

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **018121**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2013.05.30**

(21) Номер заявки  
**201000830**

(22) Дата подачи заявки  
**2008.11.21**

(51) Int. Cl. **C07D 239/48** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)  
**A61P 17/00** (2006.01)  
**A61P 27/14** (2006.01)  
**A61P 31/00** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**C07D 239/49** (2006.01)  
**C07D 401/10** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 403/10** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 417/10** (2006.01)

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АСТМЫ, ХОБЛ, АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА, АЛЛЕРГИЧЕСКОГО КОНЬЮНКТИВИТА, АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА, РАКА, ГЕПАТИТА В, ГЕПАТИТА С, ВИЧ, ВПЧ, БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ И ДЕРМАТОЗА**

(31) **0702577-8; 61/013,699**

(32) **2007.11.22; 2007.12.14**

(33) **SE; US**

(43) **2011.02.28**

(86) **PCT/SE2008/051334**

(87) **WO 2009/067081 2009.05.28**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE);  
ДАЙНИППОН СУМИТОМО ФАРМА  
КО., ЛТД. (JP)**

(72) Изобретатель:  
**Беннетт Николас Дж., МакИналли  
Томас, Мокел Тобиас, Том Стефан,  
Тиден Анна-Карин (GB)**

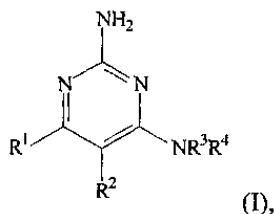
(74) Представитель:  
**Поликарпов А.В., Борисова Е.Н. (RU)**

(56) **US-A-2657206  
US-A1-20040214192  
US-B1-6458798  
US-A-4912112  
GB-A-1375162  
US-A-4179562**

**YOSHIMOTO, M. ET AL., "Correlation analysis of Baker's studies on enzyme inhibition. 2. Chymotrypsin, trypsin, thymidine phosphorylase, uridine phosphorylase, thymidylate synthetase, cytosine nucleoside deaminase, dihydrofolate reductase, malate dehydrogenase, glutamate dehydrogenase, lactate dehydrogenase, and glyceraldehyde-phosphate dehydrogenase", Journal of Medicinal Chemistry 1976, Vol. 19, No. 1, p. 71-98, tables XV and XXI**

**Falco, E.A. et al. (1951) 2,4-Diaminopyrimidines as antimalarials. I. 5-Aryloxyl and 5-alkoxyl derivatives. Journal of the American Chemical Society 73 (8), pp. 3753-3758, page 3754: right column, lines 12-14, table 1**

(57) Согласно настоящему изобретению предложены соединения формулы (I)



где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> такие, как они определены в описании, и их фармацевтически приемлемые соли, а также способы их получения, фармацевтические композиции, содержащие их, и их применение в терапии.

**B1****018121****018121 B1**

Настоящее изобретение относится к производным пириимидина, способам их получения, фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению в терапии.

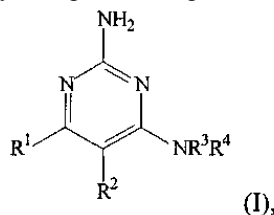
Иммунная система охватывает врожденный и приобретенный иммунитет, и оба они работают совместно по защите хозяина от микробных инфекций. Показано, что врожденный иммунитет может распознавать консервативные патоген-ассоциированные молекулярные структуры посредством Толл-подобных рецепторов (TLR), экспрессируемых на клеточной поверхности иммунных клеток. Распознавание внедряющихся патогенов далее запускает продукцию цитокинов (включая интерферон  $\alpha$  (IFN $\alpha$ )) и повышенную продукцию костимуляторных молекул на фагоцитах, приводя к модулированию Т-клеточной функции. Таким образом, врожденный иммунитет тесно связан с приобретенным иммунитетом и может влиять на развитие и регуляцию приобретенного ответа.

TLR представляют собой семейство трансмембранных рецепторов I типа, характеризующихся наличием  $\text{NH}_2$ -концевого внеклеточного домена, обогащенного лейцином (LRR) и  $\text{COOH}$ -концевого внутриклеточного хвоста, содержащего консервативный участок, получивший название домена, гомологичного рецепторам Toll/IL-1 (интерлейкин-1) (TIR). Внеклеточный домен содержит различное количество LRR, которые, как полагают, вовлечены в связывание с лигандом. К настоящему времени описано одиннадцать TLR у людей и мышей. Они отличаются друг от друга по лигандной специфичности, картинам экспрессии и генам-мишеням, индукцию которых они могут вызывать.

Разработаны лиганды, действующие посредством TLR (также известные как модификаторы иммунного ответа (IRMs)), например производные имидазохинолина, описанные в патенте США № 4689338, включающие продукт Имиквимод для лечения остроконечных бородавок, и производные аденина, описанные в WO 98/01448 и WO 99/28321.

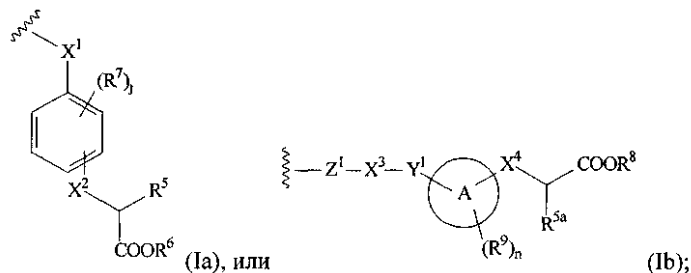
В данной заявке на патент описывается класс производных пириимидина, обладающих иммуномодулирующими свойствами, действующих посредством TLR7, которые полезны в лечении вирусных или аллергических заболеваний и рака.

Таким образом, согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы (I)



где  $R^1$  представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкокси или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкилтио;

$R^2$  представляет собой или

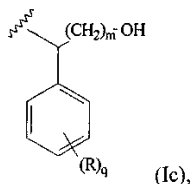


$R^3$  представляет собой атом водорода или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ алкильную группу;

$R^4$  представляет собой

(1)  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкил,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ алкил,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ алкенил или  $\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ алкинил, каждый из которых возможно может быть замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксидла,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкокси,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкилтио и  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкила, или

(2) группу



в которой  $m$  равно 1 или 2,

$q$  равно 0, 1 или 2 и

каждый  $R$  независимо представляет собой атом галогена или группу гидроксил, метил, циано, трифторметил,  $\text{S(O)}_h$ -метил или метокси;

$X^1$  представляет собой атом кислорода или серы либо группу  $\text{NH}$  или  $\text{CH}_2$ ;

$X^2$  и  $X^4$ , каждый независимо, представляет собой связь или атом кислорода или серы;

$R^5$  и  $R^{5a}$ , каждый независимо, представляет собой атом водорода или  $C_1$ - $C_3$ алкильную группу;

$R^6$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкильную группу, возможно замещенную одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксильной,  $C_1$ - $C_3$ алкокси, метилсульфонильной, метилтиазолильной и  $NR^{10}R^{11}$ , или  $R^6$  представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо, возможно замещенное  $C_1$ - $C_6$ алкилом;

$j$  равно 1 или 2;

каждый  $R^7$  независимо представляет собой атом водорода или галогена или группу гидроксильной, метил-, циано-, галогенометоксильной или метоксильной;

$Z^1$  представляет собой  $C_2$ - $C_6$ алкиленовую или  $C_3$ - $C_8$ циклоалкиленовую группу;

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

$p$  равно 0, 1 или 2;

$Y^1$  представляет собой одинарную связь или  $C_1$ - $C_6$ алкилен;

$A$  представляет собой моноциклическую или бициклическую  $C_6$ - $C_{10}$ арильную либо моноциклическую или бициклическую  $C_5$ - $C_{12}$ гетероарильную группу, содержащую 1-3 кольцевых гетероатомов;

$R^8$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкильную группу, возможно замещенную одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксильной,  $NR^{10}R^{11}$  и  $C_1$ - $C_3$ алкокси;

$n$  равно 0, 1 или 2;

каждый  $R^9$  независимо представляет собой галоген, циано, гидроксильной, тиол,  $C_1$ - $C_3$ алкиль,  $C_1$ - $C_3$ гидроксиалкиль,  $C_1$ - $C_3$ галогеноалкиль,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеноалкокси,  $C_1$ - $C_3$ алкилтио,  $C_1$ - $C_3$ алкилсульфонильной или  $C_1$ - $C_3$ алкилсульфинильной;

$R^{10}$  и  $R^{11}$ , каждый независимо, представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ алкиль или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкиль, или  $R^{10}$  и  $R^{11}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, которое возможно может содержать дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из кислорода,  $S(O)_v$  или  $NR^{36}$ , причем гетероциклическое кольцо возможно замещено  $C_1$ - $C_6$ алкилом (который сам возможно замещен  $C_1$ - $C_6$ алкокси) или ди- $C_1$ - $C_6$ алкиламином;

$R^2$  представляет собой атом водорода, 3-8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере одну группу  $O$ ,  $S(O)_b$ ,  $N$  или  $NR^{14}$  в кольце,  $C_1$ - $C_6$ алкильную группу или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкильную группу, причем две последние группы возможно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $NR^{15}R^{16}$  и  $R^{17}$ , или

$R^{12}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкилен, который может быть связан с атомом углерода в  $C_2$ - $C_6$ алкиленовой группе  $Z^1$  с тем, чтобы образовать насыщенное 4-7-членное азотсодержащее кольцо;

$R^{14}$ ,  $R^{22}$  и  $R^{35}$ , каждый независимо, представляет собой атом водорода,  $CO_2R^{18}$ ,  $S(O)_wR^{18}$ ,  $COR^{19}$  или  $C_1$ - $C_6$ алкильную,  $C_2$ - $C_6$ алкенильную,  $C_2$ - $C_6$ алкинильную или  $C_3$ - $C_8$ циклоалкильную группу, каждая из которых возможно может быть замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, циано,  $OR^{20}$  и  $NR^{20}R^{21}$ ;

$R^{15}$  и  $R^{16}$ , каждый независимо, представляет собой атом водорода, 3-8-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере одну группу  $O$ ,  $S(O)_z$  или  $NR^{22}$  в кольце,  $C_1$ - $C_6$ алкиль или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкиль, причем две последние группы возможно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, циано,  $S(O)_dR^{23}$ ,  $OR^{24}$ ,  $CO_2R^{24}$ ,  $OC(O)R^{24}$ ,  $SO_2NR^{24}R^{25}$ ,  $CONR^{24}R^{25}$ ,  $NR^{24}R^{25}$ ,  $NR^{24}SO_2R^{26}$ ,  $NR^{24}COR^{25}$  или 3-8-членного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере одну группу  $O$ ,  $S(O)_b$  или  $NR^{25}$  в кольце, или

$R^{15}$  и  $R^{16}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-8-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой атом азота и возможно один или более дополнительных кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода, серы и сульфонила, причем гетероциклическое кольцо возможно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, циано,  $S(O)_dR^{27}$ ,  $OR^{27}$ ,  $CO_2R^{27}$ ,  $COR^{27}$ ,  $OC(O)R^{27}$ ,  $SO_2NR^{27}R^{28}$ ,  $CONR^{27}R^{28}$ ,  $NR^{27}R^{28}$ ,  $NR^{27}SO_2R^{29}$ ,  $NR^{27}COR^{28}$ ,  $C_1$ - $C_6$ галогеноалкила,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила,  $C_1$ - $C_6$ алкила, арила и гетероарила, причем последние четыре группы возможно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, циано,  $S(O)_fR^{30}$ ,  $OR^{30}$ ,  $CO_2R^{30}$ ,  $SO_2NR^{30}R^{31}$ ,  $CONR^{30}R^{31}$  и  $NR^{30}R^{31}$ ;

$R^{17}$  представляет собой галоген, циано,  $C_1$ - $C_3$ галогеноалкокси,  $CO_2R^{32}$ ,  $S(O)_gR^{32}$ ,  $OR^{32}$ ,  $SO_2NR^{32}R^{34}$ ,  $CONR^{32}R^{34}$ ,  $NR^{32}SO_2R^{33}$ ,  $NR^{32}CO_2R^{33}$ ,  $NR^{32}COR^{34}$  или 3-8-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее в кольце группу  $NR^{35}$ ;

$a$ ,  $b$ ,  $d$ ,  $f$ ,  $g$ ,  $h$ ,  $t$ ,  $v$ ,  $w$  и  $z$ , каждый независимо, представляет собой 0, 1 или 2;

$R^{18}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{29}$  и  $R^{33}$ , каждый независимо, представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкильную или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкильную группу;

$R^{13}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{28}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$  и  $R^{34}$ , каждый независимо, представляет собой атом водорода или  $C_1$ - $C_6$ алкильную или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкильную группу; и

$R^{36}$  представляет собой атом водорода или  $C_1$ - $C_3$ алкильную группу; или его фармацевтически приемлемая соль.

В контексте настоящего описания, если не указано иное, алкильная, алкенильная или алкинильная замещающая группа или алкильная, алкенильная или алкинильная группировка в замещающей группе

может быть линейной или разветвленной. Примеры  $C_1$ - $C_8$ алкильных групп/группировок включают метил, этил, пропил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 2-метилпентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, н-гептил и н-октил. Примеры  $C_2$ - $C_8$ алкенильных групп/группировок включают этенил, пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 1-пентенил, 1-гексенил, 1-гептенил, 1-октенил, 1,3-бутадиенил, 1,3-пентадиенил, 1,4-пентадиенил и 1,4-гексадиенил. Примеры  $C_2$ - $C_8$ алкинильных групп/группировок включают этинил, 1-пропинил, 2-пропинил (пропаргил) или 2-бутинил.

Аналогичным образом алкиленовая группа/группировка может быть линейной или разветвленной. Примеры  $C_1$ - $C_6$ алкиленовых групп/группировок включают метилен, этилен, н-пропилен, н-бутилен, н-пентилен, н-гексилен, 1-метилэтилен, 2-метилэтилен, 1,2-диметилэтилен, 1-этилэтилен, 2-этилэтилен, 1-, 2- или 3-метилпропилен и 1-, 2- или 3-этилпропилен.  $C_3$ - $C_8$ циклоалкильная(еновая) группа представляет собой циклопропильную(еновую), циклобутильную(еновую), циклопентильную(еновую), циклогексильную(еновую), циклогептильную(еновую) или циклооктильную(еновую) группу. Замещающая группа/группировка  $C_1$ - $C_6$ галогеноалкил или  $C_1$ - $C_6$ галогеноалкокси будет содержать по меньшей мере один атом галогена, например один, два, три, четыре или пять атомов галогена, и примеры включают трифторметил, трифторметокси или пентафторэтил.  $C_1$ - $C_6$ гидроксиалкильная замещающая группа/группировка будет содержать по меньшей мере одну гидроксильную группу, например одну, две, три или четыре гидроксильных группы, и примеры включают  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2CH_2OH$  и  $-CH(CH_2OH)_2$ . Ненасыщенное (гетероциклическое) кольцо будет частично или полностью ненасыщенным. Алкильные группы в группе ди- $C_1$ - $C_6$ алкиламино могут быть одинаковыми или разными. Когда  $R^6$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкильную группу, возможно замещенную  $NR^{10}R^{11}$ , где  $R^{10}$  и  $R^{11}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют возможно замещенное 4-7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, которое возможно может содержать дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из кислорода, S(O)<sub>v</sub> или  $NR^{36}$ , будет очевидно, что данное кольцо может быть присоединено к алкильной цепи через любой подходящий кольцевой атом, будь то атом углерода или гетероатом. То же самое толкование применимо к 3-8-членному насыщенному или ненасыщенному гетероциклическому кольцу, определенному в  $R^{12}$ , и гетероциклическим кольцам, определенным в  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  и  $R^{17}$ .

Арильная группа/группировка может содержать от 6 до 10 атомов углерода и может быть моноциклической или полициклической (например, бициклической или трициклической), в которой два или более колец конденсированы.

Гетероциклическими группами являются кольца, которые могут быть насыщенными, частично насыщенными или ненасыщенными и содержать от 3 до 20 атомов, среди которых по меньшей мере один и подходящим образом 1-4 атома представляют собой гетероатомы, выбранные из кислорода, серы и азота. Кольца могут быть моноциклическими, представлять собой конденсированную, соединенную мостиковой связью или спиро-бициклическую гетероциклическую кольцевую систему(ы). Моноциклические гетероциклические кольца содержат от примерно 3 до 12 кольцевых атомов с 1-5 гетероатомами, выбранными из N, O и S, и подходящим образом 3-7 атомов, являющихся членами кольца, в кольце. Бициклические гетероциклы содержат 7-17 атомов, являющихся членами кольца, подходящим образом 7-12 атомов, являющихся членами кольца, в кольце. Бициклические гетероциклы содержат от примерно 7 до примерно 17 кольцевых атомов, подходящим образом 7-12 кольцевых атомов. Бициклические гетероциклические кольца/гетероциклы могут быть конденсированными, спиро- или соединенными мостиковой связью кольцевыми системами.

Примеры гетероциклических групп, являющихся насыщенными или частично насыщенными, включают простые циклические эфиры (оксираны), такие как этиленоксид, тетрагидрофуран, диоксан, и замещенные простые циклические эфиры. Гетероциклы, содержащие азот, включают, например, азетидин, пирролидин, пиперидин, пиперазин, тетрагидротриазин, тетрагидропирозол и тому подобное. Типичные серосодержащие гетероциклы включают тетрагидротииофен, дигидро-1,3-дитиол-2-ил и гексагидротииопин-4-ил. Другие гетероциклы включают дигидрооксатиол-4-ил, тетрагидрооксазолил, тетрагидрооксадиазолил, тетрагидродиаксазолил, тетрагидрооксатиазолил, гексагидротриазинил, тетрагидрооксазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидропиримидинил, диоксолинил, октагидробензофуранил, октагидробензимидазолил и октагидробензотиазолил. Что касается гетероциклов, содержащих серу, то в их число также включены гетероциклы с окисленной серой, содержащие группы SO или SO<sub>2</sub>. Примеры включают сульфоксидную и сульфоновую формы тетрагидротииофена. Подходящим значением для гетероциклической группы, которая несет 1 или 2 заместителя оксо или тиоксо, является, например, 2-оксопирролидинил, 2-тиоксопирролидинил, 2-оксоимидазолидинил, 2-тиоксоимидазолидинил, 2-оксопиперидинил, 2,5-диоксопирролидинил, 2,5-диоксоимидазолидинил или 2,6-диоксопиперидинил.

Гетероциклические группы, являющиеся ароматическими по своей природе, называются "гетероарильными" группами. Эти группы представляют собой ароматическое моно-, би- или полициклическое гетероциклическое кольцо, включающее в себя один или более (например 1-4) гетероатомов, выбранных из N, O и S. Термин гетероарил включает как одновалентные варианты, так и двухвалентные варианты.

Примеры гетероарильных групп включают фурил, пирролил, тиенил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, 1,3,5-триазенил, бензофуранил, индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензоксазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензотиазолил, индазолил, пуринил, бензофуразанил, хинолил, изохинолил, хиназолинил, хиноксалинил, циннолинил, птеридинил, нафтиридинил, карбазолил, феназинил, бензизохинолинил, пиридопиразинил, тиено[2,3-*b*]фуранил, 2Н-фуоро[3,2-*b*]пиранил, 5Н-пиридо[2,3-*d*]-о-оксазинил, 1Н-пиразоло[4,3-*d*]оксазолил, 4Н-имидазо[4,5-*d*]тиазолил, пиразино[2,3-*d*]пиридазинил, имидазо[2,1-*b*]тиазолил, имидазо[1,2-*b*][1,2,4]триазинил. "Гетероарил" также охватывает кольцевые системы, где по меньшей мере одно кольцо представляет собой ароматическое кольцо, содержащее 1 или более гетероатомов, выбранных из О, S и N, и одно или более чем одно из остальных колец представляет собой неароматическое, насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, возможно содержащее один или более гетероатомов, выбранных из О, S и N, например 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинил, 1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*]пиразинил и 3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазинил.

Во избежание неясности следует понимать, что такие определения гетероциклических колец в формуле (I) не предназначены для включения нестабильных структур или любых связей О-О, О-S или S-S и что заместитель, если он присутствует, может быть присоединен к любому подходящему кольцевому атому.

Когда любая химическая группировка или группа в формуле (I) описана как возможно замещенная, будет понятно, что такая группировка или группа может быть либо не замещена, либо замещена одним или более чем одним конкретным заместителем. Будет понятно, что количество и природа заместителей будут выбраны таким образом, чтобы избежать получения стерически нежелательных комбинаций.

Фиг. 1А представляет собой картину дифракции рентгеновских лучей на порошке 4-(диметиламино)бутил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетата, моносахариновой соли.

Фиг. 1Б представляет собой таблицу, в которой приведены величины  $2\theta$  (2 тета) и межплоскостные расстояния  $d$ , соответствующие пикам, показанным на картине дифракции рентгеновских лучей на фиг. 1А.

$R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -, предпочтительно  $C_1$ - $C_4$ алкил (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил или н-гексил),  $C_1$ - $C_6$ -, предпочтительно  $C_1$ - $C_4$ алкокси (например, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, н-пентокси или н-гексокси) или  $C_1$ - $C_6$ -, предпочтительно  $C_1$ - $C_4$ алкилтио (например, метилтио, этилтио, н-пропилтио, изопропилтио, н-бутилтио, изобутилтио, трет-бутилтио, н-пентилтио или н-гексилтио).

В одном из воплощений изобретения  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкильную группу, в частности метильную группу.

В одном из воплощений изобретения  $R^3$  представляет собой атом водорода.

В одном из воплощений изобретения  $R^4$  представляет собой  $C_3$ - $C_8$ -, предпочтительно  $C_3$ - $C_6$ циклоалкильную,  $C_1$ - $C_8$ -, предпочтительно  $C_4$ - $C_8$ - или  $C_5$ - $C_7$ алкильную,  $C_2$ - $C_8$ -, предпочтительно  $C_4$ - $C_7$ алкенильную или  $C_2$ - $C_8$ -, предпочтительно  $C_4$ - $C_7$ алкинильную группу, каждая из которых возможно может быть замещена одним или более заместителями (например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями), независимо выбранными из галогена (например, фтора, хлора, брома или йода), гидроксид,  $C_1$ - $C_6$ -, предпочтительно  $C_1$ - $C_4$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ -, предпочтительно  $C_1$ - $C_4$ алкилтио и  $C_3$ - $C_6$ -, предпочтительно  $C_5$ - $C_6$ циклоалкила.

В другом воплощении  $R^4$  представляет собой  $C_1$ - $C_8$ алкильную группу, в частности  $C_4$ - $C_7$ алкильную группу, возможно замещенную гидроксильной группой.

В одном из воплощений изобретения  $R^2$  представляет собой группу (Ia).

В одном из воплощений изобретения  $X^1$  представляет собой атом серы или, в частности,  $CH_2$ .

$X^2$  предпочтительно представляет собой связь или атом кислорода.

В одном из воплощений  $X^2$  представляет собой связь.

$R^5$  предпочтительно представляет собой атом водорода.

$R^6$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -, предпочтительно  $C_1$ - $C_4$ алкильную (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил или н-гексил) группу, возможно замещенную одним или более заместителями (например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями), независимо выбранными из галогена, циано, гидроксид,  $C_1$ - $C_3$ алкокси, метилсульфонила, метилтиазолила и  $NR^{10}R^{11}$ , или  $R^6$  представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо, например 5-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, такое как пиперидин, возможно замещенное  $C_1$ - $C_6$ -, предпочтительно  $C_1$ - $C_4$ алкилом, в частности метилом.

В одном из аспектов  $R^6$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -, предпочтительно  $C_1$ - $C_4$ алкильную (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил или н-гексил) группу, возможно замещенную одним или более заместителями (например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями), независимо выбранными из галогена (например, фтора, хлора, брома или йода), циано, гидроксид,  $C_1$ - $C_3$ алкокси и  $NR^{10}R^{11}$ . В другом аспекте  $R^6$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкильную группу, в частности метильную группу. В еще одном другом аспекте  $R^6$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкильную груп-

пу, замещенную  $NR^{10}R^{11}$ .

Каждый  $R^7$  независимо представляет собой атом водорода или галогена (например, фтора, хлора, брома или йода) или группу гидроксил, метил, циано, галогенометокси или метокси. В одном из аспектов  $j$  равно 1, и  $R^7$  представляет собой водород, гидроксил, фтор или метокси.

$R^{10}$  и  $R^{11}$ , каждый независимо, представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -, предпочтительно  $C_1$ - $C_4$ алкил (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил или н-гексил), или  $C_3$ - $C_6$ -, предпочтительно  $C_5$ - $C_6$ циклоалкил, или  $R^{10}$  и  $R^{11}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное, предпочтительно 5-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, которое возможно может содержать дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из кислорода,  $S(O)_v$  или  $NR^{36}$ , причем гетероциклическое кольцо возможно замещено  $C_1$ - $C_6$ -, предпочтительно  $C_1$ - $C_4$ алкилом (который сам возможно замещен  $C_1$ - $C_6$ -, предпочтительно  $C_1$ - $C_4$ алкокси, например метокси или этокси), или ди- $C_1$ - $C_6$ алкиламином (например, диметиламином).

В одном из аспектов  $R^{10}$  и  $R^{11}$ , каждый независимо, представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -, предпочтительно  $C_1$ - $C_4$ алкил (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил или н-гексил), или  $C_3$ - $C_6$ -, предпочтительно  $C_5$ - $C_6$ циклоалкил, или  $R^{10}$  и  $R^{11}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное, предпочтительно 5-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, которое возможно может содержать дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из кислорода,  $S(O)_v$  или  $NR^{36}$ .

