie. Apoi volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 5-bromo-4-cloro-6-etil-7-izopropil-pirolo [2,3-d]pirimidina.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,53 (s, 1H), 4,71 (sp, 1H), 2,92 (q, 2H), 1,72 (d, 6H), 1,25 (t, 3H). MS: (M+H)⁺ = 302,0

35 Etapa B: acid (2R)-2-[(5-bromo-6-etil-7-izopropil-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il) amino]-3-fenil-propanoic

Utilizand Procedul general III și 5-bromo-4-cloro-6-etil-7-izopropil-pirolo[2,3-d]pirimidina ca derivat corespunzător de 4-cloro-pirolo[2,3-d]pirimidină și D-fenilalanina ca derivat corespunzător de amino acid, s-a obținut acidul (2R)-2-[(5-bromo-6-etil-7-izopropil-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-3-fenil-propanoic.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,04 (br s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,35-7,17 (m, 5H), 6,33 (d, 1H), 4,95 (q, 1H), 4,64 (sp, 1H), 3,28 (dd, 1H), 3,17 (dd, 1H), 2,76 (q, 2H), 1,59 (d, 6H), 1,11 (t, 3H)

MS: (M+H)⁺ = 431,2

Etapa C: Exemplele 38 și 39

45 Utilizând Procedul general IVa și acid (2R)-2-[(5-bromo-6-etil-7-izopropil-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-3-fenil-propanoic ca derivat corespunzător de 5-bromo-pirolo[2,3-d]pirimidină și compusul de la **Prepararea 3c** ca derivat corespunzător de acid boronic, s-a obținut compusul de la **Exemplul 38** ca diastereoizomerul care eluează întâi. HRMS calculat pentru C₂₇H₂₉ClN₄O₂: 476,1979, găsit: 477,2057 (M+H). Compusul din **Exemplul 39** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează mai târziu. HRMS calculat pentru C₂₇H₂₉ClN₄O₂: 476,1979, găsit: 477,2063 (M+H)

Exemplul 40: Acid (2R)-2- [(7-benzil-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenil propanoic

Etapa A: 7-benzil-5-bromo-4-cloro-6-etil-pirolo[2,3-d]pirimidina

55 255 mg NaH (6,38 mmol) și 50 mL THF anhidru s-au încărcat într-un tub Schlenk de 50 mL sub atmosferă de N₂ și șlamul s-a răcit la 0 °C. Apoi s-a adăugat 1,792 g compus de la **Prepararea 1b** (5,8 mmol). După agitarea amestecului pentru 30 minute la 0 °C, s-a adăugat 773 μL bromură de benzil (6,38 mmol) și amestecul s- lăsat să se încălzească până la temperatura camerei și s-a agitat până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a diluat apoi cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl și s-a extras cu DCM. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție salină, s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă.

Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 7-benzil-5-bromo-4-cloro-6-etil-pirol[2,3-*d*] pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,58 (s, 1H), 7,35-7,20 (m, 3H), 7,10-6,96 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 2,78 (q, 2H), 1,05 (t, 3H)

Etapă B: (2*R*)-2-(7-benzil-5-bromo-6-etil-pirol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-fenil-propanoat de metil

1,639 g 7-benzil-5-bromo-4-cloro-6-etil-pirol[2,3-*d*]pirimidină (4,67 mmol) s-a dizolvat în 47 mL DMSO anhidru, apoi s-au adăugat 2,948 g (2*R*)-2-hidroxi-3-fenil-propanoat de metil (16,4 mmol) și 7,234 g CS₂CO₃ (22,2 mmol) și amestecul s-a agitat la 100 °C sub atmosferă de N₂ până când nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul s-a diluat cu apă și soluție salină și s-a extras cu DCM. Stratul organic s-a uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și ²Pr₂O ca eluanți pentru a se obține (2*R*)-2-(7-benzil-5-bromo-6-etil-pirol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-fenil-propanoat de metil. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,29 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,36-7,19 (m, 6H), 7,06-6,96 (m, 2H), 5,60 (dd, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,41-3,28 (m, 2H), 2,72 (q, 2H), 1,03 (t, 3H) MS: (M+H)⁺ = 494,2

Etapă C: (2*R*)-2-[7-benzil-(5*S_a*)-5-[3-cloro-2-metil-4-hidroxfenil]-6-etil-pirol[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat de metil

Un amestec de 1,20 g (2*R*)-2-(7-benzil-5-bromo-6-etil-pirol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-fenil-propanoat de metil (2,43 mmol), 1,98 g compus de la **Prepararea 3a** (7,21 mmol), 110 mg Pd(OAc)₂ (0,49 mmol), 350 mg butil-diadamantilfosfină (0,98 mmol) și 7,35 mL TBAOH 1M apos în 18 mL DME s-a încălzit cu radiație MW la 100 °C până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul de reacție s-a filtrat prin Celite. La filtrat s-a adăugat apă, s-a acidulat la pH = 4 și s-a extras cu MTBE. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă.

Reziduul s-a încălzit într-un amestec de 10 mL MeOH și 40 μL H₂SO₄ cc. până când nu s-a mai observat conversie. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă, reziduul s-a diluat cu apă, pH-ul s-a stabilizat la 5 și s-a extras cu DCM. Straturile organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți, pentru a se obține (2*R*)-2-[7-benzil-(5*S_a*)-5-[3-cloro-2-metil-4-hidroxfenil]-6-etil-pirol[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat de metil ca diastereoizomerul care eluează mai târziu. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,14 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,17-7,07 (m, 4H), 7,05 (d, 2H), 6,98 (dd, 1H), 6,64 (d, 2H), 5,60 (d, 1H), 5,51 (d, 1H), 5,43 (dd, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,00 (dd, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 0,84 (t, 3H)

Etapă D: Exemplul 40

139 mg (2*R*)-2-[7-Benzil-(5*S_a*)-5-[3-cloro-2-metil-4-hidroxfenil]-6-etil-pirol[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat de metil (0,25 mmol), 72 mg 1-(2-hidroxi-4-metilpiperazina (0,50 mmol) și 166 mg PPh₃ legat de rășină (0,5 mmol) s-au dizolvat în 3 mL toluen anhidru sub atmosferă de N₂, apoi s-au adăugat 115 mg DTAD (0,5 mmol). Amestecul s-a agitat la 50 °C până când nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul s-a diluat cu DCM, s-a filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan, EtOAc și MeOH ca eluanți. Intermediarul obținut s-a dizolvat în 10 mL MeOH, apoi s-au adăugat 500 mg LiOH·H₂O și amestecul s-a agitat la 50 °C până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a diluat cu soluție salină, s-a neutralizat cu soluție apoasă 1M de HCl și s-a extras cu DCM. Stratul organic s-a uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând soluție apoasă 40 mM de NH₄OAc (pH = 4, corectat cu AcOH) și MeCN ca eluanți pentru a se obține compusul **Exemplul 40**. HRMS calculat pentru C₃₈H₄₂ClN₅O₄: 667,2925, găsit: 668,2992 (M+H)

Exemplul 41: N-[6-bromo-7-(but-3-en-1-il)-(5*R_a*)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-7*H*-pirol[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina și

Exemplul 42: N-[6-bromo-7-(but-3-en-1-il)-(5*S_a*)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-7*H*-pirol[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

Etapă A: 7-But-3-enil-4-cloro-5-iodo-pirol[2,3-*d*]pirimidina

5,0 g 4-Cloro-5-iodo-7*H*-pirol[2,3-*d*]pirimidină (17 mmol), 2,842 g K₂CO₃ (20,57 mmol), 2,15 mL 4-bromo-1-butenă (20,57 mmol) și 26 mL DMF anhidră s-au agitat la temperatura camerei sub atmosferă de N₂ până când nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul s-a turnat în apă și s-a extras cu EtOAc. Straturile organice combinate s-au spălat cu apă, s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc pentru a se obține 7-but-3-enil-4-cloro-5-iodo-pirol[2,3-*d*]pirimidina.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,62 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,82-5,69 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 5,04 (dd, 1H), 4,33 (t, 2H), 2,60 (q, 2H)

MS: (M+H)⁺ = 334,0

Etapă B: acid (2R)-2-[(7-but-3-enil-5-iodo-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-3-fenil-propanoic

- 5 Utilizând Procedul general III și 7-but-3-enil-4-cloro-5-iodo-pirol[2,3-d] pirimidina ca derivat corespunzător de 4-cloro-pirol[2,3-d]pirimidină și D-fenilalanina ca derivat corespunzător de amino acid, s-a obținut acidul (2R)-2-[(7-but-3-enil-5-iodo-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-3-fenil-propanoic. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,32 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 3H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,80-5,67 (m, 1H), 5,09-5,04 (m, 1H), 5,04-5,00 (s, 1H), 4,94-4,85 (m, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,51 (dd, 1H), 3,30 (dd, 1H), 2,54 (q, 2H)

- 10 Etapă C: acid (2R)-2-[(7-but-3-enil-5-(3-cloro-2-metil-fenil)pirol[2,3-d]pirimidin-4-il) amino]-3-fenil-propanoic

- Utilizând Procedul general IVb și acid (2R)-2-[(7-but-3-enil-5-iodo-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-3-fenil-propanoic ca derivat corespunzător de 5-iodo-pirol[2,3-d]pirimidină și compus de la **Prepararea 3c** ca derivat corespunzător de acid boronic, s-a obținut acidul (2R)-2-[(7-but-3-enil-5-(3-cloro-2-metil-fenil)pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-3-fenil-propanoic. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,86 (br s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,55-7,43 (m, 1H), 7,33-6,95 (m, 6H), 6,89-6,80 (m, 2H), 5,84-5,40 (m, 1H), 5,08-4,93 (m, 3H), 4,84 (br s, 1H), 4,37-4,15 (m, 2H), 3,16 (d, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,56 (q, 2H), 2,22-2,04 (s, 3H).

- 20 Etapă D: Exemplele 41 și 42

- 512 mg Acid (2R)-2-[(7-but-3-enil-5-(3-cloro-2-metil-fenil)pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-3-fenil-propanoic (1 mmol) s-a dizolvat în 4,5 mL DMF anhidră și s-a adăugat 187 mg NBS (1 mmol). Amestecul s-a agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a turnat apoi în apă, s-a extras cu EtOAc. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție salină, s-a uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând soluție apoasă TFA 0,1 % și MeCN ca eluanți pentru a obține compusul din **Exemplul 41** ca diastereoizomerul care eluează întâi. HRMS calculat pentru C₂₆H₂₄BrClN₄O₂: 538,0771, găsit: 541,0831 (M+H). Compusul din **Exemplul 42** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează mai tarziu. HRMS calculat pentru C₂₆H₂₄BrClN₄O₂: 538,0771, găsit: 541,0835 (M+H)

- 30 **Exemplul 43:** N-[6-bromo-(5R)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-7-(prop-2-en-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina și

- Exemplul 44:** N-[6-bromo-(5S)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-7-(prop-2-en-1-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina

- 35 Etapă A: 7-alil-4-cloro-5-iodo-pirol[2,3-d]pirimidina

- 176,5 mg 4-Cloro-5-iodo-7H-pirol[2,3-d]pirimidina (0,6 mmol), 100,7 mg K₂CO₃ (0,73 mmol), 63 μL bromură de alil (0,73 mmol) și 1 mL DMF anhidră s-au agitat la temperatura camerei sub atmosferă de N₂ până când nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul s-a turnat în apă și s-a extras cu EtOAc. Straturile organice combinate s-au spălat cu apă, s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc pentru a se obține 7-alil-4-cloro-5-iodo-pirol[2,3-d] pirimidina. MS: (M+H)⁺ = 320,0

- 40 Etapă B: acid (2R)-2-[(7-alil-5-iodo-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-3-fenil-propanoic

- Utilizând Procedul general III și 7-alil-4-cloro-5-iodo-pirol[2,3-d]pirimidina ca derivat corespunzător de 4-cloro-pirol[2,3-d]pirimidină și D-fenilalanina ca derivat corespunzător de amino acid, s-a obținut acidul (2R)-2-[(7-alil-5-iodo-pirol[2,3-d] pirimidin-4-il) amino]-3-fenil-propanoic.

- 45 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,09 (br s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34-7,18 (m, 5H), 6,52 (bd, 1H), 6,05-5,90 (m, 1H), 5,15 (dd, 1H), 5,07-4,94 (m, 2H), 4,74 (d, 2H), 3,38 (dd, 1H), 3,15 (dd, 1H)

- 50 MS: (M+H)⁺ = 449,0

- Etapă C: acid (2R)-2-[(7-alil-5-(3-cloro-2-metil-fenil)pirol[2,3-d]pirimidin-4-il) amino]-3-fenil-propanoic

- Utilizând Procedul general IVb și acid (2R)-2-[(7-alil-5-iodo-pirol[2,3-d] pirimidin-4-il)amino]-3-fenil-propanoic ca derivat corespunzător de 5-iodo-pirol[2,3-d]pirimidină și compusul de la **Prepararea 3c** ca derivat corespunzător de acid boronic, s-a obținut acidul (2R)-2-[(7-alil-5-(3-cloro-2-metil-fenil)pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-3-fenil-propanoic.

- 55 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,89 (br s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,59-7,42 (br, 1H), 7,31-7,10 (m, 6H), 6,91-6,81 (br, 2H), 6,12-5,98 (m, 1H), 5,16 (dd, 1H), 5,09-4,96 (m, 2H), 4,90-4,76 (br, 3H), 3,17 (dd, 1H), 2,86 (dd, 1H), 2,23-2,04 (br s, 3H)

- 60 MS: (M+H)⁺ = 447,0

Etapa D: Exemplele 43 și 44

- 447 mg Acid (2R)-2-[[7-alil-5-(3-cloro-2-metil-fenil)pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il] amino]-3-fenil-propanoic (1 mmol) s-a dizolvat în 4,5 mL DMF anhidră și s-a adăugat 187 mg NBS (1 mmol). Amestecul s-a agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie.
- 5 Amestecul s-a turnat apoi în apă, s-a extras cu EtOAc. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție salină, s-au uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând soluție apoasă de TFA 0,1 % și MeCN ca eluanți pentru a se obține compusul din **Exemplul 43** ca diastereoizomerul care eluează întâi. HRMS calculat pentru C₂₅H₂₂BrClN₄O₂: 524,0615, găsit: 525,0675 (M+H). Compusul **Exemplul 44** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează mai târziu. HRMS calculat pentru C₂₅H₂₂BrClN₄O₂: 524,0615, găsit: 525,0674 (M+H)

Exemplul 45: Acid (2R)-2-[(7-benzil-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenil}-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoic

Etapa A: 7-benzil-4-cloro-5-iodo-pirol[2,3-d]pirimidina

- 15 1,68 g 4-Cloro-5-iodo-7H-pirol[2,3-d]pirimidină (6 mmol), 1,24 mL alcool benzilic (12 mmol), 3,144 g PPh₃ (12 mmol) și 60 mL THF anhidru s-au răcit la 0 °C sub atmosferă de N₂, apoi s-au adăugat 5,5 mL soluție DEAD (12 mmol, 40 % în toluen) și amestecul s-a agitat la 40 °C până când nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul s-a turnat în apă și s-a extras cu Et₂O. Straturile organice combinate s-au spălat cu apă, s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc pentru a se obține 7-benzil-4-cloro-5-iodo-pirol[2,3-d]pirimidina. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,67 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,32 (t, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,28 (d, 2H), 5,47 (s, 2H)
- 20 MS (M+H): 369,9

- 25 Etapa B: (2R)-2-(7-benzil-5-iodo-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi-3-fenil-propanoat de metil

- 1 eq. 7-Benzil-4-cloro-5-iodo-pirol[2,3-d]pirimidină, 3 eq. (2R)-2-hidroxi-3-fenil-propanoat de metil, 3 eq. CS₂CO₃ și DMSO anhidru (6 mL/mmol) s-au agitat la 100 °C până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a acidulat cu soluție apoasă 1M de HCl și s-a extras cu DCM. Stratul organic s-a uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă.
- 30 Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând eluanți heptan și EtOAc pentru a da (2R)-2-(7-benzil-5-iodo-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi-3-fenil-propanoat de metil. MS (M+H): 514,1

Etapa C: Exemplul 45

- Utilizând Procedeele general IVb și (2R)-2-(7-benzil-5-iodo-pirol[2,3-d] pirimidin-4-il)oxi-3-fenil-propanoat de metil ca derivat corespunzător de 5-iodo-pirol[2,3-d] pirimidină și compusul de la **Prepararea 3b** ca derivat corespunzător de acid boronic, s-a obținut (2R)-2-[[7-benzil-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenil]pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoat de metil. Acesta s-a dizolvat în dioxan: apă 1:1 (20 mL/mmol) și s-au adăugat 10 eq. LiOH·H₂O. Amestecul s-a agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie.
- 40 Apoi s-a diluat cu soluție salină, s-a neutralizat cu soluție apoasă 2M de HCl, s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând soluție apoasă TFA 0,1 % și MeCN ca eluanți, pentru a se obține compusul din **Exemplul 45**. HRMS calculat pentru C₃₆H₃₈ClN₅O₄: 639,2612, găsit: 640,2654 (M+H)

- 45 **Exemplul 46: N-[5-(3-cloro-2-metilfenil)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b] pirolizin-4-il]-D-fenilalanina**

- Amestec 210 mg 1:1 de compuși din **Exemplele 43 și 44** (amestec din cei doi diastereoizomeri, 0,4 mmol) s-a dizolvat în 3 mL MeOH și 70 μL H₂SO₄ cc.(1,2 mmol) s-a adăugat. Amestecul s-a agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie.
- 50 Amestecul s-a turnat în apă cu gheață, s-a neutralizat cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și s-a extras cu EtOAc. Fazele organice combinate s-au spălat cu soluție salină, s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Apoi acesta s-a dizolvat în THF anhidru (6 mL/mmol) și s-a răcit la 0 °C. S-au adăugat 5 eq. soluție de 9-borabicio[3,3,1]nonan (0,5M în THF) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie.
- 55 Apoi s-au adăugat 20 eq. soluție apoasă 2M de NaOH și 20 mol% PdCl₂dppf. Amestecul s-a agitat la 80 °C până când nu s-a mai observat conversie. Acesta s-a filtrat prin Celite, s-a spălat cu EtOAc. Straturile filtratului s-au separat, stratul apos s-a acidulat la pH 3 cu soluție apoasă 2M de HCl, apoi s-a extras cu EtOAc. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând soluție apoasă 40 mM de NH₄OAc (pH = 4, corectat cu AcOH) și MeCN ca eluanți pentru a se obține compusul din **Exemplul 46** ca un amestec de
- 60

diastereoizomeri. HRMS calculat pentru $C_{25}H_{23}ClN_4O_2$: 446,1510, găsit: 447,159 și 447,1591 (M+H)

Exemplul 47: *N*-[(5*R*)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-*b*] indolizin-4-il]-*D*-fenilalanina și

5 **Exemplul 48:** *N*-[(5*S*)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-*b*] indolizin-4-il]-*D*-fenilalanina

Amestec 1,29 g, 1:1 de compuși din **Exemplele 41 și 42** (amestec al celor doi diastereoizomeri, 2,3 mmol) s-a dizolvat în 10 mL MeOH și s-a adăugat 0,4 mL H_2SO_4 cc.(6,9 mmol). Amestecul s-a agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a turnat în apă cu gheață, s-a neutralizat cu soluție apoasă saturată de $NaHCO_3$ și s-a extras cu EtOAc. Fazele organice combinate s-au spălat cu soluție salină, s-au uscat pe $MgSO_4$, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Apoi acesta s-a dizolvat în THF anhidru (6 mL/mmol) și s-a răcit la 0 °C. S-au adăugat 5 eq. soluție de 9-borabicio[3,3,1]nonan (0,5M în THF) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie. Apoi s-au adăugat 20 eq. soluție apoasă 2M de NaOH și 20 mol% $PdCl_2 \cdot dppf$. Amestecul s-a agitat la 80 °C până când nu s-a mai observat conversie. Acesta s-a filtrat prin Celite, s-a spălat cu EtOAc. Straturile filtratului au fost separate, stratul apos s-a acidulat la pH 3 cu soluție apoasă 2M de HCl, apoi s-a extras cu EtOAc. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na_2SO_4 , s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând soluție apoasă de TFA 0,1 % și MeCN ca eluanți. Compusul din **Exemplul 47** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează întâi. HRMS calculat pentru $C_{26}H_{25}ClN_4O_2$: 460,1666, găsit: 461,1747 (M+H). **Exemplul 48** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează mai târziu. HRMS calculat pentru $C_{26}H_{25}ClN_4O_2$: 460,1666, găsit: 461,1752 (M+H)