В другом аспекте  $R^{10}$  и  $R^{11}$  каждый представляет собой метильную группу, или  $R^{10}$  и  $R^{11}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, которое возможно может содержать дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из кислорода,  $S(O)_v$  или  $NR^{36}$ , причем гетероциклическое кольцо возможно замещено  $C_1$ - $C_2$ алкилом (который сам возможно замещен метокси) или диметиламином.

В следующем аспекте  $R^{10}$  и  $R^{11}$  каждый представляет собой метильную группу, или  $R^{10}$  и  $R^{11}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из кислорода или  $NR^{36}$ .

В альтернативном воплощении  $R^2$  представляет собой группу (Ib).

$Z^1$  представляет собой  $C_2$ - $C_6$ -, предпочтительно  $C_2$ - $C_4$ алкиленовую или  $C_3$ - $C_8$ -, предпочтительно  $C_5$ - $C_6$ циклоалкиленовую группу. В одном из аспектов  $Z^1$  представляет собой линейную  $C_2$ - $C_6$ алкиленовую, в частности линейную  $C_3$ - $C_4$ алкиленовую группу.

В одном из аспектов  $X^3$  представляет собой  $NR^{12}$ ,  $>N-COR^{12}$ ,  $NR^{12}CO$  или  $>N-SO_2R^{12}$ .

$Y^1$  представляет собой одинарную связь или  $C_1$ - $C_6$ -, предпочтительно  $C_1$ - $C_4$ алкиленовую группу. В одном из аспектов  $Y^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкиленовую, в частности метиленовую группу.

$X^4$  предпочтительно представляет собой связь или атом кислорода.

В одном из воплощений  $X^4$  представляет собой связь.

$R^{5a}$  предпочтительно представляет собой атом водорода.

$A$  представляет собой моноциклическую или бициклическую  $C_6$ - $C_{10}$ арильную либо моноциклическую или бициклическую  $C_5$ - $C_{12}$ гетероарильную группу, содержащую 1-3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В одном из аспектов  $A$  представляет собой фенильное кольцо.

$R^8$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -, предпочтительно  $C_1$ - $C_4$ алкильную (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил или н-гексил) группу, возможно замещенную одним или более заместителями (например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями), независимо выбранными из галогена (например, фтора, хлора, брома или йода), циано, гидроксильной,  $NR^{10}R^{11}$  и  $C_1$ - $C_3$ алкокси.

В одном из аспектов  $R^8$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкильную группу, в частности метильную группу.

Если  $n$  равно 1 или 2, каждый  $R^9$  независимо представляет собой галоген (например, фтор, хлор, бром или йод), циано, гидроксильную, тиол,  $C_1$ - $C_3$ алкил (например, метил или этил),  $C_1$ - $C_3$ гидроксиалкил (например, гидроксиметил),  $C_1$ - $C_3$ галогеноалкил (например, трифторметил),  $C_1$ - $C_3$ алкокси (например, метокси или этокси),  $C_1$ - $C_3$ галогеноалкокси (например, трифторметокси),  $C_1$ - $C_3$ алкилтио (например, метилтио или этилтио),  $C_1$ - $C_3$ алкилсульфонил (например, метилсульфонил) или  $C_1$ - $C_3$ алкилсульфинил (например, метилсульфинил).

В одном из аспектов  $n$  равно 0.

$R^{12}$  представляет собой атом водорода, 3-8-, в частности 5-8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере одну группу в кольце (например, одну, две, три или четыре группы в кольце, независимо выбранные из  $O$ ,  $S(O)_v$ ,  $N$  или  $NR^{14}$ ,  $C_1$ - $C_6$ -, предпочтительно  $C_1$ - $C_4$ алкильную (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил или н-гексил) группу или  $C_3$ - $C_6$ -, предпочтительно  $C_5$ - $C_6$ циклоалкильную группу, причем две последние группы возможно замещены одним или более заместителями (например, одним, двумя или тремя заместителями), независимо выбранными из  $NR^{15}R^{16}$  и  $R^{17}$ , или  $R^{12}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкилен, который может быть связан с атомом углерода в  $C_2$ - $C_6$ алкиленовой группе  $Z^1$  с тем, чтобы образовать

насыщенное 4-7-членное азотсодержащее кольцо.

В одном из воплощений изобретения  $R^{12}$  представляет собой атом водорода, 5- или 6-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее одну или две группы в кольце, независимо выбранные из N и  $NR^{14}$ , или  $C_1-C_6$ -, предпочтительно  $C_1-C_4$ алкильную группу, возможно замещенную одним или более заместителями (например, одним, двумя или тремя заместителями), независимо выбранными из  $NR^{15}R^{16}$  и  $R^{17}$ .

В следующем воплощении  $R^{12}$  представляет собой атом водорода, 5-членное ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее две группы в кольце, независимо выбранные из N и  $NR^{14}$ , или  $C_1-C_3$ алкильную группу, возможно замещенную  $NR^{15}R^{16}$  или  $R^{17}$ .

В одном из воплощений изобретения  $R^{14}$  представляет собой  $C_1-C_6$ алкильную группу, в частности метильную группу.

$R^{15}$  и  $R^{16}$ , каждый независимо, представляет собой атом водорода, 3-8-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере одну группу O,  $S(O)_z$  или  $NR^{22}$  в кольце,  $C_1-C_6$ -, предпочтительно  $C_1-C_4$ алкильную (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил или н-гексил) группу, или  $C_3-C_6$ -, предпочтительно  $C_5-C_6$ циклоалкильную группу, причем две последние группы возможно замещены одним или более заместителями (например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями), независимо выбранными из галогена (например, фтора, хлора, брома или йода), циано,  $S(O)_aR^{23}$ ,  $OR^{24}$ ,  $CO_2R^{24}$ ,  $OC(O)R^{24}$ ,  $SO_2NR^{24}R^{25}$ ,  $CONR^{24}R^{25}$ ,  $NR^{24}R^{25}$ ,  $NR^{24}SO_2R^{26}$ ,  $NR^{24}COR^{25}$  или 3-8-членного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере одну группу O,  $S(O)_b$  или  $NR^{25}$  в кольце, или

$R^{15}$  и  $R^{16}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-8-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой атом азота и возможно один или более (например, один, два или три) дополнительных кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода, серы и сульфонила, причем гетероциклическое кольцо возможно замещено одним или более заместителями (например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями), независимо выбранными из галогена (например, фтора, хлора, брома или йода), циано,  $S(O)_dR^{27}$ ,  $OR^{27}$ ,  $CO_2R^{27}$ ,  $COR^{27}$ ,  $OC(O)R^{27}$ ,  $SO_2NR^{27}R^{28}$ ,  $CONR^{27}R^{28}$ ,  $NR^{27}R^{28}$ ,  $NR^{27}SO_2R^{29}$ ,  $NR^{27}COR^{28}$ ,  $C_1-C_6$ -, предпочтительно  $C_1-C_4$ галогеноалкила,  $C_3-C_8$ -, предпочтительно  $C_3-C_6$ циклоалкила,  $C_1-C_6$ -, предпочтительно  $C_1-C_4$ алкила, арила и гетероарила, причем последние четыре группы возможно замещены одним или более заместителями (например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями), независимо выбранными из галогена, циано,  $S(O)_eR^{30}$ ,  $OR^{30}$ ,  $CO_2R^{30}$ ,  $SO_2NR^{30}R^{31}$ ,  $CONR^{30}R^{31}$  и  $NR^{30}R^{31}$ .

В одном из воплощений изобретения  $R^{15}$  и  $R^{16}$ , каждый независимо, представляет собой атом водорода или  $C_1-C_6$ -, предпочтительно  $C_1-C_4$ алкильную группу, возможно замещенную одним или более заместителями (например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями), независимо выбранными из галогена, циано,  $S(O)_aR^{23}$ ,  $OR^{24}$ ,  $CO_2R^{24}$ ,  $OC(O)R^{24}$ ,  $SO_2NR^{24}R^{25}$ ,  $CONR^{24}R^{25}$ ,  $NR^{24}R^{25}$ ,  $NR^{24}SO_2R^{26}$ ,  $NR^{24}COR^{25}$  или 3-8-членного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере одну группу O,  $S(O)_b$  или  $NR^{25}$  в кольце.

В другом воплощении  $R^{15}$  и  $R^{16}$ , каждый независимо, представляет собой  $C_1-C_6$ -, предпочтительно  $C_1-C_4$ -, более предпочтительно  $C_1-C_2$ алкильную группу, возможно замещенную  $OR^{24}$ .

В альтернативном воплощении  $R^{15}$  и  $R^{16}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-8-, в частности 5-7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой атом азота и возможно один или более (например, один, два или три) дополнительных кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода, серы и сульфонила, причем гетероциклическое кольцо возможно замещено одним или более заместителями (например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями), независимо выбранными из галогена (например, фтора, хлора, брома или йода), циано,  $OR^{27}$ ,  $CO_2R^{27}$ ,  $COR^{27}$ ,  $C_1-C_6$ -, предпочтительно  $C_1-C_4$ алкила и арила, причем две последние группы возможно замещены одним или более заместителями (например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями), независимо выбранными из галогена, циано,  $S(O)_fR^{30}$ ,  $OR^{30}$ ,  $CO_2R^{30}$ ,  $SO_2NR^{30}R^{31}$ ,  $CONR^{30}R^{31}$  и  $NR^{30}R^{31}$ .

В следующем воплощении  $R^{15}$  и  $R^{16}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой атом азота и возможно второй кольцевой атом азота или кислорода, причем гетероциклическое кольцо возможно замещено  $OR^{27}$ ,  $CO_2R^{27}$ ,  $COR^{27}$ ,  $C_1-C_3$ алкилом или фенилом, причем две последние группы возможно замещены  $S(O)_fR^{30}$  или  $NR^{30}R^{31}$ .

В одном из воплощений изобретения  $R^{17}$  представляет собой  $CO_2R^{32}$ .

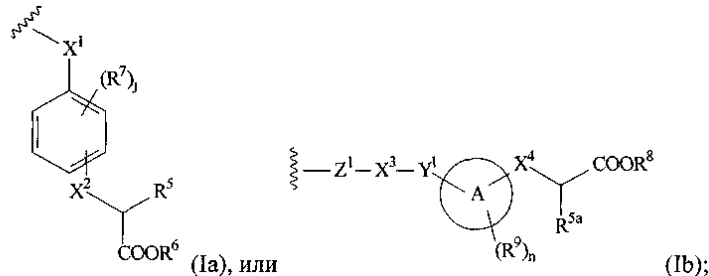
$R^{18}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{29}$  и  $R^{33}$ , каждый независимо, представляет собой  $C_1-C_6$ -, предпочтительно  $C_1-C_4$ алкильную (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил или н-гексил) группу или  $C_3-C_6$ -, предпочтительно  $C_5-C_6$ циклоалкильную группу.

$R^{13}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{28}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$  и  $R^{34}$ , каждый независимо, представляет собой атом водорода или  $C_1-C_6$ -, предпочтительно  $C_1-C_4$ алкильную (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил или н-гексил) группу или  $C_3-C_6$ -, предпочтительно  $C_5-C_6$ циклоалкильную группу.

В одном из воплощений изобретения

$R^1$  представляет собой метил;

$R^2$  представляет собой или



$R^3$  представляет собой атом водорода;

$R^4$  представляет собой  $C_4$ - $C_7$ алкильную группу, возможно замещенную гидроксильной группой;

$X^1$  представляет собой  $CH_2$ ;

$X^2$  представляет собой связь или атом кислорода;

$R^6$  представляет собой атом водорода;

$R^6$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкильную группу, возможно замещенную  $NR^{10}R^{11}$ ;

$j$  равно 1;

$R^7$  представляет собой атом водорода или галогена (в частности фтора), либо метоксигруппу;

$Z^1$  представляет собой  $C_3$ - $C_4$ алкилен;

$X^3$  представляет собой  $NR^{12}$ ,  $>N-COR^{12}$ ,  $NR^{12}CO$  или  $>N-SO_2R^{12}$ ;

$Y^1$  представляет собой метилен;

$X^4$  представляет собой связь или атом кислорода;

$R^{5a}$  представляет собой атом водорода;

$A$  представляет собой моноциклическую или бициклическую  $C_6$ - $C_{10}$ арильную (в частности фенильную) группу;

$R^8$  представляет собой метил;

$n$  равно 0;

$R^{10}$  и  $R^{11}$  каждый представляет собой метильную группу, или  $R^{10}$  и  $R^{11}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из кислорода или  $NR^{36}$ ;

$R^{12}$  представляет собой атом водорода, 5-членное ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее две группы в кольце, независимо выбранные из  $N$  и  $NR^{14}$ , или  $C_1$ - $C_3$ алкильную группу, возможно замещенную  $NR^{15}R^{16}$  или  $R^{17}$ ;

$R^{14}$  представляет собой метил;

$R^{15}$  и  $R^{16}$ , каждый независимо, представляет собой  $C_1$ - $C_2$ алкильную группу, возможно замещенную  $OR^{24}$ , или

$R^{15}$  и  $R^{16}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой атом азота и возможно второй кольцевой атом азота или кислорода, причем гетероциклическое кольцо возможно замещено  $OR^{27}$ ,  $CO_2R^{27}$ ,  $COR^{27}$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкилом или фенилом, причем две последние группы возможно замещены  $S(O)_fR^{30}$  или  $NR^{30}R^{31}$ ;

$f$  равно 2;

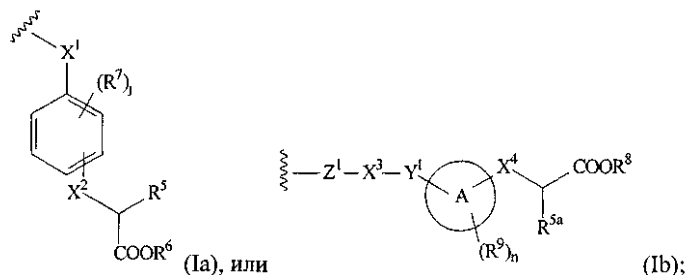
$R^{17}$  представляет собой  $CO_2R^{32}$  и

$R^{24}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$  и  $R^{32}$ , каждый независимо, представляет собой атом водорода или метильную группу.

В другом воплощении изобретения

$R^1$  представляет собой метил;

$R^2$  представляет собой или



$R^3$  представляет собой атом водорода;

$R^4$  представляет собой  $C_4$ - $C_7$ алкильную группу, возможно замещенную гидроксильной группой;

$X^1$  представляет собой атом серы или  $CH_2$ ;



$X^2$  представляет собой связь или атом кислорода;  
 $R^5$  представляет собой атом водорода;  
 $R^6$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкильную группу, возможно замещенную гидроксильной, метилсульфонильной, метилтиазолил- или  $NR^{10}R^{11}$ , или  $R^6$  представляет собой 5-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, возможно замещенное  $C_1$ - $C_6$ алкилом;  
 $j$  равно 1;  
 $R^7$  представляет собой атом водорода или галогена (в частности фтора) либо группу гидроксил или метокси;  
 $Z^1$  представляет собой  $C_3$ алкилен;  
 $X^3$  представляет собой  $NR^{12}$ ,  $>N-COR^{12}$ ,  $NR^{12}CO$  или  $>N-SO_2R^{12}$ ;  
 $Y^1$  представляет собой метил;  
 $X^4$  представляет собой связь или атом кислорода;  
 $R^{5a}$  представляет собой атом водорода;  
 $A$  представляет собой моноциклическую или бициклическую  $C_6$ - $C_{10}$ арильную (в частности фенильную) группу;  
 $R^8$  представляет собой метил;  
 $n$  равно 0;  
 $R^{10}$  и  $R^{11}$  каждый представляет собой метильную группу, или  $R^{10}$  и  $R^{11}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, возможно содержащее дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из кислорода,  $S(O)_v$  или  $NR^{36}$ , причем гетероциклическое кольцо возможно замещено  $C_1$ - $C_6$ алкилом (который сам возможно замещен  $C_1$ - $C_6$ алкокси) или ди- $C_1$ - $C_6$ алкиламином;  
 $v$  равно 2;  
 $R^{12}$  представляет собой атом водорода, 5- или 6-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее одну или две группы в кольце, независимо выбранные из  $N$  и  $NR^{14}$ , или  $C_1$ - $C_3$ алкильную группу, возможно замещенную  $NR^{15}R^{16}$  или  $R^{17}$ ;  
 $R^{14}$  представляет собой метил;  
 $R^{15}$  и  $R^{16}$ , каждый независимо, представляет собой  $C_1$ - $C_2$ алкильную группу, возможно замещенную  $OR^{24}$ , или  
 $R^{15}$  и  $R^{16}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой атом азота и возможно второй кольцевой атом азота или кислорода, причем гетероциклическое кольцо возможно замещено  $OR^{27}$ ,  $CO_2R^{27}$ ,  $COR^{27}$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкилом или фенилом, причем две последние группы возможно замещены  $S(O)_fR^{30}$  или  $NR^{30}R^{31}$ ;  
 $f$  равно 2;  
 $R^{17}$  представляет собой  $CO_2R^{32}$  или  $S(O)_gR^{32}$ ;  
 $g$  равно 0 и  
 $R^{24}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$  и  $R^{32}$ , каждый независимо, представляет собой атом водорода или метильную группу.

Примеры соединений по изобретению включают  
 метил-2-(3-((3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропиламино)метил)фенил)ацетат,  
 метил-2-(4-((3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропиламино)метил)фенил)ацетат,  
 метил-2-(3-((N(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-2-(диметиламино)ацетидамино)метил)фенил)ацетат,  
 метил-2-(4-((N(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-2-(диметиламино)ацетидамино)метил)фенил)ацетат,  
 (S)-метил-1-(2-((3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)(3-(2-метокси-2-оксоэтил)бензил)амино)-2-оксоэтил)пирролидин-2-карбоксилат,  
 метил-2-(3-((N(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетидамино)метил)фенил)ацетат,  
 метил-2-(3-((N(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетидамино)метил)фенил)ацетат,  
 метил-2-(3-((2-(4-ацетил-1,4-дiazепан-1-ил)-N(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)ацетидамино)метил)фенил)ацетат,  
 метил-2-(3-((N(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-2-(4-(3-(диметиламино)пропил)пиперазин-1-ил)ацетидамино)метил)фенил)ацетат,  
 метил-2-(3-((N(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-2-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)ацетидамино)метил)фенил)ацетат,  
 метил-4-((3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)(3-(2-метокси-2-оксоэтил)бензил)амино)-4-оксобутаноат,  
 метил-2-(3-((N(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-4-(диметиламино)бутанамино)метил)фенил)ацетат,  
 метил-2-(3-((N(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)метилсульфонамино)

[illegible]

ацетат,  
 (S)-метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксипентан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)фенил)  
 ацетат,  
 метил-2-(4-((N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-1-метилпиперидин-  
 4-карбоксамидо)метил)фенил)ацетат,  
 метил-2-(4-((N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-2-(метилтио)ацет-  
 амидо)метил)фенил)ацетат,  
 (S)-метил-2-(4-((2-амино-4-(2-гидроксибутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метокси-  
 фенил)ацетат,  
 метил-2-(3-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетат,  
 3-(диметиламино)-2,2-диметилпропил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-  
 ил)метил)фенил)ацетат,  
 3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-  
 ил)метил)фенил)ацетат,  
 4-(диметиламино)бутил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)  
 ацетат,  
 3-морфолинопропил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат,  
 1-метилпиперидин-4-ил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)  
 ацетат,  
 (1-метилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)  
 фенил)ацетат,  
 4-(пирролидин-1-ил)бутил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)  
 ацетат,  
 (1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-  
 ил)метил)фенил)ацетат,  
 4-(4-метилпиперазин-1-ил)бутил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)  
 фенил)ацетат,  
 4-(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)бутил(4-{[2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-  
 ил]метил} фенил)ацетат,  
 4-морфолинобутил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат,  
 2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)  
 фенил)ацетат,  
 пиперидин-4-илметил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат,  
 4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)бутил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-  
 ил)метил)фенил)ацетат,  
 (1-метилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)фе-  
 нил)ацетат,  
 (S)-4-(диметиламино)бутил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксипентан-2-иламино)-6-метилпиримидин-5-  
 ил)метил)фенил)ацетат,  
 (S)-(1-метилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксипентан-2-иламино)-6-метил-  
 пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат,  
 (1-метилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-  
 метоксифенил)ацетат,  
 4-(пирролидин-1-ил)бутил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-  
 метоксифенил)ацетат,  
 (S)-(1-метилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метил-  
 пиримидин-5-ил)метил)-3-фторфенил)ацетат,  
 (S)-метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-  
 гидроксифенил)ацетат,  
 (S)-(1-метилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксипентан-2-иламино)-6-метил-  
 пиримидин-5-ил)метил)-3-гидроксифенил)ацетат,  
 метил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-гидроксифенил)ацетат,  
 (S)-4-(пирролидин-1-ил)бутил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-  
 5-ил)метил)-3-гидроксифенил)ацетат,  
 4-(пирролидин-1-ил)бутил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-  
 гидроксифенил)ацетат,  
 (S)-метил-2-(3-((2-амино-4-(1-гидроксипентан-2-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-  
 метоксифенил)ацетат,  
 (S)-(1-метилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-((2-амино-4-(2-гидроксибутиламино)-6-метилпиримидин-5-  
 ил)метил)фенил)ацетат,  
 4-(пирролидин-1-ил)бутил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)фенил)  
 ацетат,

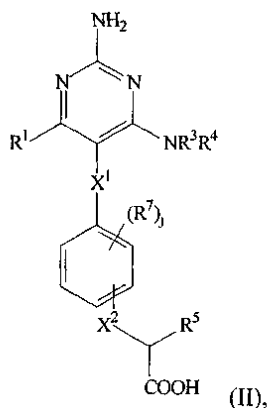
(1-метилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетат,  
 4-(пирролидин-1-ил)бутил-2-(3-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат,  
 (1-метилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат,  
 (S)-4-(диметиламино)бутил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-фторфенил)ацетат,  
 (S)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бутил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-фторфенил)ацетат,  
 (S)-метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксипентан-2-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-гидроксифенил)ацетат,  
 2-гидроксиэтил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат,  
 4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)бутил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат,  
 4-гидоксибутил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат,  
 3-(метилсульфонил)пропил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат,  
 3-гидроксипропил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат,  
 (S)-4-(диметиламино)бутил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат,  
 (1-метилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-(2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-илтио)фенил)ацетат,  
 4-(пирролидин-1-ил)бутил-2-(4-(2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-илтио)фенил)ацетат,  
 4-(диметиламино)бутил-2-(3-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетат,  
 метил-2-(3-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетат,  
 метил-2-(3-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-гидроксифенил)ацетат,  
 (S)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-фторфенил)ацетат,  
 2-(4-метилтиазол-5-ил)этил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат,  
 (1-метилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-гидроксифенил)ацетат,  
 4-(диметиламино)бутил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-гидроксифенил)ацетат

или их фармацевтически приемлемые соли.

Необходимо отметить, что каждое из химических соединений, перечисленных выше, представляет собой конкретный и независимый аспект изобретения.

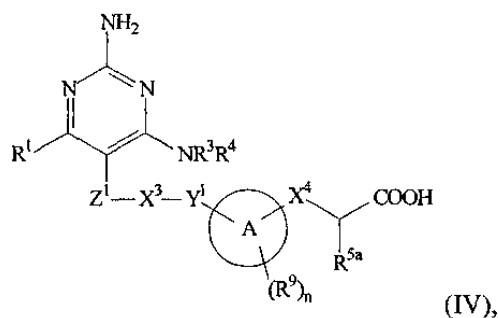
Кроме того, согласно настоящему изобретению предложен способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, которые определены выше, включающий

(а) когда  $R^2$  представляет собой группу формулы (Ia), приведение во взаимодействие соединения формулы (II)



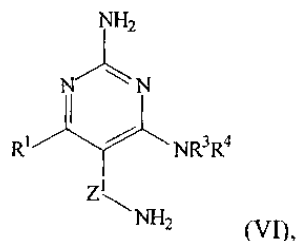
где  $j$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^7$  такие, как они определены в формуле (I), с соединением формулы (III)  $R^6$ -ОН, где  $R^6$  такой, как он определен в формуле (I); или

(б) когда  $R^2$  представляет собой группу формулы (Ib), приведение во взаимодействие соединения формулы (IV)

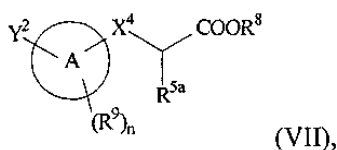


где  $n$ ,  $A$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $Y^1$ ,  $Z^1$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{5a}$  и  $R^9$  такие, как они определены в формуле (I), с соединением формулы (V)  $R^8$ -OH, где  $R^8$  такой, как он определен в формуле (I); или

(в) когда  $R^2$  представляет собой группу формулы (Ib), в которой  $X^3$  представляет собой  $NH$ , и  $Y^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкилен, приведение во взаимодействие соединения формулы (VI)



где  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $Z^1$  такие, как они определены в формуле (I), с соединением формулы (VII)



где  $Y^2$  представляет собой  $-(C_1$ - $C_3$ алкил) $_j$ -CHO,  $j$  равно 0 или 1 и  $A$ ,  $n$ ,  $X^4$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^8$  и  $R^9$  такие, как они определены в формуле (I);

и возможно после (а), (б) или (в) осуществление одной или более чем одной из следующих операций:

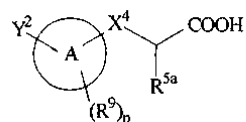
- превращение соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I),
- удаление любых защитных групп,
- образование фармацевтически приемлемой соли.