25 **Exemplul 49:** Acid (2*R*)-2-[(3*S*)-3-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-2-etil-1-benzotiofen-4-il]oxi]-3-fenilpropanoic și

Exemplul 50: Acid (2*R*)-2-[(3*R*)-3-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-2-etil-1-benzotiofen-4-il]oxi]-3-fenilpropanoic

Etapa A: acid (2*R*)-2-(2-etilbenzotiofen-4-il)oxi-3-fenil-propanoic

Acid (2*R*)-2-hidroxi-3-fenil-propanoic 270 mg (1,63 mmol), 40 mg CuI (0,21 mmol) și 30 325 mg CS_2CO_3 (1 mmol) s-au introdus într-un recipient de 7 mL echipat cu cap rotat și membrană de cauciuc. În recipient s-a purjat argon și 5 mL DMF anhidră și 288 mg 2-etil-4-iodo-benzo[*b*]tiofen (1 mmol) s-au adăugat cu o seringă. Amestecul s-a agitat la 110 °C în întuneric pentru 20 ore. Toate etapele următoare au fost efectuate în întuneric la lumină roșie. S-au adăugat 10 mL apă și pH-ul s-a adus la 3 cu soluție apoasă 2M de HCl. Apoi s-a extras cu EtOAc. Stratul organic combinat s-a uscat pe Na_2SO_4 , s-a filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat pe o placă TLC preparativă (strat de silice, toluen:AcOH 9:1 eluant) pentru a obține acid (2*R*)-2-(2-etilbenzotiofen-4-il)oxi-3-fenil-propanoic. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,53 (br s, 1H), 7,42-7,36 (m, 3H), 7,30 (t, 2H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,07 (br, 1H), 6,65 (d, 1H), 4,98 (dd, 1H), 3,29 (dd, 1H), 3,22 (dd, 1H), 2,89 (q, 2H), 1,30 (t, 3H)

40 Etapa B: (2*R*)-2-(2-etilbenzotiofen-4-il)oxi-3-fenil-propanoat de metil

Acid (2*R*)-2-(2-etilbenzotiofen-4-il)oxi-3-fenil-propanoic 1,434 g (4,39 mmol) s-a dizolvat în 20 mL MeOH și 20 μ L H_2SO_4 cc. s-a adăugat. Amestecul s-a agitat la 80 °C până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a concentrat sub presiune redusă, apoi s-a diluat cu apă, s-a neutralizat cu soluție apoasă saturată de $NaHCO_3$ și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au spălat cu soluție salină, s-au uscat pe $MgSO_4$, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă pentru a obține (2*R*)-2-(2-etilbenzotiofen-4-il)oxi-3-fenil-propanoat de metil. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,46-7,33 (m, 5H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,16 (bd, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,65 (d, 1H), 4,99 (dd, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,46-3,32 (m, 2H), 3,01-2,91 (m, 2H), 1,42 (t, 3H)

Etapa C: (2*R*)-2-(2-etil-3-iodo-benzotiofen-4-il)oxi-3-fenil-propanoat de metil

50 (2*R*)-2-(2-Etilbenzotiofen-4-il)oxi-3-fenil-propanoat de metil 1,278 g (3,75 mmol), 2,284 g I_2 (9 mmol) și 2,5 g Ag_2SO_4 (8 mmol) s-au dizolvat în 10 mL EtOH și s-a agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a filtrat apoi, filtratul s-a concentrat sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a obține 860 mg (2*R*)-2-(2-etil-3,7-diiodo-benzotiofen-4-il)oxi-3-fenil-propanoat de metil care s-a dizolvat în 20 mL THF, s-a adăugat 150 mg 10 % Pd/C și amestecul s-a agitat la temperatura camerei sub atmosferă 4 bar H_2 până când nu s-a mai observat conversie. Apoi s-a filtrat prin Celite, filtratul s-a concentrat sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține (2*R*)-2-(2-etil-3-iodo-benzotiofen-4-il)oxi-3-fenil-propanoat de metil.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,53 (d, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,26-7,18 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 5,33 (dd, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,43 (dd, 1H), 3,32 (dd, 1H), 2,94-2,85 (m, 2H), 1,25 (t, 3H)

Etapa D: Exemplele 49 și 50

- 5 (2R)-2-(2-Etil-3-iodo-benzotiofen-4-il)oxi-3-fenil-propanoat de metil 320 mg (0,686 mmol) și 368 mg compus de la **Prepararea 3a** (1,37 mmol) s-au dizolvat în 4 mL 2-Me-THF sub atmosferă de N₂, apoi s-au adăugat 1,37 mL TBAOH soluție (1,37 mmol, 1M în THF) și 49 mg AtaPhos (0,069 mmol) și amestecul s-a agitat la 90 °C într-un recipient închis până când nu s-a mai observat conversie. Apoi s-a diluat cu 30 mL DCM, s-a spălat cu 10 mL soluție apoasă 1M de HCl. Stratul organic s-a concentrat sub presiune redusă, apoi s-a dizolvat în 5 mL MeOH. S-a adăugat 100 mg LiOH·H₂O și amestecul s-a agitat la 50 °C până când nu s-a mai observat conversie. Apoi s-a diluat cu soluție salină, s-a neutralizat cu soluție apoasă 1M de HCl și s-a extras cu DCM. Stratul organic s-a uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând soluție apoasă 0,1 % de TFA și MeCN ca eluanți. Compusul **Exemplul 49** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează mai târziu. HRMS calculat pentru C₂₆H₂₃ClO₄S: 466,1006, găsit: 465,0956 (M-H). Compusul din **Exemplul 50** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează întâi. HRMS calculat pentru C₂₆H₂₃ClO₄S: 466,1006, găsit: 465,0971 (M-H)

- 15 **Exemplul 51: Acid (2R)-2-(((3S_a)-3-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-2-etil-1-benzotiofen-4-il)oxi)-3-fenilpropanoic**

Etapa A: (2R)-2-[3-(3-cloro-4-hidroxi-2-metil-fenil)-2-etil-benzotiofen-4-il]oxi-3-fenil-propanoat de metil

- 140 mg Compus din **Exemplul 49** (0,3 mmol) s-au dizolvat în 3 mL MeOH și s-a adăugat 50 μL H₂SO₄ cc.. Amestecul s-a agitat la 80 °C până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a concentrat sub presiune redusă și reziduul s-a diluat cu apă, s-a neutralizat cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au spălat cu soluție salină, s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține (2R)-2-[3-(3-cloro-4-hidroxi-2-metil-fenil)-2-etil-benzotiofen-4-il]oxi-3-fenil-propanoat de metil. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,02 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,23-7,12 (m, 4H), 7,02 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,89-6,86 (m, 2H), 6,62 (d, 1H), 5,01 (dd, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,72 (dd, 1H), 2,60-2,51 (m, 2H), 2,38 (dd, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,12 (t, 3H)

Etapa B: Exemplul 51

- (2R)-2-[3-(3-Cloro-4-hidroxi-2-metil-fenil)-2-etil-benzotiofen-4-il]oxi-3-fenil-propanoat de metil 63 mg (0,13 mmol), 23 mg 1-(2-hidroxi-4-metilpiperazină) (0,156 mmol) și 41 mg PPh₃ (0,156 mmol) s-au dizolvat în 2 mL THF anhidru sub atmosferă de N₂, apoi s-a adăugat 36 mg DTAD (0,156 mmol). Amestecul s-a agitat la 50 °C până când nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul s-a concentrat sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan, EtOAc și MeOH ca eluanți. Intermediarul obținut s-a dizolvat în 5 mL MeOH, apoi s-au adăugat 100 mg LiOH·H₂O și amestecul s-a agitat la 50 °C până când nu s-a mai observat conversie. Apoi s-a diluat cu soluție salină, s-a neutralizat cu soluție apoasă 1 M de HCl și s-a extras cu DCM. Stratul organic s-a uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând soluție apoasă 40 mM de NH₄OAc (pH = 4, corectat cu AcOH) și MeCN ca eluanți pentru a obține **Exemplul 51**. HRMS calculat pentru C₃₃H₃₇ClN₂O₄S: 592,2163, găsit: 593,2238 (M+H)

- 45 **Exemplul 52: Acid (2R)-2-(((3R_a)-3-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)-1-benzotiofen-4-il)oxi)-3-(2-[[2-(2-metoxifenil) pirimidin-4-il] metoxi]fenil)propanoic și**

- 50 **Exemplul 53: Acid (2R)-2-(((3S_a)-3-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)-1-benzotiofen-4-il)oxi)-3-(2-[[2-(2-metoxifenil) pirimidin-4-il] metoxi]fenil)propanoic**

Etapa A: (3-bromofenil) N,N-dietilcarbammat

- 3-Bromofenol 5,0 g (28,9 mmol) și 4,31 g clorură de dietilcarbamoil (31,8 mmol) s-au dizolvat în 50 mL piridină și s-a agitat la 100 °C până când nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul s-a concentrat sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a obține (3-bromofenil) N,N-dietilcarbammat. MS (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 56 (9), 72 (42), 100 (100), 174 (4), 176 (4), 271 (4, [M⁺]), 273 (4, [M⁺])

Etapa B: (3-bromo-2-iodo-fenil) N,N-dietilcarbammat

- 60 (3-Bromofenil) N,N-dietilcarbammat 2,72 g (10 mmol) s-a dizolvat în 50 mL THF anhidru sub atmosferă de N₂ și s-a răcit la -78 °C. S-au adăugat 6 mL LDA soluție (12 mmol, 2M în THF,

heptan, etil benzen) și amestecul s-a agitat la -78 °C pentru 30 minute. Apoi s-au adăugat 3,18 g I₂ (12,5 mmol) și amestecul s-a agitat la -78 °C pentru 30 minute, apoi s-a lăsat să se încălzească până la temperatura camerei. Amestecul s-a concentrat sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a obține (3-bromo-2-iodo-fenil) *N,N*-dietilcarbammat. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,60 (dd, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,17 (dd, 1H), 3,47 (q, 2H), 3,31 (q, 2H), 1,27 (t, 3H), 1,14 (t, 3H)

Etapa C: [3-bromo-2-[2-(4-fluorofenil)etinil]fenil] *N,N*-dietilcarbammat

2,60 g (3-Bromo-2-iodo-fenil) *N,N*-dietilcarbammat (6,53 mmol), 863 mg 1-etinil-4-fluorobenzen (7,19 mmol), 229 mg Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,33 mmol), 130 mg iodură de cupru(I) (0,65 mmol) și 1,43 g dietilamină (19,6 mmol) s-au dizolvat în 25 mL DMF anhidră și s-a agitat la 50 °C până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a diluat cu apă și s-a extras cu EtOAc. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție salină, s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține [3-bromo-2-[2-(4-fluorofenil)etinil]fenil] *N,N*-dietilcarbammat. MS (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 56 (2), 72 (35), 100 (100), 261 (2), 263 (2), 389 (2, [M⁺]), 391 (2, [M⁺])

Etapa D: [2-[2-(4-fluorofenil)etinil]-3-metilsulfanil-fenil] *N,N*-dietilcarbammat

2,5 g [3-Bromo-2-[2-(4-fluorofenil)etinil]fenil] *N,N*-dietilcarbammat (6,56 mmol) s-a dizolvat în 65 mL THF anhidru și s-a răcit la -78 °C, apoi s-au adăugat 4,3 mL ⁿBuLi soluție (6,88 mmol, 1,6M in hexani). Amestecul s-a agitat la -78 °C pentru 30 minute. Apoi s-au adăugat 742 mg S₂Me₂ (7,87 mmol) și amestecul s-a agitat la -78 °C pentru 30 minute, apoi s-a lăsat să se încălzească până la temperatura camerei. Amestecul s-a concentrat apoi sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți, pentru a se obține [2-[2-(4-fluorofenil)etinil]-3-metilsulfanil-fenil] *N,N*-dietilcarbammat. MS (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 56 (2), 72 (46), 100 (100), 342 (40), 357 (1, [M⁺])

Etapa E: [2-(4-fluorofenil)-3-iodo-benzotiofen-4-il] *N,N*-dietilcarbammat

2-[2-(4-Fluorofenil)etinil]-3-metilsulfanil-fenil] *N,N*-dietilcarbammat 1100 mg (3,08 mmol) și 937 mg I₂ (3,7 mmol) s-au dizolvat în 20 mL DCM și s-a agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a diluat apoi cu soluție apoasă 10 % de Na₂S₂O₃ și s-a extras cu DCM. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție salină, pentru a da [2-(4-fluorofenil)-3-iodo-benzotiofen-4-il] *N,N*-dietilcarbammat. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,74 (dd, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,12 (dd, 1H), 3,60 (q, 2H), 3,46 (q, 2H), 1,36 (t, 3H), 1,26 (t, 3H)

MS (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 72 (42), 100 (100), 170 (16), 342 (37), 369 (5), 469 (1, [M⁺])

Etapa F: [3-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(4-fluorofenil) benzotiofen-4-il] *N,N*-dietilcarbammat

1 eq. [2-(4-Fluorofenil)-3-iodo-benzotiofen-4-il] *N,N*-dietilcarbammat, 2 eq. compus de la **Prepararea 3b**, 2 eq. Cs₂CO₃, 0,1 eq. Ataphos și THF:apă 3:1 (10 mL/mmol derivat benzotiofen) s-au agitat sub atmosferă de N₂ la 70 °C până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a diluat cu apă și s-a extras cu DCM. Faza organică s-a uscat pe MgSO₄, s-a filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a da [3-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(4-fluorofenil)benzotiofen-4-il] *N,N*-dietilcarbammat. MS: (M+H)⁺ = 610,2

Etapa G: 3-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(4-fluorofenil) benzotiofen-4-ol

[3-[3-Cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(4-fluorofenil) benzotiofen-4-il] *N,N*-dietilcarbammat 1,8 g (3 mmol) s-a dizolvat în 80 mL EtOH și s-a adăugat 1,2 g NaOH (30 mmol). Amestecul s-a agitat la 80 °C până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a concentrat sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând DCM și MeOH ca eluanți pentru a se obține 3-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(4-fluorofenil) benzotiofen-4-ol. MS: (M+H)⁺ = 511,2

Etapa H: Exemplele 52 și 53

3-[3-Cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(4-fluorofenil) benzotiofen-4-ol 470 mg (0,92 mmol), 1,12 g compus de la **Prepararea 2d** (2,76 mmol) și 726 mg PPh₃ (2,76 mmol) s-au dizolvat în 10 mL toluen anhidru, apoi s-au adăugat 635 mg DTAD (2,76 mmol). Amestecul s-a agitat la 50 °C până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a concentrat apoi sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți. Intermediarul format s-a dizolvat în 10 mL dioxan: apă 1:1, s-au adăugat 400 mg LiOH·H₂O și amestecul s-a agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie. Apoi s-a neutralizat cu soluție apoasă 2M de HCl și s-a extras cu DCM. Fazele organice

combinat s-au uscat pe Na_2SO_4 , s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând soluție apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 și MeCN ca eluanți. Compusul **Exemplul 52** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează întâi. HRMS calculat pentru $\text{C}_{49}\text{H}_{46}\text{ClFN}_4\text{O}_6\text{S}$: 872,2811, găsit: 437,1457 (M+2H). Compusul din **Exemplul 53** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează mai

tarziu. HRMS calculat pentru $\text{C}_{49}\text{H}_{46}\text{ClFN}_4\text{O}_6\text{S}$: 872,2811, găsit: 437,1491 (M+2H)

Exemplul 54: Acid 2-benzil-3-[3-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-2-etil-1-benzotiofen-4-il]propanoic

Etapa A: (Z)-2-benzil-3-(2-etilbenzotiofen-4-il)prop-2-enoat de metil

2-Etil-4-iodo-benzo[b]tiofen 576 mg (2 mmol), 717 mg 2-benzilacrilat de metil (4 mmol), 556 μL TEA (4 mmol) și 24 mg PdCl_2 (0,1 mmol) s-au dizolvat în 10 mL DMF și s-au agitat la 130 °C într-un reactor MW până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a concentrat sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține (Z)-2-benzil-3-(2-etilbenzotiofen-4-il)prop-2-enoat de metil. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) raport of diastereoizomeri 1,00 / 0,77 = major / minor, δ : 8,06-8,28 (s, 1H), 7,68-7,76 (d, 1H), 7,44-6,98 (m, 8H), 4,25-3,93 (s, 2H), 3,78-3,82 (s, 3H), 2,97-2,99 (q, 2H), 1,41-1,43 (t, 3H)

Etapa B: 2-benzil-3-(2-etilbenzotiofen-4-il)propanoat de metil

(Z)-2-benzil-3-(2-etilbenzotiofen-4-il)prop-2-enoat de metil 432 mg (1,28 mmol), 137 mg 10 % Pd/C, 5 mL AcOH și 20 mL MeOH s-au agitat sub atmosferă 4 bar H_2 la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a filtrat prin Celite, filtratul s-a concentrat sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 2-benzil-3-(2-etilbenzotiofen-4-il)propanoat de metil. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,61 (d, 1H), 7,38-7,05 (m, 7H), 6,80 (s, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,28-3,18 (m, 1H), 3,11-3,00 (m, 3H), 2,90 (q, 2H), 2,86-2,77 (m, 1H), 1,35 (t, 3H)

Etapa C: 2-benzil-3-(2-etil-3-iodo-benzotiofen-4-il)propanoat de metil

2-Benzil-3-(2-etilbenzotiofen-4-il)propanoat de metil 346 mg (1,02 mmol), 305 mg I_2 (1,2 mmol) și 468 mg Ag_2SO_4 (1,5 mmol) s-au dizolvat în 5 mL EtOH și s-au agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 2-benzil-3-(2-etil-3-iodo-benzotiofen-4-il)propanoat de metil. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,67 (dd, 1H), 7,28-7,06 (m, 7H), 4,29-4,17 (m, 1H), 3,80-3,71 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,08-3,00 (m, 2H), 2,97 (q, 2H), 1,35 (t, 3H)

Etapa D: Exemplul 54

1 eq. 2-Benzil-3-(2-etil-3-iodo-benzotiofen-4-il)propanoat de metil, 2 eq. compus de la **Prepararea 3a**, 2 eq. TBAOH soluție (1M în apă), 0,1 eq. Ataphos și 2-Me-THF (5 mL/mmol derivat de benzotiofen) s-au agitat sub atmosferă de N_2 la 100 °C până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a diluat cu apă și s-a extras cu DCM. Stratul organic s-a uscat pe Na_2SO_4 , s-a filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Intermediarul format s-a dizolvat în MeOH (5 mL/mmol derivat de benzotiofen), 10 eq. $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ s-a adăugat și amestecul s-a agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie. S-a neutralizat cu soluție apoasă 2M de HCl și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na_2SO_4 , s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat utilizand cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând soluție apoasă 0,1 % TFA și MeCN ca eluanți pentru a da compus **Exemplul 54**. HRMS calculat pentru $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClO}_3\text{S}$: 464,1213, găsit: 463,1158 (M-H)

Exemplul 55: Acid (2R)-2-[(1R_a)-1-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)-1H-indol-7-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoic și

Exemplul 56: Acid (2R)-2-[(1S_a)-1-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi] fenil}-2-(4-fluorofenil)-1H-indol-7-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoic

Compus de la **Prepararea 7b** 600 mg (0,86 mmol) s-a dizolvat în 20 mL dioxan: apă 1:1 și s-au adăugat 600 mg $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$. Amestecul s-a agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie. Apoi s-a diluat cu apă, s-a acidulat cu soluție apoasă 1M de HCl și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na_2SO_4 , s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând soluție apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 și MeCN ca eluanți. Compusul din **Exemplul 55** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează întâi. HRMS calculat pentru $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{ClFN}_3\text{O}_5$: 671,2562, găsit: 672,2618 (M+H). Compusul din **Exemplul 56** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează mai tarziu. HRMS calculat pentru $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{ClFN}_3\text{O}_5$: 671,2562, găsit: 672,2652 (M+H)