Способ (а) может быть осуществлен в кислых условиях в присутствии, например, соляной или серной кислоты и соответствующего спирта формулы (III) в качестве растворителя. Альтернативно, данная реакция может быть осуществлена путем активации кислоты формулы (II) агентом сочетания, таким как Рувор (гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрипирролидинофосфония) или НАТУ (гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния), в органическом растворителе, таком как N-метилпирролидинон, N,N-диметилформамид, ацетонитрил или тетрагидрофуран, обычно в присутствии подходящего основания (например, триэтиламина, основания Хюнига) при температуре, например, в диапазоне от 0 до 50°C.

Способ (б) может быть осуществлен аналогично способу (а).

Способ (в) удобно можно осуществлять в присутствии подходящего восстанавливающего агента (например, триацетоксиборгидрида натрия) в органическом растворителе, таком как 1-метил-2-пирролидинон, 1,2-дихлорэтан или тетрагидрофуран, при температуре, например, в диапазоне от 0 до 150°C. Альтернативно, предварительно можно образовать промежуточное иминное соединение путем перемешивания соединений формул (VI) и (VII) в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, возможно в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, при температуре, например, в диапазоне от комнатной температуры до 150°C. Затем можно добавить восстанавливающий агент, такой как боргидрид натрия, для получения соединения формулы (I), где  $R^2$  представляет собой группу формулы (Ib).

Соединение формулы (IV) можно получить в результате приведения во взаимодействие соединения формулы (VI) с соединением формулы (VIIa), в котором заместители имеют значения, определенные в формуле (VII), используя приведенный выше способ (в)

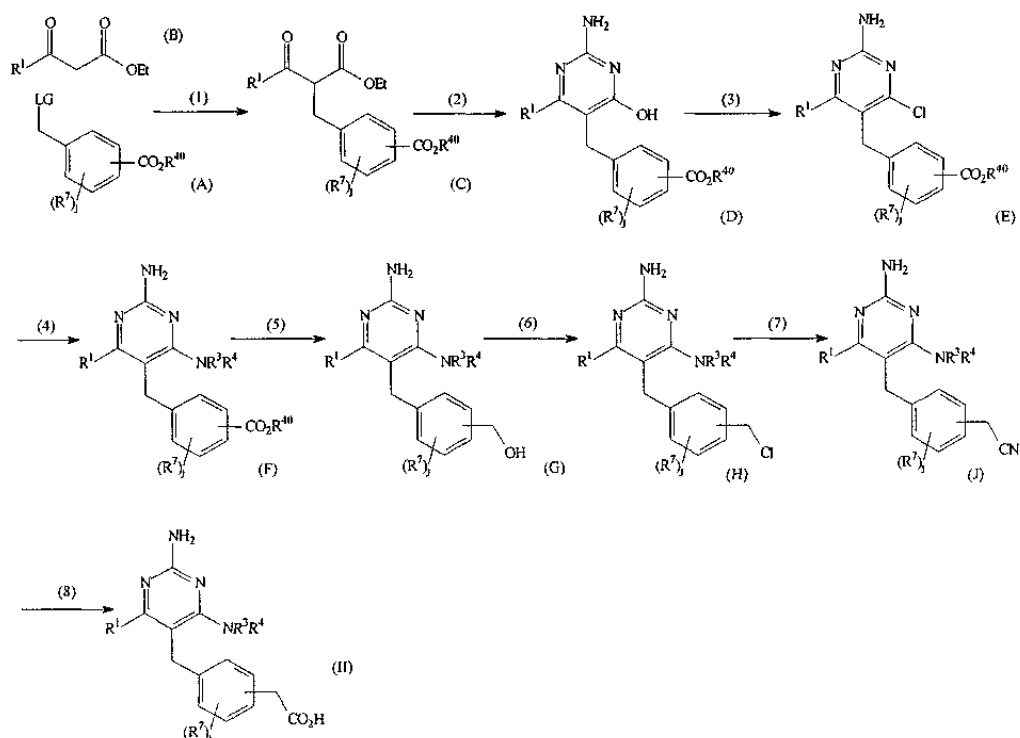


(VIIa).

Альтернативно, соединения формулы (IV) могут быть получены путем деалкилирования соответствующего соединения формулы (I) согласно методикам, известным в данной области техники.

Соединения формулы (II), в которых  $X^1$  представляет собой  $\text{CH}_2$ ,  $X^2$  представляет собой связь и  $R^5$  представляет собой атом водорода, могут быть получены, как представлено на следующей далее реакционной схеме 1, для которой j,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^7$  такие, как они определены в формуле (II), Et представляет собой этильную группу, LG представляет собой уходящую группу и  $R^{40}$  представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкильную группу.

Схема 1



Соединения формулы (C) могут быть получены путем приведения во взаимодействие соединения формулы (B) с основанием, таким как гидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, при температуре, например, от  $0^\circ\text{C}$  до комнатной температуры ( $20^\circ\text{C}$ ), с последующим добавлением соединения формулы (A). Затем эту реакционную смесь предпочтительно нагревают при температуре, например, от  $50$  до  $100^\circ\text{C}$ , возможно в присутствии такой добавки, как иодид калия.

Соединения формулы (D) могут быть получены путем приведения во взаимодействие соединения формулы (C) с гуанидином или карбонатом гуанидина в подходящем растворителе, таком как метанол или этанол, при температуре, например, в диапазоне от  $50$  до  $150^\circ\text{C}$ .

Соединения формулы (E) могут быть получены путем приведения во взаимодействие соединения формулы (D) с оксихлоридом фосфора при температуре, например, от  $50$  до  $110^\circ\text{C}$ .

Соединения формулы (F) могут быть получены путем приведения во взаимодействие соединения формулы (E) с избытком амина формулы  $\text{R}^3\text{R}^4\text{NH}$  в подходящем растворителе, таком как бутанол или 1,2-диоксан, при температуре, например, от  $50$  до  $150^\circ\text{C}$ . Альтернативно, данная реакция может быть проведена в микроволновом аппарате при температуре, например, от  $50$  до  $200^\circ\text{C}$ .

Соединения формулы (G) могут быть получены путем приведения во взаимодействие соединения формулы (F) с восстанавливающим агентом, таким как алюмогидрид лития, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, при температуре, например, от  $0$  до  $60^\circ\text{C}$ .

Соединения формулы (H) могут быть получены путем приведения во взаимодействие соединения формулы (G) с хлорирующим агентом, таким как тионилхлорид, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, при температуре, например, от  $0$  до  $50^\circ\text{C}$ .

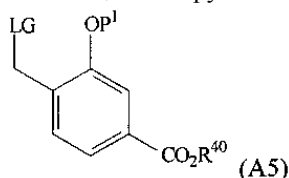
Соединения формулы (J) могут быть получены путем приведения во взаимодействие соединения формулы (H) с солью цианида, такой как цианид калия, в подходящем растворителе, таком как диметилсульфоксид или N,N-диметилформамид (или смесь обоих растворителей), при температуре, например, от

комнатной температуры до 50°C.

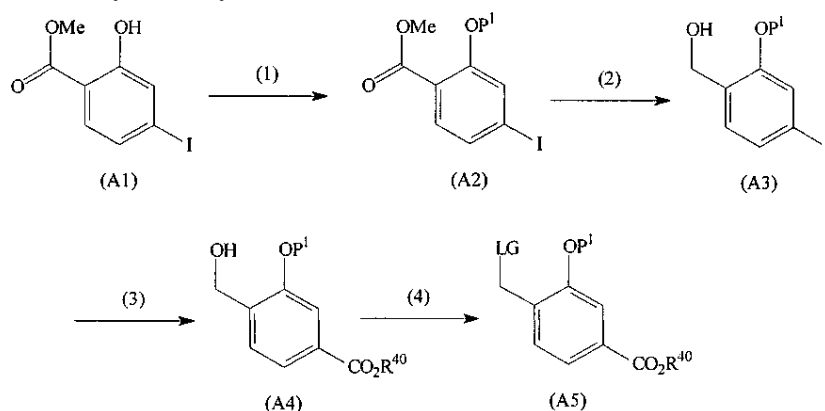
Соединения формулы (II) могут быть получены путем приведения во взаимодействие соединения формулы (J) со щелочным основанием, таким как гидроксид калия, в подходящем растворителе, таком как метанол или этанол и вода, при температуре, например, от 50 до 100°C.

Альтернативно, порядок стадий на реакционной схеме 1 может быть изменен, например, соединение формулы (E) может быть подвергнуто стадиям (5)-(6), затем произведена замена на амин  $R^3R^4NH$ , как на стадии (4).

Приведенные на реакционной схеме 1 соединения формулы (A) могут быть легко получены с использованием известных методик. Например, соединение формулы (A), обозначенное (A5), в котором LG представляет собой уходящую группу,  $R^{40}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкильную группу, j равно 1 и  $R^7$  представляет собой гидроксил, защищенный защитной группой  $P^1$ ,



может быть получено следующим путем:



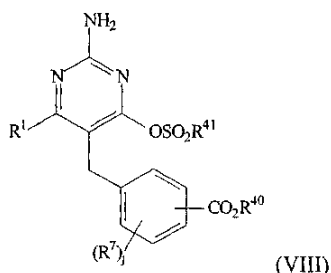
Соединения формулы (A2) могут быть получены путем приведения во взаимодействие соединения формулы (A1) с алкилирующим агентом формулы  $P^1LG$ , где LG представляет собой уходящую группу, и  $P^1$  представляет собой подходящую защитную группу гидроксила, такую как метил или бензил, в присутствии основания, такого как карбонат калия, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, при температуре, например, от комнатной температуры до 100°C.

Соединения формулы (A3) могут быть получены путем приведения во взаимодействие соединения формулы (A2) с восстанавливающим агентом, например гидридом диизобутилалюминия (DIBAL-H), в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, при температуре, например, от -60°C до комнатной температуры.

Соединения формулы (A4) могут быть получены путем карбонилирования соединения формулы (A3) в присутствии спирта  $R^{40}OH$ . Данная реакция может быть проведена в реакторе карбонилирования под давлением монооксида углерода (1-5 бар (100-500 кПа)) с использованием палладиевого катализатора, такого как дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-Pd(II)-дихлорметановый аддукт, при температуре от 30 до 150°C.

Соединения формулы (A5), где LG представляет собой хлоридную уходящую группу, могут быть получены путем приведения во взаимодействие соединения формулы (A4) с хлорирующим агентом, таким как тионилхлорид, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, при температуре, например, от 0 до 50°C.

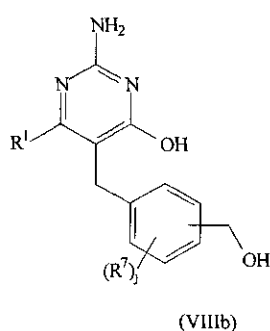
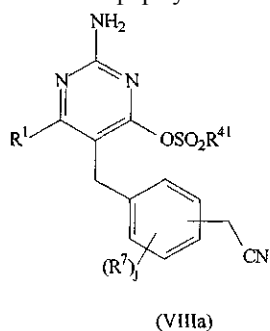
Кроме того, соединения формулы (F) могут быть получены в результате взаимодействия соединения формулы (VIII) с избытком амина формулы  $R^3R^4NH$ , где j,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^7$  и  $R^{40}$  такие, как определено выше, и  $R^{41}$  определен как  $C_1$ - $C_6$ алкил или фенильное кольцо, замещенное одной или более  $C_1$ - $C_6$ алкильными группами.



Данная реакция может быть осуществлена в подходящем растворителе, таком как бутанол или 1,2-диоксан, при температуре, например, от 50 до 150°C. Альтернативно, реакция может быть проведена в микроволновом аппарате при температуре, например, от 50 до 200°C.

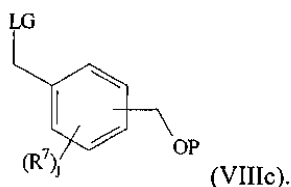
Соединение формулы (VIII) может быть получено путем приведения во взаимодействие соединения формулы (D) с соединением формулы (IX)  $R^{41}SO_2Cl$ . Данная реакция может быть осуществлена в подходящем растворителе, таком как DCM, и в присутствии основания, такого как триэтиламин или основание Хюнига, при температуре, например, от 0 до 50°C.

Соединение формулы (J) также может быть получено путем приведения во взаимодействие соединения формулы (VIIIa) с амином формулы  $R^3R^4NH$

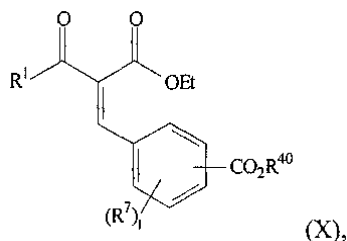


в котором заместители имеют значения, определенные выше. Соединение формулы (VIIIa) можно получить из соединения формулы (VIIIb), используя вышеупомянутые схемы и реакционные условия.

Соединение формулы (VIIIb) может быть получено в соответствии с реакционной схемой 1, стадии (1) и (2), путем замены соединения формулы (A) на соединение формулы (VIIIc), в котором LG представляет собой уходящую группу, P представляет собой защитную группу гидроксила и j и  $R^7$  такие, как они определены в формуле (VIIIb), с последующим удалением защитной группы гидроксила P



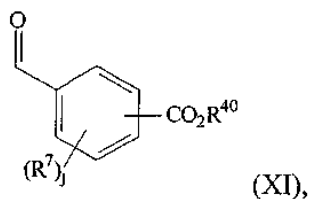
Соединения формулы (C) также могут быть получены путем восстановления соединения формулы (X)



где j,  $R^1$ ,  $R^7$  и  $R^{40}$  такие, как они определены выше. Данная реакция может быть осуществлена с использованием катализатора, такого как палладий-на-угле, в атмосфере водорода (1-20 бар (100-2000 кПа)) в подходящем растворителе, таком как этанол, при температуре, например, от 20 до 100°C.

Соединение формулы (X) может быть получено путем приведения во взаимодействие соединения формулы (B) с соединением формулы (XI)

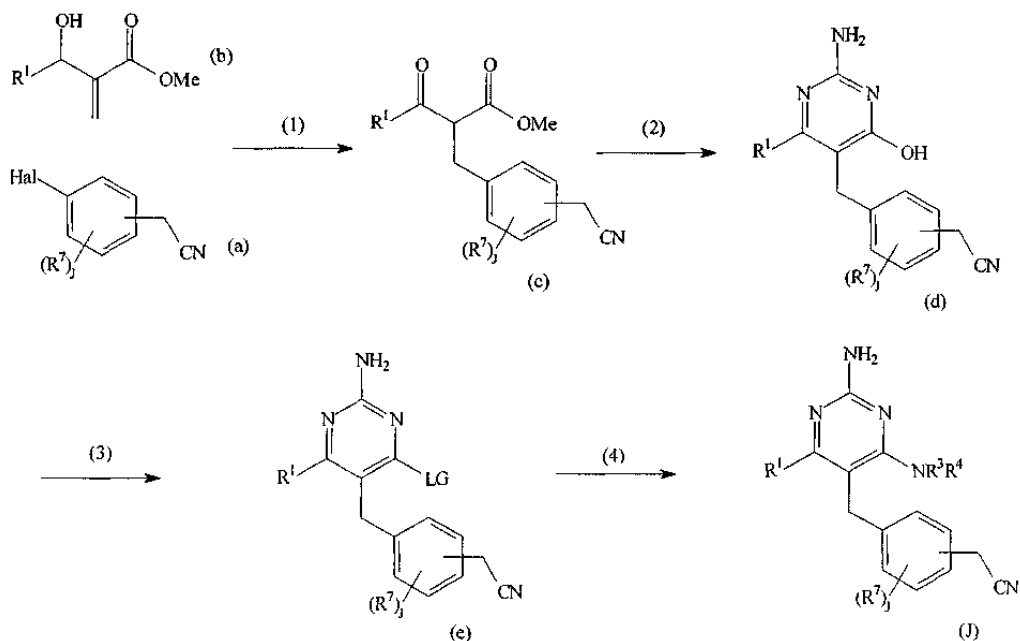




где  $j$ ,  $R^7$  и  $R^{40}$  такие, как они определены выше. Данная реакция может быть осуществлена в присутствии уксусной кислоты и пиперидина в подходящем растворителе, таком как толуол, при температуре, например, от 50 до 150°C.

Соединения формулы (J) также могут быть получены, как описано на следующей далее реакционной схеме 1a

Схема 1a



Соединения формулы (c) могут быть получены посредством реакции Хека между соединением формулы (b) и соединением формулы (a), где Hal представляет собой бром или йод, и  $j$ ,  $R^1$  и  $R^7$  такие, как они определены на реакционной схеме 1.

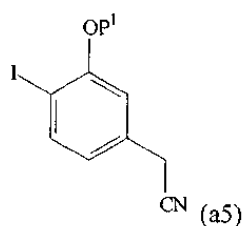
Данная реакция может быть осуществлена с использованием палладиевого катализатора, такого как  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  или Pd-118, и основания, такого как гидрокарбонат натрия или дициклогексилметиламин, и хлорида или бромида тетрабутиламмония. Реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран или диметилацетамид, при температуре, например, от 50 до 150°C.

Соединения формулы (d) могут быть получены путем приведения во взаимодействие соединения формулы (c) с гуанидином или карбонатом гуанидина в подходящем растворителе, таком как метанол или этанол, при температуре, например, в диапазоне от 50 до 150°C.

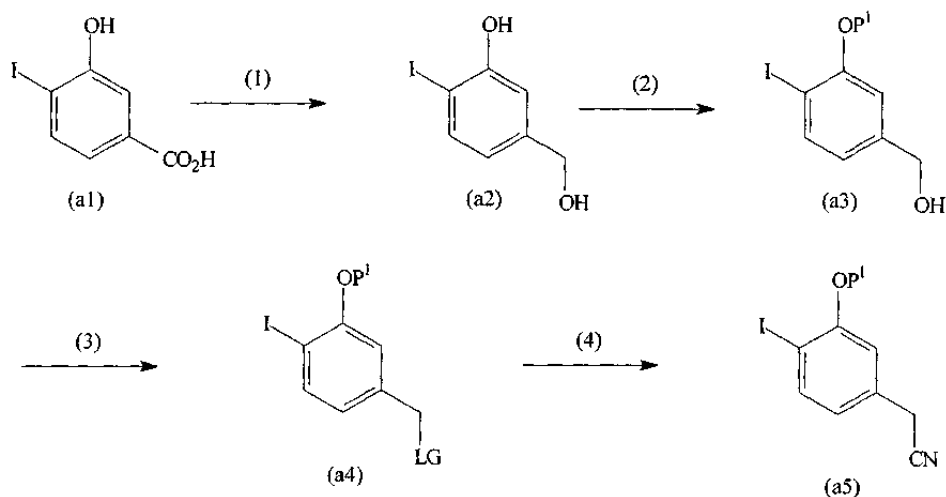
Соединения формулы (e), где LG представляет собой уходящую группу, такую как галоген или алкилсульфонильная или бензилсульфонильная группа, могут быть получены путем приведения во взаимодействие соединения формулы (d) с оксихлоридом фосфора при температуре, например, от 50 до 110°C. Альтернативно, соединение формулы (e) может быть получено путем приведения во взаимодействие соединения формулы (d), например с алкилсульфонилхлоридом. Данную реакцию удобно проводить в таком растворителе, как дихлорметан, в присутствии основания, такого как триэтиламин или основание Хюнига, при температуре, например, от 0 до 50°C.

Соединения формулы (J) могут быть получены путем приведения во взаимодействие соединения формулы (e) с избытком амина формулы  $\text{R}^3\text{R}^4\text{NH}$  в подходящем растворителе, таком как бутанол или 1,4-диоксан, при температуре, например, от 50 до 150°C. Альтернативно, данная реакция может быть проведена в микроволновом аппарате при температуре, например, от 50 до 200°C.

Соединения формулы (a) имеются в продаже или могут быть легко получены с использованием известных методик. Например, соединение формулы (a), обозначенное (a5), в котором Hal представляет собой йод,  $j$  равно 1 и  $R^7$  представляет собой гидроксил, защищенный защитной группой  $\text{P}^1$  (например, метилом, этилом или бензилом)



можно получить, используя приведенный ниже путь.



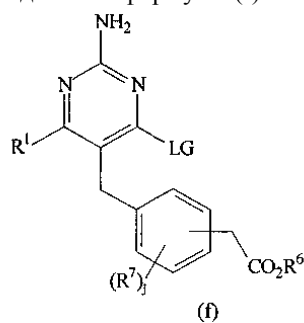
Соединения формулы (a2) могут быть получены путем приведения во взаимодействие соединения формулы (a1) с восстанавливающим агентом, например боран-тетрагидрофурановым комплексом, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, при температуре, например, от комнатной температуры до 80°C.

Соединения формулы (a3) могут быть получены путем приведения во взаимодействие соединения формулы (a2) с алкилирующим агентом формулы  $P^1LG$ , где LG представляет собой уходящую группу, и  $P^1$  представляет собой защитную группу гидроксила, в присутствии основания, такого как карбонат калия, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, при температуре, например, от комнатной температуры до 100°C.

Соединения формулы (a4), где LG представляет собой хлоридную уходящую группу, могут быть получены путем приведения во взаимодействие соединения формулы (a3) с хлорирующим агентом, таким как тионилхлорид, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, при температуре, например, от 0 до 50°C.

Соединения формулы (a5) могут быть получены путем приведения во взаимодействие соединения формулы (a4) с солью цианида, такой как цианид калия, в подходящем растворителе, таком как диметилсульфоксид или N,N-диметилформамид (или смесь обоих растворителей), при температуре, например, от комнатной температуры до 50°C.

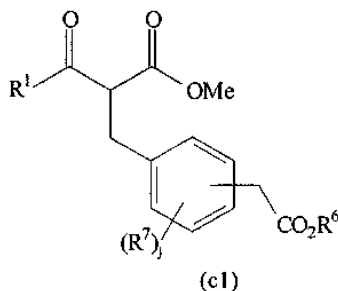
Соединение формулы (I), где  $R^2$  представляет собой группу формулы (Ia), в которой  $X^1$  представляет собой  $CH_2$ ,  $X^2$  представляет собой связь и  $R^5$  представляет собой атом водорода, могут быть получены путем приведения во взаимодействие соединения формулы (f)



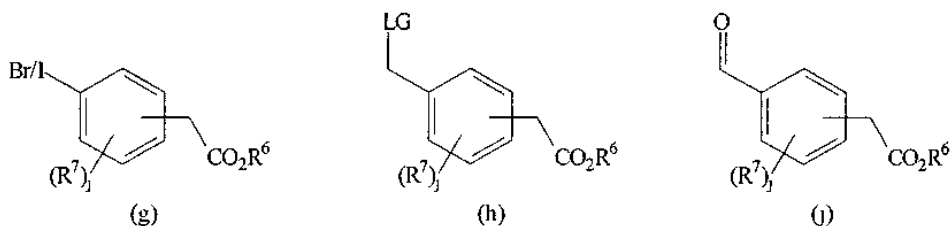
в котором LG представляет собой уходящую группу, и j,  $R^1$ ,  $R^6$  и  $R^7$  такие, как они определены в формуле (I), с амином формулы  $R^3R^4NH$ , в котором  $R^3$  и  $R^4$  такие, как они определены в формуле (I), в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, при температуре, например, от 50 до 150°C. Альтернативно, данная реакция может быть проведена в микроволновом аппарате при температуре, например, от 50 до 200°C.

Соединение формулы (f) может быть получено в соответствии с реакционной схемой 1a, выше, ис-

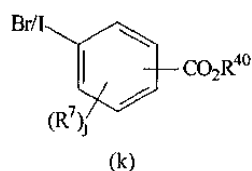
ходя из соединения формулы (c1).



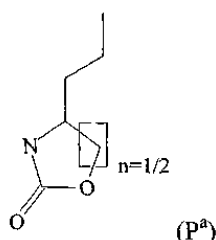
Соединение формулы (c1) можно получить в соответствии с реакционной схемой 1а, стадия (1), используя соответствующий ароматический бромид или иодид (g), или из соединения (h) или (j), используя способы, описанные ранее



Соединение формулы (C) на реакционной схеме 1 также можно получить, применяя химическую реакцию Хека, упомянутую выше, для соединения формулы (k)

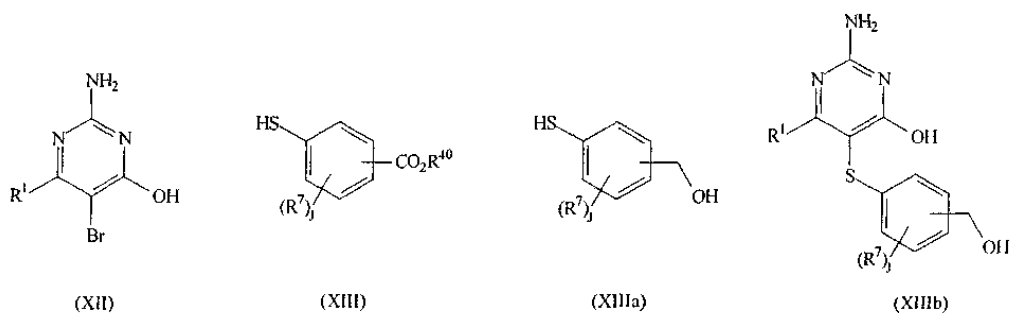


Соединения формулы (J) на реакционной схеме 1а также могут быть получены из соединения формулы (e), где LG представляет собой хлор, посредством катализируемой палладием реакции сочетания с защищенным аминспиртом формулы (P<sup>a</sup>).



Данная реакция может быть проведена в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, с использованием палладиевого катализатора, образованного из ацетата палладия и 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантена, и основания, такого как карбонат калия. Данная реакция может быть проведена при температуре, например, от 50 до 150°C.