Exemplul 57: Acid (2R)-2-[[3-cloro-(1S_a)-1-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metil piperazin-1-il)etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)-1H-indol-7-il]oxi]-3-(2-metoxifenil) propanoic

Compusul de la **Prepararea 7b** 240 mg (0,34 mmol) s-a dizolvat în 3 mL DCM și s-a adăugat 46 mg NCS (0,34 mmol). Amestecul s-a agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie. Apoi s-a diluat cu apă și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na_2SO_4 , s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Apoi acesta s-a dizolvat în 5 mL dioxan: apă 1:1 și s-a adăugat 140 mg $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$. Amestecul s-a agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie. Apoi s-a diluat cu apă, s-a acidulat cu soluție apoasă 1M de HCl și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na_2SO_4 , s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând soluție apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 și MeCN ca eluanți. Compusul din **Exemplul 57** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează mai târziu. HRMS calculat pentru $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_5$: 705,2173, găsit: 706,2227 (M+H)

Exemplul 58: Acid (2R)-2-[[[(1R_a)-1-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(furan-2-il)-1H-indol-7-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoic și

Exemplul 59: Acid (2R)-2-[[[(1S_a)-1-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(furan-2-il)-1H-indol-7-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoic și

Exemplul 60: Acid (2R)-2-[[[(1S_a)-1-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(5-fluorofuran-2-il)-1H-indol-7-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoic

Etapa A: 4-[7-benziloxi-2-(5-fluoro-2-furil)indol-1-il]-2-cloro-3-metil-fenol

Compus de la **Prepararea 7a** 1360 mg (2 mmol), 848 mg 2-(5-fluoro-2-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (4 mmol), 2123 mg K_3PO_4 (10 mmol), 45 mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,2 mmol) și 164 mg SPhos (0,4 mmol) s-au dizolvat în 30 mL toluen anhidru și s-a agitat la 75 °C până când nu s-a mai observat conversie. Solventul s-a îndepărtat apoi sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți. Apoi s-au adăugat 2 mL TBAF soluție (2 mmol, 1M în THF) și 25 mL THFs-au adăugat și amestecul s-a agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul s-a concentrat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a da 4-[7-benziloxi-2-(5-fluoro-2-furil)indol-1-il]-2-cloro-3-metil-fenol. MS: (M+H)⁺ = 448,0

Etapa B: 7-benziloxi-1-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(5-fluoro-2-furil)indol

4-[7-Benziloxi-2-(5-fluoro-2-furil)indol-1-il]-2-cloro-3-metil-fenol 650 mg (1,01 mmol), 288 mg 1-(2-hidroxietyl)-4-metilpiperazină (2 mmol) și 786 mg PPh_3 (3 mmol) s-au dizolvat în 20 mL toluen anhidru. Apoi s-au adăugat 690 mg DTAD (3 mmol) și amestecul s-a agitat la 45 °C până când nu s-a mai observat conversie. Apoi acesta s-a concentrat sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând DCM și MeOH ca eluanți pentru a da 7-benziloxi-1-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metil piperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(5-fluoro-2-furil)indol. MS: (M+H)⁺ = 574,2

Etapa C: Amestecul de 1-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(2-furil)indol-7-ol și 1-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(5-fluoro-2-furil)indol-7-ol

7-Benziloxi-1-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(5-fluoro-2-furil)indol 1300 mg (2,26 mmol) s-a dizolvat în 100 mL MeOH și s-au adăugat 100 mg 10 % Pd/C. Amestecul s-a agitat sub atmosferă de 1 bar H_2 la temperatura camerei peste noapte. Amestecul s-a filtrat prin Celite și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă pentru a se obține un amestec 7:3 de 1-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(2-furil)indol-7-ol (MS: (M+H)⁺ = 466,2) și 1-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(5-fluoro-2-furil)indol-7-ol (MS: (M+H)⁺ = 484,2).

Etapa D: Exemplele 58, 59 și 60

Amestecul 465 mg 7:3 de 1-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenil]-2-(2-furil)indol-7-ol și 1-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(5-fluoro-2-furil)indol-7-ol (1 mmol), 449 mg (2S)-2-hidroxi-3-fenil-propanoat de etil (2 mmol) și 786 mg PPh_3 (3 mmol) s-au dizolvat în 10 mL toluen anhidru. Apoi s-au adăugat 691 mg DTAD (3 mmol) și amestecul s-a agitat la 45 °C până când nu s-a mai observat conversie. Apoi acesta s-a concentrat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând DCM și MeOH ca eluanți. Apoi acesta s-a dizolvat în 5 mL dioxan: apă 1:1 și s-a adăugat 140 mg $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$. Amestecul s-a agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie. Apoi acesta s-a diluat cu apă, s-a acidulat cu soluție apoasă 1M de HCl și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na_2SO_4 , s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând soluție apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 și MeCN ca eluanți. Compusul din **Exemplul 58** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează întâi. HRMS calculat pentru $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{ClN}_3\text{O}_6$: 643,2449, găsit: 644,2512 (M+H). Compusul din **Exemplul 59** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează mai

tarziu. HRMS calculat pentru $C_{36}H_{38}ClN_3O_6$: 643,2449, găsit: 644,2521 (M+H). Compusul din **Exemplul 60** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează mai târziu. HRMS calculat pentru $C_{36}H_{37}ClFN_3O_6$: 661,2355, găsit: 662,2411 (M+H)

Exemplul 61: Acid (2R)-2-[[[(3R_a)-3-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)-1-benzofuran-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoic

Exemplul 62: Acid (2R)-2-[[[(3S_a)-3-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)-1-benzofuran-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoic

Etapa A: (2S)-3-(2-Metoxifenil)-2-(p-tolilsulfoniloxi)propanoat de etil

Compus de la **Prepararea 2f** 3000 mg (13,38 mmol) s-a dizolvat în 10 mL piridină și s-au adăugat 2933 mg TsCl (15,38 mmol) la 0 °C. Amestecul s-a agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul s-a diluat cu apă și s-a extras cu EtOAc. Fazele organice combinate s-au spălat cu soluție apoasă 1M de acid citric, s-au uscat pe Na_2SO_4 , s-a filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă pentru a da (2S)-3-(2-metoxifenil)-2-(p-tolilsulfoniloxi)propanoat de etil. MS (EI, 70 eV) m/z (%intensitate relativă, [ion]): 65 (7), 77 (14), 91 (49), 123 (33), 133 (33), 165 (100), 207 (65), 307 (13), 512 (7, [M⁺])

Etapa B: (2R)-2-[3-bromo-2-(4-fluorofenil)benzofuran-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil) propanoat de etil

1 eq. Compus de la **Prepararea 1c**, 1,5 eq. (2S)-3-(2-metoxifenil)-2-(p-tolilsulfoniloxi)propanoat de etil, 2 eq. K_2CO_3 și DMSO (10 mL/mmol derivat de benzofuran) s-au agitat la 60 °C sub atmosferă de N_2 până când nu s-a mai observat conversie. Apoi s-a diluat cu soluție salină, s-a neutralizat cu soluție apoasă 1M de HCl și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na_2SO_4 , s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a obține (2R)-2-[3-bromo-2-(4-fluorofenil)benzofuran-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat de etil. MS (EI, 70 eV) m/z (% intensitate relativă, [ion]): 91 (56), 133 (41), 165 (100), 207 (93), 281 (26), 305 (9), 512 (3, [M⁺]), 514 (3, [M⁺])

Etapa C: Exemplele 61 și 62

Utilizând Procedul general VI și (2R)-2-[3-bromo-2-(4-fluorofenil)benzofuran-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoat de etil ca derivat corespunzător de 3-bromo-benzofuran și compusul de la **Prepararea 3b** ca derivat corespunzător de acid boronic, compusul din **Exemplul 61** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează întâi. HRMS calculat pentru $C_{38}H_{38}ClFN_2O_6$: 672,2402, găsit: 673,2465 (M+H). **Exemplul 62** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează mai târziu. HRMS calculat pentru $C_{38}H_{38}ClFN_2O_6$: 672,2402, găsit: 673,2486 (M+H)

Exemplul 63: Acid (2R)-2-[[[(3R_a)-3-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)-1-benzofuran-4-il]oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil) pirimidin-4-il] metoxi}fenil)propanoic și

Exemplul 64: Acid (2R)-2-[[[(3S_a)-3-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)-1-benzofuran-4-il]oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil) pirimidin-4-il] metoxi}fenil)propanoic

Etapa A: (2R)-2-[3-bromo-2-(4-fluorofenil)benzofuran-4-il]oxi-3-[2-[2-(2-metoxifenil) pirimidin-4-il]oxifenil]propanoat de etil

Utilizând Procedul general V și compusul de la **Prepararea 1c** ca derivat corespunzător de benzofuran-4-ol și compusul de la **Prepararea 2d** ca derivat corespunzător de ester lactic, s-a obținut (2R)-2-[3-bromo-2-(4-fluorofenil) benzofuran-4-il]oxi-3-[2-[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]oxifenil] propanoat de etil. MS: (M+H)⁺ = 699,2

Etapa B: Exemplele 63 și 64

Utilizând Procedul general VI și (2R)-2-[3-bromo-2-(4-fluorofenil)benzofuran-4-il]oxi-3-[2-[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]oxifenil]propanoat de etil ca derivat corespunzător de 3-bromo-benzofuran și compusul de la **Prepararea 3b** ca derivat corespunzător de acid boronic, s-a obținut compusul din **Exemplul 63** ca diastereoizomerul care eluează întâi. HRMS calculat pentru $C_{49}H_{46}ClFN_4O_7$: 856,3039, găsit: 429,1582 (M+2H). Compusul din **Exemplul 64** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează mai târziu. HRMS calculat pentru $C_{49}H_{46}ClFN_4O_7$: 856,3039, găsit: 429,1604 (M+2H)

Exemplul 65: Acid (2R)-2-[[[(3S_a)-3-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)-1-benzofuran-4-il]oxi]-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi) fenil]propanoic

Etapa A: (2R)-2-[3-bromo-2-(4-fluorofenil)benzofuran-4-il]oxi-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propanoat de etil

Utilizând Procedul general V și compusul de la **Prepararea 1c** ca derivat corespunzător de benzofuran-4-ol și compusul de la **Prepararea 2h** ca derivat corespunzător de ester lactic, s-a obținut (2R)-2-[3-bromo-2-(4-fluorofenil)benzo-furan-4-il]oxi-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil] propanoat de etil, MS: (M+Na)⁺ = 604,4

Etapa B: Exemplul 65

Utilizând Procedeu general VI și (2*R*)-2-[3-bromo-2-(4-fluorofenil)benzofuran-4-il]oxi-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propanoat de etil ca derivat corespunzător de 3-bromo-benzofuran și compusul de la **Prepararea 3b** ca derivat corespunzător de acid boronic, s-a obținut compusul

Exemplul 65 ca diastereoizomerul care eluează mai târziu. HRMS calculat pentru

$C_{39}H_{37}ClF_4N_2O_6$: 740,2276, găsit: 741,2372 (M+H)

Exemplul 66: Acid (2*R*)-2-[(3*S_a*)-3-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-fluoro-2-(4-fluorofenil)-1-benzofuran-4-il]oxil-3-[2-(2,2,2-trifluoro etoxi)fenil] propanoic

Etapa A: (2*R*)-2-[3-bromo-6-fluoro-2-(4-fluorofenil)benzofuran-4-il]oxi-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propanoat de etil

Utilizând Procedeu general V și compusul de la **Prepararea 1d** ca derivat corespunzător de benzofuran-4-ol și compusul de la **Prepararea 2h** ca derivat corespunzător de ester lactic, s-a obținut (2*R*)-2-[3-bromo-6-fluoro-2-(4-fluorofenil) benzofuran-4-il]oxi-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propanoat de etil. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,07 (m, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,27 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,55 (dd, 1H), 5,23 (m, 1H), 4,82 (q, 2H), 4,12 (q, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 1,10 (t, 3H)

Etapa B: Exemplul 66

Utilizând Procedeu general VI și (2*R*)-2-[3-bromo-6-fluoro-2-(4-fluorofenil) benzofuran-4-il]oxi-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propanoat de etil ca derivat corespunzător de 3-bromo-benzofuran și compusul de la **Prepararea 3b** ca derivat corespunzător de acid boronic, s-a obținut compusul din **Exemplul 66** ca diastereoizomerul care eluează mai târziu. HRMS calculat pentru $C_{39}H_{36}ClF_5N_2O_6$: 758,2182, găsit: 759,2244 (M+H)

Exemplul 67: Acid (2*R*)-2-1[(3*S_a*)-3-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-fluoro-2-(4-fluorofenil)-1-benzofuran-4-il]oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil]propanoic

Etapa A: (2*R*)-2-[3-bromo-6-fluoro-2-(4-fluorofenil)benzofuran-4-il]oxi-3-[2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil]propanoat de etil

Utilizând Procedeu general V și compusul de la **Prepararea 1d** ca derivat corespunzător de benzofuran-4-ol și compusul de la **Prepararea 2d** ca derivat corespunzător de ester lactic, s-a obținut (2*R*)-2-[3-bromo-6-fluoro-2-(4-fluoro-fenil)benzofuran-4-il]oxi-3-[2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil] propanoat de etil. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,86 (d, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,48-7,38 (m, 4H), 7,25 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,03 (td, 1H), 6,94 (td, 1H), 6,67 (dd, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,15 (q, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 1,12 (t, 3H)

Etapa B: Exemplul 67

Utilizand Procedeu general VI și (2*R*)-2-[3-bromo-6-fluoro-2-(4-fluorofenil) benzofuran-4-il]oxi-3-[2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil]propanoat de etil ca derivat corespunzător de 3-bromo-benzofuran și compusul de la **Prepararea 3b** ca derivat corespunzător de acid boronic, s-a obținut compusul din **Exemplul 67** ca diastereoizomerul care eluează mai tarziu. HRMS calculat pentru $C_{49}H_{45}ClF_2N_4O_7$: 874,2945, găsit: 438,1543 (M+2H)

Exemplul 68: Acid (2*R*)-2-[(3*R_a*)-3-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-indol-4-il]oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil) pirimidin-4-il] metoxi}fenil]propanoic și

Exemplul 69: Acid (2*R*)-2-[(3*S_a*)-3-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-indol-4-il]oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil) pirimidin-4-il] metoxi}fenil]propanoic

Etapa A: 1-(benzensulfonil)-4-benziloxi-indol

4-Benziloxi-1*H*-indol 7,0 g (31,35 mmol) s-a dizolvat în 60 mL DMF anhidră și s-a adăugat 1,317 g NaH (32,92 mmol, 60 % în ulei mineral) la 0 °C. Amestecul s-a agitat pentru 1 oră, apoi s-a adăugat prin picurare 6,09 g clorură de benzensulfonil (34,48 mmol) și amestecul s-a agitat la 0 °C până când nu s-a mai observat conversie. Apoi acesta s-a diluat cu apă și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți, pentru a obține 1-(benzensulfonil)-4-benziloxi-indol.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,97 (d, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,59 (t, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,39 (t, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,20 (s, 2H) MS (EI, 70 eV) *m/z* (% intensitate relativă, [ion]): 77 (32), 91 (100), 141 (18), 222 (6), 272 (11), 363 (10, [M⁺])

Etapa B: 1-(benzensulfonil)-4-benziloxi-2-iodo-indol

1-(Benzensulfonil)-4-benziloxi-indol 5,08 g (13,98 mmol) s-a dizolvat in 140 mL THF anhidru. S-au adăugat 8,54 mL LDA soluție (15,38 mmol, 1,8M în THF-heptan-etilbenzen) la -78 °C și amestecul s-a agitat pentru 1 oră. Apoi, s-a adăugat 4,26 g iod (16,8 mmol) și amestecul s-a

agitat pentru 1 oră la -78 °C. Amestecul s-a stopat cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl, s-a extras cu EtOAc. Fazele organice combinate s-au spălat cu soluție apoasă de Na₂S₂O₃ și apă, apoi s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 1-

(benzensulfonil)-4-benziloxi-2-iodo-indol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,86 (dd, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,61 (t, 2H), 7,47 (dd, 2H), 7,39 (t, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,20 (s, 2H)

Etapă C: 1-(benzensulfonil)-4-benziloxi-2-(4-fluorofenil)indol

1-(Benzensulfonil)-4-benziloxi-2-iodo-indol 5,8 g (11,86 mmol) și 3,16 g 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fluorobenzen (14,22 mmol) s-au dizolvat în 75 mL THF, apoi s-au adăugat 7,73 g CS₂CO₃ (23,72 mmol), 420 mg Ataphos (0,59 mmol) și 25 mL apă și amestecul s-a agitat la 70 °C sub atmosferă de N₂ până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a concentrat apoi sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 1-(benzensulfonil)-4-benziloxi-2-(4-fluorofenil)indol. ¹H

RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,79 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,60-7,48 (m, 6H), 7,43-7,25 (m, 8H), 7,00 (d, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,22 (s, 2H)

Etapă D: 1-(benzensulfonil)-4-benziloxi-2-(4-fluorofenil)-3-iodo-indol

1-(Benzensulfonil)-4-benziloxi-2-(4-fluorofenil)indol 4,92 g (10,75 mmol), 3,69 g Ag₂SO₄ (11,83 mmol) și 3,0 g iod (11,83 mmol) s-au agitat în 100 mL EtOH la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul s-a concentrat sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a obține 1-(benzensulfonil)-4-benziloxi-2-(4-fluorofenil)-3-iodo-indol. MS: (M+H)⁺ = 584,2

Etapă E: 1-(benzensulfonil)-4-benziloxi-3-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(4-fluorofenil)indol

1-(Benzensulfonil)-4-benziloxi-2-(4-fluorofenil)-3-iodo-indol 5,5 g (9,42 mmol), 4,46 g compus de la **Prepararea 3b** (11,31 mmol), 6,14 g CS₂CO₃ (18,84 mmol) și 354 mg Ataphos (0,5 mmol) s-au dizolvat în 100 mL THF: apă 3:1 și s-a agitat la 70 °C sub N₂ până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a concentrat sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan, EtOAc și MeOH ca eluanți pentru a obține 1-(benzensulfonil)-4-benziloxi-3-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(4-fluorofenil)indol.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,85 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,61-6,90 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 4H), 7,4 (t, 1H), 7,20-7,07 (m, 5H), 6,96 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,66 (d, 2H), 4,96 (d, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,34 (br s, 4H), 2,75 (t, 2H), 2,58 (br s, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,81 (s, 3H). MS: (M+H)⁺ = 724,2

Etapă F: 4-benziloxi-3-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(4-fluorofenil)-1H-indol

1-(Benzensulfonil)-4-benziloxi-3-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(4-fluorofenil)indol 6,5 g (8,97 mmol) s-a dizolvat în 100 mL THF și 100 mL MeOH, apoi s-au adăugat 28,3 g Ba(OH)₂·8 H₂O (89,7 mmol) și amestecul s-a agitat la 70 °C până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a filtrat apoi, filtratul s-a concentrat sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând DCM și MeOH ca eluanți pentru a obține 4-benziloxi-3-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(4-fluorofenil)-1H-indol. MS: (M+H)⁺ = 584,2

Etapă G: 4-benziloxi-3-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(4-fluorofenil)-1-metil-indol

4-Benziloxi-3-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(4-fluorofenil)-1H-indol 11,626 g (2,78 mmol) s-a dizolvat în 25 mL DMF anhidră și s-a răcit la 0 °C. Apoi s-au adăugat 123 mg NaH (3,06 mmol, 60 % în ulei mineral) și amestecul s-a agitat pentru 1 oră. Apoi s-a adăugat 395 mg iodură de metil (2,78 mmol) și amestecul s-a agitat pentru 1 oră. Amestecul s-a turnat apoi în apă și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au spălat cu soluție salină, s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând DCM și MeOH ca eluanți pentru a obține 4-benziloxi-3-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(4-fluorofenil)-1-metil-indol. ¹H

RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,31 (dd, 2H), 7,24-7,10 (m, 7H), 6,97 (d, 1H), 6,83-6,76 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,93 (d, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,10-2,60 (br s, 8H), 2,84 (br s, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,04 (s, 3H)

Etapă H: 3-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(4-fluorofenil)-1-metil-indol-4-ol

4-Benziloxi-3-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(4-fluorofenil)-1-metil-indol 1,6 g (2,68 mmol) s-a dizolvat în 10 mL DCM și s-a adăugat 1 eq. HBr (33 % soluție

in AcOH). Amestecul s-a agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a diluat apoi cu soluție apoasă 10 % de K_2CO_3 și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au spălat cu soluție salină, s-au uscat pe $MgSO_4$, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând DCM și MeOH ca eluanți, apoi prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând soluție apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 și MeCN ca eluanți pentru a obține 3-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(4-fluorofenil)-1-metil-indol-4-ol.

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,02 (s, 1H), 7,29-7,15 (m, 4H), 7,06-6,92 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,70 (t, 2H), 2,58-2,40 (br s, 4H), 2,40-2,19 (br s, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,09 (s, 3H)
MS: (M+H)⁺ = 508,2

Etapa I: (2S)-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]-2-(p-tolilsulfonil-oxi) propanoat de etil

Compus de la **Prepararea 2d** 3,668 g (8,97 mmol) s-a dizolvat în 12 mL piridină și s-a adăugat 1,97 g TsCl (10,31 mmol) la 0 °C. Amestecul s-a agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul s-a diluat cu apă și s-a extras cu EtOAc. Fazele organice combinate s-au spălat cu soluție apoasă 1M de acid citric, s-a uscat pe $MgSO_4$, s-a filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă pentru a da (2S)-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]-2-(p-tolilsulfoniloxi)propanoat de etil.

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,93 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,26-7,15 (m, 4H), 7,13-7,04 (m, 2H), 6,93-6,83 (m, 2H), 5,12 (d, 1H), 5,03-4,92 (m, 2H), 4,01 (q, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,26 (dd, 1H), 3,01 (dd, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,12 (t, 3H)
MS: (M+H)⁺ = 563,2

Etapa J: Exemplele 68 și 69

3-[3-Cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(4-fluorofenil)-1-metil-indol-4-ol 60 mg (0,12 mmol), 101 mg (2S)-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]-2-(p-tolilsulfoniloxi)propanoat de etil (0,18 mmol) și 80 mg CS_2CO_3 (0,24 mmol) s-au dizolvat în 2 mL DMF anhidră și s-a agitat la 50 °C până când nu s-a mai observat conversie. Apoi s-au adăugat 2 eq. $LiOH \cdot H_2O$ și amestecul s-a agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a concentrat și s-a purificat prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând soluție apoasă 25 mM de NH_4HCO_3 și MeCN ca eluanți pentru a obține compusul din **Exemplul 68** ca diastereoizomerul care eluează întâi. HRMS calculat pentru $C_{50}H_{49}ClFN_5O_6$: 869,3355, găsit: 435,6743 (M+2H). Compusul din **Exemplul 69** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează mai târziu. HRMS calculat pentru $C_{50}H_{49}ClFN_5O_6$: 869,3355, găsit: 435,6767 (M+2H)

Exemplul 70: N-[3-(3-Cloro-2-metilfenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-D-fenilalanina

Etapa A: 4-bromo-N-(dimetoximetil)tiofen-3-carboxamida

5,01 g Acid 4-bromotiofen-3-carboxilic (24,2 mmol) s-a dizolvat în 25 mL acetat de izopropil și s-au adăugat 17,9 mL $SOCl_2$ (242 mmol) și amestecul s-a agitat la 50 °C pentru 2 ore. Apoi excesul de $SOCl_2$ s-a distilat și reziduul s-a dizolvat în 25 mL acetat de izopropil și s-a răcit la 10 °C. S-au adăugat 10,6 mL DIPEA (60,5 mmol) și 4,0 mL dimetil acetal aminoacetaldehidă (36,3 mmol). Amestecul s-a lăsat să se încălzească până la temperatura camerei și s-a agitat sub atmosferă de N_2 peste noapte. Amestecul s-a diluat cu soluție apoasă 10 % de H_3PO_4 și s-a extras cu acetat de izopropil. Fazele organice combinate s-au spălat cu soluție apoasă 10 % de KH_2PO_4 și soluție salină, apoi s-au uscat pe Na_2SO_4 , s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă pentru a obține 4-bromo-N-(dimetoximetil)tiofen-3-carboxamida.
 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,36 (t, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 4,48 (t, 1H), 3,31-3,28 (m, 8H). MS (M+H): 294,0

Etapa B: 3-bromo-5H-tieno[3,2-c]piridin-4-ona

4-Bromo-N-(dimetoximetil)tiofen-3-carboxamidă 32 mg (0,102 mmol) s-a dizolvat în 1 mL PPA și s-a agitat la 100 °C sub atmosferă de argon până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul s-a turnat apoi în gheață, precipitatul format s-a filtrat și s-a spălat cu apă pentru a obține 3-bromo-5H-tieno[3,2-c]piridin-4-ona. MS (M+H): 229,9

Etapa C: 3-bromo-4-cloro-tieno[3,2-c]piridina

3-Bromo-5H-tieno[3,2-c]piridin-4-ona 1,06 g (4,4 mmol), 560 μ L N,N-dimetilanilină (4,4 mmol) și 8,37 mL $POCl_3$ (88 mmol) s-au agitat la 100 °C până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul de reacție s-a turnat apoi pe gheață și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au spălat cu soluție apoasă saturată de $NaHCO_3$ și soluție salină, s-au uscat pe Na_2SO_4 , s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a obține 3-bromo-4-cloro-tieno[3,2-c]piridina. MS (M+H): 247,9

Etapa D: 3,4-dibromotieno[3,2-c]piridina

3-Bromo-4-cloro-tieno[3,2-c]piridina 735 mg (2,8 mmol) și 2,288 g bromotrimetilsilan (14,5 mmol) s-au dizolvat în 15 mL propionitril și s-au agitat la 100 °C până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul de reacție s-a concentrat apoi sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând soluție apoasă 40 mM de NH₄OAc (pH = 4, corectat cu AcOH) și MeCN ca eluanți pentru a obține 3,4-dibromotieno[3,2-c]piridina. MS (M+H): 291,8

Etapa E: acid (2R)-2-[(3-bromotieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]-3-fenil-propanoic

3,4-Dibromotieno[3,2-c]piridina 340 mg (1,16 mmol) și 718 mg D-fenilalanină (4,35 mmol) s-au dizolvat în 7,5 mL sulfolan, apoi s-au adăugat 421 mg fluorură de potasiu (7,25 mmol) și 2,23 g 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diaza biciclo[8,8,8]hexacosan (5,8 mmol) și amestecul s-a agitat la 175 °C sub atmosferă de argon până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul de reacție s-a injectat direct și s-a purificat prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând soluție apoasă 40 mM de NH₄OAc (pH = 4, corectat cu AcOH) și MeCN ca eluanți pentru a obține acid (2R)-2-[(3-bromotieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]-3-fenil-propanoic.

Etapa F: Exemplul 70

Acid (2R)-2-[(3-bromotieno[3,2-c]piridin-4-il)amino]-3-fenil-propanoic 189 mg (0,5 mmol), 341 mg acid (3-cloro-2-metilfenil)boronic (2 mmol) s-au dizolvat în 3,5 mL DME, apoi s-au adăugat 72 mg butildi-1-adamantilfosfină (0,2 mmol), 22 mg Pd(OAc)₂ (0,1 mmol) și 389 mg TBAOH (1,5 mmol) și amestecul s-a agitat la 100 °C sub atmosferă de argon până când nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul s-a turnat peste apă cu gheață, s-a extras cu MTBE. Faza apoasă s-a acidulat la pH 2 și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând soluție apoasă 25 mM de NH₄HCO₃ și MeCN ca eluanți pentru a obține compus din Exemplul 70. HRMS calculat pentru C₂₃H₁₉ClN₂O₂S: 422,0856, găsit: 423,0937 și 423,0919 pentru cei doi diastereomeri (M+H)

Exemplul 71: Acid (2R)-2-1{[(3S_a)-3-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-b]piridin-4-il]oxi}-3-(2-[[2-(2-metoxifenil) pirimidin-4-il] metoxi]fenil)propanoic

Etapa A: 2-cloro-3-[2-(4-fluorofenil)etinil]piridina

Într-un balon uscat, s-au adăugat 3,85 g 3-bromo-2-cloro-piridină (20 mmol), 0,23 g CuI (1,2 mmol), 0,42 g PdCl₂(PPh₃)₂ (0,6 mmol) în 40 mL TEA anhidră. După agitare pentru 10 minute, s-au adăugat 2,64 g 1-etinil-4-fluoro-benzen (22 mmol) și soluția s-a încălzit la 100 °C și s-a agitat peste noapte. Amestecul de reacție s-a răcit, s-a diluat cu apă și apoi s-a extras cu EtOAc. Straturile organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 2-cloro-3-[2-(4-fluorofenil)etinil]piridina. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (dd, 1H), 8,14 (dd, 1H), 7,68 (t, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,33 (t, 2H)

Etapa B: 2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-b]piridina

2-Cloro-3-[2-(4-fluorofenil)etinil]piridină 2,95 g (12,7 mmol) și 3,97 g Na₂S (51 mmol) s-au adăugat într-un balon de 250 mL. S-au adăugat 120 mL DMF și amestecul s-a agitat la 130 °C pentru 2 ore. Apoi amestecul de reacție s-a răcit, s-a diluat cu apă și s-a extras cu EtOAc. Straturile organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a obține 2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-b]piridina. MS (M+H): 230,2

Etapa C: 2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-b]piridin N-oxid

2-(4-Fluorofenil)tieno[2,3-b]piridina 1,94 g (8,4 mmol) s-a dizolvat în DCM (50 mL) și s-a răcit la 0 °C. S-a adăugat prin picurare 3,12 g MCPBA (12,6 mmol) și s-a agitat la temperatura camerei pentru 6 ore. Apoi s-a concentrat sub presiune redusă și produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând DCM și metanol ca eluanți. MS (M+H): 246,2

Etapa D: 4-cloro-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-b]piridina

2-(4-Fluorofenil)-7-oxido-tieno[2,3-b]piridin-7-ium 1,56 g (6,4 mmol) s-a dizolvat în 50 mL CHCl₃. S-au adăugat 15,7 mL POCl₃ (25,76 g, 168 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat la temperatura de reflux pentru 3 ore. Apoi s-a răcit, s-a adăugat gheață și soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și s-a extras cu CHCl₃. Straturile organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând DCM și metanol ca eluanți pentru a se obține 4-cloro-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-b]piridina. MS (M+H): 264,0

Etapa E: 3-bromo-4-cloro-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-b]piridina

1,15 g Br₂ (7,2 mmol) s-a adăugat prin picurare la un amestec de 1,46 g 4-cloro-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-b]piridină (5,5 mmol), 0,52 g K₂HPO₄ (3,0 mmol), 0,46 g NaHCO₃ (5,5

mmol) și 1,12 g MgSO₄ (9,2 mmol) în 20 mL CHCl₃. Amestecul s-a agitat peste noapte la temperatura de reflux. Apoi, amestecul de reacție s-a răcit și s-a filtrat. Filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând DCM și metanol ca eluenți pentru a se obține 3-bromo-4-cloro-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*b*]piridina. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,59 (d, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,42 (m, 2H)

*Etapă F: 3-bromo-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*b*]piridin-4-ol*

Amestecul de 0,206 g 3-bromo-4-cloro-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*b*]piridină (0,6 mmol), 0,492 g acetat de sodiu (6 mmol), 12 mL AcOH și 0,18 mL H₂O s-a încălzit la 150 °C via iradiere MW pentru 5 ore. S-a adăugat apă și produsul s-a colectat prin filtrare. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,63 (br s, 1H), 8,30 (br s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 6,87 (br s, 1H)

*Etapă G: (2R)-2-[3-bromo-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat de etil*

3-Bromo-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*b*]piridin-4-ol 0,324 g (1 mmol), 0,613 g compus de la **Prepararea 2d** (1,5 mmol), 0,691 g DTAD (3 mmol) și 0,787 g PPh₃ (3 mmol) s-au dizolvat în 10 mL THF anhidru sub atmosferă de N₂ și amestecul s-a agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie. Solventul s-a îndepărtat apoi sub presiune redusă, reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a da (2R)-2-[3-bromo-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat de etil. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,86 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,45 (td, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,25 (td, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,03 (td, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,55 (dd, 1H), 5,30 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,58 (dd, 1H), 3,35 (dd, 1H), 1,13 (t, 3H)

Etapă H: Exemplul 71

0,288 g (2R)-2-[3-bromo-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat (0,4 mmol), 0,472 g compus de la **Prepararea 3b** (1,2 mmol), 0,028 g Ataphos (0,004 mmol) și 0,392 g CS₂CO₃ (1,2 mmol) s-au dizolvat într-un amestec de dioxan (4 mL) și apă (3 mL) și s-au agitat sub N₂ la 70 °C până când nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul s-a diluat cu apă și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄ și s-au concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând DCM și metanol ca eluanți. Intermediarul obținut s-a dizolvat într-un amestec de dioxan (7 mL) și apă (7 mL) și s-a adăugat 0,168 g LiOH·H₂O (4 mmol). Amestecul s-a agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie. Apoi s-a diluat cu soluție salină, s-a neutralizat cu HCl apos 2M, s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Diastereoizomerii s-au purificat și s-au separat prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând soluție apoasă 5 mM de NH₄HCO₃ și MeCN ca eluanți. Diastereomerul care eluează mai târziu s-a colectat drept compusul **Exemplul 71**. HRMS calculat pentru C₄₈H₄₅ClFN₅O₆S: 873,2763; găsit 437,6441 (M+2H)

Exemplul 72: Acid (2R)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)-7-metil-pirol[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoic

Etapă A: 2-amino-5-(4-fluorofenil)-1H-pirol-3-carboxilat de etil

Soluția de 3330 mg 3-amino-3-imino-propanoat de etil (20 mmol) și 4340 mg 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanonă (20 mmol) în 40 mL etanol s-a agitat la temperatura camerei pentru 30 minute, apoi s-a adăugat 20 mL 1M NaOEt soluție în etanol (20 mmol) la 0 °C, apoi s-a agitat la 60 °C pentru 90 minute. Suplimentar s-au adăugat 13 mL 1M NaOEt soluție în etanol (13 mmol) la temperatura camerei și s-a agitat la 60 °C pentru încă 1 oră. Amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă, s-a diluat cu 40 mL apă apoi s-a extras cu acetat de etil. Faza organică combinată s-a uscat pe MgSO₄, s-a filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține 2-amino-5-(4-fluorofenil)-1H-pirol-3-carboxilat de etil. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,75 (br s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 6,44 (d, 1H), 5,68 (br s, 2H), 4,14 (q, 2H), 1,25 (t, 3H)

*Etapă B: 6-(4-fluorofenil)-3,7-dihidropirol[2,3-*d*]pirimidin-4-ona*

Soluția de 6,83 g 2-amino-5-(4-fluorofenil)-1H-pirol-3-carboxilat de etil (27,5 mmol) și 12 mL acid formic în 50 mL formamidă și 24 mL DMF s-a agitat la 160 °C pentru 16 ore într-un vas de reacție etanș. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei; s-au adăugat 150 mL 2-propanol. Precipitatul s-a filtrat, s-a spălat cu heptan, apoi s-a uscat sub presiune redusă pentru a se obține 6-(4-fluorofenil)-3,7-dihidropirol[2,3-*d*]pirimidin-4-ona. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12,36 (br s, 1H), 11,88 (br s, 1H), 7,88 (m, 3H), 7,27 (t, 2H), 6,93 (s, 1H)

*Etapă C: 4-cloro-6-(4-fluorofenil)-7H-pirol[2,3-*d*]pirimidina*

Soluția de 4,50 g 6-(4-fluorofenil)-3,7-dihidropirol[2,3-d]pirimidin-4-ona (19,6 mmol) în 46 mL POCl₃ (491 mmol) s-a agitat la 90 °C pentru 3 ore. Apoi s-a concentrat sub presiune redusă, reziduul s-a turnat peste gheață. pH-ul s-a corectat la 7 utilizând K₂CO₃ solid, apoi amestecul s-a extras cu acetat de etil. Fazele organice combinate s-au spălat cu soluție salină, apoi s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă pentru a da 4-cloro-6-(4-fluorofenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,04 (br s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,37 (t, 2H), 7,10 (d, 1H)

Etapa D: 4-cloro-6-(4-fluorofenil)-7-metil-pirol[2,3-d]pirimidina

La o soluție din 1,87 g 4-cloro-6-(4-fluorofenil)-7H-pirol[2,3-d]pirimidină (7,55 mmol) în 38 mL DMF, 1,286 g MeI (9,06 mmol) apoi s-a adăugat 1,15 g K₂CO₃ (8,30 mmol) și s-a agitat la temperatura camerei pentru 1 oră. Amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul s-a diluat cu soluție salină și s-a extras cu diclormetan. Fazele organice combinate s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă, apoi reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și acetat de etil ca eluanți pentru a se obține 4-cloro-6-(4-fluorofenil)-7-metil-pirol[2,3-d]pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,69 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 3,83 (s, 3H)

Etapa E: 5-bromo-4-cloro-6-(4-fluorofenil)-7-metil-pirol[2,3-d]pirimidina

La soluția de 1,36 g 4-cloro-6-(4-fluorofenil)-7-metil-pirol[2,3-d]pirimidină (5,20 mmol) în 16 mL acid acetic, 5,46 mL 1M Br₂ soluție în acid acetic (5,46 mmol) s-a adăugat prin picurare la 0 °C, apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei pentru 30 minute. Amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă, apoi reziduul s-a diluat cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și s-a extras cu acetat de etil. Fazele organice combinate s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și acetat de etil ca eluanți pentru a se obține 5-bromo-4-cloro-6-(4-fluorofenil)-7-metil-pirol[2,3-d]pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,73 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 3,69 (s, 3H)

Etapa F: (2R)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)-7-metil-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat de etil

5-Bromo-4-cloro-6-(4-fluorofenil)-7-metil-pirol[2,3-d]pirimidină 845 mg (2,48 mmol), 1,27 g compus de la **Prepararea 2c** (3,11 mmol) s-au dizolvat în 10 mL DMF, apoi s-au adăugat 2,43 g CS₂CO₃ (7,44 mmol) și amestecul s-a agitat la 60 °C pentru 6 ore. Amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă, s-a diluat cu soluție salină și apoi amestecul s-a extras cu acetat de etil. Fazele organice combinate s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă, apoi reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și acetat de etil ca eluanți pentru a se obține (2R)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)-7-metil-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat de etil. MS (M+H): 712,0

Etapa G: Exemplul 72

Utilizând Procedul general II și (2R)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)-7-metil-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat de etil în loc de ester 5-bromo-furo[2,3-d]pirimidil-lactic și utilizând compusul de la **Prepararea 3b** ca derivat corespunzător de acid boronic, s-a obținut compusul din **Exemplul 72** ca un amestec de diastereoizomeri. HRMS calculat pentru C₄₈H₄₇ClFN₇O₆: 871,3260; găsit 436,6703 și 436,6710 (M+2H)

Exemplul 73: Acid 2-[[3-{3,5-dicloro-2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-b]piridin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoic

Exemplul 74: Acid 2-[[3-{2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-b]piridin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoic

Exemplul 75: (2R)-2-[[3-(3a)-3-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-b]piridin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat de 1-[(dimetilcarbamoil)oxi]etil

Dimetilamină clorhidrat 591mg (7,25 mmol) și 1,20 mL piridină (14,9 mmol) s-au dizolvat în 18 mL DCM anhidru sub atmosferă de azot, apoi amestecul s-a răcit la -78 °C și s-au adăugat 990 mg cloroformiat de 1-cloroetil (6,9 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la -78 °C până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul răcit s-a filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă (30 mbar) utilizând o baie de 30°C. Apoi s-a dizolvat în 2 mL DMF anhidru sub atmosferă de azot, s-au adăugat 60 mg compus din **Exemplul 71** (0,069 mmol) și 223 mg CS₂CO₃ (0,55 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul s-a diluat cu soluție salină, s-a extras cu EtOAc. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune

redușă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie cu fază inversă utilizând soluție apoasă 5 mM de NH_4HCO_3 și MeCN ca eluanți pentru a obține compusul din **Exemplul 75** ca un amestec de diastereoizomeri. HRMS calculat pentru $\text{C}_{53}\text{H}_{54}\text{ClFN}_6\text{O}_8\text{S}$: 988,3397; găsit: 495,1782 și 495,1772 (M+2H)

5 **Exemplul 76:** (2R)-2-[[3-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-b]piridin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoat de 1-[(etoxicarbonil)oxi]etil

668 mg EtOH (14,5 mmol) și 1,26 g piridină (15,6 mmol) s-au dizolvat în 18 mL DCM anhidru sub atmosferă de azot, apoi amestecul s-a răcit la -78°C și s-a adăugat 1,98 g cloroforiat de 1-cloroetil (13,8 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la -78°C până când nu s-a mai observat conversie. Amestecul rece s-a filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă (30 mbar) utilizând o baie de 30°C . Apoi s-a dizolvat în 2 mL DMF anhidru sub atmosferă de azot, s-au adăugat 60 mg compus din **Exemplul 71** (0,069 mmol) și 223 mg CS_2CO_3 (0,55 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie. 15 Apoi amestecul s-a filtrat și filtratul s-a purificat prin cromatografie cu fază inversă utilizând soluție apoasă 5 mM de NH_4HCO_3 și MeCN ca eluanți pentru a obține compus din **Exemplul 76** ca un amestec de diastereoizomeri. HRMS calculat pentru $\text{C}_{53}\text{H}_{53}\text{ClFN}_5\text{O}_9\text{S}$: 989,3237; găsit: 990,3342 și 990,3314 (M+H).