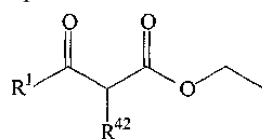
Соединение формулы (II), в котором X¹ представляет собой атом серы, может быть получено путем приведения во взаимодействие соединения формулы (XII) с соединением формулы (XIII) или (XIIIa), в котором j, R¹, R⁷ и R⁴⁰ такие, как они определены выше, и затем, следуя стадиям на реакционной схеме 1, из соединения формулы (D), или соединение формулы (II) может быть получено из соединения формулы (XIIIb), в котором j, R¹ и R⁷ такие, как они определены выше, следуя реакционной схеме 1, стадиям (6)-(7), (3)-(4) и затем (8).



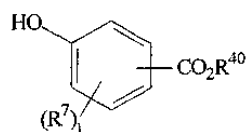
Данная реакция может быть осуществлена в подходящем растворителе, таком как этиленгликоль, и

в присутствии основания, такого как карбонат калия, при температуре, например, от 80 до 200°C.

Соединение формулы (II), в котором  $X^1$  представляет собой атом кислорода, может быть получено путем приведения во взаимодействие соединения формулы (XIV) с соединением формулы (XV), где  $R^4$  представляет собой подходящую уходящую группу, и  $j$ ,  $R^1$ ,  $R^7$  и  $R^4$  такие, как они определены выше, и затем, следуя стадиям на реакционной схеме 1, из соединения формулы (C).



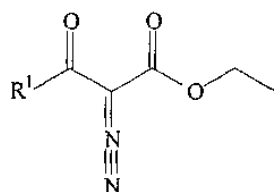
(XIV)



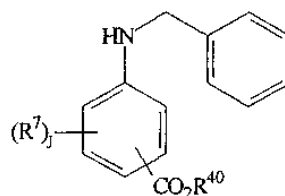
(XV)

Данная реакция может быть осуществлена в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, и в присутствии основания, такого как карбонат калия, при температуре, например, от 20 до 100°C.

Соединение формулы (II), в котором  $X^1$  представляет собой группу NH, может быть получено путем приведения во взаимодействие соединения формулы (XVI) с соединением формулы (XVII), где  $j$ ,  $R^1$ ,  $R^7$  и  $R^40$  такие, как они определены выше, затем, следуя стадиям на реакционной схеме 1, из соединения формулы (C). Бензильная защитная группа может быть удалена путем гидрирования на удобной стадии данного пути.



(XVI)

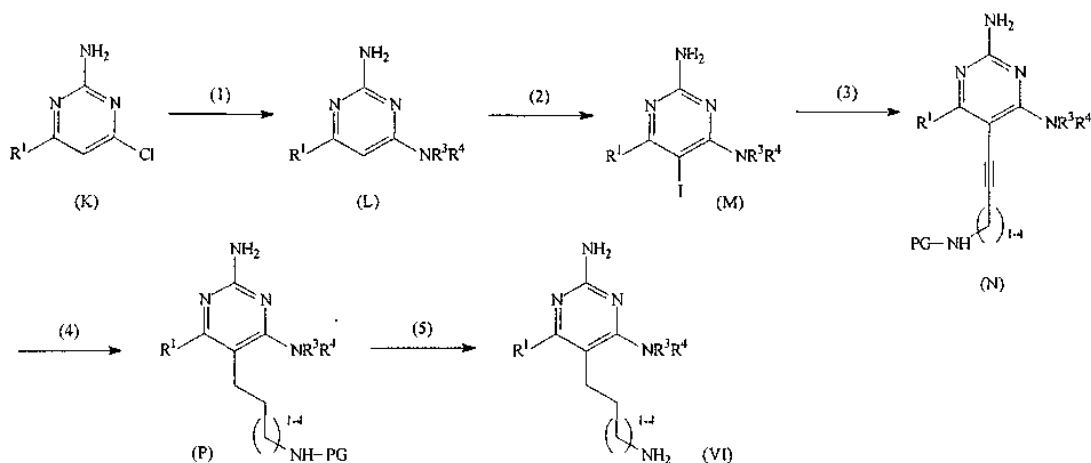


(XVII)

Данная реакция может быть осуществлена в подходящем растворителе, таком как толуол, и в присутствии катализатора, такого как ацетат родия, при температуре, например, от 50 до 150°C.

Соединения формулы (VI), в которых  $Z^1$  представляет собой линейную  $C_3$ - $C_6$ алкиленовую группу, могут быть получены в соответствии со следующей реакционной схемой 2, в которой PG представляет собой защитную группу азота, и  $R^1$ ,  $R^3$  и  $R^4$  такие, как они определены в формуле (I).

Схема 2



Соединения формулы (L) могут быть получены путем приведения во взаимодействие соединения формулы (K) с избытком амина формулы  $R^3R^4NH$ , где  $R^3$  и  $R^4$  такие, как они определены выше, в подходящем растворителе, таком как бутанол или 1,2-диоксан, при температуре, например, от 50 до 150°C. Альтернативно, данная реакция может быть проведена в микроволновом аппарате при температуре, например, от 50 до 200°C.

Соединения формулы (M) могут быть получены путем приведения во взаимодействие соединения формулы (L) с йодом в присутствии основания, такого как гидроксид натрия, в подходящем органическом растворителе, таком как дихлорметан, и в присутствии воды. Реакцию предпочтительно проводят при температуре, например, от 50 до 150°C.

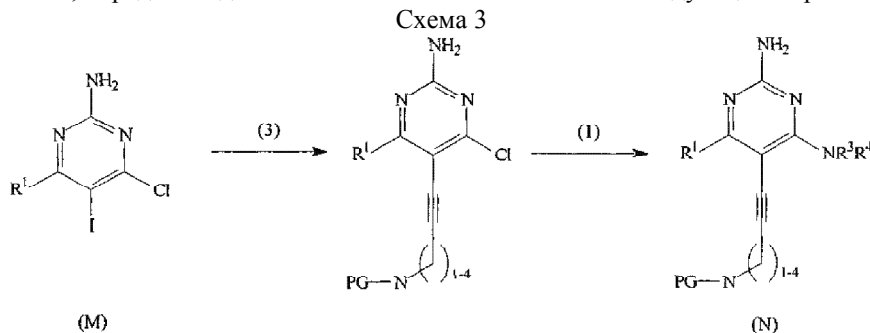
Соединения формулы (N) могут быть получены путем приведения во взаимодействие соединения формулы (M) с соединением формулы (XVIII)  $HC\equiv C(CH_2)_{1-4}N-PG$ , где PG представляет собой защитную группу азота. Данная реакция может быть осуществлена в присутствии палладиевого катализатора, тако-

го как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), йодида меди(I) и основания, такого как триэтиламин. Реакция может быть осуществлена в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, при температуре, например, от 50 до 150°C.

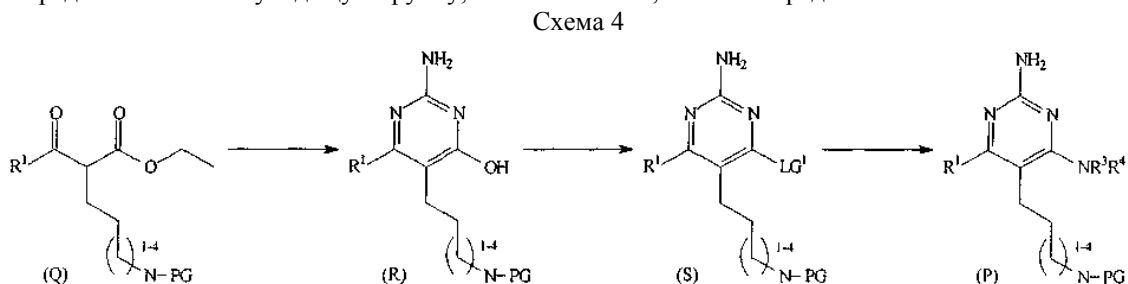
Соединения формулы (P) могут быть получены путем восстановления соединения формулы (N) в условиях гидрирования. Данная реакция может быть осуществлена с использованием катализатора, такого как палладий на угле, в атмосфере водорода (1-20 бар (100-2000 кПа)) в подходящем растворителе, таком как этанол, при температуре, например, от 20 до 100°C.

Соединения формулы (VI) могут быть получены путем удаления защитной группы азота из соединения формулы (P) в соответствии с методиками, известными в данной области техники.

Альтернативно, порядок стадий на схеме 2 может быть изменен следующим образом:



Соединения формулы (P) также могут быть получены в соответствии с реакционной схемой 4, где LG<sup>1</sup> представляет собой уходящую группу, и R<sup>1</sup> и PG такие, как они определены выше.



Соединения формулы (Q) и (R) могут быть получены способом, аналогичным показанному выше.

Соединение формулы (S) может быть получено из соединения формулы (R) путем активации гидроксильной группы. Когда LG<sup>1</sup> представляет собой хлор, данная реакция может быть осуществлена путем приведения во взаимодействие соединения формулы (R) с оксихлоридом фосфора при температуре, например, от 50 до 110°C. Альтернативно, если LG<sup>1</sup> представляет собой OSO<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, который определен в формуле (VIII), то соединение формулы (R) может быть приведено во взаимодействие с соединением формулы R<sup>41</sup>SO<sub>2</sub>Cl. Данная реакция может быть осуществлена в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, и в присутствии основания, такого как триэтиламин или основание Хюнига, при температуре, например, от 0 до 50°C.

Соединения формулы (P) могут быть получены путем приведения во взаимодействие соединения формулы (S) с избытком амина формулы R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>NH, где R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> такие, как они определены выше, в подходящем растворителе, таком как бутанол или 1,2-диоксан, при температуре, например, от 50 до 150°C. Альтернативно, данная реакция может быть проведена в микроволновом аппарате при температуре, например, от 50 до 200°C.

Соединения формул (III), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIIIa), (XIIIb), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII) и также соединения формулы (II) либо имеются в продаже, либо хорошо известны в литературе, либо могут быть легко получены с использованием известных методик.

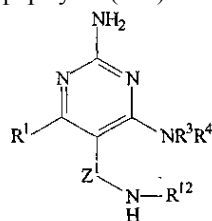
Соединения формулы (I) можно преобразовать в другие соединения формулы (I), используя традиционные способы. Например, соединение формулы (I), в котором R<sup>2</sup> представляет собой группу формулы (Ib), и X<sup>3</sup> представляет собой NH, может быть преобразовано в соответствующее соединение формулы (I), в котором X<sup>3</sup> представляет собой >NSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, путем приведения во взаимодействие с соединением формулы R<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>Cl. Удобно, когда данную реакцию осуществляют в органическом растворителе, таком как дихлорметан или ацетонитрил, в присутствии основания, такого как пиридин или триэтиламин. Соответственно применяют температуры в диапазоне от 0 до 80°C.

Кроме того, соединение формулы (I), в котором R<sup>2</sup> представляет собой группу формулы (Ib), и X<sup>3</sup> представляет собой NH, может быть преобразовано в соответствующее соединение формулы (I), в котором X<sup>3</sup> представляет собой >NCOR<sup>12</sup>, путем приведения во взаимодействие с соединением формулы R<sup>12</sup>COCl. Удобно, когда данную реакцию осуществляют в органическом растворителе, таком как ди-

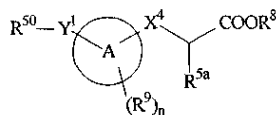
хлорметан или ацетонитрил, в присутствии основания, такого как пиридин или триэтиламин. Соответственно применяют температуры в диапазоне от 0 до 80°C. Альтернативно, реакция может быть осуществлена путем активации кислоты формулы  $R^{12}CO_2H$  агентом сочетания, таким как HATU или PyBOP, в органическом растворителе, таком как N-метилпирролидинон, N,N-диметилформамид, ацетонитрил или тетрагидрофуран, обычно в присутствии подходящего основания (например, триэтиламина, основания Хюнига) при температуре, например, в диапазоне от 0 до 50°C.

И, кроме того, соединение формулы (I), в котором  $R^2$  представляет собой группу формулы (Ib) и  $X^3$  представляет собой NH, может быть преобразовано в соответствующее соединение формулы (I), в котором  $X^3$  представляет собой  $>NCOCH_2NR^{15}R^{16}$ , путем приведения во взаимодействие с хлорацетилхлоридом, затем с амином формулы  $R^{15}R^{16}NH$ . Первую стадию соответственно проводят в органическом растворителе, таком как дихлорметан или ацетонитрил, с 1 экв. хлорацетилхлорида. Соответственно применяют температуры в диапазоне от 0 до 30°C. На второй стадии данную реакцию соответственно проводят в органическом растворителе, таком как дихлорметан или ацетонитрил, с избытком амина  $R^{15}R^{16}NH$ . Соответственно применяют температуры в диапазоне от 0 до 100°C.

Соединение формулы (I), где  $R^2$  представляет собой группу формулы (Ib) и  $X^3$  представляет собой  $NR^{12}CO$  или  $NR^{12}SO_2$ , может быть получено путем приведения во взаимодействие соединения формулы (XIX) с соединением формулы (XX)



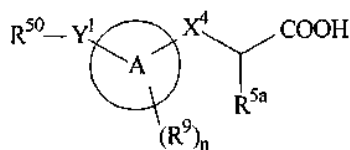
(XIX)



(XX)

где  $R^5$  представляет собой  $SO_2-LG^2$  или  $CO-LG^2$ ,  $LG^2$  представляет собой подходящую уходящую группу, такую как хлор, и остальные заместители такие, как они определены в формуле (I). Данную реакцию соответственно проводят в органическом растворителе, таком как дихлорметан или ацетонитрил, в присутствии основания, такого как пиридин или триэтиламин. Соответственно применяют температуры в диапазоне от 0 до 80°C. Альтернативно, если  $R^{50}$  представляет собой  $CO_2H$ , то реакция может быть осуществлена путем активации агентом сочетания, таким как HATU,  $T_3P$  (циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты) или PyBOP, в органическом растворителе, таком как N-метилпирролидинон, N,N-диметилформамид, ацетонитрил или тетрагидрофуран, обычно в присутствии подходящего основания (например, триэтиламина, основания Хюнига) при температуре, например, в диапазоне от 0 до 50°C.

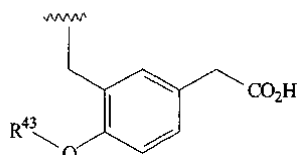
Соединение формулы (IV), где  $R^2$  представляет собой группу формулы (Ib) и  $X^3$  представляет собой  $NR^{12}CO$  или  $NR^{12}SO_2$ , можно получить путем приведения во взаимодействие соединения формулы (XIX) с соединением формулы (XXI), используя условия, аналогичные описанным выше.



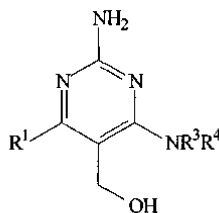
(XXI)

Соединение формулы (XIX) может быть получено путем приведения во взаимодействие соединения формулы (VI) с альдегидом или кетоном в стандартных условиях восстановительного аминирования.

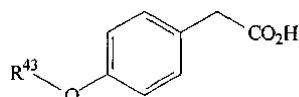
Соединение формулы (II), где  $R^2$  представляет собой группу формулы (XXII), может быть получено путем приведения во взаимодействие соединения формулы (XXIII) с соединением формулы (XXIV)



(XXII)



(XXIII)

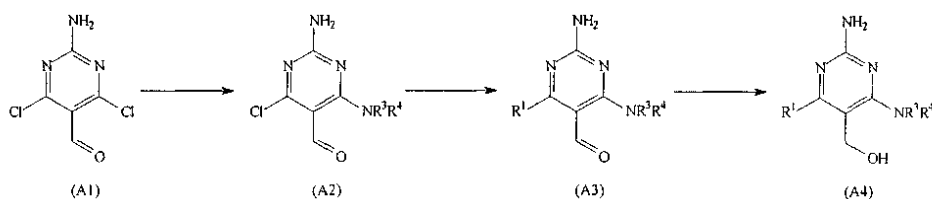


(XXIV)

где  $R^{43}$  представляет собой H или метил, и  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  такие, как они определены выше. Данная реакция может быть осуществлена в кислотных условиях, например в водной соляной кислоте, при повышенной температуре.

Соединение формулы (XXIII) может быть получено в соответствии со схемой 5.

Схема 5

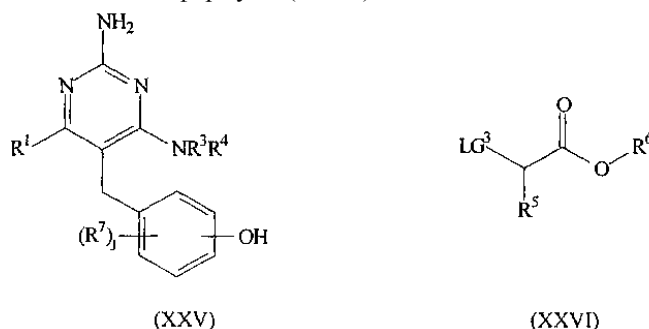


Соединение формулы (A2) может быть получено путем приведения во взаимодействие соединения формулы (A1) с амином формулы  $R^3R^4NH$ . Данная реакция может быть осуществлена в присутствии основания, такого как триэтиламин, в органическом растворителе, таком как метанол. Предпочтительны температуры в диапазоне 50-100°C.

Соединение формулы (A3), где  $R^1$  представляет собой метил, может быть получено путем приведения во взаимодействие соединения формулы (A2) с тетраметилстаннаном. Данная реакция может быть осуществлена в присутствии катализатора, такого как  $Pd(PPh_3)_4$ , в органическом растворителе, таком как диметилформамид. Предпочтительны температуры в диапазоне 50-120°C. Соединение формулы (A3), где  $R^1$  представляет собой алкокси или алкилтиол, может быть получено путем приведения во взаимодействие соединения формулы (A2) с соответствующим спиртом или алкилтиолом в присутствии основания, такого как гидрид натрия.

Соединение формулы (A4) может быть получено путем приведения во взаимодействие соединения формулы (A3) с восстанавливающим агентом, таким как боргидрид натрия. Данная реакция может быть осуществлена в органическом растворителе, таком как метанол, при температуре в диапазоне 0-50°C.

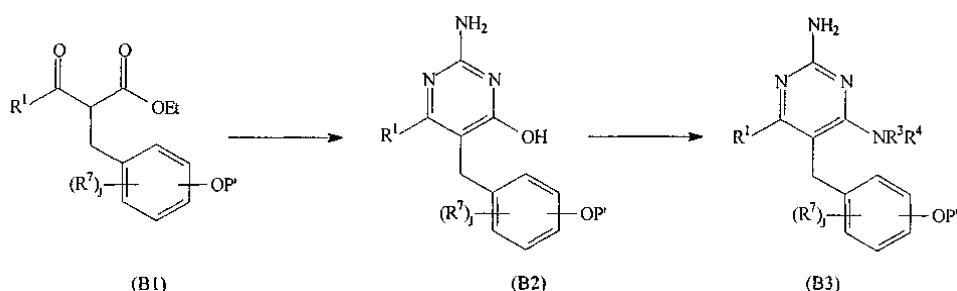
Соединение формулы (I), где  $R^2$  представляет собой группу формулы (Ia), где  $X^1$  представляет собой  $CH_2$ , и  $X^2$  представляет собой O, может быть получено путем приведения во взаимодействие соединения формулы (XXV) с соединением формулы (XXVI)



где  $LG^3$  представляет собой уходящую группу, такую как хлор, бром или мезитат, и  $j$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  такие, как они определены в формуле (I). Данная реакция может быть осуществлена в присутствии основания, такого как карбонат калия, в органическом растворителе, таком как диметилформамид, при температуре в диапазоне 20-100°C.

Соединение формулы (XXV) может быть получено в соответствии с приведенной ниже схемой 6.

Схема 6



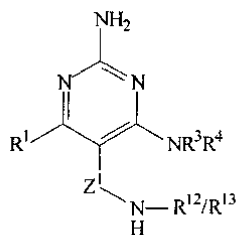
где  $j$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^7$  такие, как они определены выше, и  $P'$  представляет собой водород или защитную группу.

Соединения формулы (B2) могут быть получены путем приведения во взаимодействие соединения формулы (B1) с гуанидином или карбонатом гуанидина в подходящем растворителе, таком как метанол или этанол, при температуре, например, в диапазоне от 50 до 150°C.

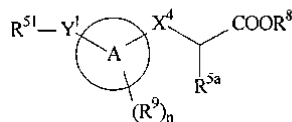
Соединения формулы (B3) могут быть получены в две стадии путем приведения во взаимодействие соединения формулы (B2) с соединением формулы  $R^4SO_2Cl$ , затем с амином формулы  $R^3R^4NH$ . Первая стадия может быть осуществлена в подходящем растворителе, таком как DCM, и в присутствии основания, такого как триэтиламин или основание Хюнига, при температуре, например, от 0 до 50°C. Вторая стадия может быть осуществлена в подходящем растворителе, таком как бутанол или 1,2-диоксан, при

температуре, например, от 50 до 150°C. Альтернативно, реакция может быть проведена в микроволновом аппарате при температуре, например, от 50 до 200°C.

Соединение формулы (I), где R<sup>2</sup> представляет собой группу формулы (Ib), где X<sup>3</sup> представляет собой NR<sup>12</sup>CONR<sup>13</sup> или NR<sup>13</sup>CONR<sup>12</sup>, может быть получено путем приведения во взаимодействие соединения формулы (XXVII) с соединением формулы (XXVIII)



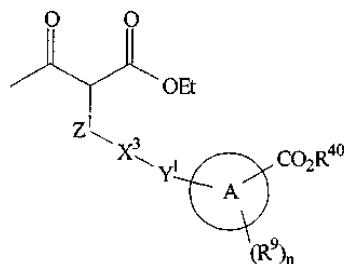
(XXVII)



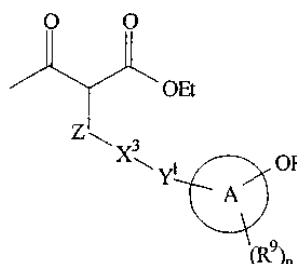
(XXVIII)

где R<sup>51</sup> определен как Cl-C(O)NR<sup>12</sup>/R<sup>13</sup> и n, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, Z<sup>1</sup>, Y<sup>1</sup>, A, X<sup>4</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>5a</sup> и R<sup>8</sup> такие, как они определены выше. Данная реакция может быть осуществлена в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, и в присутствии основания, такого как триэтиламин или основание Хюнига, при температуре, например, от 0 до 50°C.

Соединение формулы (I), где R<sup>2</sup> представляет собой группу формулы (Ib), можно получить из соединения формулы (XXIX) или (XXX), используя те же способы, что и на схеме 1, и приведенные выше химические реакции, позволяющие это сделать. Этот способ подходит, например, когда X<sup>3</sup> в формулах (XXIX) и (XXX) представляет собой S(O)<sub>p</sub> или O.



(XXIX)



(XXX)

Соединения формул (XIX), (XX), (XXI), (XXII), (XXIII), (XXIV), (XXV), (XXVI), (XXVII), (XXVIII), (XXIX) и (XXX) либо имеются в продаже, либо хорошо известны в литературе, либо могут быть легко получены с использованием известных методик.

Специалистам в данной области техники очевидно, что в способах по настоящему изобретению некоторым функциональным группам в реагентах, таким как фенол, гидроксил или аминогруппы, может потребоваться защита с помощью защитных групп. Таким образом, получение соединений формулы (I) может включать на соответствующей стадии удаление одной или более защитных групп.

Введение защиты функциональных групп и удаление с них защиты описаны в "Protective Groups in Organic Chemistry" под редакцией J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) и "Protective Groups in Organic Synthesis", 3-е изд., T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Вышеупомянутые соединения формулы (I) могут быть преобразованы в их фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно в соль присоединения кислоты, такую как соль гидрохлорид, гидробромид, бензолсульфонат (безилат), соль сахараина (например, моносахарина), трифторацетат, сульфат, фосфат, ацетат, фумарат, малеат, тартрат, лактат, цитрат, пируват, сукцинат, оксалат, 1-гидрокси-2-нафтоат (ксинафоат), метансульфонат или н-толуолсульфонат.