20 **Exemplul 77:** Acid 2-[[3-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-b]piridin-4-il]oxi]-3-hidroxi-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoic

Exemplul 78: Acid 2-[[3-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-b]piridin-4-il]oxi]-4-hidroxi-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)butanoic

25 **Exemplul 79:** Acid 2-O-[3-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-b]piridin-4-il]-3,4-dideoxi-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)pentonic

Exemplul 80: Acid 2-[[3-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-b]piridin-4-il]oxi]-3-[2-((2-[5-(hidroximetil)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metoxi)fenil)propanoic

30 **Exemplul 81:** Acid 2-[[3-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-b]piridin-4-il]oxi]-3-{2-[[2-(2-[(2-hidroxi)etoxi]metil]fenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil}propanoic

Exemplul 82: Acid 2-[[3-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-b]piridin-4-il]oxi]-3-{2-[[2-(4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil}propanoic

Exemplul 83: Acid 2-[[3-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-b]piridin-4-il]oxi]-3-[2-((2-[3-(fosfono)oxi]fenil)pirimidin-4-il]metoxi)fenil]propanoic

40 **Exemplul 84:** N-[3-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-b]piridin-4-il]-2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]-D-fenilalanina
Etapa A: (2R)-2-[[3-bromo-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-b]piridin-4-il]amino]-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat de etil

3-Bromo-4-cloro-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-b]piridina 343 mg (Etapa E din **Exemplul 71**, 45 1,0 mmol) și 455 mg compus de la **Prepararea 2i** (1,20 mmol) s-au dizolvat în 5 mL DMSO anhidru, apoi s-a adăugat 978 mg CS_2CO_3 (3,0 mmol) și amestecul s-a agitat sub atmosferă de azot la 100°C până când nu s-a mai observat conversie. Apoi acesta s-a diluat cu soluție salină, s-a neutralizat cu soluție apoasă 2 M de HCl și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na_2SO_4 , s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Apoi acesta s-a dizolvat 50 1,5 mL soluție 1,25 M HCl în EtOH, și amestecul s-a agitat la 60°C până când formarea esterului a fost completă. Apoi s-a neutralizat cu atenție cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 , s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na_2SO_4 , s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți.

55 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,77 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,52-6,88 (m, 8H), 7,37 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 5,23/5,19 (d+d, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,44/3,25 (dd+dd, 2H), 1,14 (t, 3H)
HRMS calculat pentru $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{BrFN}_4\text{O}_4\text{S}$: 712,1155; găsit: 357,0649 (M+2H)

60 *Etapa B:* (2R)-2-[[3-(3-cloro-4-hidroxi-2-metil-fenil)-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-b]piridin-4-il]amino]-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat de etil

178 mg (2*R*)-2-[[3-bromo-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il]amino]-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat de etil (0,249 mmol) și 107 mg compus de la **Prepararea 3a** (0,4 mmol) s-au dizolvat în 1 mL 1,4-dioxan sub atmosferă de azot, apoi s-au adăugat 163 mg CS₂CO₃ (0,50 mmol), 0,5 mL apă și 28 mg AtaPhos (0,04 mmol) și amestecul s-a agitat într-un reactor cu microunde la 111 °C pentru 15 minute. Apoi s-a diluat cu soluție salină, s-a neutralizat cu soluție apoasă 2 M de HCl și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a se obține (2*R*)-2-[[3-(3-cloro-4-hidroxi-2-metil-fenil)-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*b*]piridin-4-il]amino]-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat de etil ca un amestec de atropoizomeri. HRMS calculat pentru C₄₃H₃₆ClFN₄O₅S: 774,2079; găsit: 388,1113 (M+2H)

Etapa C: Exemplul 84

80 mg (2*R*)-2-[[3-(3-cloro-4-hidroxi-2-metil-fenil)-2-(4-fluorofenil)tieno [2,3-*b*] piridin-4-il]amino]-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat de etil (0,103 mmol), 43 mg 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (0,30 mmol) și 79 mg PPh₃ (0,30 mmol) s-au dizolvat în 1 mL toluen anhidru, apoi s-au adăugat 69 mg DTAD (0,30 mmol) și amestecul s-a agitat la 50 °C sub atmosferă de azot, până când nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul s-a concentrat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând EtOAc și MeOH ca eluanți. Derivatul ester obținut s-a dizolvat în 1 mL THF, apoi s-au adăugat 80 mg LiOH·H₂O și 1 mL apă și amestecul s-a agitat la temperatura camerei până când hidroliza a fost completă. Apoi s-a diluat cu soluție salină, s-a neutralizat cu soluție apoasă 2 M de HCl și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie cu fază inversă utilizând soluție apoasă 25 mM de NH₄HCO₃ și MeCN ca eluanți pentru a obține compus din **Exemplul 84** ca amestec 7:3 de diastereoizomeri. HRMS calculat pentru C₄₈H₄₆ClFN₆O₅S: 872,2923; găsit: 437,1540 și 437,1538 (M+2H)

Exemplul 85: Acid 2-[[3-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil)-2-(4-fluorofenil)tieno[3,2-*c*]piridin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoic

Exemplul 86: N-[3-{3-Cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)tieno[3,2-*c*]piridin-4-il]-2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il] metoxi]fenilalanina

*Etapa A: 3-bromo-4-cloro-2-iodo-tieno[3,2-*c*]piridina*

3-Bromo-4-cloro-tieno[3,2-*c*]piridină 4,97 g (20,0 mmol) s-a dizolvat în 50 mL THF anhidru sub atmosferă de argon și amestecul s-a răcit la -45 °C. Apoi s-au adăugat prin picurare 22 mL soluție Mg(TMP)Cl·LiCl (22 mmol, 1 M în THF) și amestecul s-a agitat 1 oră la -45 °C, apoi 1 oră la 0 °C, apoi s-a răcit din nou la -45 °C. S-au adăugat apoi 5,58 g iod (22 mmol, dizolvat în 20 mL THF anhidru, răcit) prin picurare și amestecul s-a agitat la -45 °C pentru 2 ore. Apoi s-a lăsat să se încălzească până la temperatura camerei și s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul s-a turnat peste 300 mL soluție salină și s-a extras cu EtOAc. Fazele organice combinate s-au spălat cu soluție apoasă saturată de Na₂S₂O₃, soluție apoasă saturată de NH₄Cl, apoi cu apă și apoi s-a uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan și EtOAc ca eluanți.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,27 (d, 1H), 8,17 (d, 1H)

HRMS calculat pentru C₇H₂BrClINS: 372,7824; găsit: 373,7916 (M+H)

*Etapa B: 3-bromo-4-cloro-2-(4-fluorofenil)tieno[3,2-*c*]piridina*

3-Bromo-4-cloro-2-iodo-tieno[3,2-*c*]piridina 2,62 g (7,0 mmol) and 2,33 g 2-(4-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (10,5 mmol) s-au dizolvat în 18 mL THF sub atmosferă de argon, apoi s-au adăugat 6,84 g Cs₂CO₃ (21 mmol), 18 mL apă, 79 mg Pd(OAc)₂ (0,35 mmol) și 297 mg ^tBuXPhos (0,70 mmol) și amestecul s-a agitat la 70 °C până când nu s-a mai observat conversie. Apoi volatilele au fost evaporate sub presiune redusă. Reziduul s-a diluat cu apă și s-a extras cu EtOAc. Fazele organice combinate s-au spălat cu soluție apoasă saturată de NH₄C, apoi cu soluție salină și s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan și EtOAc ca eluanți.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,35 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,74 (dd, 2H), 7,42 (t, 2H) HRMS calculat pentru C₁₃H₆BrClFNS: 340,9077; găsit: 341,9144 (M+H)

*Etapa C: (2R)-2-[[3-Bromo-2-(4-fluorofenil)tieno[3,2-*c*]piridin-4-il]amino]-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat de etil*

3-Bromo-4-cloro-2-(4-fluorofenil)tieno[3,2-*c*]piridină 343 mg (1,0 mmol) și 455 mg compus de la **Prepararea 2i** (1,20 mmol) s-au dizolvat în 5 mL DMSO anhidru, apoi s-au adăugat 978 mg Cs₂CO₃ (3,00 mmol) și amestecul s-a agitat sub atmosferă de azot la 100 °C până

cand nu s-a mai observat conversie. Apoi acesta s-a diluat cu soluție salină, s-a neutralizat cu soluție apoasă 2 M de HCl și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Apoi acesta s-a dizolvat în 1,5 mL soluție de 1,25 M HCl în EtOH, și amestecul s-a agitat la 60 °C până când formarea esterului a fost completă. Apoi acesta s-a neutralizat cu grijă cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃, s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți.

HRMS calculat pentru C₃₆H₃₀BrFN₄O₄S: 712,1155; găsit: 713,1209 (M+H)

10 Etapa D: (2R)-2-[[3-(3-cloro-4-hidroxi-2-metil-fenil)-2-(4-fluorofenil)tieno [3,2-c] piridin-4-il]amino]-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat de etil

(2R)-2-[[3-Bromo-2-(4-fluorofenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il]amino]-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat de etil 31 mg (0,043 mmol) și 24 mg compus de la **Prepararea 3a** (0,09 mmol) s-au dizolvat în 0,5 mL 1,4-dioxan sub atmosferă de azot, apoi s-au adăugat 33 mg Cs₂CO₃ (0,10 mmol), 0,5 mL apă și 9,4 mg AtaPhos (0,013 mmol) și amestecul s-a agitat într-un reactor cu microunde la 111 °C pentru 10 minute. Apoi s-a diluat cu soluție salină, s-a neutralizat cu soluție apoasă 2 M de HCl și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a obține (2R)-2-[[3-(3-cloro-4-hidroxi-2-metil-fenil)-2-(4-fluorofenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il]amino]-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat de etil ca un amestec de atropoizomeri. HRMS calculat pentru C₄₃H₃₆ClFN₄O₅S: 774,2079; găsit: 775,2134 (M+H)

Etapa E: Exemplul 86

(2R)-2-[[3-(3-Cloro-4-hidroxi-2-metil-fenil)-2-(4-fluorofenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il]amino]-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat de etil 33 mg (0,04 mmol), 15 mg 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (0,10 mmol) și 26 mg PPh₃ (0,10 mmol) s-au dizolvat în 1 mL toluen anhidru, apoi s-au adăugat 23 mg DTAD (0,10 mmol) și amestecul s-a agitat la 50 °C sub atmosferă de azot, până când nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul s-a concentrat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând EtOAc și MeOH ca eluanți. Derivatul ester obținut s-a dizolvat în 1 mL THF, apoi s-au adăugat 80 mg LiOH·H₂O și 1 mL apă și amestecul s-a agitat la temperatura camerei până când hidroliza a fost completă. Apoi s-a diluat cu soluție salină, s-a neutralizat cu soluție apoasă 2 M de HCl și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie cu fază inversă utilizând soluție apoasă 25 mM de NH₄HCO₃ și MeCN ca eluanți, pentru a se obține compusul din **Exemplul 86** ca amestec 10:3 de diastereoizomeri. HRMS calculat pentru C₄₈H₄₆ClFN₆O₅S: 872,2923; găsit: 437,1549 și 437,1532 (M+2H)

Exemplul 87: Acid 2-[[3-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-c]piridin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoic

Exemplul 88: N-[3-13-Cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-c]piridin-4-il]-2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenilalanina

Exemplul 89: Acid 2-[[3-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]piridazin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoic

Exemplul 90: N-[3-13-Cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]piridazin-4-il]-2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenilalanina

Exemplul 91: Acid 2-[[5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-c]piridazin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoic

Exemplul 92: N-[5-13-Cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-c]piridazin-4-il]-2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenilalanina

Exemplul 93: Acid 2-[[3-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-2-(4-fluorofenil)furo[2,3-b]piridin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoic

Exemplul 94: N-[3-(3-Cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-2-(4-fluorofenil)furo[2,3-b]piridin-4-il]-2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenilalanina

Exemplul 95: Acid 2-[[3-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-2-(4-fluorofenil)furo[3,2-c]piridin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoic

Exemplul 96: *N*-[3-13-Cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(4-fluorofenil)furo[3,2-*c*]piridin-4-il]-2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi] fenilalanina
Exemplul 97a: Acid 2-1[(3*S_a*)-3-13-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*c*]pirimidin-5-il]oxi}-3-(2-1[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoic
Exemplul 97b: Acid 2-[[[(3*R_a*)-3-13-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*c*]pirimidin-5-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoic

10 Etapa A: 1-(2-bromo-1,1-dimetoxi-etil)-4-fluoro-benzen

2-Bromo-1-(4-fluorofenil)etanona 8,68 g (40,0 mmol) s-a dizolvat în 80 mL MeOH, apoi s-au adăugat 8,75 mL CH(OMe)₃ (80,0 mmol) și 380 mg TsOH×H₂O (2,00 mmol) și amestecul s-a agitat la temperatura de reflux până când nu s-a mai observat conversie. Apoi s-a concentrat sub presiune redusă și s-a diluat cu Et₂O. S-a spălat cu soluție apoasă 10 % de K₂CO₃, s-a uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7,53-7,44 (m, 2H), 7,11-7,01 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,22 (s, 6H)

15 Etapa B: 5-cloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*c*]pirimidină

Un vas de presiune ridicată făcut din oțel s-a încărcat cu 648 mg 2-cloropirimidin-4-amină (5,0 mmol), 1,58 g 1-(2-bromo-1,1-dimetoxi-etil)-4-fluoro-benzen (6,0 mmol), 123 mg Sc(OTf)₃ (0,25 mmol) și 50 mL MeCN și amestecul s-a agitat la 120 °C pentru 24 ore. Apoi acesta s-a diluat cu DCM și s-a spălat cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃. Faza apoasă s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan și EtOAc ca eluanți. HRMS calculat pentru C₁₂H₇ClFN₃: 247,0312; găsit: 248,0397 (M+H)

25 Etapa C: 3-bromo-5-cloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*c*]pirimidina

5-Cloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*c*]pirimidină 198 mg (0,80 mmol) s-a dizolvat în 4,8 mL DMF apoi s-a adăugat 142 mg NBS (0,80 mmol) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei până la consumarea materiei prime. Apoi amestecul s-a turnat peste soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și precipitatul format s-a filtrat, s-a spălat cu apă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan și EtOAc ca eluanți. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,03 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,39 (m, 2H)

HRMS calculat pentru C₁₂H₆BrClFN₃: 324,9418; găsit: 325,9496 (M+H)

35 Etapa D: (2*R*)-2-[3-bromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*c*]pirimidin-5-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat de etil

3-Bromo-5-cloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*c*]pirimidina 102 mg (0,312 mmol) și 140 mg compus de la **Prepararea 2c** (0,344 mmol) s-au dizolvat în 3 mL DMSO anhidru sub atmosferă de azot, apoi s-au adăugat 305 mg Cs₂CO₃ (0,936 mmol) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei până când nu s-a mai observat conversie. Apoi s-a diluat cu soluție salină și apă, s-a neutralizat cu soluție apoasă 2 M de HCl și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,20 (d, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,42 (ddd, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,27 (ddd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,01 (td, 1H), 6,96 (td, 1H), 5,80 (dd, 1H), 5,31/5,27 (d+d, 2H), 4,18/4,15 (m+m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,62/3,36 (dd+dd, 2H), 1,12 (t, 3H)

HRMS calculat pentru C₃₅H₂₉BrFN₅O₅: 697,1336; găsit: 698,1419 (M+H)

45 Etapa E: (2*R*)-2-[3-(3-cloro-4-hidroxi-2-metil-fenil)-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*c*]pirimidin-5-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat de etil

(2*R*)-2-[3-Bromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*c*]pirimidin-5-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat de etil 150 mg (0,215 mmol) și 80,8 mg compus de la **Prepararea 3a** (0,301 mmol) s-au dizolvat în 1 mL THF sub atmosferă de azot, apoi s-au adăugat 140 mg Cs₂CO₃ (0,430 mmol), 0,2 mL apă și 30,4 mg AtaPhos (0,043 mmol) și amestecul s-a agitat într-un reactor cu microunde la 100 °C pentru 5 minute. Apoi amestecul s-a diluat cu soluție salină, s-a neutralizat cu soluție apoasă 2 M de HCl și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți pentru a obține amestec de diastereoizomeri. HRMS calculat pentru C₄₂H₃₅ClFN₅O₆: 759,2260; găsit: 760,2370 și 760,2344 (M+H)

60 Etapa F: Exemplele 97a și 97b

(2*R*)-2-[3-(3-Cloro-4-hidroxi-2-metil-fenil)-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*c*]pirimidin-5-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoat de etil 11,4 mg (0,015 mmol),

- 7,2 mg 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (0,050 mmol), și 13,1 mg PPh₃ (0,050 mmol) s-au dizolvat în 1 mL toluen anhidru, apoi s-au adăugat 11,5 mg DTAD (0,050 mmol) și amestecul s-a agitat la 50 °C sub atmosferă de azot, până când nu s-a mai observat conversie. Apoi amestecul s-a concentrat sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând EtOAc și MeOH ca eluanți. Derivatul ester obținut s-a dizolvat în 1 mL THF, apoi s-au adăugat 42 mg LiOH×H₂O și 1 mL apă și amestecul s-a agitat la temperatura camerei până când hidroliza a fost completă. Apoi s-a diluat cu soluție salină, s-a neutralizat cu soluție apoasă 2 M de HCl și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie cu fază inversă utilizând soluție apoasă 25 mM de NH₄HCO₃ și MeCN ca eluanți. Compusul din **Exemplul 97a** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează întâi. HRMS calculat pentru C₄₇H₄₅ClFN₇O₆: 857,3104; găsit: 429,6626 (M+2H)
Compusul din **Exemplul 97b** s-a obținut ca diastereoizomerul care eluează mai târziu. HRMS calculat pentru C₄₇H₄₅ClFN₇O₆: 857,3104; găsit: 429,6638 (M+2H)
- 15 **Exemplul 98:** *N*-[3-{3-Cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*c*]pirimidin-5-il]-2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenilalanina
Exemplul 99: Acid 2-[[3-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-5-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoic
- 20 **Exemplul 100:** *N*-[3-{3-Cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-5-il]-2-[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenilalanina
Exemplul 101: Acid 2-[[3-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]pirimidin-5-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoic
- 25 **Exemplul 102:** *N*-[3-{3-Cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]pirimidin-5-il]-2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]-D-fenilalanina
- 30 **Etapa A:** 2-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazo[1,2-*a*]pirimidin-5-ona
2-Amino-1*H*-pirimidin-4-ona 10,0 g (90,0 mmol) și 9,77 g 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanonă (45,0 mmol) s-au dizolvat în 100 mL DMF și amestecul s-a agitat la 120 °C până când nu s-a mai observat conversie. Apoi acesta s-a concentrat sub presiune redusă și s-a diluat cu EtOAc. S-a adăugat Celite și volatilele au fost evaporate sub presiune redusă. Amestecul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți. Regioizomerul care eluează întâi s-a colectat ca 2-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazo[1,2-*a*]pirimidin-5-ona.
¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12,98 (br s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 5,57 (d, 1H)
- 35 **Etapa B:** 5-cloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]pirimidina
2-(4-Fluorofenil)-1*H*-imidazo[1,2-*a*]pirimidin-5-ona 1,36 g (5,9 mmol) și 16,6 mL POCl₃ s-au agitat la 93 °C pentru 90 minute, apoi amestecul s-a răcit la temperatura camerei și s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul s-a turnat peste apă cu gheață. După ce gheața s-a topit precipitatul format s-a filtrat, s-a spălat cu apă. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,65 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,17 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,33 (m, 2H)
- 40 **Etapa C:** 3-bromo-5-cloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]pirimidina
5-Cloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]pirimidina 715 mg (2,89 mmol) s-a dizolvat în 10 mL cloroform, apoi s-au adăugat 570 mg NBS (3,20 mmol) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei până când s-a consumat materialul inițial. Apoi amestecul s-a concentrat sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând heptan și EtOAc ca eluanți.
- 45 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,52 (d, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,38 (d, 1H) HRMS calculat pentru C₁₂H₆BrClFN₃: 324,9418; găsit: 325,9481 (M+H)
- 50 **Etapa D:** 5-cloro-3-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1, 2-*a*]pirimidina
3-Bromo-5-cloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]pirimidina 620 mg (1,93 mmol) și 2,37 g compus de la **Prepararea 3b** (6,0 mmol) s-au dizolvat în 10 mL THF sub atmosferă de azot, apoi s-au adăugat 1,30 g Cs₂CO₃ (4,00 mmol), 3 mL apă și 273 mg AtaPhos (0,386 mmol) și amestecul s-a agitat într-un reactor cu microunde la 110 °C pentru 10 minute. Apoi amestecul s-a diluat cu soluție salină și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând EtOAc și MeOH ca eluanți.
- 60 LRMS calculat pentru C₂₆H₂₆Cl₂FN₅O: 513,15; găsit: 514,1 (M+H)