Соединения формулы (I) способны к существованию в стереоизомерных формах. Очевидно, что изобретение охватывает применение всех геометрических и оптических изомеров (включая атропизомеры) соединений формулы (I) и их смесей, в том числе рацематов. Применение таутомеров и их смесей также образует аспект настоящего изобретения. Особенно желательны энантиомерно чистые формы.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли обладают активностью как фармацевтические средства, в частности, как модуляторы активности Толл-подобных рецепторов (особенно TLR7) и таким образом могут быть использованы в лечении:

1) (дыхательные пути): обструктивных заболеваний дыхательных путей, включая астму, в том числе бронхиальную, аллергическую, наследственную, приобретенную, индуцированную физической нагрузкой, индуцированную приемом лекарств (включая индуцированную приемом аспирина и NSAID (нестероидного противовоспалительного средства)) и индуцированную пылью астму, как перемежающуюся, так и персистирующую и всех степеней тяжести, и другие случаи гиперчувствительности дыхательных путей; хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); бронхита, в том числе инфекционного и эозинофильного бронхита; эмфиземы; бронхоэктаза; кистозного фиброза; саркоидоза; экзогенного



аллергического альвеолита и родственных заболеваний; гиперчувствительного пневмонита; фиброза легких, в том числе криптогенного фиброзирующего альвеолита, идиопатических интерстициальных пневмоний, осложненной фиброзом противоопухолевой терапии и хронической инфекции, включая туберкулез и аспергиллез и другие грибковые инфекции; осложнений трансплантации легких; васкулитоподобных и тромботических расстройств легочной сосудистой сети и легочной гипертензии; в лечении кашля, в том числе в лечении хронического кашля, ассоциированного с воспалительными и секреторными состояниями дыхательных путей, и ятрогенного кашля; острого и хронического ринита, в том числе медикаментозного ринита и вазомоторного ринита; круглогодичного и сезонного аллергического ринита, в том числе нервного ринита (сенная лихорадка); назального полипоза; острой вирусной инфекции, в том числе насморка, и инфекции вследствие респираторного синцитиального вируса, вируса гриппа, коронавируса (включая SARS (атипичная пневмония)) и аденовируса;

2) (кожа): псориаза, атопического дерматита, контактного дерматита или других экзематозных поражений кожи и реакций гиперчувствительности замедленного типа; фито- и фотодерматита; себорейной экземы, герпетиформного дерматита, красного плоского лишая, склеротического атрофического лишая, гангренозной пиодермии, кожного саркоида, дискоидной красной волчанки, пузырчатки, пемфигоида, врожденного буллезного эпидермолиза, крапивницы, ангиоэдемы, васкулитов, токсических эритем, кожных эозинофилий, гнездной алопеции, мужского облысения, синдрома Свита (Sweet), болезни Вебера-Крисчена, многоформной эритемы; целлюлита, как инфекционного, так и неинфекционного; панникулита; кожных лимфом, немеланомного рака кожи и других диспластических поражений; индуцированных приемом лекарств расстройств, в том числе стойкой лекарственной эритемы;

3) (глаза): блефарита; конъюнктивита, в том числе круглогодичного и весеннего аллергического конъюнктивита; ирита; переднего и заднего увеита; хориоидита; аутоиммунных, дегенеративных или воспалительных расстройств, воздействующих на сетчатку; офтальмита, в том числе симпатического офтальмита; саркоидоза; инфекций, в том числе вирусных, грибковых и бактериальных;

4) (мочеполовая система): нефрита, в том числе интерстициального и гломерулонефрита; нефротического синдрома; цистита, в том числе острого и хронического (интерстициального) цистита и язвы Ханнера; острого и хронического уретрита, простатита, эпидидимита, оофорита и сальпингита; вульвовагинита; болезни Пейрони; эректильной дисфункции (как мужской, так и женской);

5) (отторжение трансплантата): острого и хронического отторжения, следующего после, например, трансплантации почки, сердца, печени, легкого, костного мозга, кожи или сетчатки либо после переливания крови; или хронического заболевания "трансплантат против хозяина";

6) других аутоиммунных и аллергических расстройств, в том числе ревматоидного артрита, синдрома раздраженного кишечника, системной красной волчанки, рассеянного склероза, тиреоидита Хашимото, болезни Грейвса, болезни Аддисона, сахарного диабета, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, эозинофильного фасцита, синдром гипериммуноглобулинемии Е, антифосфолипидного синдрома и синдрома Сезари;

7) (онкология): в лечении распространенных видов рака, в том числе опухолей предстательной железы, молочной железы, легкого, яичников, поджелудочной железы, кишечника и толстой кишки, желудка, кожи и головного мозга, и злокачественных новообразований, воздействующих на костный мозг (включая лейкозы) и лимфопролиферативные системы, такие как лимфома Ходжкина и неходжкинская лимфома; включая предупреждение и лечение метастатического заболевания и опухолевых рецидивов и паранеопластических синдромов; и

8) инфекционных заболеваний: вирусных заболеваний, таких как остроконечные бородавки, обыкновенные бородавки, подошвенные бородавки, гепатит В, гепатит С, заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса, контагиозный моллюск, оспа, заболеваний, вызванных вирусом иммунодефицита человека (HIV), папилломавирусом человека (HPV), цитомегаловирусом (CMV), вирусом ветряной оспы (VZV), риновирусом, аденовирусом, коронавирусом, грипп, парагрипп; бактериальных заболеваний, таких как туберкулез и заболевания, вызванные *Mycobacterium avium*, лепра; других инфекционных заболеваний, таких как грибковые заболевания, заболевания, вызываемые микроорганизмами рода *Chlamydia*, *Candida*, *Aspergillus*, криптококковый менингит, заболевания, вызываемые *Pneumocystis carinii*, криптоспоририоз, гистоплазмоз, токсоплазмоз, трипаносомная инфекция и лейшманиоз.

Таким образом, согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как они определены ранее, для применения в терапии.

В следующем аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как они определены ранее, в изготовлении лекарственного средства для применения в терапии.

В контексте настоящего описания термин "терапия" также включает в себя "профилактику", если не представлены конкретные указания на обратное. Термины "терапевтический" и "терапевтически" следует истолковывать соответственно.

Ожидается, что профилактика особенно важна в отношении лечения субъектов, которые пострадали от предшествующего приступа рассматриваемого заболевания или состояния, либо которые иным образом считаются имеющими повышенный риск рассматриваемого заболевания или состояния. Как

правило, субъекты с риском развития конкретного заболевания или состояния включают субъектов, имеющих наследственный анамнез по данному заболеванию, или состояния, или субъектов, которые были идентифицированы путем генетического тестирования или скрининга как особенно чувствительные к развитию этого заболевания или состояния.

В частности, соединения по изобретению (включая фармацевтически приемлемые соли) могут быть использованы в лечении астмы, ХОБЛ, аллергического ринита, аллергического конъюнктивита, atopического дерматита, рака, гепатита В, гепатита С, ВИЧ, ВПЧ, бактериальных инфекций и дерматоза.

И, кроме того, согласно изобретению предложен способ лечения или уменьшения риска заболевания или состояния, связанного с аномальным клеточным ростом или им обусловленного (например, рака), включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как они определены ранее.

Кроме того, согласно изобретению предложен способ лечения или уменьшения риска обструктивного заболевания или состояния дыхательных путей (например, астмы или ХОБЛ), включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как они определены ранее.

Для вышеупомянутых терапевтических применений вводимая дозировка будет, несомненно, изменяться в зависимости от используемого соединения, способа введения, желаемого лечения и показанного расстройства. Например, суточная дозировка соединения по изобретению, если его вводят ингаляцией, может находиться в диапазоне от 0,05 до 100 мкг на 1 кг массы тела. Альтернативно, если соединение вводят перорально, тогда суточная дозировка соединения по изобретению может находиться в диапазоне от 0,01 мкг на 1 кг массы тела до 100 мг на 1 кг массы тела.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы как таковые, но в общем случае будут введены в форме фармацевтической композиции, в которой соединение/соль (активный ингредиент) формулы (I) находится вместе с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем. Традиционные методики выбора и изготовления подходящих фармацевтических композиций описаны, например, в "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M.E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

В зависимости от способа введения фармацевтическая композиция предпочтительно будет содержать от 0,05 до 99 мас.%, более предпочтительно от 0,05 до 80 мас.%, еще более предпочтительно от 0,10 до 70 мас.% и даже еще более предпочтительно от 0,10 до 50 мас.% активного ингредиента, где все массовые проценты даны в расчете на общую массу композиции.

Согласно настоящему изобретению также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как они определены ранее, вместе с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем.

Кроме того, согласно изобретению предложен способ изготовления фармацевтической композиции по изобретению, включающий смешивание соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как они определены ранее, с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем.

Фармацевтические композиции можно вводить местно (например в кожу или в легкое и/или дыхательные пути) в форме, например, кремов, растворов, суспензий, гептафторалкановых (HFA) аэрозолей или сухих порошковых композиций, например композиций в ингаляторном устройстве, известном как Turbuhaler®; или системно, например, путем перорального введения в форме таблеток, капсул, сиропов, порошков или гранул; или путем парентерального введения в форме стерильного раствора, суспензии или эмульсии для инъекций (в том числе внутривенных, подкожных, внутримышечных, внутрисосудистых или для инфузии); или путем ректального введения в форме суппозитория.

Сухие порошковые композиции или находящиеся под давлением HFA-аэрозоли соединений по изобретению (включая фармацевтически приемлемые соли) можно вводить пероральной или назальной ингаляцией. Для ингаляции желательно, чтобы соединение было тонкоизмельченным. Тонкоизмельченное соединение предпочтительно имеет средний массовый диаметр меньше 10 мкм и может быть суспендировано в пропеллентной смеси с помощью диспергирующего вещества, например жирной C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>-кислоты или ее соли (например, олеиновой кислоты), соли желчных кислот, фосфолипида, алкилсахарида, перфторированного или полиэтоксифицированного поверхностно-активного вещества, либо другого фармацевтически приемлемого диспергирующего вещества.

Соединения по изобретению также можно вводить посредством сухого порошкового ингалятора. Ингалятор может представлять собой ингалятор разового или многократного дозирования и может представлять собой приводимый в действие дыханием сухой порошковый ингалятор.

Одна из возможностей заключается в смешивании тонкоизмельченного соединения по изобретению с веществом-носителем, например моно-, ди- или полисахаридом, сахарным спиртом или другим полиолом. Подходящими носителями являются сахара, например лактоза, глюкоза, раффиноза, мелезитоза, лактит, мальтит, трегалоза, сахароза, маннит; и крахмал. Альтернативно, тонкоизмельченное соединение может иметь покрытие из другого вещества. Кроме того, порошковую смесь можно распределять в твердые желатиновые капсулы, каждая из которых содержит желаемую дозу активного соединения.

Другая возможность заключается в превращении тонкоизмельченного порошка в сферы, которые разрушаются при процедуре вдыхания. Таким сферонизированным порошком можно заполнить резервуар для лекарственного средства ингалятора многократного дозирования, например, известного как Turbuhaler®, в котором с помощью узла дозирования отмеряют желаемую дозу, которая затем вдыхается пациентом. С использованием этой системы активный ингредиент, с веществом-носителем или без него, доставляется пациенту.

Для перорального введения соединение по изобретению можно смешивать с адьювантом или носителем, например лактозой, сахарозой, сорбитом, маннитом; крахмалом, например картофельным крахмалом, кукурузным крахмалом или амилопектином; производным целлюлозы; связующим веществом, например желатином или поливинилпирролидоном; и/или смазывающим веществом, например стеаратом магния, стеаратом кальция, полиэтиленгликолем, воском, парафином и тому подобным, и затем прессовать в таблетки. Если необходимы таблетки с покрытием, на ядра, приготовленные, как описано выше, можно нанести покрытие с помощью концентрированного сахарного раствора, который может содержать, например, аравийскую камедь, желатин, тальк и диоксид титана. Альтернативно, на таблетку можно нанести покрытие из подходящего полимера, растворенного в высоколетучем органическом растворителе.

Чтобы изготовить мягкие желатиновые капсулы, соединение по изобретению можно смешивать, например, с растительным маслом или полиэтиленгликолем. Твердые желатиновые капсулы могут содержать гранулы соединения при использовании обоих вышеупомянутых эксципиентов для таблеток. Жидкие или полутвердые композиции соединения по изобретению также могут быть внесены в твердые желатиновые капсулы.

Жидкие композиции для перорального применения могут быть в форме сиропов или суспензий, например растворов, содержащих соединение по изобретению, поддерживающий баланс сахар и смесь этанола, воды, глицерина и пропиленгликоля. Возможно, что такие жидкие композиции могут содержать окрашивающие агенты, корригенты, сахарин и/или карбоксиметилцеллюлозу в качестве загустителя или другие эксципиенты, известные специалистам в данной области техники.

Соединения по изобретению (т.е. соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли) также можно вводить вместе с другими соединениями, применяемыми для лечения вышеупомянутых состояний.

Следовательно, изобретение далее относится к комбинированным терапиям, где соединение по изобретению или фармацевтическую композицию либо композицию, содержащую соединение по изобретению, вводят одновременно или последовательно либо в виде комбинированного препарата с другим(и) терапевтическим(и) агентом или агентами для лечения одного или более перечисленных состояний.

Противораковая терапия, определенная ранее, может быть применена в качестве единственной терапии или может вовлекать, в дополнение к соединению по изобретению, традиционную хирургию или лучевую терапию или химиотерапию. Такая химиотерапия может включать одну или более из следующих категорий противоопухолевых агентов:

(1) других антипролиферативных/antineопластических лекарственных средств и их комбинаций, которые используются в медицинской онкологии, таких как алкилирующие агенты (например, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин, циклофосфамид, азотистый иприт, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфид, темозоломид и нитрозомочевина); антиметаболиты (например, гемцитабин и антифолаты, такие как фторпиримидины, подобные 5-фторурацилу и тегафуру, ралтитрексед, метотрексат, цитозинарабинозид и гидроксимочевина); противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины, подобные адриамицину, блеомицину, доксорубину, дауномицину, эпирубицину, идарубину, митомицину-С, дактиномицину и митрамицину); антимитотические агенты (например, алкалоиды Барвинка, подобные винкристину, винбластину, виндезину и винорелбину, и таксоиды, подобные таксолу и таксотеру, и ингибиторы polo-киназы); и ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины, подобные этопозиду и тенипозиду, амсакрин, топотекан и камптотексин);

(2) цитостатических агентов, таких как антиэстрогены (например, тамоксифен, фулвестрант, торемифен, ралоксифен, дролоксифен и иодоксифен), антиандрогены (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид и ципротерона ацетат), антагонисты LHRH (рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона) или агонисты LHRH (например, гозерелин, лейпрорелин и бусерелин), прогестогены (например, мегестрола ацетат), ингибиторы ароматазы (как, например, анастрозол, летрозол, воразол и эксеместан) и ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы, такие как финастерид;

(3) противоинвазивных средств (например, ингибиторов семейства c-Src-киназ, подобных 4-(6-хлор-2,3-метилendioксианилино)-7-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этоксид]-5-тетрагидропиран-4-илокси-назолину (AZD0530; международная заявка на патент WO 01/94341) и N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-{6-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метилпиримидин-4-иламино}тиазол-5-карбоксамиду (дазатиниб, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661), и ингибиторов металлопротеиназ, подобных маримастату, ингибиторов функции рецептора активатора плазминогена урокиназного типа или антител к гепаразае);

(4) ингибиторов функции факторов роста: например, такие ингибиторы включают антитела к факторам роста и антитела к рецепторам факторов роста (например, анти-erbB2-антитело трастузумаб (Herceptin™), антитело против EGFR (рецептора эпидермального фактора роста) панитумумаб, анти-erbB1-антитело цетуксимаб (эрбитукс, C225) и любые антитела к факторам роста или к рецепторам факторов роста, описанные в Stern et al. Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp. 11-29); такие ингибиторы также включают ингибиторы тирозинкиназ, например ингибиторы семейства эпидермальных факторов роста (например, ингибиторы тирозинкиназ семейства EGFR, такие как N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (гефитиниб, ZD1839), N-(3-этинилфенил)-6,7-бис(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин (эрлотиниб, OSI-774) и 6-акриламидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (CI 1033), ингибиторы erbB2-тирозинкиназ, такие как лапатиниб, ингибиторы семейства факторов роста гепатоцитов, ингибиторы семейства факторов роста тромбоцитов, такие как иматиниб, ингибиторы серин/треонинкиназ (например, ингибиторы Ras/Raf-пути передачи сигнала, такие как ингибиторы фарнезилтрансферазы, например со-рафениб (BAY 43-9006)), ингибиторы клеточной передачи сигнала посредством киназ MEK (киназа митоген-активируемой протеинкиназы) и/или АКТ (протеинкиназа B), ингибиторы семейства факторов роста гепатоцитов, c-kit-ингибиторы, ингибиторы аутогено-киназы (например, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 и AX39459) и ингибиторы циклинзависимых киназ (CDK), таких как, например, ингибиторы CDK2 и/или CDK4;

(5) противоангиогенных средств, таких как средства, ингибирующие действие фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) (например, антитело против фактора роста эндотелия сосудов бевацизумаб (Avastin™), и ингибиторы тирозинкиназных рецепторов VEGF, такие как 4-(4-бром-2-фторанилино)-6-метокси-7-(1-метилпиперидин-4-илметокси)хиназолин (ZD6474; пример 2 в WO 01/32651), 4-(4-фтор-2-метилиндо-5-илокси)-6-метокси-7-(3-пирролидин-1-илпропокси)хиназолин (AZD2171; пример 240 в WO 00/47212), ваталаниб (PTK787; WO 98/35985) и SU11248 (сунитиниб; WO 01/60814), такие соединения, которые раскрыты в международных заявках на патент WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 и WO 98/13354, и соединения, действующие по другим механизмам (например, линомид, ингибиторы функции интегринов  $\alpha v \beta 3$  или ангиостатин);

(6) агентов, вызывающих повреждение сосудов, таких как комбретастатин А4 и соединения, раскрытые в международных заявках на патент WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 и WO 02/08213;

(7) агентов, используемых в антисмысловой терапии, например таких, которые направлены на мишени, приведенные выше, как, например, ISIS 2503, в анти-ras антисмысловой терапии;

(8) агентов, используемых в генотерапевтических подходах, включая, например, подходы по замене аберрантных генов, таких как аберрантный p53 или аберрантный BRCA1 (ген 1 рака молочной железы) либо BRCA2, подходов GDEPT (ген-направленная ферментная пролекарственная терапия), как, например, с использованием цитозиндезаминазы, тимидинкиназы или бактериального фермента нитроредуктазы, и подходов по усилению переносимости пациентами химиотерапии или лучевой терапии, таких как генная терапия множественной лекарственной устойчивости; и

(9) агентов, используемых в иммунотерапевтических подходах, включая, например, ex vivo и in vivo подходы по повышению иммуногенности опухолевых клеток пациента, как, например, трансфекция цитокинами, такими как интерлейкин-2, интерлейкин-4 или гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, подходов по снижению Т-клеточной анергии, подходов с использованием трансфицированных иммунных клеток, таких как цитокин-трансфицированные дендритные клетки, подходов с использованием линий цитокин-трансфицированных опухолевых клеток и подходов с использованием антиидиотипических антител.

Кроме того, для лечения воспалительных заболеваний - ХОБЛ, астмы и аллергического ринита соединения по изобретению можно комбинировать с такими агентами, как ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), как, например, анти-TNF моноклональные антитела (например, ремикад, CDP-870 и адалимумаб) и TNF-рецептор-иммуноглобулиновые молекулы (такие как энбрел); неселективные ингибиторы циклооксигеназы COX-1/COX-2, применяемые как местно, так и системно (такие как пироксикам, диклофенак, пропионовые кислоты, как, например, напроксен, флупирофен, фенопрофен, кетопрофен и ибупрофен, фенаматы, как, например, мефенамовая кислота, индометацин, сулиндак, азапропазон, пиразолоны, как, например, фенилбутазон, салицилаты, как, например, аспирин), ингибиторы COX-2 (такие как мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, люмарококсиб, парекоксиб и эторикоксиб); глюкокортикостероиды (вводимые местным, пероральным, внутримышечным, внутривенным или внутрисуставным путем); метотрексат, лефлуномид; гидроксихлорокин, d-пеницилламин, ауранофин или другие парентеральные либо пероральные препараты золота.

Кроме того, настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по изобретению и ингибитора биосинтеза лейкотриенов, ингибитора 5-липоксигеназы (5-LO) или антагониста белка, активирующего 5-липоксигеназу (FLAP), такого как зилейтон; ABT-761; фенлейтон; тепоксалин; Abbott-

79175; Abbott-85761; N-(5-замещенный)тиофен-2-алкилсульфонамид; 2,6-ди-трет-бутилфенол-гидразоны; метокситетрагидропираны, такие как ZD-2138 от Zeneca; соединение SB-210661; пиридинил-замещенное соединение 2-цианонафталина, такое как L-739010; соединение 2-цианохинолина, такое как L-746530; или соединение индола либо хинолина, такое как МК-591, МК-886 и BAY×1005.

Кроме того, настоящее изобретение относится к комбинации соединения по изобретению и антагониста рецепторов лейкотриенов (LT) (LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> и LTE<sub>4</sub>), выбранного из группы, состоящей из фенотиазин-3-онов, таких как L-651392; амидиновых соединений, таких как CGS-25019с; бензоксаламинов, таких как онтазоласт; бензолкарбоксимидамидов, таких как BIII 284/260; и таких соединений, как зафирлукаст, аблукаст, монтелукаст, пранлукаст, верлукаст (МК-679), RG-12525, Ro-245913, иралукаст (CGP 45715A) и BAY×7195.

Кроме того, настоящее изобретение еще относится к комбинации соединения по изобретению и ингибитора фосфодиэстеразы (PDE), такого как метилксантин, в том числе теофиллин и аминофиллин; селективного ингибитора изофермента PDE, включая ингибитор PDE<sub>4</sub>, ингибитор изоформы PDE<sub>4D</sub> или ингибитор PDE<sub>5</sub>.

Кроме того, настоящее изобретение относится к комбинации соединения по изобретению и антагониста гистаминовых рецепторов 1 типа, такого как цетиризин, лоратадин, дезлоратадин, фексофенадин, акривастин, терфенадин, астемизол, азеластин, левокабастин, хлорфенирамин, прометазин, циклизин или мизоластин, применяемые перорально, местно или парентерально.

Кроме того, настоящее изобретение еще относится к комбинации соединения по изобретению и гастропротекторного антагониста гистаминового рецептора 2 типа.

Кроме того, настоящее изобретение относится к комбинации соединения по изобретению и антагониста гистаминового рецептора 4 типа.

Кроме того, настоящее изобретение еще относится к комбинации соединения по изобретению и сосудосуживающего симпатомиметического агента, являющегося агонистом адренорецепторов  $\alpha$ -1/ $\alpha$ -2, такого как пропилгекседрин, фенилэфрин, фенилпропаноламин, эфедрин, псевдоэфедрин, нафазолина гидрохлорид, оксиметазолина гидрохлорид, тетрагидрозолина гидрохлорид, ксилометазолина гидрохлорид, трамазолина гидрохлорид или этилнорэпинефрина гидрохлорид.

Кроме того, настоящее изобретение относится к комбинации соединения по изобретению и антихолинергического агента, в том числе антагонистов мускариновых рецепторов (M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub> и M<sub>3</sub>), таких как атропин, хиосцин, гликопирролат, ипратропия бромид, тиотропия бромид, окситропия бромид, пирензепин или телензепин.

Кроме того, настоящее изобретение еще относится к комбинации соединения по изобретению с агонистом  $\beta$ -адренорецепторов (включая  $\beta$ -рецепторы подтипов 1-4), таким как изопrenalин, сальбутамол, формотерол, сальметерол, тербуталин, орципреналин, битолтерола мезилат и пирбутерол.

Кроме того, настоящее изобретение относится к комбинации соединения по изобретению и хромо-на, такого как хромогликат натрия или недокромилнатрий.

Кроме того, настоящее изобретение еще относится к комбинации соединения по изобретению с миметиком инсулиноподобного фактора роста типа I (IGF-I).

Кроме того, настоящее изобретение еще относится к комбинации соединения по изобретению и глюкокортикоида, такого как флунизолид, триамцинолона ацетонид, беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат, циклезонид или мометазона фураат.

Кроме того, настоящее изобретение еще относится к комбинации соединения по изобретению с ингибитором матриксных металлопротеаз (ММР), т.е. стромелизинов, коллагеназ и желатиназ, а также агреканазы; особенно коллагеназы-1 (ММР-1), коллагеназы-2 (ММР-8), коллагеназы-3 (ММР-13), стромелизина-1 (ММР-3), стромелизина-2 (ММР-10) и стромелизина-3 (ММР-11) и ММР-9 и ММР-12.

Кроме того, настоящее изобретение еще относится к комбинации соединения по изобретению с модуляторами функции хемокиновых рецепторов, такими как антагонисты CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 и CCR11 (для семейства C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 и CXCR5 (для семейства C-X-C) и CX3CR1 для семейства C-X<sub>3</sub>-C.

Кроме того, настоящее изобретение еще относится к комбинации соединения по изобретению с цитокином или модулятором функции цитокинов, включая  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -интерферон; интерлейкины (IL), включая IL1-15, и антагонисты или ингибиторы интерлейкинов, в том числе агенты, действующие на цитокиновые пути передачи сигнала.

Кроме того, настоящее изобретение еще относится к комбинации соединения по изобретению с иммуноглобулином (Ig) или Ig-содержащим препаратом либо антагонистом или антителом, модулирующим функцию Ig, таким как анти-IgE (омализумаб).

Кроме того, настоящее изобретение относится к комбинации соединения по изобретению и другого применяемого системно или местно противовоспалительного агента, такого как талидомид или его производные, ретиноид, дитранол или кальципотриол.

Кроме того, настоящее изобретение относится к комбинации соединения по изобретению с антибактериальным агентом, таким как производное пенициллина, тетрациклин, макролид,  $\beta$ -лактам, фтор-

хинолон, метронидазол, ингалируемый аминогликозид; с противовирусным агентом, включая ацикловир, фамцикловир, валацикловир, ганцикловир, цидофовир, амантадин, римантадин, рибавирин, занамавир и оселтамавир; с ингибитором протеаз, таким как индинавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир; с нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы, таким как диданозин, ламивудин, ставудин, залцитабин или зидовудин; с нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы, таким как невирапин или эфавиренц.

В следующем аспекте настоящего изобретения предложена комбинация (например, для лечения ХОБЛ, астмы или аллергического ринита) соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как они определены ранее, и одного или более агентов, независимо выбранных из

нестероидного агониста глюкокортикоидного рецептора (GR-рецептора);

селективного агониста  $\beta_2$ -адренорецептора (такого как метапротеренол, изопротеренол, изопреналин, альбутерол, сальбутамол, формотерол, сальметерол, тербуталин, орципреналин, битолтерола мезилат, пирбутерол или индакатерол);

ингибитора фосфодиэстеразы (такого как ингибитор PDE4);

ингибитора протеаз (такого как ингибитор эластазы нейтрофилов или матриксной металлопротеазы MMP-12);

глюкокортикоида;

антихолинергического агента;

модулятора функции хемокиновых рецепторов (такого как антагонист рецептора CCR1) и

ингибитора функции киназ (таких как киназы p38 или IKK (IkB-киназный комплекс)).