Etapa E: Exemplul 102

5-Cloro-3-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-2-(4-fluorofenil) [1,2-*a*]pirimidina 341 mg (0,66 mmol) și 300 mg compus de la **Prepararea 2i** (0,76 mmol) s-au dizolvat în 3 mL DMSO anhidru, sub atmosferă de azot, apoi s-au adăugat 652 mg Cs₂CO₃ (2,0 mmol) și amestecul s-a agitat într-un reactor cu microunde la 160 °C pentru 10 minute. Apoi acesta s-a diluat cu soluție salină și apă, s-a neutralizat cu soluție apoasă 2 M de HCl și s-a extras cu DCM. Fazele organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄, s-au filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie cu fază inversă utilizând soluție apoasă 25 mM de NH₄HCO₃ și MeCN ca eluanți pentru a se obține compusul din **Exemplul 102** ca un amestec de diastereoizomeri. HRMS calculat pentru C₄₇H₄₆ClFN₈O₅: 856,3264; găsit: 429,1687 și 429,1705 (M+2H)

Exemplul 103: Acid 2-{{3-{{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}}-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-5-il}oxi}-3-(2-{{2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il}metoxi}fenil)propanoic

Exemplul 104: N-[3-{{3-Cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}}-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-5-il]-2-{{2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il}metoxi} fenilalanina

STUDIU FARMACOLOGIC**EXEMPLULA: Inhibarea Mcl-1 prin metoda polarizării fluorescenței**

Puterea relativă de legare a fiecărui compus s-a determinat prin polarizarea fluorescenței (FP). Metoda a utilizat un ligand marcat cu Fluoresceină (Fluorescein-βAla-Ahx-A-REIGAQLRRMADDLNAQY-OH; gm 2.765) care se leagă de proteina Mcl-1 (astfel că Mcl-1 corespunde cu numărul de acces primar UniProtKB® : Q07820) conducând la o anizotropie crescută măsurată în unități de mili-polarizare (mP) utilizând un cititor. Adăugarea unui compus, care se leagă competitiv de același situs ca ligandul, va avea ca rezultat o proporție mai mare de ligand nelegat în sistem indicat printr-o descreștere a unităților mP.

Metoda 1: S-a preparat o diluție în serie cu 11 puncte a fiecărui compus în DMSO și 2 μl s-au transferat într-o placă cu 384 godeuri, cu fund plat, legare redusă (concentrație finală a DMSO 5 %). S-au adăugat apoi 38 μl tampon (10 mM acid 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinetalesulfonic [HEPES], 150 mM NaCl, 0,05 % Tween 20, pH 7,4), conținând ligandul marcat cu fluoresceină (concentrație finală 1 nM) și proteina Mcl-1 (concentrație finală 5 nM).

Plăcile test au fost incubate ~2 ore la temperatura camerei înainte de măsurarea FP pe un cititor Biomek Synergy2 (Ex. 528 nm, Em. 640 nm, Cut off oprit 510 nm) și s-au calculat unitățile mP. Legarea dozelor crescătoare de compus test s-a exprimat ca o reducere procentuală în mP, comparată cu o fereastră stabilită între martori 'numai 5 % DMSO' și 'inhibare 100 %'. Curbele cu 11-puncte doză răspuns au fost reprezentate grafic cu soft XL-Fit utilizând un model logistic cu 4-Parametri (Sigmoidal Dose-Response Model) și concentrațiile inhibitorii care dau o reducere de 50 % în mP (IC₅₀) au fost determinate. Rezultatele obținute utilizând Metoda 1 sunt prezentate în Tabelul 1 de mai jos; IC₅₀ pentru inhibarea Mcl-1 obținute utilizând Metoda 1 nu sunt subliniate.

Metoda 2: S-a preparat o diluție în serie cu 11 puncte a fiecărui compus în DMSO și 2 μl s-au transferat pe o placă cu 384 godeuri cu fund plat, legare redusă (concentrație finală DMSO 5 %). 38 μl de tampon (20 mM Na₂HPO₄, 1mM EDTA, 50 mM NaCl, pH 7,4), conținând ligandul marcat cu fluoresceină (concentrație finală 10 nM) și proteina Mcl-1 (concentrație finală 10 nM) s-a adăugat apoi.

Plăcile test au fost incubate ~2 ore la temperatura camerei înainte de măsurarea FP cu un cititor Biomek Synergy2 (Ex. 528 nm, Em. 640 nm, Cut off 510 nm) și s-au calculat unitățile mP. Legarea dozelor crescătoare de compus test s-a exprimat ca o reducere procentuală în mP, comparată cu o fereastră stabilită între martori 'numai 5 % DMSO' și '100 % inhibare' (50 μM ligand nelegat). Curbele doză răspuns cu 11-puncte au fost reprezentate grafic cu soft XL-Fit utilizând un model logistic cu 4-parametri (Sigmoidal Dose-Response Model) și concentrațiile inhibitorii care dau o reducere de 50 % în mP (IC₅₀) au fost determinate. Rezultatele obținute utilizând Metoda 2 sunt prezentate în Tabelul 1 de mai jos; IC₅₀ pentru inhibarea Mcl-1 obținută utilizând Metoda 2 sunt subliniate.

Rezultatele arată că compușii conform invenției inhibă interacțiunea dintre proteina Mcl-1 și peptida fluorescentă descrisă aici anterior.

EXEMPLULB: Citotoxicitatea in vitro

Studiile de citotoxicitate au fost realizate pe o linie tumorală de mielom multiplu H929.

Celulele sunt distribuite pe microplăci și expuse compușilor test pentru 48 ore. Viabilitatea celulelor este apoi cuantificată printr-un test colorimetric, testul de microcultură cu tetrazoliu (Microculture Tetrazolium Assay 9 (Cancer Res., 1987, 47, 939-942). Rezultatele sunt exprimate în IC₅₀ (concentrația compusului care inhibă viabilitatea celulară cu 50 %) și sunt prezentate în Tabelul 1 de mai jos.

Rezultatele arată că compușii conform invenției sunt citotoxici.

Tabelul 1: IC₅₀ pentru inhibarea Mcl-1 (test polarizare fluorescență) și citotoxicitatea pentru celulele H929

Nota: IC₅₀ pentru inhibare Mcl-1 obținute utilizând Metoda 2 sunt nesubliniate.

	IC ₅₀ (M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (M) MTTH929		IC ₅₀ (M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (M) MTTH929
Exemplul 1	3,8E-09	2,41E-08	Exemplul 30	6,4E-06	ND
Exemplul 2	6,0E-09	1,45E-08	Exemplul 31	7,9E-07	ND
Exemplul 3	1,7E-08	3,64E-07	Exemplul 32	3,5E-06	ND
Exemplul 4	2,9E-08	3,29E-07	Exemplul 33	2,6E-07	ND
Exemplul 5	1,5E-08	6,19E-07	Exemplul 34	6,4E-06	ND
Exemplul 6	8,9E-09	ND	Exemplul 35	2,9E-07	ND
Exemplul 7	1,1E-07	7,57E-07	Exemplul 36	6,5E-06	ND
Exemplul 8	6,6E-09	1,78E-08	Exemplul 37	5,3E-07	ND
Exemplul 9	8,6E-08	6,89E-08	Exemplul 38	67% @ 50μM	ND
Exemplul 10	1,8E-05	ND	Exemplul 39	77,75% @ 50μM	ND
Exemplul 11	3,4E-05	ND	Exemplul 40	8,6E-07/3,3E-08	ND
Exemplul 12	5,6E-07	ND	Exemplul 41	1,3E-05	ND
Exemplul 13	6,6E-07	ND	Exemplul 42	4,5E-07	ND
Exemplul 14	1,2E-05	ND	Exemplul 43	66,9% @ 50μM	ND
Exemplul 15	7,3E-06	ND	Exemplul 44	2,5E-06	ND
Exemplul 16	1,8E-06	ND	Exemplul 45	1,8E-06	ND
Exemplul 17	3,8E-06	ND	Exemplul 46	71% @ 50 μM	ND
Exemplul 18	3,1E-06	ND	Exemplul 47	1,1E-05	ND
Exemplul 19	3,3E-06	ND	Exemplul 48	5,9E-06	ND
Exemplul 20	64,8% @ 50μM	ND	Exemplul 49	3,9E-08	ND
Exemplul 21	8,7E-06	ND	Exemplul 50	65,85% @ 10μM	ND
Exemplul 22	74,2% @ 50μM	ND	Exemplul 51	3,6E-07/5,5E-09	1,10E-05
Exemplul 23	6,8E-06	ND	Exemplul 52	1,6E-06	ND
Exemplul 24	1,8E-05	ND	Exemplul 53	2,2E-08	2,53E-08
Exemplul 25	9,1E-06	ND	Exemplul 54	1,2E-07	ND
Exemplul 26	5,9E-06	ND	Exemplul 55	55,35% @ 10μM	ND
Exemplul 27	3,3E-07	ND	Exemplul 56	4,7E-08	ND
Exemplul 28	63,25% @ 50μM	ND	Exemplul 57	1,7E-07	ND
Exemplul 29	8,5E-06	ND	Exemplul 58	51,9% @ 10 μM	ND
Exemplul 59	3,6E-08	1,24E-06	Exemplul 83	ND	ND
Exemplul 60	1,9E-08	5,68E-07	Exemplul 84	5,45E-09	1,09E-08
Exemplul 61	52,8% @ 10 μM	ND	Exemplul 85	ND	ND
Exemplul 62	8,2E-07	ND	Exemplul 86	3,05E-08	3,59E-08
Exemplul 63	1,7E-07	ND	Exemplul 87	ND	ND

Nota: IC₅₀ pentru inhibare Mcl-1 obținute utilizând Metoda 2 sunt nesubliniate.

	IC ₅₀ (M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (M) MTTH929		IC ₅₀ (M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (M) MTTH929
Exemplul 64	7,4E-09	4,71E-08	Exemplul 88	ND	ND
Exemplul 65	1,0E-06	ND	Exemplul 89	ND	ND
Exemplul 66	1,6E-06	ND	Exemplul 90	ND	ND
Exemplul 67	1,4E-08	8,36E-08	Exemplul 91	ND	ND
Exemplul 68	1,2E-06	ND	Exemplul 92	ND	ND
Exemplul 69	2,4E-08	1,04E-07	Exemplul 93	ND	ND
Exemplul 70	13,55% @ 10 μM	ND	Exemplul 94	ND	ND
Exemplul 71	5,02E-09	9,08E-09	Exemplul 95	ND	ND
Exemplul 72	1,55E-08	3,2E-08	Exemplul 96	ND	ND
Exemplul 73	ND	ND	Exemplul 97a	55% @ 10 μM	1,16E-05
Exemplul 74	ND	ND	Exemplul 97b	4,10E-08	4,59E-07
Exemplul 75	5,61E-07	7,55E-08	Exemplul 98	ND	ND
Exemplul 76	1,34E-07	1,01E-08	Exemplul 99	ND	ND
Exemplul 77	ND	ND	Exemplul 100	ND	ND
Exemplul 78	ND	ND	Exemplul 101	ND	ND
Exemplul 79	ND	ND	Exemplul 102	fără curbă	>3,00E-05
Exemplul 80	ND	ND	Exemplul 103	ND	ND
Exemplul 81	ND	ND	Exemplul 104	ND	ND
Exemplul 82	ND	ND			

ND: nedeterminat

Pentru inhibitori parțiali, este indicat procentul de inhibare a polarizării fluorescenței pentru o concentrație dată a compusului test. În conformitate, 45,1% @ 10 μM arată că 45,1 % inhibare a polarizării fluorescenței este observată pentru o concentrație a compusului test egală cu 10 μM.

EXEMPLULC: Cuantificarea formei scindate a PARP *in vivo*

Capacitatea compușilor conform invenției de a induce apoptoza, prin măsurarea nivelurilor de PARP scindat, este evaluată într-un model de heterogrefă de celule AMO-1 de mielom multiplu.

1,10⁷ Celule AMO-1 sunt grefate sub-cutanat în șoareci imunosupresați (tulpina SCID). La 12 până la 14 zile după grefare, animalele sunt tratate intravenos sau pe cale orală cu diferiți compuși. După tratament, masele tumorale sunt recuperate și lizate și forma scindată a PARP este cuantificată din lizatele tumorale.

Cuantificarea este realizată utilizând testul "Meso Scale Discovery (MSD) platforma ELISA", care analizează specific forma scindată a PARP. Aceasta este exprimată sub forma unui factor de activare care corespunde raportului dintre cantitatea de PARP scindat din șoarecii tratați divizată la cantitatea de PARP scindat din șoarecii martor.

Rezultatele (au fost prezentate în Tabelul 2 de mai jos) arată că compușii conform invenției sunt capabili de inducerea apoptozei în celulele tumorale AMO-1 *in vivo*.

Tabelul 2: Cuantificarea formei scindate a PARP *in vivo*

	PARP pliat		PARP pliat		PARP pliat
Exemplul 1	157,5	Exemplul 8	55,4	Exemplul 67	29,3
Exemplul 2	216,3	Exemplul 53	40,2	Exemplul 72	15,7

EXEMPLULD: Activitatea anti-tumorală *in vivo*

Activitatea anti-tumorală a compușilor conform invenției este evaluată în modelul de heterogrefă cu celule AMO-1 de mielom multiplu.

- 5 1×10^7 Celule AMO-1 sunt grefate sub-cutanat în șoareci imunosupresați (tulpina SCID). La 6 până la 8 zile după grefare, când masa tumorală a atins circa 150 mm^3 , șoarecii sunt tratați cu compușii variați după o schemă zilnică (ziua-5 tratament). Masa tumorală este măsurată de două ori pe săptămână de la începutul tratamentului.

- 10 Compusul conform invenției are activitate anti-tumorală (regresia tumorii) pe modelul de mielom multiplu AMO-1 cu $\Delta T/C$ (calitatea parametrului de activitate a unui produs, care este măsurată prin scăderea volumului tumoral median din ziua ultimului tratament din volumul tumoral din ziua primului tratament / volumul tumoral al grupului martor netratat din ziua ultimului tratament) de -27 %. Rezultatele obținute arată că compușii conform invenției induc regresie semnificativă a tumorii în timpul perioadei de tratament.

EXEMPLUL E: Compoziția farmaceutică: Tablete

1000 tablete conținând o doză de 5 mg dintr-un compus selectat din Exemplele 1 la 104.....	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

15

LISTA DE SECVENȚE

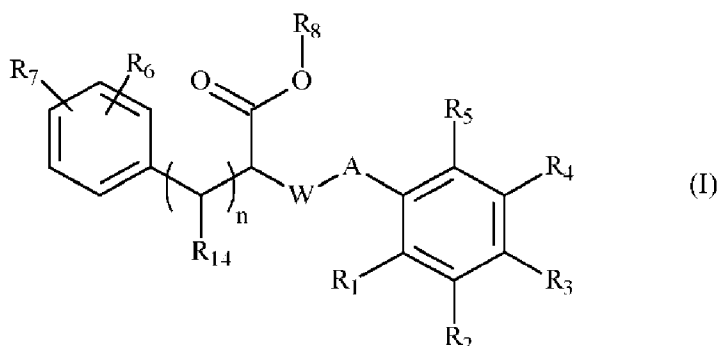
- 20 <110> Les Laboratoires Servier
Vernalis (R&D) LTD
<120> New bicyclic derivatives, a process for their Prepararea and pharmaceutical compositions containing them
<130> 68209
<140> PCT/EP2016/064418
25 <141> 2016-06-22
<160> 1
<170> PatentIn version 3,5
<210> 1
<211> 18
30 <212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> BINDING
35 <222> (1)..(18)
<400> 1
Arg Glu Ile Gly Ala Gln Leu Arg Arg Met Ala Asp Asp Leu Asn Ala
1 5 10 15

Gln Tyr

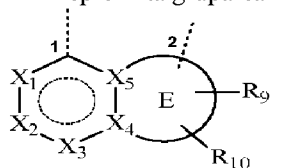
(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- KEMNITZER W ET AL: "Discovery of 4-anilino-N-methylthieno[3,2-d]pyrimidines and 4-anilino-N-methylthieno[2,3-d]pyrimidines as potent apoptosis inducers", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 19, no. 13, 1 July 2009 (2009-07-01), pages 3536-3540, XP026155103, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2009.04.145 [retrieved on 2009-05-05]
- WO-A1-2007/017678
- CORDEU ET AL: "Biological profile of new apoptotic agents based on 2,4-pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 15, no. 4, 14 January 2007 (2007-01-14), pages 1659-1669, XP005830426, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2006.12.010
- WO-A1-2013/067260
- WO-A1-2013/072694
- WO-A1-2013/110890
- WO-A2-2007/064993

(57) Revendicări:**1. Compus cu formula (I):**

în care:

◆ A reprezintă gruparea



în care 1 este legat de gruparea W și 2 este legat de ciclul fenil, în care:

- E reprezintă un ciclu furil, tienil sau pirolil,
- X₁, X₃, X₄ și X₅ independent unul de altul reprezintă un atom de carbon sau un atom de azot,
- X₂ reprezintă o grupare C-R₂₁ sau un atom de azot, și



înseamnă că ciclul este aromatic,

◆ R₁ reprezintă un atom de halogen, o grupare (C₁-C₆)alchil liniară sau ramificată, o grupare (C₂-C₆)alchenil liniară sau ramificată, o grupare (C₂-C₆)alchinil liniară sau ramificată, o grupare (C₁-C₆)polihaloalchil liniară sau ramificată, o grupare hidroxi, o grupare hidroxi(C₁-C₆)alchil, o grupare (C₁-C₆)alcoxi liniară sau ramificată, -S-(C₁-C₆)alchil, o grupare ciano, o grupare nitro, -alchil(C₀-C₆)-NR₁₁R₁₁', -O-alchil(C₁-C₆)-NR₁₁R₁₁', -O-alchil(C₁-C₆)-R₁₂, -C(O)-OR₁₁, -O-C(O)-R₁₁, -C(O)-NR₁₁R₁₁', -NR₁₁-C(O)-R₁₁', -NR₁₁-C(O)-OR₁₁', -alchil(C₁-C₆)-NR₁₁-C(O)-R₁₁', -SO₂-NR₁₁R₁₁', -SO₂-alchil(C₁-C₆),