Согласно изобретению также предложен фармацевтический продукт, содержащий в комбинации композицию первого активного ингредиента, представляющего собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как они определены ранее, и композицию второго активного ингредиента, представляющего собой

нестероидный агонист глюкокортикоидного рецептора (GR-рецептора);

селективный агонист  $\beta_2$ -адренорецептора;

ингибитор фосфодиэстеразы;

ингибитор протеаз;

глюкокортикоид;

антихолинергический агент;

модулятор функции хемокиновых рецепторов или

ингибитор функции киназ;

для одновременного, последовательного или раздельного применения в терапии.

В другом аспекте изобретения предложен набор, содержащий композицию первого активного ингредиента, представляющего собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как они определены ранее, и композицию второго активного ингредиента, представляющего собой

нестероидный агонист глюкокортикоидного рецептора (GR-рецептор);

селективный агонист  $\beta_2$ -адренорецептора;

ингибитор фосфодиэстеразы;

ингибитор протеаз;

глюкокортикоид;

антихолинергический агент;

модулятор функции хемокиновых рецепторов или

ингибитор функции киназ;

и инструкции для одновременного, последовательного или раздельного введения композиций пациенту, нуждающемуся в этом.

Настоящее изобретение будет дополнительно разъяснено посредством ссылки на следующие далее иллюстративные примеры.

Если не указано иное, реакции проводили в атмосфере азота и органические растворы сушили над сульфатом магния. RP/HPLC означает обращенно-фазовую препаративную HPLC (высокоэффективную жидкостную хроматографию) с применением колонок Waters Symmetry C8, Xterra, XBridge или Phenomenex Gemini с использованием ацетонитрила и либо водного ацетата аммония, либо аммиака, либо муравьиной кислоты, либо трифторуксусной кислоты в качестве буфера, где это целесообразно. Колонную хроматографию проводили на силикагеле. Обработка с использованием SCX (сильный катионообменник) означает, что смесь адсорбировали на SCX и элюировали соответствующим растворителем, таким как метанол или ацетонитрил, затем продукт в виде свободного основания элюировали смесью водного раствора аммиака и метанола.

В примерах использованы следующие сокращения:

EtOAc - этилацетат,

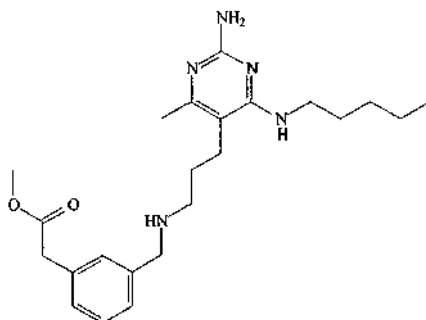
DCM - дихлорметан,

NMP - N-метилпирролидинон,

NBS - N-бромсукцинимид,  
 DMF - N,N-диметилформамид,  
 DMSO - диметилсульфоксид,  
 THF - тетрагидрофуран,  
 MeOH - метанол,  
 EtOH - этанол,  
 TFA - трифторуксусная кислота,  
 HCl - хлористый водород,  
 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> - карбонат калия,  
 NaHCO<sub>3</sub> - гидрокарбонат натрия,  
 TEA - триэтиламин,  
 MeCN - ацетонитрил,  
 Pd/C - палладий на угле,  
 T<sub>3</sub>P - циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты,  
 DMAP - 4-диметиламинопиридин,  
 PS-TBD - пришитый к полистиролу 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен,  
 MTBE - трет-бутилметилэфир,  
 DIBAL-H - гидрид диизобутилалюминия,  
 Pd-118 - хлорид 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия(II),  
 KOH - гидроксид калия,  
 насыщ. - насыщенный,  
 водн. - водный,  
 Et<sub>2</sub>O - диэтиловый эфир,  
 DMA - N,N-диметилацетамид,  
 TMS-Cl - триметилсилилхлорид,  
 конц. - концентрированный,  
 к.т. - комнатная температура,  
 ч - час,  
 мин - минута,  
 М - молярный,  
 MS - масс-спектрометрия,  
 PyBop - гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрипирролидинофосфония,  
 HATU - гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония,  
 APCI - способ химической ионизации при атмосферном давлении,  
 ESI - способ ионизации электрораспылением,  
 ЯМР - ядерный магнитный резонанс.  
 Подробное описание прибора.

Устройство PANalytical CubiX PRO для XRPD (дифракция рентгеновских лучей на порошке) в конфигурации  $\theta$ - $\theta$  с диапазоном сканирования от 2 до 40° 2 $\theta$  и 100-секундным экспонированием на один шаг 0,02°. Рентгеновские лучи создавали с помощью медной длиннофокусной трубки с тонкой фокусировкой, работающей при 45 кВ и 40 мА. Длина волны рентгеновских лучей, полученных с медной трубки, составляла 1,5418 Å. Данные собирали на держателях с нулевым фоном, куда помещали примерно 2 мг соединения. Держатель был изготовлен из монокристалла кремния, который был срезан вдоль нерассеивающей плоскости и затем отшлифован до оптически плоской поверхности. Рентгеновские лучи, падающие на такую поверхность, ослаблялись согласно экстинкции по Брэггу.

Пример 1. Метил-2-(3-((3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропиламино)метил)фенил)ацетат



(1) 6-Метил-N4-пентилпиримидин-2,4-диамин.

2-Амино-4-хлор-6-метилпиримидин (10 г) и пентиламин (20 мл) объединяли в диоксане (100 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 42 ч. Растворители выпаривали, продукт переносили в DCM, промывали водой, насыщ. раствором бикарбоната натрия, рассолом, сушили и растворитель выпаривали.

ривали, получая указанное в подзаголовке соединение (8,3 г).

LC-MS m/z 195 ESI.

(2) 5-Иод-6-метил-N4-пентилпиримидин-2,4-диамин.

Раствор йода (11,92 г) в DCM (300 мл) добавляли к перемешиваемой смеси продукта со стадии (1) (8,3 г) и гидроксида натрия (3,42 г) в воде (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Органический слой отделяли и промывали раствором метабисульфата натрия, затем рассолом. Объединенные органические слои сушили и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Продукт очищали хроматографией с элюированием смесью DCM:MeOH (95:5), получая указанное в подзаголовке соединение (11 г).

LC-MS m/z 321 ESI.

(3) трет-Бутил-3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)проп-2-инилкарбамат.

трет-Бутил-проп-2-инилкарбамат (7,27 г) растворяли в THF (50 мл), быстро продували азотом, затем добавляли иодид меди(I) (0,298 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли продукт со стадии (2) (5 г), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,903 г) и TEA (10 мл). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 20 ч, затем охлаждали до к.т. Органический слой промывали водой и рассолом и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток переносили в MeOH и очищали на SCX-смоле. Продукт дополнительно очищали хроматографией с элюированием смесью DCM:MeOH (95:5), получая указанное в подзаголовке соединение (3,7 г).

LC-MS m/z 348 ESI.

(4) трет-Бутил-3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропилкарбамат.

Продукт со стадии (3) (3,7 г) растворяли в EtOH (100 мл), затем добавляли 5%-ный Pd/C (300 мг). Реакционную смесь гидрировали под давлением 3 бар (300 кПа) в течение 16 ч. Катализатор удаляли фильтрованием и растворитель выпаривали, получая указанное в подзаголовке соединение (3,8 г).

LC-MS m/z 352 ESI.

(5) 5-(3-Аминопропил)-6-метил-N4-пентилпиримидин-2,4-диамин.

Продукт со стадии (4) (3,8 г) растворяли в DCM (100 мл) и TFA (35 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Растворитель выпаривали и остаток переносили в MeOH. Продукт очищали на SCX-смоле, получая указанное в подзаголовке соединение (2,3 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.79-6.71 (m, 1H), 5.51-5.44 (m, 2H), 3.27-3.19 (m, 4H), 2.38-2.28 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.57-1.36 (m, 4H), 1.33-1.18 (m, 4H), 0.87 (t, 3H).

LC-MS m/z 252 ESI.

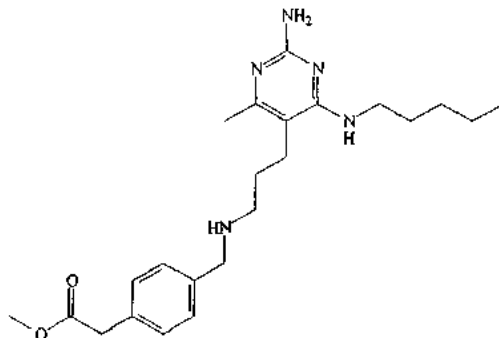
(6) Метил-2-(3-((3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропиламино)метил)фенил)ацетат.

Продукт со стадии (5) (1 г) растворяли в THF (30 мл), затем добавляли уксусную кислоту (0,239 г; 0,23 мл) и метил-2-(3-формилфенил)ацетат (0,709 г) с последующим добавлением MeOH (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 72 ч, затем добавляли боргидрид натрия (0,1506 г). Через 2 ч добавляли дополнительную порцию боргидрида натрия (0,0452 г) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Добавляли дополнительную порцию боргидрида натрия (0,1506 г) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали EtOAc. Растворители выпаривали и продукт очищали хроматографией с элюированием смесью DCM:MeOH (от 97:3 до 80:20), получая указанное в заголовке соединение (0,5 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.31-7.18 (m, 3H), 7.12 (d, 1H), 6.54 (t, 1H), 5.48 (d, 2H), 3.65 (d, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.27-3.17 (m, 2H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.35 (t, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.55-1.39 (m, 4H), 1.29-1.16 (m, 4H), 0.84 (t, 3H).

LC-MS m/z 414 ESI.

Пример 2. Метил-2-(4-((3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропиламино)метил)фенил)ацетат.



Продукт из примера 1, стадия (5), (0,3 г) и метил-2-(4-формилфенил)ацетат (0,213 г) объединяли в THF (20 мл), добавляли уксусную кислоту (0,072 г) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Добавляли боргидрид натрия (0,0677 г) и MeOH (3 капли) и реакционную смесь перемешивали

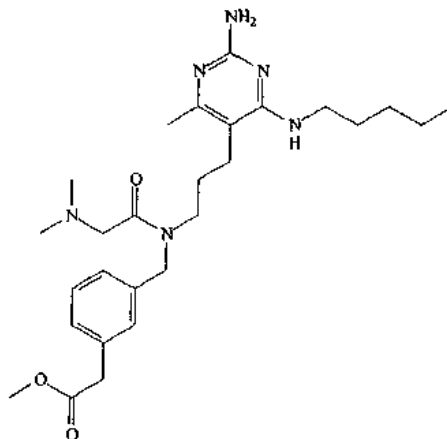


в течение 72 ч. Растворители выпаривали, продукт растворяли в MeOH и очищали RPHPLC, получая указанное в заголовке соединение (0,3 г).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.28 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 6.58-6.54 (m, 1H), 5.50-5.45 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.61 (d, 2H), 3.29 (s, 4H), 3.25-3.18 (m, 2H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.54-1.39 (m, 4H), 1.28-1.18 (m, 3H), 0.85 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  414 ESI.

Пример 3. Метил-2-(3-((N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-2-(диметиламино)ацетамидо)метил)фенил)ацетат.



(1) Метил-2-(3-((N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-2-хлорацетамидо)метил)фенил)ацетат.

Продукт из примера 1 (0,1 г) растворяли в MeCN (10 мл) и добавляли хлорацетилхлорид (0,027 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч и растворители выпаривали, получая указанное в подзаголовке соединение, которое использовали без дальнейшей очистки.

LC-MS  $m/z$  490 ESI.

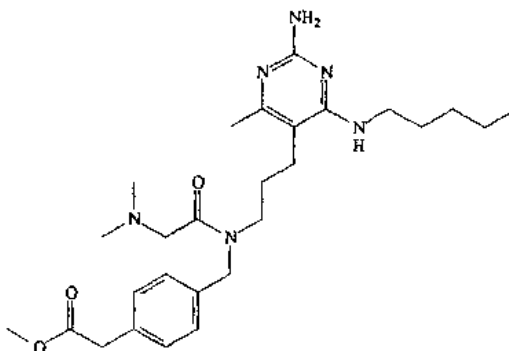
(2) Метил-2-(3-((N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-2-(диметиламино)ацетамидо)метил)фенил)ацетат.

Продукт со стадии (1) (0,1 г) растворяли в MeOH и добавляли диметиламин (2М в MeOH; 0,61 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при к.т., растворители выпаривали и остаток очищали RPHPLC, получая указанное в заголовке соединение (24 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.35-7.21 (m, 1H), 7.21-7.03 (m, 3H), 6.21-6.09 (m, 1H), 5.54-5.47 (m, 2H), 4.46 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.63 (s, 5H), 3.59 (s, 4H), 3.30-3.21 (m, 2H), 3.05-3.02 (m, 2H), 2.30-2.19 (m, 2H), 2.16 (d, 6H), 2.02 (s, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.66-1.54 (m, 1H), 1.54-1.42 (m, 3H), 1.34-1.19 (m, 2H), 0.86 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  499 ESI.

Пример 4. Метил-2-(4-((N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-2-(диметиламино)ацетамидо)метил)фенил)ацетат.



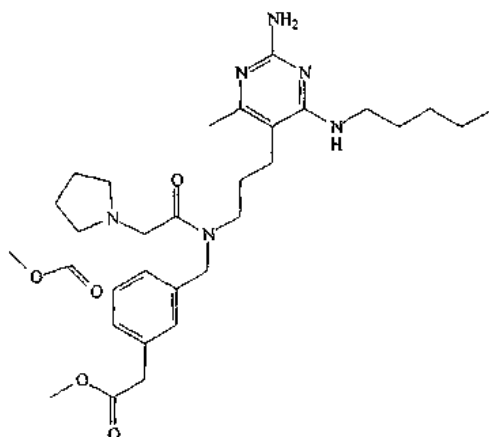
Указанное в заголовке соединение получали способом из примера 3, используя продукт из примера 2 и соответствующий амин.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.22 (dd, 2H), 7.17-7.11 (m, 2H), 6.20-6.11 (m, 1H), 5.53-5.47 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.65 (d, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.27-3.20 (m, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.19-2.13 (m, 7H), 2.02 (s, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.53-1.42 (m, 3H), 1.33-1.19 (m, 5H), 0.86 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  499 ESI.

Соединения из примеров 5-10 получали, используя способ из примера 3 и соответствующий амин.

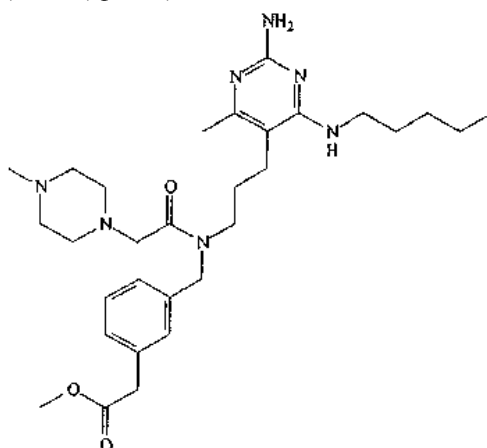
Пример 5. (S)-Метил-1-(2-((3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)(3-(2-метокси-2-оксоэтил)бензил)амино)-2-оксоэтил)пирролидин-2-карбоксилат.



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$  при  $90^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  7.33-7.19 (m, 1H), 7.19-7.03 (m, 3H), 5.80-5.70 (m, 1H), 5.21-5.12 (m, 2H), 3.68-3.51 (m, 6H), 3.45-3.21 (m, 5H), 2.98-2.92 (m, 6H), 2.33-2.22 (m, 2H), 2.00 (s, 4H), 1.84-1.71 (m, 3H), 1.59-1.45 (m, 4H), 1.34-1.22 (m, 6H), 0.86 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  583 ESI.

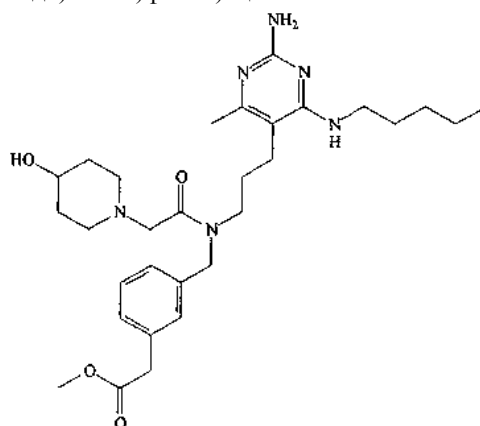
Пример 6. Метил-2-(3-((N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетида)метил)фенил)ацетат.



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$  при  $90^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  7.34-7.19 (m, 1H), 7.19-7.03 (m, 3H), 5.84-5.75 (m, 1H), 5.20-5.11 (m, 2H), 3.61 (s, 4H), 3.36-3.23 (m, 4H), 3.08 (s, 2H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.47-2.17 (m, 10H), 2.13 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.60-1.47 (m, 4H), 1.34-1.23 (m, 5H), 0.86 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  554 ESI.

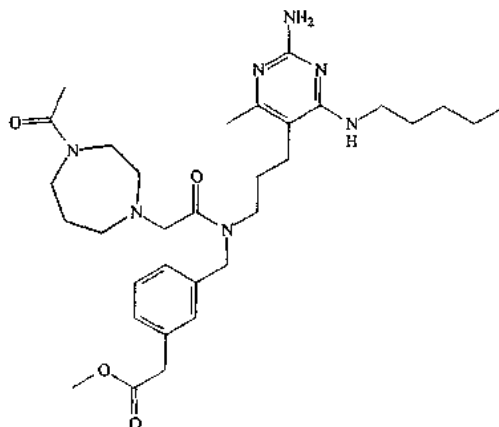
Пример 7. Метил-2-(3-((N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетида)метил)фенил)ацетат.



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.30-7.04 (m, 4H), 5.81-5.75 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.64-3.58 (m, 5H), 3.50-3.37 (m, 1H), 3.37-3.22 (m, 4H), 3.07 (s, 2H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.33-2.24 (m, 2H), 2.18-2.08 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.72-1.45 (m, 6H), 1.43-1.21 (m, 6H), 0.86 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  555 ESI.

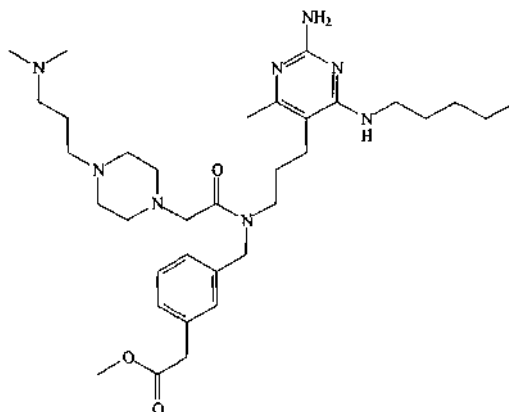
Пример 8. Метил-2-(3-((2-(4-ацетил-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)ацетида)метил)фенил)ацетат.



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.40-7.02 (m, 4H), 6.23-6.13 (m, 1H), 5.57-5.46 (m, 2H), 4.68-4.44 (m, 2H), 3.71-3.62 (m, 4H), 3.60 (s, 4H), 3.48-3.36 (m, 4H), 3.30-3.23 (m, 5H), 2.68 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.31-2.19 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 4H), 1.52-1.42 (m, 2H), 1.32-1.19 (m, 6H), 0.89-0.82 (m, 3H).

LC-MS  $m/z$  596 ESI.

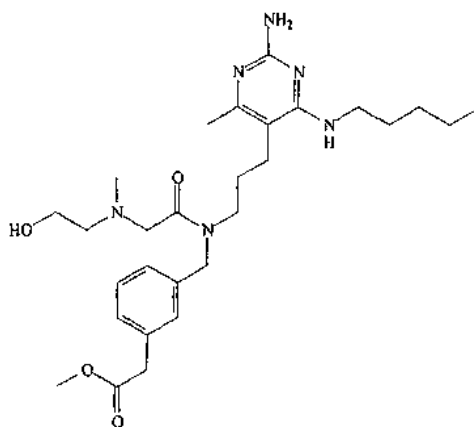
Пример 9. Метил-2-(3-((N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-2-(4-(3-(диметиламино)пропил)пиперазин-1-ил)ацетамидо)метил)фенил)ацетат.



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.37-6.98 (m, 4H), 6.23-6.08 (m, 1H), 5.57-5.44 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.70-3.56 (m, 5H), 3.42-3.34 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 4H), 3.11-2.99 (m, 2H), 2.40-2.14 (m, 12H), 2.10 (s, 5H), 2.09-1.97 (m, 3H), 1.69-1.38 (m, 6H), 1.34-1.18 (m, 5H), 0.93-0.77 (m, 3H).

LC-MS  $m/z$  625 ESI.

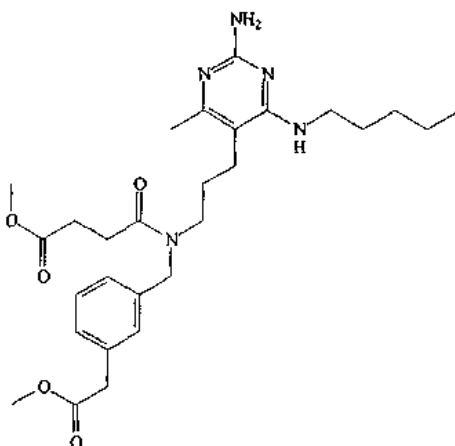
Пример 10. Метил-2-(3-((N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-2-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)ацетамидо)метил)фенил)ацетат.



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.37-6.99 (m, 4H), 6.22-6.09 (m, 1H), 5.59-5.44 (m, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.56-4.32 (m, 3H), 3.69-3.56 (m, 5H), 3.27-3.21 (m, 4H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.29-2.18 (m, 5H), 2.01 (d, 4H), 1.64-1.42 (m, 5H), 1.34-1.14 (m, 5H), 0.86 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  529 ESI.

Пример 11. Метил-4-((3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)(3-(2-метокси-2-оксоэтил)бензил)амино)-4-оксобутаноат.

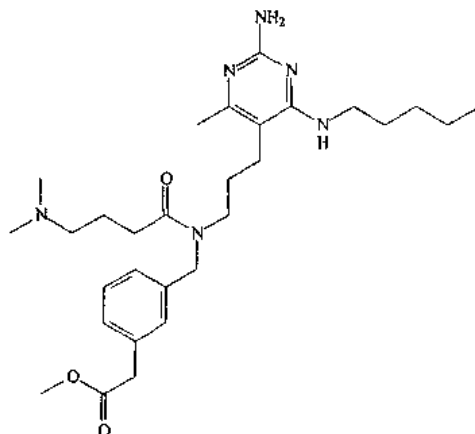


Продукт из примера 1 (61 мг), монометилсукцинат (23,4 мг) и TEA (0,062 мл) растворяли в DCM (15 мл), затем добавляли HATU (61,7 мг). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Растворители выпаривали, остаток переносили в MeOH и неочищенный продукт очищали RPHPLC, что позволило получить указанное в заголовке соединение в виде бесцветной смолы (32 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.36-7.02 (m, 4H), 6.24-6.09 (m, 1H), 5.55-5.46 (m, 2H), 4.63-4.42 (m, 2H), 3.71-3.51 (m, 8H), 3.29-3.19 (m, 4H), 2.71-2.62 (m, 2H), 2.32-2.17 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.60-1.42 (m, 4H), 1.34-1.18 (m, 5H), 0.89-0.80 (m, 4H).

LC-MS  $m/z$  528 ESI.

Пример 12. Метил-2-(3-((N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-4-(диметиламино)бутанамидо)метил)фенил)ацетат.

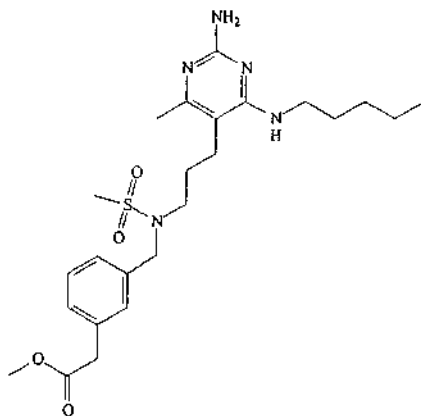


К перемешиваемому раствору в DCM (15 мл) продукта из примера 1 (58 мг), гидрохлорида 4-(диметиламино)масляной кислоты (28,2 мг) и TEA (0,059 мл) в атмосфере азота добавляли HATU (58,7 мг). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Растворитель выпаривали, остаток переносили в MeOH и неочищенный продукт очищали RPHPLC, что позволило получить указанное в заголовке соединение (5 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.37-7.21 (m, 1H), 7.19-7.10 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.22-6.11 (m, 1H), 5.54-5.46 (m, 2H), 4.59-4.44 (m, 2H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.29-3.20 (m, 2H), 2.39-2.30 (m, 2H), 2.30-2.14 (m, 4H), 2.09 (s, 4H), 2.04 (s, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.72-1.57 (m, 2H), 1.57-1.42 (m, 4H), 1.33-1.18 (m, 6H), 0.86 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  527 ESI.

Пример 13. Метил-2-(3-((N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)метилсульфонамидо)метил)фенил)ацетат.