◆ R_2, R_3, R_4 și R_5 independent unul de altul reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată, o grupare (C_2-C_6) alchenil liniară sau ramificată, o grupare (C_2-C_6) alchinil liniară sau ramificată, o grupare (C_1-C_6) polihaloalchil liniară sau ramificată, o grupare hidroxi, o grupare hidroxi (C_1-C_6) alchil, o grupare (C_1-C_6) alcoxi liniară sau ramificată, o grupare $-S-(C_1-C_6)$ alchil, o grupare ciano, o grupare nitro, -alchil $(C_0-C_6)-NR_{11}R_{11}'$, -O-alchil $(C_1-C_6)-NR_{11}R_{11}'$, -O-alchil $(C_1-C_6)-R_{12}$, -C(O)-OR₁₁, -O-C(O)-R₁₁, -C(O)-NR₁₁R_{11'}, -NR₁₁-C(O)-R₁₁, -NR₁₁-C(O)-OR₁₁, -alchil $(C_1-C_6)-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$, -SO₂-NR₁₁R_{11'} sau -SO₂-alchil (C_1-C_6) ,

sau substituenții perechii (R_1, R_2) formează împreună cu atomii de carbon care îi poartă un ciclu aromatic sau non-aromatic compus din 5 la 7 atomi, care pot conține de la 1 la 3 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf și azot, fiind înțeles că ciclul rezultat poate fi substituit cu 1 la 2 grupări selectate dintre halogen, (C_1-C_6) alchil liniar sau ramificat, -alchil $(C_0-C_6)-NR_{11}R_{11}'$, -NR₁₃R_{13'}, -alchil $(C_0-C_6)-Cy_1$ sau oxo,

◆ R_6 și R_7 independent unul de altul reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată, o grupare (C_2-C_6) alchenil liniară sau ramificată, o grupare (C_2-C_6) alchinil liniară sau ramificată, o grupare (C_1-C_6) polihaloalchil liniară sau ramificată, o grupare hidroxi, o grupare (C_1-C_6) alcoxi liniară sau ramificată, o grupare -S- (C_1-C_6) alchil, o grupare ciano, o grupare nitro, o grupare -alchil $(C_0-C_6)-NR_{11}R_{11}'$, -O-Cy₁, -alchil $(C_0-C_6)-Cy_1$, -alchenil $(C_2-C_6)-Cy_1$, -O-alchil $(C_1-C_6)-R_{12}$, -C(O)-OR₁₁, -O-C(O)-R₁₁, -C(O)-NR₁₁R_{11'}, -NR₁₁-C(O)-R₁₁, -NR₁₁-C(O)-OR₁₁, -alchil $(C_1-C_6)-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$, -SO₂-NR₁₁R_{11'}, -SO₂-alchil (C_1-C_6) ,

sau substituenții perechii (R_6, R_7), când sunt grefați pe doi atomi de carbon adiacenți, formează împreună cu atomii de carbon care îi poartă un ciclu aromatic sau non-aromatic compus din de la 5 la 7 atomi, care pot conține de la 1 la 3 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf și azot, fiind înțeles că cilul rezultat poate fi substituit de o grupare selectată dintre o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată, -NR₁₃R_{13'}, -alchil $(C_0-C_6)-Cy_1$ sau oxo,

◆ W reprezintă o grupare -CH₂- , o grupare -NH- sau un atom de oxigen,

◆ R_8 reprezintă un atom de hidrogen, o grupare (C_1-C_8) alchil liniară sau ramificată, o grupare -CHR_aR_b, o grupare aril, o grupare heteroaril, o grupare arilalchil (C_1-C_6) sau o grupare heteroarilalchil (C_1-C_6) ,

◆ R_9 reprezintă un atom de hidrogen, o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată, o grupare (C_2-C_6) alchenil liniară sau ramificată, o grupare (C_2-C_6) alchinil liniară sau ramificată, -Cy₂, -alchil $(C_1-C_6)-Cy_2$, -alchenil $(C_2-C_6)-Cy_2$, -alchinil $(C_2-C_6)-Cy_2$, -Cy₂-Cy₃, -alchinil $(C_2-C_6)-O-Cy_2$, -Cy₂-alchil $(C_0-C_6)-O-alchil(C_0-C_6)-Cy_3$, un atom de halogen, o grupare ciano, -C(O)-R₁₅, sau -C(O)-NR₁₅R_{15'},

◆ R_{10} reprezintă un atom de hidrogen, o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată, o grupare (C_2-C_6) alchenil liniară sau ramificată, o grupare (C_2-C_6) alchinil liniară sau ramificată, o grupare arilalchil (C_1-C_6) , o grupare cicloalchilalchil (C_1-C_6) , o grupare (C_1-C_6) polihaloalchil liniară sau ramificată, -alchil $(C_1-C_6)-O-Cy_4$,

sau substituenții perechii (R_9, R_{10}), când sunt grefați pe doi atomi de carbon adiacenți, formează împreună cu atomii de carbon care îi poartă un ciclu aromatic sau non-aromatic compus din de la 5 la 7 atomi, care pot conține de la 1 la 3 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf sau azot,

◆ R_{11} și R_{11}' independent unul de altul reprezintă un atom de hidrogen, o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată,

sau substituenții perechii (R_{11}, R_{11}') formează împreună cu atomul de azot care îi poartă un ciclu aromatic sau non-aromatic compus din de la 5 la 7 atomi, care pot conține în plus față de atomul de azot de la 1 la 3 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf și azot, fiind înțeles că azotul în cauză poate fi substituit cu o grupare reprezentând un atom de hidrogen sau o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată,

◆ R_{12} reprezintă -Cy₅, -Cy₅-alchil $(C_0-C_6)-O-alchil(C_0-C_6)-Cy_6$, -Cy₅-alchil $(C_0-C_6)-Cy_6$, -Cy₅-alchil $(C_0-C_6)-NR_{11}$ -alchil $(C_0-C_6)-Cy_6$, -Cy₅-Cy₆-O-alchil $(C_0-C_6)-Cy_7$, -C(O)-NR₁₁R_{11'}, -NR₁₁R_{11'}, -OR₁₁, -NR₁₁-C(O)-R₁₁, -O-alchil $(C_1-C_6)-OR_{11}$, -SO₂-R₁₁, -C(O)-OR₁₁, sau -NH-C(O)-NH-R₁₁,

◆ R_{13}, R_{13}', R_{15} și R_{15}' independent unul de altul reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată, opțional substituită,

◆ R_{14} reprezintă un atom de hidrogen, o grupare hidroxi sau o grupare hidroxi (C_1-C_6) alchil,

◆ R_{21} reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată sau o grupare ciano,

- ◆ R_a reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare (C_1 - C_6)alchil liniară sau ramificată,
- ◆ R_b reprezintă o grupare $-O-C(O)-O-R_c$, o grupare $-O-C(O)-NR_cR_c'$ sau o grupare $-O-P(O)(OR_c)_2$,
- ◆ R_c și R_c' independent unul de altul reprezintă un atom de hidrogen, o grupare (C_1 - C_8)alchil liniară sau ramificată, o grupare cicloalchil, o grupare (C_1 - C_6)alcoxi(C_1 - C_6)alchil, o grupare (C_1 - C_6)alcoxycarbonil(C_1 - C_6)alchil, sau substituenții perechii (R_c , R_c') formează împreună cu atomul de azot care îi poartă un ciclu non-aromatic compus din de la 5 la 7 atomi, care poate conține în plus față de atomul de azot de la 1 la 3 heteroatomi selectați dintre oxigen și azot, fiind înțeles că azotul în cauză poate fi substituit cu o grupare reprezentând o grupare (C_1 - C_6)alchil liniară sau ramificată,
- ◆ Cy_1 , Cy_2 , Cy_3 , Cy_4 , Cy_5 , Cy_6 și Cy_7 independent unul față de altul, reprezintă o grupare cicloalchil, o grupare heterocicloalchil, o grupare aril sau o grupare heteroaril,
- ◆ n este un număr întreg egal cu 0 sau 1,

fiind înțeles că:

- "aril" semnifică o grupare fenil, naftil, bifenil, indanil sau indenil,
- "heteroaril" semnifică o grupare mono- sau bi-ciclică compusă din de la 5 la 10 atomi in ciclu, având cel puțin un radical aromatic și conținând de la 1 la 3 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf și azot,
- "cicloalchil" semnifică orice grupare carbociclică mono- sau bi-ciclică non-aromatică care conține de la 3 la 10 atomi,
- "heterocicloalchil" semnifică orice grupare carbociclică mono- sau bi-ciclică non-aromatică care conține de la 3 la 10 atomi și care conține de la 1 la 3 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf și azot, care poate include sisteme ciclice condensate, cu punte sau spiranice,

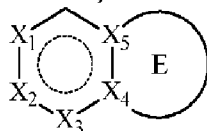
fiind posibil pentru grupările aril, heteroaril, cicloalchil și heterocicloalchil astfel definite și grupările alchil, alchenil, alchinil, alcoxi, să fie substituite cu de la 1 la 4 grupări selectate dintre (C_1 - C_6)alchil liniar sau ramificat opțional substituit, (C_2 - C_6)alchenil liniar sau ramificat opțional substituit, (C_2 - C_6)alchinil liniar sau ramificat opțional substituit, (C_1 - C_6)alcoxi liniar sau ramificat opțional substituit, C_1 - C_6)alchil-S-opțional substituit, hidroxi, oxo (sau *N*-oxid cand este posibil), nitro, ciano, $-C(O)-OR'$, $-O-C(O)-R'$, $-C(O)-NR'R''$, $-O-C(O)-NR'R''$, $-NR'R''$, $-(C=NR')-OR''$, $-O-P(O)(OR')_2$, $-O-P(O)(O^+M^+)_2$, C_1 - C_6)polihaloalchil liniar sau ramificat, trifluorometoxi, halogen sau o aldohexoză cu formula:



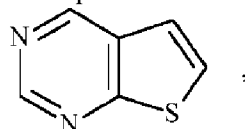
in care fiecare R' este independent;

fiind înțeles că R' și R'' independent unul de altul reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare (C_1 - C_6)alchil liniară sau ramificată opțional substituită și M^+ reprezintă un cation monovalent acceptabil farmaceutic,

cu condiția ca



să nu poată reprezenta



enantiomerii, diastereoizomerii și atropizomerii lor și sărurile de adiție ale acestora cu un acid sau o bază acceptabile farmaceutic.

2. Compus cu formula (I) conform revendicării 1, în care:

◆ R_1 și R_2 independent unul de altul reprezintă un atom de halogen, o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată, o grupare hidroxi, o grupare (C_1-C_6) alcoxi liniară sau ramificată, sau substituenții perechii (R_1 , R_2) formează împreună cu atomii de carbon care îi poartă un ciclu aromatic compus din de la 5 la 7 atomi, care poate conține de la 1 la 3 atomi de azot,

◆ R_3 reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată, o grupare hidroxi, o grupare (C_1-C_6) alcoxi liniară sau ramificată sau -O-alchil(C_1-C_6)- $NR_{11}R_{11}'$,

◆ R_4 și R_5 independent unul de altul reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată, o grupare hidroxi, o grupare (C_1-C_6) alcoxi liniară sau ramificată,

◆ R_6 și R_7 independent unul de altul reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată, o grupare (C_1-C_6) polihaloalchil liniară sau ramificată, o grupare hidroxi, o grupare (C_1-C_6) alcoxi liniară sau ramificată, o grupare ciano, o grupare nitro, -alchil(C_0-C_6)- $NR_{11}R_{11}'$, -alchil(C_0-C_6)- Cy_1 , -O-alchil(C_1-C_6)- R_{12} sau -C(O)- $NR_{11}R_{11}'$,

◆ R_8 reprezintă un atom de hidrogen, o grupare (C_1-C_8) alchil liniară sau ramificată sau o grupare - CHR_aR_b ,

◆ R_9 reprezintă un atom de hidrogen, o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată, o grupare (C_2-C_6) alchenil liniară sau ramificată, o grupare (C_2-C_6) alchinil liniară sau ramificată, - Cy_2 , sau un atom de halogen,

◆ R_{10} reprezintă un atom de hidrogen, o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată, o grupare (C_2-C_6) alchenil liniară sau ramificată, o grupare (C_2-C_6) alchinil liniară sau ramificată, o grupare arilalchil(C_1-C_6), o grupare cicloalchilalchil(C_1-C_6), o grupare (C_1-C_6) polihaloalchil liniară sau ramificată sau -alchil(C_1-C_6)-O- Cy_4 ,

sau substituenții perechii (R_9 , R_{10}) când sunt grefați pe doi atomi de carbon adiacenți, formează împreună cu atomii de carbon care îi poartă un ciclu non-aromatic compus din de la 5 la 7 atomi, care poate conține de la 1 la 3 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf și azot,

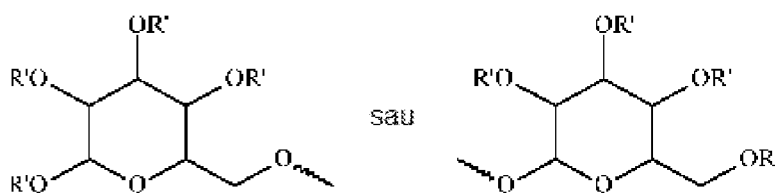
◆ R_{11} și R_{11}' independent unul de altul reprezintă un atom de hidrogen, o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată,

sau substituenții perechii (R_{11} , R_{11}') formează împreună cu atomul de azot care îi poartă un ciclu non-aromatic compus din de la 5 la 7 atomi, care poate conține în plus față de atomul de azot de la 1 la 3 heteroatomi selectați dintre oxigen și azot, fiind înțeles că azotul în cauză poate fi substituit cu o grupare reprezentând o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată,

◆ R_{12} reprezintă - Cy_5 sau - Cy_5 -alchil(C_0-C_6)- Cy_6 ,

◆ W reprezintă o grupare -NH- sau un atom de oxigen,

fiind posibil pentru grupările aril, heteroaril, cicloalchil și heterocicloalchil astfel definite și grupările alchil, alchenil, alchinil, alcoxi să fie substituite cu de la 1 la 4 grupări selectate dintre (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată opțional substituită, (C_1-C_6) alcoxi liniară sau ramificată opțional substituită, hidroxi, oxo (sau N-oxid cand este posibil), -C(O)-OR', -C(O)-NR'R'', -O-C(O)-NR'R'', -NR'R'', -O-P(O)(OR')₂, -O-P(O)(O⁻M⁺)₂, (C_1-C_6) polihaloalchil liniar sau ramificat, halogen sau o aldohexoză cu formula:

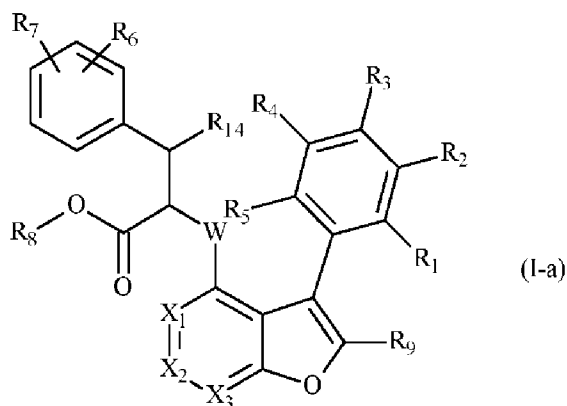


in care fiecare R' este independent;

fiind înțeles că R' și R'' independent unul de altul reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată opțional substituită și M^+ reprezintă un cation monovalent acceptabil farmaceutic.

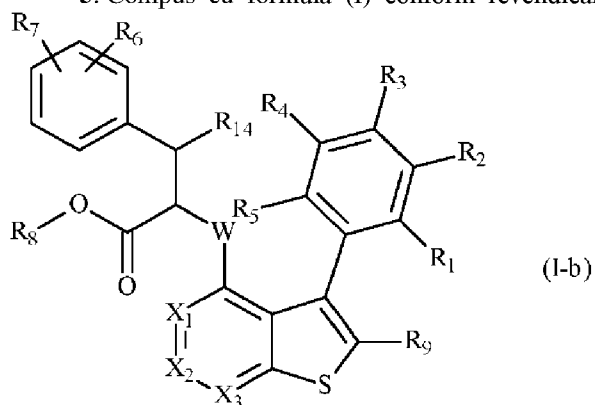
3. Compus cu formula (I) conform revedicării 1, în care n este un număr întreg egal cu 1.

4. Compus cu formula (I) conform revendicării 1, care este compus cu formula (I-a):



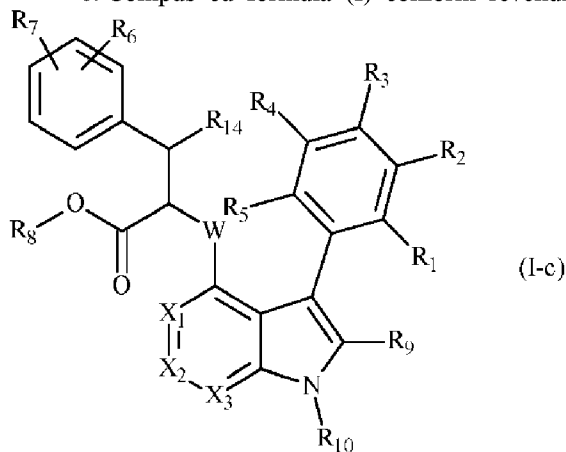
in care R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{14} , X_1 , X_2 , X_3 și W sunt așa cum s-au definit in revendicarea 1.

5. Compus cu formula (I) conform revendicării 1, care este compus cu formula (I-b):



in care R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{14} , X_1 , X_2 , X_3 și W sunt așa cum s-au definit in revendicarea 1.

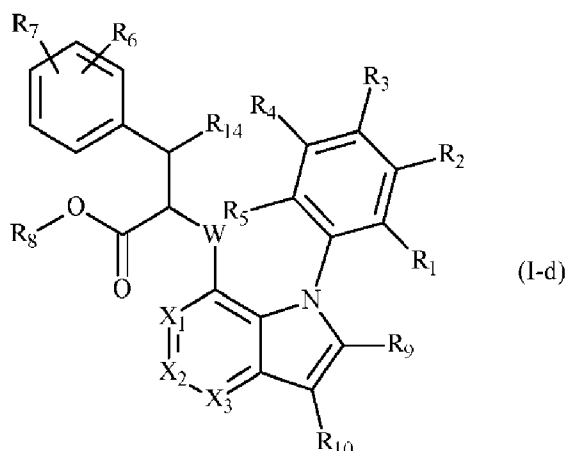
6. Compus cu formula (I) conform revendicării 1, care este compus cu formula (I-c):



in care R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{14} , X_1 , X_2 , X_3 și W sunt așa cum s-au definit in revendicarea 1.

7. Compus conform revendicării 6, în care R_{10} reprezintă hidrogen; metil; izopropil; 2,2,2-trifluoroetil; benzil; 4-metoxibenzil; fenetil; 3-fenil-propil; ciclopropilmetil; ciclopentiletil; naftalen-1-ilmetil; 2-(naftalen-1-iloxi)etil; but-2-in-1-il; prop-2-en-1-il; sau but-3-en-1-il.

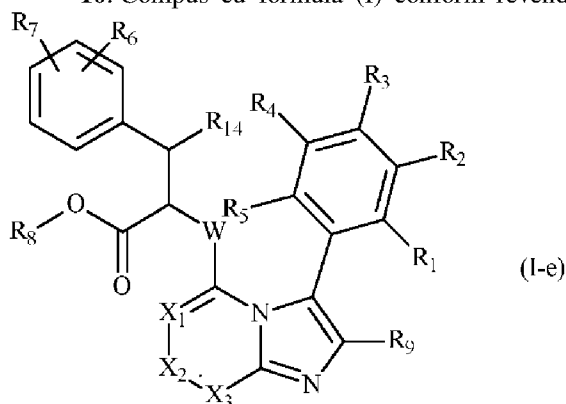
8. Compus cu formula (I) conform revendicării 1, care este compus cu formula (I-d):



în care R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{14} , X_1 , X_2 , X_3 și W sunt așa cum s-au definit în revendicarea 1.

9. Compus conform revendicării 8, în care R_{10} reprezintă un atom de hidrogen sau un atom de halogen.

10. Compus cu formula (I) conform revendicării 1, care este compus cu formula (I-e):



în care R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{14} , X_1 , X_2 , X_3 și W sunt așa cum s-au definit în revendicarea 1.

11. Compus conform revendicării 1, în care cel puțin una din grupările selectate din R_2 , R_3 , R_4 și R_5 nu reprezintă un atom de hidrogen.