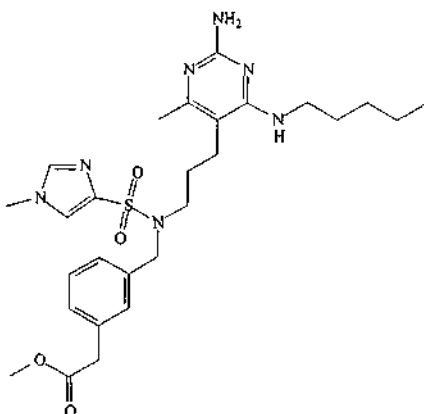
К перемешиваемому раствору продукта из примера 1 (70 мг), растворенному в DCM, в атмосфере азота добавляли метансульфонилхлорид (16 мкл) и TEA (28,3 мкл).

Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Растворители выпаривали, остаток повторно растворяли в MeOH и неочищенный продукт очищали RPHPLC, что позволило получить указанное в заголовке соединение (32 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.33-7.27 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 3H), 6.14-6.07 (m, 1H), 5.52-5.47 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.19-3.12 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.20-2.13 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.51-1.40 (m, 4H), 1.32-1.19 (m, 5H), 0.86 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  492 ESI.

Пример 14. Метил-2-(3-((N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-1-метил-1H-имидазол-4-сульфонамидо)метил)фенил)ацетат.

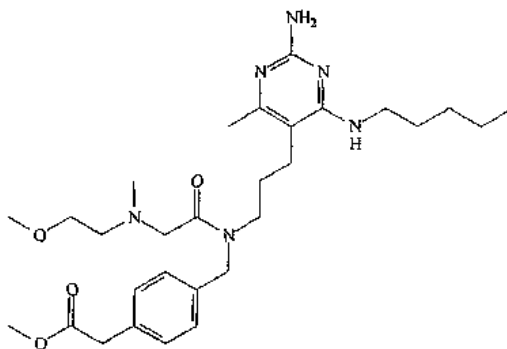


К перемешиваемому раствору продукта из примера 1 (80 мг), растворенного в DCM (5 мл), в атмосфере азота добавляли 1-метилимидазол-4-сульфонилхлорид (38,4 мг) и TEA (0,032 мл). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 16 ч, растворители выпаривали, остаток повторно растворяли в MeOH и неочищенный продукт очищали RPHPLC, что позволило получить указанное в заголовке соединение (69 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.83-7.81 (m, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.33-7.10 (m, 4H), 6.07-6.02 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.25-3.11 (m, 4H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.40-1.17 (m, 6H), 0.85 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  558 ES+.

Пример 15. Метил-2-(4-((N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)ацетидамо)метил)фенил)ацетат.

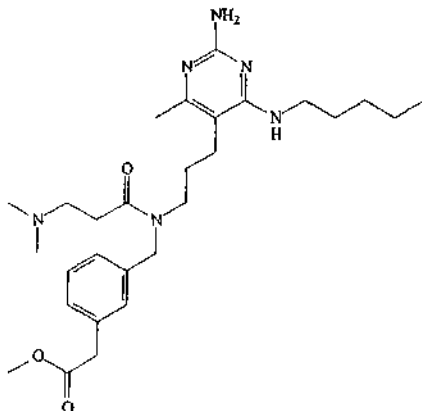


Указанное в заголовке соединение получали способом из примера 3, используя продукт из примера 2 и N-(2-метоксиэтил)метиламин.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.27-7.10 (m, 4H), 6.18-6.10 (m, 1H), 5.54-5.46 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.67-3.61 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.41 (t, 1H), 3.29-3.20 (m, 8H), 3.16 (s, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.30-2.17 (m, 5H), 2.01 (d, 3H), 1.62-1.41 (m, 4H), 1.33-1.18 (m, 5H), 0.86 (t, 3H).

LC-MS m/z 543 ESI.

Пример 16. Метил-2-(3-((N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-3-(диметиламино)пропанамидо)метил)фенил)ацетат.

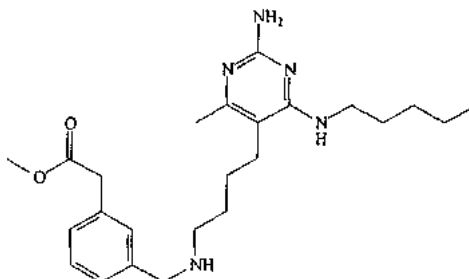


Продукт из примера 1 (80 мг) и гидрохлорид 3-(диметиламино)пропановой кислоты (45 мг) объединяли в DCM (5 мл), затем добавляли TEA (73 мг) и HATU (101 мг). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Растворители выпаривали, остаток растворяли в MeOH и очищали RPHPLC, получая указанное в заголовке соединение (32 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.37-7.02 (m, 4H), 6.24-6.11 (m, 1H), 5.55-5.45 (m, 2H), 4.62-4.39 (m, 2H), 3.69-3.62 (m, 2H), 3.59 (s, 4H), 3.27-3.18 (m, 4H), 2.47-2.34 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.08-1.95 (m, 6H), 1.57-1.44 (m, 4H), 1.32-1.19 (m, 5H), 0.86 (t, 3H).

LC-MS m/z 513 ESI.

Пример 17. Метил-2-(3-((4-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)бутиламино)-метил)фенил)ацетат.



(1) Бензил-4-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)бут-3-инилкарбамат.

Бензил-бут-3-инилкарбамат (0,666 г) растворяли в THF (20 мл), быстро продували азотом и добавляли иодид меди(I) (0,042 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, добавляли продукт из примера 1, стадия (2), (0,7 г), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,126 г) и TEA (5 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и органический слой промывали водой и рассолом. Органический слой упаривали при пониженном давлении, добавляли MeOH и твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат очищали на SCX-смоле, затем дополнительно

очищали хроматографией, элюируя смесью DCM:MeOH (95:5) и получая указанное в подзаголовке соединение (0,4 г).

LC-MS m/z 396 ESI.

(2) 5-(4-Аминобутил)-6-метил-N4-пентилпиримидин-2,4-диамин.

Продукт со стадии (1) (0,2 г) растворяли в EtOH (20 мл), затем добавляли 5%-ный Pd/C (100 мг) в EtOH (5 мл). Реакционную смесь гидрировали под давлением 4 бар (400 кПа) в течение ночи. Катализатор отфильтровывали, затем добавляли 20%-ный Pd(OH)<sub>2</sub>/C (100 мг) в EtOH (5 мл) и реакционную смесь гидрировали под давлением 4 бар (400 кПа) в течение 3 ч. Катализатор отфильтровывали и растворители выпаривали, получая указанное в подзаголовке соединение (0,06 г).

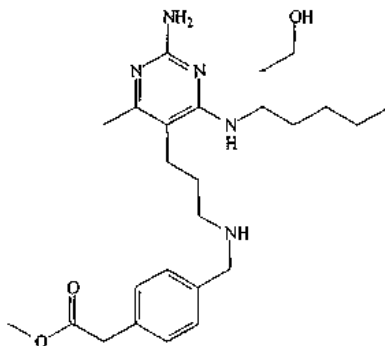
LC-MS m/z 266 ESI.

(3) Метил-2-(3-((4-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)бутиламино)метил)фенил)ацетат.

К продукту со стадии (2) (0,06 г), метил-2-(3-формилфенил)ацетату (0,0403 г) и уксусной кислоте (0,0136 г) в THF (10 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,1102 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч, растворители выпаривали, остаток растворяли в MeOH, подкисляли и очищали на SCX-смоле, затем посредством RPHPLC, получая указанное в заголовке соединение (6 мг).

LC-MS m/z 428 ESI.

Пример 18. (S)-Метил-2-(4-((3-(2-амино-4-(1-гидроксигептан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)пропиламино)метил)фенил)ацетат.



(1) (E)-трет-Бутил-гепт-2-еноат.

К раствору валерианового альдегида (5,81 г) в THF (100 мл) добавляли трет-бутоксикарбонилметилентрифенилфосфоран (25,4 г) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т. Растворители выпаривали, остаток суспендировали в диэтиловом эфире и фильтровали. Фильтрат упаривали и остаток очищали хроматографией, элюируя 3%-ным EtOAc в изогексане и получая указанное в подзаголовке соединение (8,5 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.86 (dt, 1H), 5.73 (dt, 1H), 2.25-2.09 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.47-1.27 (m, 4H), 0.90 (t, 3H).

(2) (S)-трет-Бутил-3-(бензил((S)-1-фенилэтил)амино)гептаноат.

n-Бутиллитий (2,5M в гексанах; 27,66 мл) добавляли к перемешиваемому раствору (S)-N-бензил-1-фенилэтанамин (15,59 г) в THF (150 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли продукт со стадии (1) (8,5 г) в THF (50 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при -78°C. Смесь гасили насыщ. раствором NH<sub>4</sub>Cl и нагревали до к.т. Продукт распределяли между EtOAc и водой, органическую фазу промывали водой, сушили и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя 5%-ным EtOAc в изогексане и получая указанное в подзаголовке соединение (12,7 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.49-7.15 (m, 10H), 3.87-3.70 (m, 2H), 3.48 (d, 1H), 3.35-3.21 (m, 1H), 1.99-1.78 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.36-1.14 (m, 6H), 0.88 (t, 3H).

LC-MS m/z 396 ESI.

(3) (S)-3-(Бензил((S)-1-фенилэтил)амино)гептановая кислота.

Продукт со стадии (2) (12 г) растворяли в DCM (40 мл) и TFA (2 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. Растворители выпаривали, получая указанное в подзаголовке соединение (17 г).

LC-MS m/z 340 ESI.

(4) (S)-3-(Бензил((S)-1-фенилэтил)амино)гептан-1-ол.

Продукт со стадии (3) (12 г) растворяли в THF (120 мл) и по каплям добавляли боран-тетрагидрофурановый комплекс (1M в THF; 132,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, затем добавляли MeOH с последующим добавлением 2M HCl (20 мл). Смесь упаривали, остаток переносили в MeOH, очищали на SCX-смоле, затем остаток очищали колоночной хроматографией с элюированием 10-20%-ным EtOAc в изогексане, получая указанное в подзаголовке соединение (6 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.45-7.13 (m, 10H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.56-3.43 (m, 1H), 3.27-3.15 (m, 1H), 2.84-2.71 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 1.77-1.63 (m, 1H), 1.55 (s, 2H), 1.47-1.20 (m, 8H), 0.93 (t,

3H).

LC-MS m/z 326 ESI.

(5) (S)-3-Аминогептан-1-ол.

Раствор продукта со стадии (4) (5 г) и 5%-ный Pd/C (0,5 г) в EtOH (25 мл) гидрировали под давлением 5 бар (500 кПа) при к.т. в течение 5 суток. Добавляли дополнительную порцию 5%-ного Pd/C (1,5 г) и реакционную смесь гидрировали под давлением 5 бар (500 кПа) при к.т. в течение еще одних суток. Реакционную смесь фильтровали и растворитель выпаривали, получая указанное в подзаголовке соединение (1,8 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.89-3.74 (m, 2H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.79-2.41 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.55-1.38 (m, 2H), 1.39-1.19 (m, 5H), 0.96-0.83 (m, 3H).

(6) трет-Бутил-3-(2-амино-4-хлор-6-метилпиримидин-5-ил)проп-2-инилкарбамат.

трет-Бутил-проп-2-инилкарбамат (3,11 г), 4-хлор-5-иод-6-метилпиримидин-2-амин (1,8 г) и хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,469 г) объединяли в TEA (100 мл). Реакционную смесь продували газообразным азотом в течение 3 мин, затем добавляли иодид меди(I) (0,254 г). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч, затем охлаждали до к.т. и фильтровали. Фильтрат промывали водой и рассолом, сушили и растворители выпаривали. Неочищенное вещество растворяли в MeOH (20 мл), подкисляли уксусной кислотой (1 мл), очищали с использованием SCX и дополнительно очищали хроматографией, элюируя 10%-ным MeOH и 0,25%-ным аммиаком (7н.) в DCM, что позволило получить указанное в подзаголовке соединение (0,93 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.33 (s, 2H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

LC-MS m/z 297 ESI.

(7) (S)-трет-Бутил-3-(2-амино-4-(1-гидроксигептан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)проп-2-инилкарбамат.

Продукт со стадии (6) (200 мг) и продукт со стадии (5) (177 мг) объединяли в бутан-1-оле (5 мл) и приводили во взаимодействие в микроволновом аппарате СЕМ при 120°C в течение 1 ч. Растворители выпаривали и неочищенный продукт очищали хроматографией, элюируя 5%-ным MeOH в EtOAc, что позволило получить указанное в подзаголовке соединение (170 мг).

LC-MS m/z 392 ESI.

(8) (S)-трет-Бутил-3-(2-амино-4-(1-гидроксигептан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)пропилкарбамат.

Продукт со стадии (7) (100 мг) и Pd/C (30 мг) в EtOH (5 мл) гидрировали под давлением 3 бар (300 кПа) при к.т. в течение 16 ч. Катализатор отфильтровывали и растворитель выпаривали, получая указанное в подзаголовке соединение (76 мг).

LC-MS m/z 396 ESI.

(9) (S)-3-(2-Амино-5-(3-аминопропил)-6-метилпиримидин-4-иламино)гептан-1-ол.

Продукт со стадии (8) (76 мг) растворяли в DCM (5 мл) и TFA (5 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Растворитель выпаривали, неочищенное вещество растворяли в MeOH (5 мл) и очищали с использованием SCX. Продукт растворяли в THF (10 мл), затем добавляли гидроксид лития (12,2 мг) в воде (5 мл). Реакционную смесь нагревали до температуры дефлегмации в течение 1 ч, растворители выпаривали и неочищенный продукт очищали посредством RP-HPLC, что позволило получить указанный в подзаголовке продукт (40 мг).

LC-MS m/z 297 ESI.

(10) (S)-Метил-2-(4-((3-(2-амино-4-(1-гидроксигептан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)пропил-амино)метил)фенил)ацетат.

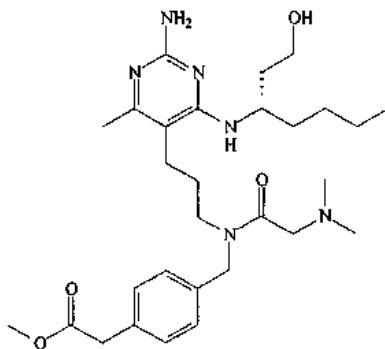
К раствору продукта со стадии (9) (57 мг) в THF (5 мл) добавляли метиловый эфир (4-формилфенил)уксусной кислоты (51 мг) и уксусную кислоту (0,011 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч, добавляли триацетоксиборгидрид натрия (90 мг) и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Добавляли TEA (0,013 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение следующих 2 ч. Растворители выпаривали, остаток перерастворяли в MeOH и очищали RP-HPLC, что позволило получить указанное в заголовке соединения (2,7 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.28 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 6.09-6.03 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.53-4.43 (m, 1H), 4.19-4.09 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.30-3.28 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.56-1.39 (m, 4H), 1.31-1.18 (m, 5H), 0.84 (s, 3H).

LC-MS m/z 458 ESI.

Пример 19. (S)-Метил-2-(4-((N(3-(2-амино-4-(1-гидроксигептан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)пропил)-2-(диметиламино)ацетамидо)метил)фенил)ацетат.



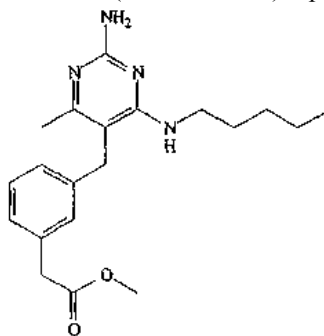


Продукт из примера 18 (5,7 мг) растворяли в ацетонитриле (2 мл) и добавляли хлорацетилхлорид (0,991 мкл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Растворитель выпаривали и добавляли диметиламин (2М в MeOH; 0,016 мл) в MeOH (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч, затем добавляли дополнительное количество диметиламина (2М в MeOH; 0,016 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение следующих 16 ч. Добавляли дополнительную аликвоту диметиламина (0,039 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Растворители выпаривали и остаток очищали RP-HPLC, что позволило получить указанное в заголовке соединение (1,5 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub> при 90°C): δ 7.21 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 5.48-5.42 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.60 (s, 5H), 3.49-3.38 (m, 2H), 3.36-3.25 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.99-2.95 (m, 2H), 2.33-2.28 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.02 (s, 3H), 1.72-1.46 (m, 6H), 1.33-1.20 (m, 6H), 0.84 (t, 3H).

LC-MS m/z 543 ESI.

Пример 20. Метил-2-(3-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат.



(1) Этиловый эфир [3-(2-амино-4-гидрокси-6-метилпиримидин-5-илметил)]бензойной кислоты.

Карбонат гуанидина (2,71 г) добавляли к перемешиваемому раствору метилового эфира 3-(2-этоксикарбонил-3-оксобутил)бензойной кислоты (2,12 г) в EtOH (40 мл). Реакционную смесь нагревали до температуры дефлегмации в течение 6 ч и оставляли охлаждаться. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток ресуспендировали в воде (30 мл). Полученный осадок собирали посредством фильтрования и твердое вещество суспендировали в EtOAc (30 мл). Твердое вещество собирали фильтрованием, получая указанное в подзаголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (2,12 г), которое использовали без дальнейшей очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.77-7.73 (m, 2H), 7.46-7.36 (m, 2H), 6.50 (s, 2H), 4.29 (q, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.30 (t, 3H).

(2) Этиловый эфир [3-(2-амино-4-хлор-6-метилпиримидин-5-илметил)]бензойной кислоты.

Продукт со стадии (1) (1,9 г) добавляли к оксихлориду фосфора (30 мл) и смесь нагревали при 100°C в течение 15 ч. Смесь оставляли охлаждаться и оксихлорид фосфора упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл) и pH смеси подвели до ~7, используя бикарбонат натрия. Затем смесь нагревали при 50°C в течение 2 ч и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу сушили и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в подзаголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (1,65 г), которое использовали без дальнейшей очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.80 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.49-7.34 (m, 2H), 6.92 (s, 2H), 4.30 (q, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.30 (t, 3H).

(3) Этиловый эфир [3-(2-амино-4-метил-6-пентиламинопиримидин-5-илметил)]бензойной кислоты.

Пентиламин (2,5 мл) добавляли к перемешиваемому раствору продукта со стадии (2) (1,65 г) в NMP (3 мл). Смесь нагревали при 150°C в течение 15 ч и оставляли охлаждаться. Раствор разбавляли EtOAc (50 мл) и добавляли насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Водную фазу отделяли, органическую фазу промывали водой, сушили и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией с элюированием 2-5%-ным MeOH в DCM, получая указанное в подзаголовке соединение в виде оранжевого твердого вещества (0,7 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.79-7.71 (m, 2H), 7.45-7.32 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.29 (q, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.29-3.22 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.49-1.38 (m, 2H), 1.28-1.07 (m, 4H), 0.79 (t, 3H).

(4) [3-(2-Амино-4-метил-6-пентиламинопиримидин-5-илметил)фенил]метанол.

Раствор продукта со стадии (3) (0,7 г) в THF (10 мл) добавляли к раствору аллюмогидрида лития (1M в THF; 4,1 мл) в THF (10 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, добавляли декагидрат сульфата натрия (10 г) и суспензию перемешивали в течение 1 ч. Суспензию фильтровали и фильтрат разбавляли насыщенным водн. хлоридом аммония (20 мл). Водную фазу отделяли, органическую фазу сушили и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в подзаголовке соединение (0,60 г), которое использовали без дальнейшей очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.19 (t, 1H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.34-6.27 (m, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.15-5.08 (m, 1H), 4.43 (d, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.26 (q, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.45 (квинтет, 2H), 1.28-1.10 (m, 4H), 0.82 (t, 3H).

(5) 5-(3-Хлорметилбензил)-6-метил-N4-пентилпиримидин-2,4-диамин.

Тионилхлорид (0,17 мл) добавляли к перемешиваемому раствору продукта со стадии (4) (0,60 г) в DCM (10 мл) при к.т. Смесь перемешивали в течение 1 ч и растворитель выпаривали при пониженном давлении, получая указанное в подзаголовке соединение в виде желтого масла (0,62 г), которое использовали без дальнейшей очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.03-7.94 (m, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.34-7.26 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.37 (q, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.47 (квинтет, 2H), 1.26-1.17 (m, 2H), 1.15-1.06 (m, 2H), 0.80 (t, 3H).

(6) [3-(2-Амино-4-метил-6-пентиламинопиримидин-5-илметил)фенил]ацетонитрил.

Цианид калия (0,61 г) добавляли к перемешиваемому раствору продукта со стадии (5) (0,62 г) в DMSO (5 мл) и DMF (5 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали водой, сушили и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в подзаголовке соединение в виде желтого масла (0,59 г), которое использовали без дальнейшей очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.27 (t, 1H), 7.15-7.04 (m, 3H), 6.17 (t, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.24 (q, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.27-1.09 (m, 4H), 0.82 (t, 3H).

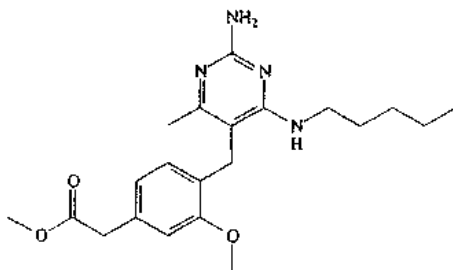
(7) Метил-2-(3-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат.

5M водный раствор гидроксида калия (5 мл) добавляли к перемешиваемому раствору продукта со стадии (6) (0,59 г) в MeOH (10 мл). Смесь перемешивали при 65°C в течение 15 ч и оставляли охлаждаться. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении и водную фазу подкисляли до pH 7, используя концентрированную HCl. Водную фазу экстрагировали EtOAc, объединенную органическую фазу сушили и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (10 мл) и добавляли концентрированную серную кислоту (5 мл). Смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч и оставляли охлаждаться. Смесь выливали в насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> (30 мл) и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу сушили и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией, элюируя 5%-ным MeOH в DCM и получая указанное в заголовке соединение (0,24 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.36 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.11-6.98 (m, 3H), 6.77 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.30-3.26 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.47 (квинтет, 2H), 1.29-1.06 (m, 4H), 0.81 (t, 3H).

LC-MS m/z 357 ESI.

Пример 21. Метил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)-3-метокси-фенил)ацетат.



(1) Метил-4-(2-(этоксикарбонил)-3-оксобутил)-3-метоксибензоат.

Гидрид натрия (60%-ный в минеральном масле; 1,45 г) добавляли порциями в течение 10 мин к раствору этилацетоацетата (4,4 мл) в THF (60 мл) при 0°C. Полученную суспензию перемешивали при 0°C в течение 10 мин и порциями в течение 10 мин добавляли раствор метил-4-(бромметил)-3-метоксибензоата (7,5 г) в THF (40 мл). Смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 15 ч. Смесь оставляли охлаждаться, затем осторожно выливали в смесь лед/вода (300 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Водную фазу экстрагировали EtOAc, объединенную органическую фазу сушили, фильтровали и упаривали, что позволило получить неочищенный продукт. Проводили повторную реакцию в таких же количествах и две партии неочищенного продукта объединяли и очищали хроматографией с элюированием 20-30%-ным

EtOAc в изогексане, получая указанное в подзаголовке соединение в виде бесцветного масла (14,70 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.48 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 4.05 (q, 2H), 3.95 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.10 (dd, 1H), 3.00 (dd, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.09 (t, 3H).

(2) Метил-4-((2-амино-4-гидрокси-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксибензоат.

Карбонат гуанидина (8,73 г) добавляли в виде одной порции к раствору продукта со стадии (1) (14,7 г) в MeOH (200 мл). Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч и оставляли охлаждаться. Осадок собирали посредством фильтрования и ресуспендировали в воде (50 мл). Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали MeOH (20 мл) и EtOAc (20 мл), получая указанное в подзаголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (8,60 г), которое использовали без дальнейшей очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.78 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.45 (s, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.34 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 1.93 (s, 3H).

LC-MS m/z 304 ESI.

(3) Метил-4-((2-амино-4-хлор-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксибензоат.

Продукт со стадии (2) (8,6 г) добавляли к оксихлориду фосфора (50 мл) и полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 15 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться и оксихлорид фосфора упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (100 мл) и pH суспензии подводили до 7, используя NaHCO<sub>3</sub>. Смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч и оставляли охлаждаться. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой, EtOAc и сушили под вакуумом, получая указанное в подзаголовке соединение (9,05 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.50 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.81 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 2.16 (s, 3H).

(4) Метил-4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксибензоат.

Пентиламин (7,2 мл) добавляли к раствору продукта со стадии (3) (5 г) в NMP (80 мл). Полученный раствор перемешивали при 150°C в течение 15 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться, разбавляли EtOAc и промывали водой и рассолом. Органическую фазу сушили и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в диэтиловом эфире (20 мл) и твердое вещество собирали фильтрованием, получая указанное в подзаголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (1,2 г), которое использовали без дальнейшей очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.48 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.07 (t, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.25-3.20 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.47-1.38 (m, 2H), 1.27-1.08 (m, 4H), 0.81 (t, 3H).

LC-MS m/z 374 ESI.

(5) 4-((2-Амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)метанол.

Раствор продукта со стадии (4) (2,4 г) в THF (50 мл) добавляли порциями в течение 10 мин к перемешиваемому раствору алюмогидрида лития (1M в THF; 12,89 мл) в THF (50 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и затем при к.т. в течение 1 ч. Порциями добавляли EtOAc (20 мл) в течение 10 мин и полученную смесь перемешивали в течение следующих 20 мин.

Смесь добавляли порциями к 2M NaOH (300 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Полученную суспензию фильтровали через набивку целита и полученный двухфазный фильтрат разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (200 мл), объединенную органическую фазу сушили, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали хроматографией, элюируя 5-10%-ным MeOH в DCM, что позволило получить указанное в подзаголовке соединение в виде бесцветной смолы (0,94 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.94 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.03-5.96 (m, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.10 (t, 1H), 4.44 (d, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.25-3.19 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.43 (квинтет, 2H), 1.30-1.10 (m, 4H), 0.82 (t, 3H).