12. Compus conform revendicării 1, în care R_{14} reprezintă un atom de hidrogen.

13. Compus conform revendicării 1, în care R_{21} reprezintă un atom de hidrogen, un atom de fluor, o grupare metil sau o grupare ciano.

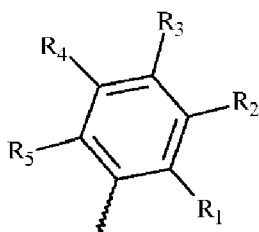
14. Compus conform revendicării 1, în care R_1 reprezintă o grupare (C_1 - C_6)alchil liniară sau ramificată sau un atom de halogen.

15. Compus conform revendicării 1, în care R_2 reprezintă o grupare (C_1 - C_6)alcoxi liniară sau ramificată, o grupare hidroxi sau un atom de halogen.

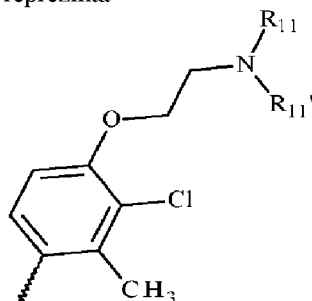
16. Compus conform revendicării 1, în care R_3 reprezintă un atom de hidrogen, o grupare hidroxi, o grupare (C_1 - C_6)alcoxi liniară sau ramificată sau -O-alchil(C_1 - C_6)- $NR_{11}R_{11}'$.

17. Compus conform revendicării 1, în care R_4 și R_5 reprezintă un atom de hidrogen.

18. Compus conform revendicării 1, în care



reprezintă



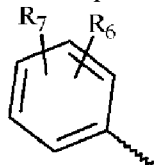
în care R_{11} și R_{11}' sunt așa cum s-au definit în revendicarea 1.

19. Compus conform revendicării 1, în care substituenții perechii (R_1 , R_5) sunt identici și substituenții perechii (R_2 , R_4) sunt identici.

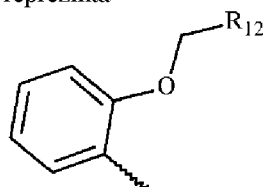
20. Compus conform revendicării 1, în care R_6 reprezintă un atom de hidrogen, o grupare (C_1 - C_6)alcoxi liniară sau ramificată opțional substituită sau o grupare -O-alkil(C_1 - C_6)- R_{12} .

21. Compus conform revendicării 1, în care R_7 reprezintă un atom de hidrogen.

22. Compus conform revendicării 1, în care

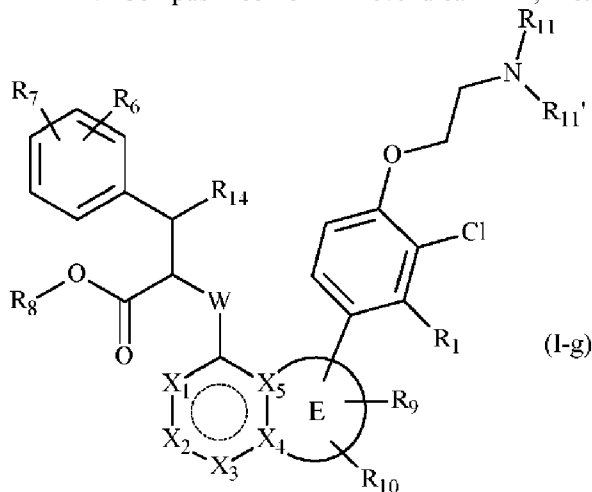


reprezintă



în care R_{12} este cum s-a definit în revendicarea 1.

23. Compus conform revendicării 1, care este compus cu formula (I-g):



în care R_1 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{11}' , R_{14} , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , W și E sunt cum s-au definit în revendicarea 1.

24. Compus conform revendicării 1, în care R_8 reprezintă un atom de hidrogen, o grupare - CHR_aR_b , o grupare (C_1-C_8) alchil liniară sau ramificată opțional substituită sau o grupare heteroarilalchil(C_1-C_6).

25. Compus conform revendicării 1, în care R_9 reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată, o grupare (C_2-C_6) alchenil liniară sau ramificată, o grupare (C_2-C_6) alchinil liniară sau ramificată, o grupare aril sau o grupare heteroaril.

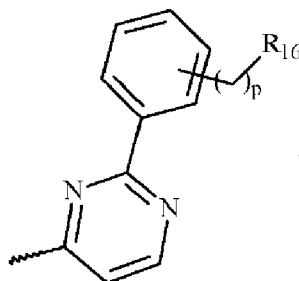
26. Compus conform revendicării 1, în care R_{11} și R_{11}' independent unul de altul reprezintă o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată sau substituenții perechii (R_{11}, R_{11}') formează împreună cu atomul de azot care îi poartă un ciclu non-aromatic compus din de la 5 la 7 atomi, care poate conține în plus față de atomul de azot de la 1 la 3 heteroatomi selectați dintre oxigen, sulf și azot, fiind înțeles că azotul în cauză poate fi substituit cu o grupare reprezentând un atom de hidrogen, o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată.

27. Compus conform revendicării 1, în care R_{12} reprezintă - Cy_5 sau - Cy_5 -alchil(C_0-C_6)- Cy_6 .

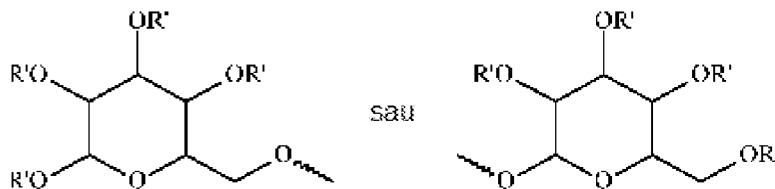
28. Compus conform revendicării 27, în care Cy_5 reprezintă o grupare heteroaril.

29. Compus conform revendicării 27, în care Cy_6 reprezintă o grupare fenil.

30. Compuși conform revendicării 27, în care R_{12} reprezintă



în care p este un număr întreg egal cu 0 sau 1 și R_{16} reprezintă un atom de hidrogen, o grupare hidroxi, o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată opțional substituită, o grupare (C_1-C_6) alcoxi liniară sau ramificată, o grupare - $O-(CHR_{17}-CHR_{18}-O)_q-R'$, o grupare - $O-P(O)(OR')_2$, o grupare - $O-P(O)(O-M^+)_2$, o grupare - $O-C(O)-NR_{19}R_{20}$, o grupare di(C_1-C_6)alchilamino(C_1-C_6)alcoxi, un atom de halogen sau o aldohexoză cu formula:



în care fiecare R' este independent;
fiind înțeles că:

- ◆ R' reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată,
- ◆ R_{17} reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare (C_1-C_6) alcoxi(C_1-C_6)alchil,
- ◆ R_{18} reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare hidroxi(C_1-C_6)alchil,
- ◆ R_{19} reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare (C_1-C_6) alcoxi(C_1-C_6)alchil,
- ◆ R_{20} reprezintă o grupare (C_1-C_6) alcoxi(C_1-C_6)alchil, o grupare $-(CH_2)_r-NR_{11}R_{11}'$ sau o grupare $-(CH_2)_r-O-(CHR_{17}-CHR_{18}-O)_q-R'$,
- ◆ q este un număr întreg egal cu 1, 2 sau 3 și r este un număr între egal cu 0 sau 1,

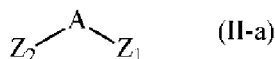
◆ M⁺ reprezintă un cation monovalent acceptabil farmaceutic.

31. Compuși conform revendicării 30, în care aldohexoza este D-manoză.

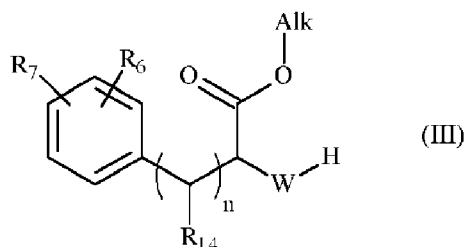
32. Compuși conform revendicării 1, care sunt:

- acid (2R)-2-{{5-{{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{{2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic;
- acid (2R)-2-{{5-{{3-cloro-2-etil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{{2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic;
- N-[(3S_a)-5-{{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)furo[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-{{2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}-D-fenilalanina;
- acid (2R)-2-{{(3S_a)-3-{{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)-1-benzotiofen-4-il]oxi}-3-(2-{{2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic;
- acid (2R)-2-{{(3S_a)-3-{{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)-1-benzofuran-4-il]oxi}-3-(2-{{2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic;
- acid (2R)-2-{{(3S_a)-3-{{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-fluoro-2-(4-fluorofenil)-1-benzofuran-4-il]oxi}-3-(2-{{2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic;
- acid (2R)-2-{{3-{{(3S_a)-3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-indol-4-il]oxi}-3-(2-{{2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic;
- acid (2R)-2-{{(3S_a)-3-{{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-b]piridin-4-il]oxi}-3-(2-{{2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic;
- acid (2R)-2-{{5-{{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)-7-metil-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-{{2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil]propanoic;
- (2R)-2-{{(3S_a)-3-{{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-b]piridin-4-il]oxi}-3-(2-{{2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat de 1-[(dimetilcarbamoil)oxi]etil;
- (2R)-2-{{(3S_a)-3-{{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-b]piridin-4-il]oxi}-3-(2-{{2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoat de 1-[(etoxicarbonil)oxi]etil;
- N-[3-{{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)tieno[2,3-b]piridin-4-il]-2-{{2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}-D-fenilalanina;
- N-[3-{{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-2-{{2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenilalanina;
- acid 2-{{(3R_a)-3-{{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]oxi}-3-(2-{{2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic.

33. Procedeu pentru prepararea unui compus cu formula (I) conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că este utilizat ca materie primă compusul cu formula (II-a):

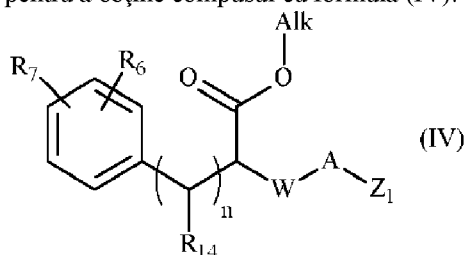


în care Z₁ reprezintă brom sau iod Z₂ reprezintă clor, brom sau hidroxi, și A este cum s-a definit pentru formula (I) în care 1 este legat de gruparea Z₂ și 2 este legat de gruparea Z₁, care compus cu formula (II-a) este supus cuplării cu un compus cu formula (III):



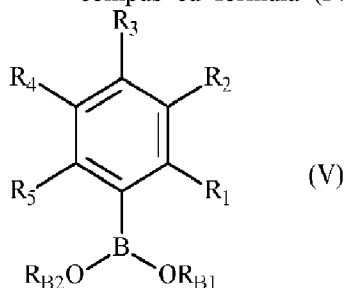
in care R_6 , R_7 , R_{14} , W și n sunt așa cum s-au definit pentru formula (I), și Alk reprezintă o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată,

pentru a obține compusul cu formula (IV):

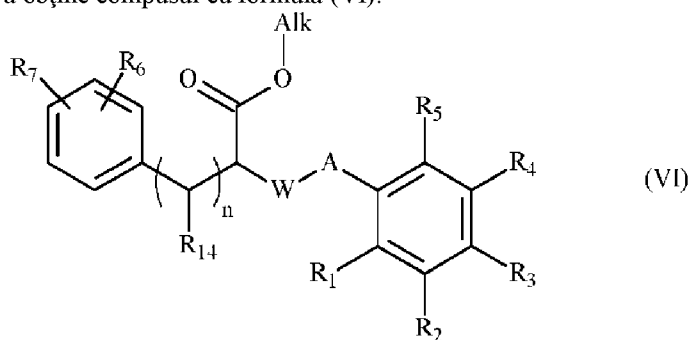


in care R_6 , R_7 , R_{14} , A , W și n sunt așa cum s-au definit pentru formula (I), și Z_1 și Alk sunt cum s-au definit anterior,

compus cu formula (IV) care este în plus supus cuplării cu compus cu formula (V):



in care R_1 , R_2 , R_3 , R_4 și R_5 sunt cum s-au definit pentru formula (I), și R_{B1} și R_{B2} reprezintă un atom de hidrogen, o grupare (C_1-C_6) alchil liniară sau ramificată sau R_{B1} și R_{B2} formează cu oxigenul care îi poartă un ciclu opțional metilat, pentru a obține compusul cu formula (VI):



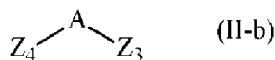
in care R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{14} , A , W și n sunt cum s-au definit pentru formula (I) și Alk este cum s-a definit anterior,

funcțiunea ester $Alk-O-C(O)-$ din compusul cu formula (VI) este hidrolizată pentru a obține acidul carboxilic, care poate reacționa opțional cu un alcool cu formula $R_8'-OH$ sau cu un compus clorurat cu formula $R_8'-Cl$ in care R_8' reprezintă o grupare (C_1-C_8) alchil liniară sau ramificată, o grupare $-CHRaRb$, o grupare aril, o grupare heteroaril, o grupare arilalchil (C_1-C_6) sau o grupare heteroarilalchil (C_1-C_6) , R_a și R_b sunt cum s-a definit pentru formula (I),

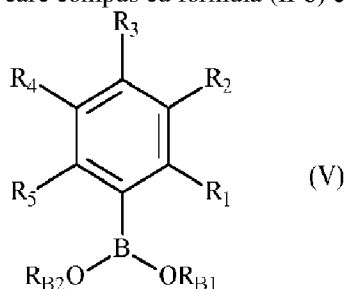
pentru a obține compusul cu formula (I), care poate fi purificat conform unei metode convenționale de separare, care este transformat, dacă se dorește, în sărurile sale de adiție cu un acid sau o bază acceptabile farmaceutic și care este opțional separat în izomerii săi conform unei metode convenționale de separare,

fiind înțeles că în orice moment considerat adecvat în timpul desfășurării procesului descris mai sus, unele grupări (hidroxi, amino...) din reactivii inițiali sau din intermediarii sintezei pot fi protejate, ulterior deprotejate și funcționalizate, cum este necesar pentru sinteză.

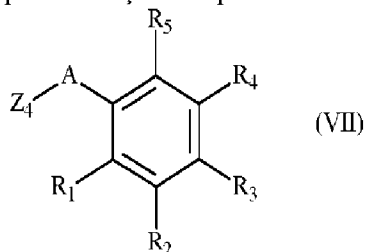
34. Procedeu pentru prepararea unui compus cu formula (I) conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că este utilizat ca materie primă compusul cu formula (II-b):



in care Z_3 reprezintă iod, Z_4 reprezintă clor, hidroxi, și A este cum s-a definit pentru formula (I), in care 1 este legat de gruparea Z_4 și 2 este legat de gruparea Z_3 , care compus cu formula (II-b) este supus cuplării cu un compus cu formula (V):

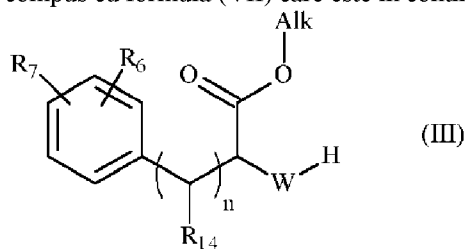


in care R_1 , R_2 , R_3 , R_4 și R_5 sunt cum s-au definit pentru formula (I), și $\text{R}_{\text{B}1}$ și $\text{R}_{\text{B}2}$ reprezintă un atom de hidrogen, o grupare (C_1 - C_6) alchil liniară sau ramificată sau $\text{R}_{\text{B}1}$ și $\text{R}_{\text{B}2}$ formează cu oxigenul care îi poartă un ciclu opțional metilat, pentru a obține compusul cu formula (VII):



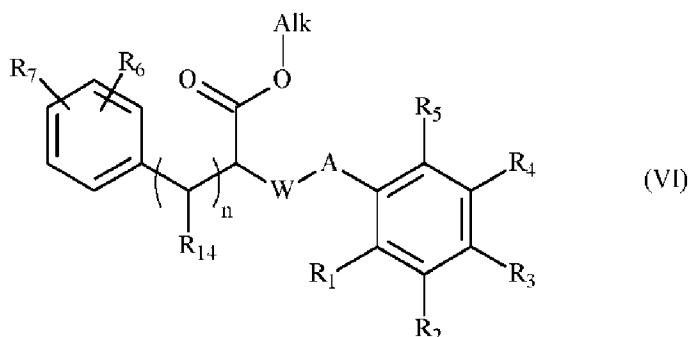
in care R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 și A sunt cum s-au definit pentru formula (I), și Z_4 este cum s-a definit anterior,

compus cu formula (VII) care este în continuare supus cuplării cu compus cu formula (III):



in care R_6 , R_7 , R_{14} , W și n sunt cum s-au definit pentru formula (I), și Alk reprezintă o grupare (C_1 - C_6) alchil liniară sau ramificată,

pentru a obține compusul cu formula (VI):



în care $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{14}, A, W$ și n sunt așa cum s-au definit pentru formula (I) și Alk este cum s-a definit anterior,

funcțiunea ester Alk-O-C(O)- din compusul cu formula (VI) este hidrolizată pentru a obține acidul carboxilic, care poate reacționa opțional cu un alcool cu formula R_8' -OH sau cu un compus clorurat cu R_8' -Cl în care R_8' reprezintă o grupare (C_1-C_8) alchil liniară sau ramificată, o grupare - CHR_aR_b , o grupare aril, o grupare heteroaril, o grupare arilalchil(C_1-C_6) sau o grupare heteroarilalchil(C_1-C_6), R_a și R_b sunt așa cum s-au definit pentru formula (I),

pentru a obține compusul cu formula (I), care poate fi purificat conform unei metode convenționale de separare, care este transformat, dacă se dorește, în sărurile sale de adiție cu un acid sau o bază acceptabile farmaceutic și care este opțional separat în izomerii săi conform unei metode convenționale de separare,

fiind înțeles că în orice moment considerat adecvat în timpul desfășurării procesului descris mai sus, unele grupări (hidroxi, amino...) din reactivii inițiali sau din intermediarii sintezei pot fi protejate, ulterior deprotejate și funcționalizate, cum este necesar pentru sinteză.

35. Compoziție farmaceutică cuprinzând un compus cu formula (I) conform oricăreia din revendicările 1 la 32 sau o sare de adiție a acestuia cu un acid sau o bază acceptabile farmaceutic în combinație cu unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic.

36. Compoziție farmaceutică conform revendicării 35 pentru utilizare ca agenți pro-apoptotici.

37. Compoziție farmaceutică conform revendicării 36 pentru utilizare în tratamentul cancerelor și bolilor auto-imune și ale sistemului imunitar.

38. Compoziție farmaceutică conform revendicării 37 pentru utilizare în tratamentul cancerelor de vezică, creier, sân și uter, leucemiilor limfoide cronice, cancerului de colon, esofag și ficat, leucemiilor limfoblastice, leucemiilor mieloide acute, limfoamelor, melanoamelor, hemopatiilor maligne, mieloamelor, cancerului ovarian, cancerului pulmonar cu celule care nu sunt mici, cancerului de prostată, cancerului pancreatic și cancerului pulmonar cu celule mici.

39. Compus cu formula (I) conform oricăreia din revendicările 1 la 32, sau o sare de adiție a acestuia cu un acid sau o bază acceptabile farmaceutic, pentru utilizare în tratamentul cancerelor de vezică, creier, sân și uter, leucemiilor limfoide cronice, cancerului de colon, esofag și ficat, leucemiilor limfoblastice, leucemiilor mieloide acute, limfoamelor, melanoamelor, hemopatiilor maligne, mieloamelor, cancerului ovarian, cancerului pulmonar cu celule care nu sunt mici, cancerului de prostată, cancerului pancreatic și cancerului pulmonar cu celule mici.

40. Combinația unui compus cu formula (I) conform oricăreia din revendicările 1 la 32 cu un agent anti-cancer selectat dintre agenți genotoxici, otrăvuri mitotice, anti-metaboliți, inhibitori de proteazom, inhibitori ai kinazei și anticorpi.

41. Compoziție farmaceutică cuprinzând o combinație conform revendicării 40 în combinație cu unu sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic.

42. Combinație conform revendicării 40 pentru utilizare în tratamentul cancerelor.

43. Compus cu formula (I) conform oricăreia din revendicările 1 la 32 pentru utilizare în tratamentul cancerelor care necesită radioterapie.