LC-MS m/z 345 ESI.

(6) 5-(4-(Хлорметил)-2-метоксибензил)-6-метил-N4-пентилпиримидин-2,4-диамин.

Тионилхлорид (0,239 мл) добавляли порциями к раствору продукта со стадии (5) (0,94 г) в DCM (20 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, получая указанное в подзаголовке соединение в виде бесцветной смолы (0,99 г), которую использовали без очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.88 (t, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.38-3.33 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.48 (квинтет, 2H), 1.30-1.11 (m, 4H), 0.83 (t, 3H).

LC-MS m/z 363 ES+.

(7) 2-(4-((2-Амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетонитрил.

Цианид калия (0,53 г) добавляли к раствору продукта со стадии (6) (0,99 г) в DMSO (10 мл) и DMF (10 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 ч и разбавляли насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc, объединенную органическую фазу промывали водой и рассолом, сушили, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали хроматографией, элюируя 5%-ным MeOH в DCM, что позволило получить указанное в подзаголовке соединение в виде оранжевого твердого вещества (0,6 г).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  6.97 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.10 (t, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.25-3.20 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.43 (квинтет, 2H), 1.28-1.10 (m, 4H), 0.82 (t, 3H).

(8) 2-(4-((2-Амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)уксусная кислота.

5М водный раствор гидроксида калия (5 мл) добавляли к раствору продукта со стадии (7) (0,60 г) в MeOH (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 15 ч. Смесь оставляли охлаждаться и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученную водную смесь нейтрализовали 2М HCl и экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу сушили, фильтровали и упаривали, получая указанное в подзаголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,329 г), которое использовали без дальнейшей очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  6.88 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.30-6.21 (m, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.27-3.18 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.44 (квинтет, 2H), 1.30-1.09 (m, 4H), 0.82 (t, 3H).

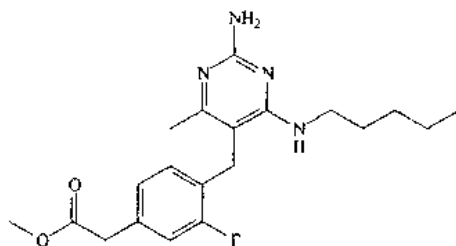
(9) Метил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат.

Продукт со стадии (7) (0,329 г) добавляли в виде одной порции к смеси серной кислоты (2 мл) и MeOH (4 мл). Полученный раствор перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Смесь оставляли охлаждаться и выливали в насыщенный водный  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc и объединенную органическую фазу сушили, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали RP-HPLC, что позволило получить бесцветную смолу, которую растирали с гексаном (5 мл). Твердое вещество собирали фильтрованием, получая указанное в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,089 г).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  6.89 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 5.98 (t, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.26-3.18 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.43 (квинтет, 2H), 1.29-1.10 (m, 4H), 0.82 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  387 ESI.

Пример 22. Метил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)-3-фторфенил)ацетат.



(1) Метил-4-(2-(этоксикарбонил)-3-оксобутил)-3-фторбензоат.

Гидрид натрия (60%-ную дисперсию в минеральном масле; 2,45 г) добавляли порциями в течение 10 мин к раствору этилацетоацетата (7,5 мл) в THF (60 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и в течение 10 мин добавляли раствор метил-4-(бромметил)-3-фторбензоата (12,1 г) в THF (40 мл). Смесь нагревали до 65°C в течение 15 ч и оставляли охлаждаться. Смесь осторожно выливали в смесь лед/вода (300 мл) и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу сушили, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали хроматографией с элюированием 10-20%-ным EtOAc в изогексане, получая указанное в подзаголовке соединения в виде бесцветного масла (11,10 г).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.73 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 4.11-4.00 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.22-3.04 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.10 (t, 3H).

(2) Метил-4-((2-амино-4-гидрокси-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-фторбензоат.

Карбонат гуанидина (6,86 г) добавляли к перемешиваемому раствору продукта со стадии (1) (11,1 г) в MeOH (200 мл). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 15 ч. Смесь оставляли охлаждаться до к.т. и полученный осадок собирали посредством фильтрования. Твердое вещество ресуспендировали в воде (50 мл), собирали фильтрованием и промывали MeOH, получая указанное в подзаголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (6,60 г), которое использовали без дальнейшей очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.83 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.39 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.00 (s, 3H).

LC-MS  $m/z$  292 ESI.

(3) Метил-4-((2-амино-4-хлор-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-фторбензоат.

Продукт со стадии (2) (6,6 г) добавляли к оксихлориду фосфора (40 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 15 ч. Оксихлорид фосфора упаривали при пониженном давлении и остаток осторожно разбавляли водой (50 мл). Водную фазу нейтрализовали  $\text{NaHCO}_3$  и нагревали при 50°C в течение 1 ч. Смесь оставляли охлаждаться и осадок собирали посредством фильтрова-

ния. Твердое вещество ресуспендировали в MeCN (40 мл) и собирали фильтрованием, получая указанное в подзаголовке соединение в виде кремового твердого вещества (3,70 г), которое использовали без дальнейшей очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.72 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.95 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

LC-MS m/z 310 ESI.

(4) Метил-4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)-3-фторбензоат.

Пентиламин (5,82 мл) добавляли к раствору продукта со стадии (3) (3,1 г) в диоксане (50 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 50 ч. Смесь оставляли охлаждаться и затем растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, элюируя 2-5%-ным MeOH в DCM и получая указанное в подзаголовке соединение в виде желтого твердого вещества (1,52 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.70-7.63 (m, 2H), 6.95 (dd, 1H), 6.31 (t, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.28-3.20 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.51-1.36 (m, 2H), 1.31-1.10 (m, 4H), 0.81 (t, 3H).

(5) 4-((2-Амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)-3-фторфенил)метанол.

Раствор продукта со стадии (4) (1,52 г) в THF (30 мл) добавляли порциями к перемешиваемому раствору алюмогидрида лития (1M в THF; 8,43 мл) в THF (30 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. К реакционной смеси осторожно добавляли EtOAc (10 мл) и смесь добавляли порциями к 2M NaOH (100 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин и водный раствор экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу сушили, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали хроматографией, элюируя 2-5%-ным MeOH в ацетонитриле и получая указанное в подзаголовке соединение в виде желтого масла (0,85 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.22-6.90 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.28 (s, 2H), 5.36-5.09 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.29-3.12 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.57-1.39 (m, 2H), 1.37-1.15 (m, 4H), 0.94-0.78 (m, 3H).

(6) 5-(4-(Хлорметил)-2-фторбензил)-6-метил-N4-пентилпиримидин-2,4-диамин.

Тионилхлорид (0,224 мл) добавляли к раствору продукта со стадии (5) (0,85 г) в DCM (15 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали досуха при пониженном давлении, получая указанное в подзаголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,85 г), которое использовали без очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.24 (s, 1H), 8.02 (t, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.39-3.32 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.54-1.41 (m, 2H), 1.32-1.08 (m, 4H), 0.82 (t, 3H).

(7) 2-(4-((2-Амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)-3-фторфенил)ацетонитрил.

Цианид калия (0,473 г) добавляли к перемешиваемому раствору продукта со стадии (6) (0,85 г) в DMSO (10 мл) и DMF (10 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 15 ч, разбавляли EtOAc, промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , насыщенным рассолом, сушили, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали хроматографией с элюированием 0-5%-ным MeOH в DCM, что позволило получить указанное в подзаголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,530 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.17 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.34-6.25 (m, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.27-3.22 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.45 (квинтет, 2H), 1.30-1.11 (m, 4H), 0.83 (t, 3H).

(8) 2-(4-((2-Амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)-3-фторфенил)уксусная кислота.

5M водный раствор гидроксида калия (3,10 мл) добавляли к раствору продукта стадии (7) (0,53 г) в MeOH (6 мл). Смесь перемешивали при 65°C в течение 15 ч и оставляли охлаждаться. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и pH полученного водного раствора подводили до ~7, используя конц. HCl. Водную фазу экстрагировали DCM и EtOAc, объединенную органическую фазу упаривали при пониженном давлении, получая указанное в подзаголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,547 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.08 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.52-6.42 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.28-3.24 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.50-1.43 (m, 2H), 1.29-1.11 (m, 4H), 0.83 (t, 3H).

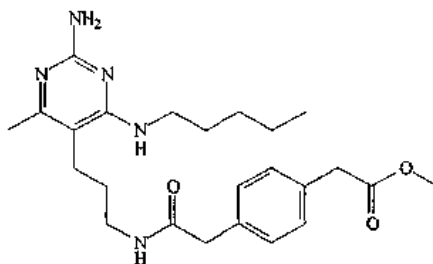
(9) Метил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)-3-фторфенил)ацетат.

Серную кислоту (3 мл) добавляли к раствору продукта со стадии (8) (0,54 г) в MeOH (6 мл). Смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч и оставляли охлаждаться. Смесь разбавляли холодной водой (10 мл) и pH подводили до ~7, используя  $\text{NaHCO}_3$ . Водную фазу экстрагировали EtOAc, объединенную органическую фазу сушили, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали RP-HPLC, что позволило получить указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,08 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.08 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.25 (t, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.27-3.22 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.45 (квинтет, 2H), 1.29-1.11 (m, 4H), 0.83 (t, 3H).

LC-MS m/z 375 ESI.

Пример 23. Метил-2-(4-(2-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропиламино)-2-оксоэтил)фенил)ацетат.



(1) {4-[2-({3-[2-Амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил]пропил}амино)-2-оксоэтил]фенил}уксусная кислота.

Раствор Т<sub>3</sub>Р (1,591 мл; 1,57М в THF) добавляли к смеси продукта из примера 1, стадия (5), (0,2 г), ТЕА (0,333 мл) и 2,2'-(1,4-фенилен)диуксусной кислоты (0,463 г) в THF (15 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, сушили и упаривали при пониженном давлении. Использовали, не очищая, на следующей стадии.

LC-MS m/z 428 APCI+.

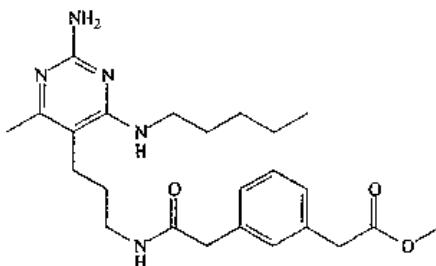
(2) Метил-2-(4-(2-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропиламино)-2-оксоэтил)фенил)ацетат.

Продукт со стадии (1) растворяли в MeOH (20 мл), затем добавляли раствор HCl в диоксане (4М; 0,3 мл) и перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли и остаток очищали RP/HPLC, что позволило получить указанное в заголовке соединение (0,032 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.06-7.98 (m, 1H), 7.23-7.14 (m, 5H), 6.19-6.12 (m, 1H), 5.52-5.45 (m, 2H), 3.67-3.57 (m, 7H), 3.13-3.02 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.55-1.37 (m, 4H), 1.33-1.22 (m, 4H), 0.85 (t, 3H).

LC-MS m/z 442, режим мультимодальный+.

Пример 24. Метил-2-(3-(2-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропиламино)-2-оксоэтил)фенил)ацетат.

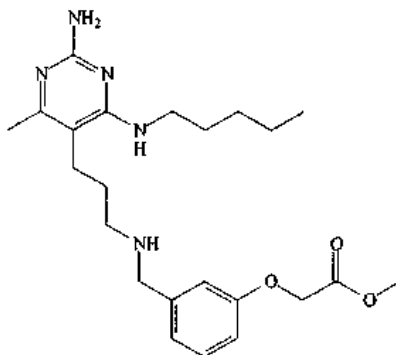


Указанное в заголовке соединение получали, используя способ из примера 23.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.05-7.98 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 3H), 6.18-6.13 (m, 1H), 5.52-5.47 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.60-3.58 (m, 3H), 3.39 (s, 2H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.12-3.04 (m, 2H), 2.30-2.22 (m, 2H), 1.97 (s, 1H), 1.53-1.41 (m, 4H), 1.35-1.19 (m, 4H), 0.86 (t, 3H).

LC-MS m/z 442, режим мультимодальный+.

Пример 25. Метил-2-(3-((3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропиламино)метил)фенокси)ацетат.



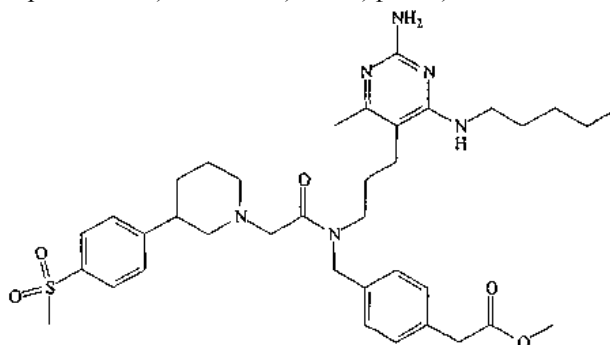
Продукт из примера 1 стадия (5) (0,2 г), растворяли в THF (10 мл), затем добавляли метил-2-(3-формилфенокси)ацетат (0,154 г) и перемешивали при к.т. в течение ночи. Добавляли боргидрид натрия (0,0301 мг) и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc, сушили и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали RP/HPLC, что позволило получить указанное в заголовке соединение (0,038 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.98-6.89 (m, 2H), 6.82-6.72 (m, 1H), 6.67-6.58 (m, 1H), 5.61-5.52 (m, 2H), 4.81-

4.70 (m, 2H), 3.71-3.67 (m, 3H), 3.68-3.65 (m, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.38-2.31 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 3H), 1.57-1.42 (m, 4H), 1.30-1.17 (m, 4H), 0.85 (t, 3H).

LC-MS m/z 429, режим мультимодальный+.

Пример 26. Метил-2-(4-((N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-2-(3-(4-(метилсульфонил)фенил)пиперидин-1-ил)ацетида)метил)фенил)ацетат.

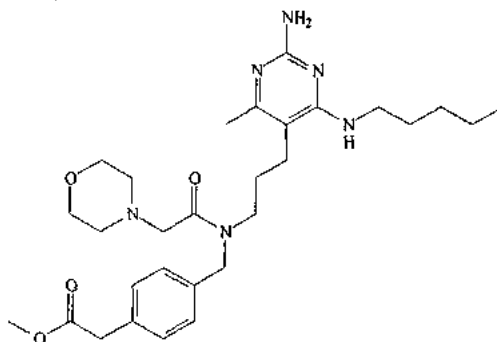


Указанное в заголовке соединение получали способом из примера 3, используя продукт из примера 2 и соответствующий амин.

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.88-7.79 (m, 2H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.21-6.11 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.77-4.59 (m, 1H), 4.56-4.35 (m, 1H), 3.70-3.56 (m, 5H), 3.29-3.19 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.14-3.04 (m, 1H), 2.86-2.78 (m, 2H), 2.77-2.63 (m, 1H), 2.38-2.07 (m, 4H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.85-1.54 (m, 5H), 1.55-1.40 (m, 5H), 1.32-1.18 (m, 5H), 0.84 (секстет, 3H).

LC-MS m/z 693, режим мультимодальный+.

Пример 27. Метил-2-(4-((N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-2-морфолиноацетида)метил)фенил)ацетат.

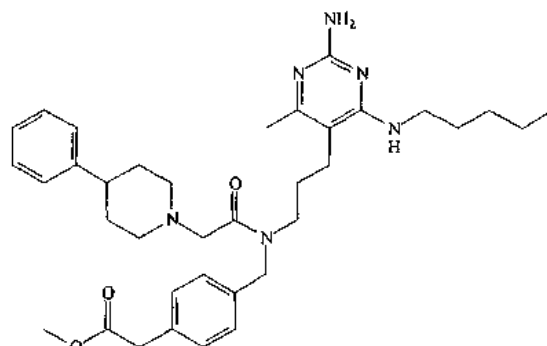


Указанное в заголовке соединение получали способом из примера 3, используя продукт из примера 2 и соответствующий амин.

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.29-7.08 (m, 4H), 6.23-6.11 (m, 1H), 5.56-5.44 (m, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.68-3.63 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.56-3.45 (m, 4H), 3.30-3.21 (m, 4H), 3.11 (s, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.41-2.30 (m, 4H), 2.02 (s, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.52-1.43 (m, 3H), 1.33-1.19 (m, 5H), 0.88-0.82 (m, 3H).

LC-MS m/z 541, режим мультимодальный+.

Пример 28. Метил-2-(4-((N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-2-(4-фенилпиперидин-1-ил)ацетида)метил)фенил)ацетат.

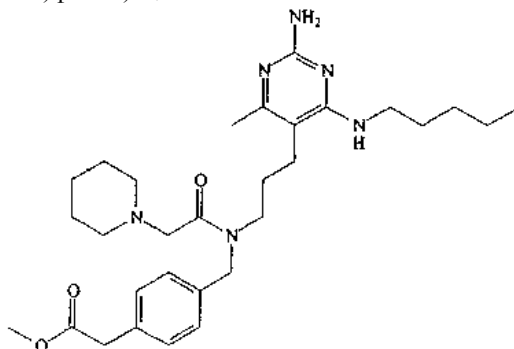


Указанное в заголовке соединение получали способом из примера 3, используя продукт из примера 2 и соответствующий амин.

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.34-7.09 (m, 9H), 6.23-6.12 (m, 1H), 5.54-5.46 (m, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.29-3.22 (m, 4H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.94-2.75 (m, 2H), 2.38-2.18 (m, 3H), 2.17-1.97 (m, 5H), 1.79-1.42 (m, 8H), 1.33-1.18 (m, 5H), 0.90-0.79 (m, 3H).

LC-MS m/z 615, режим мультимодальный+.

Пример 29. Метил-2-(4-((N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-2-(пиперидин-1-ил)ацетамидо)метил)фенил)ацетат.

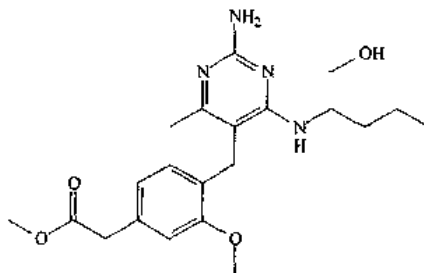


Указанное в заголовке соединение получали способом из примера 3, используя продукт из примера 2 и соответствующий амин.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.28-7.07 (m, 4H), 6.16 (t, 1H), 5.50 (d, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.68-3.57 (m, 4H), 3.28-3.13 (m, 5H), 3.07-2.95 (m, 2H), 2.37-2.25 (m, 6H), 2.05-1.94 (m, 3H), 1.66-1.38 (m, 7H), 1.39-1.18 (m, 7H), 0.86 (t, 3H).

LC-MS m/z 539, режим мультимодальный+.

Пример 30. (S)-Метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксипентан-2-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат.



(1) 4-((2-Амино-4-хлор-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)метанол.

Раствор гидроксида диизобутилалюминия (1М в гексанах; 5,44 мл) добавляли в течение 10 мин к суспензии продукта из примера 21, стадия (3), (0,5 г) в THF (10 мл) при 0°C. Смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Осторожно добавляли EtOAc (10 мл) и затем реакционную смесь добавляли к смеси лед/вода (100 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин и затем разбавляли EtOAc (50 мл). Органическую фазу отделяли, а водную экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу сушили, фильтровали и упаривали, что позволило получить указанное в подзаголовке соединение (0,39 г).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  6.96 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.13 (t, 1H), 4.45 (d, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 2.15 (s, 3H).

(2) 4-Хлор-5-(4-(хлорметил)-2-метоксибензил)-6-метилпиримидин-2-амин.

Тионилхлорид (0,12 мл) добавляли к раствору продукта со стадии (1) (0,39 г) в DCM (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и затем растворитель выпаривали при пониженном давлении, получая указанное в подзаголовке соединение (0,40 г), которое использовали без очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.09 (1H, s), 6.92 (1H, d), 6.66 (1H, d), 4.72 (2H, s), 3.92-3.73 (5H, m), 2.17 (3H, s).

(3) 2-(4-((2-Амино-4-хлор-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетонитрил.

Цианид калия (0,17 г) добавляли к перемешиваемому раствору продукта со стадии (2) (0,40 г) в DMSO (5 мл) и DMF (5 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 15 ч, разбавляли водой и затем экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу сушили, фильтровали и упаривали, получая указанное в подзаголовке соединение (0,20 г).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d), 6.86 (2H, s), 6.83 (1H, dd), 6.66 (1H, d), 3.98 (2H, s), 3.85 (3H, s), 3.82 (2H, s), 2.16 (3H, s).

(4) (S)-2-(4-((2-Амино-4-(1-гидроксипентан-2-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетонитрил.

(S)-2-Аминопентан-1-ол (0,136 г) добавляли к раствору продукта со стадии (3) в NMP (2 мл). Полученную смесь перемешивали при 140°C в течение 50 ч, затем разбавляли EtOAc и промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным рассолом. Органическую фазу сушили, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с элюированием градиентом 5-10% MeOH в DCM, получая указанное в подзаголовке соединение (0,095 г).



<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.98 (1H, s), 6.84-6.78 (2H, m), 4.62 (1H, t), 4.21-4.12 (1H, m), 3.97 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.65 (2H, s), 3.41-3.33 (2H, m), 2.06 (3H, s), 1.55-1.41 (1H, m), 1.35-1.21 (1H, m), 1.15-1.00 (2H, m), 0.78 (3H, t).

(5) (S)-2-(4-((2-Амино-4-(1-гидроксипентан-2-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)уксусная кислота.

5 М водный раствор гидроксида калия (0,5 мл) добавляли к перемешиваемому раствору продукта со стадии (4) (0,095 г) в MeOH (1 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 15 ч и затем растворитель выпаривали при пониженном давлении. pH полученного водного раствора подводили до ~7, используя концентрированную HCl. Водную фазу экстрагировали EtOAc, объединенную органическую фазу сушили, фильтровали и упаривали, получая указанное в подзаголовке соединение (0,09 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.87 (1H, s), 6.66 (2H, s), 5.65 (2H, s), 5.45 (1H, d), 4.13-4.05 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.58 (2H, s), 3.33 (2H, s), 3.42-3.34 (1H, m), 3.27-3.22 (1H, m), 3.17-3.11 (1H, m), 2.03 (3H, s), 1.53-1.41 (1H, m), 1.39-1.20 (1H, m), 1.20-1.05 (2H, m), 0.78 (3H, t).

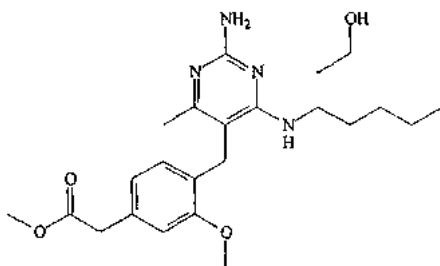
(6) (S)-Метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксипентан-2-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат.

Концентрированную серную кислоту (0,3 мл) добавляли к раствору продукта со стадии (5) (0,09 г) в MeOH (1 мл). Раствор нагревали при 70°C в течение 3 ч и затем выливали в насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc и объединенные органические фазы сушили, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали RPHPLC, получая указанное в заголовке соединение (0,007 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.89 (1H, s), 6.74-6.69 (2H, m), 5.62 (2H, s), 5.44 (1H, d), 4.59-4.53 (1H, m), 4.13-4.04 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.62 (2H, s), 3.59 (3H, s), 3.30-3.23 (4H, m), 2.03 (3H, s), 1.52-1.41 (1H, m), 1.33-1.21 (1H, m), 1.17-0.99 (2H, m), 0.77 (3H, t).

LC-MS m/z 403, режим мультимодальный+.

Пример 31. (S)-Метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксипентан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат.



(1) (S)-2-(4-((2-Амино-4-(1-гидроксипентан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)уксусная кислота.

(S)-3-Аминогептан-1-ол (108 мг) добавляли к суспензии продукта из примера 30, стадия (3), (0,1 г) в бутан-1-оле (2 мл). Полученную смесь перемешивали при 180°C в течение 3 ч в микроволновом аппарате СЕМ. Затем смесь разбавляли 5М водным гидроксидом калия (0,5 мл) и нагревали при 150°C в течение 3 ч в микроволновом аппарате СЕМ. pH смеси подводили до ~7, используя конц. HCl, и органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали бутан-1-олом и объединенную органическую фазу упаривали при пониженном давлении, получая указанное в подзаголовке соединение (0,124 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.88 (1H, s), 6.70 (1H, d), 6.67 (1H, d), 5.90 (2H, s), 5.70 (1H, d), 4.23-4.12 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.46 (2H, s), 3.35-3.27 (2H, m), 2.00 (3H, s), 1.65-1.52 (1H, m), 1.50-1.29 (3H, m), 1.27-0.97 (4H, m), 0.77 (3H, t).

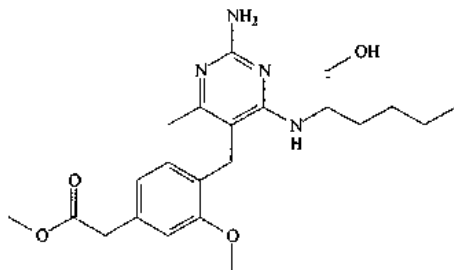
(2) (S)-Метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксипентан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат.

Концентрированную HCl (1 мл) добавляли к раствору продукта со стадии (1) (0,1 г) в MeOH (2 мл). Смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч, выливали в насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и pH водной фазы подводили до ~7, добавляя NaHCO<sub>3</sub>. Водную фазу экстрагировали EtOAc, объединенную органическую фазу сушили, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали RPHPLC, получая указанное в заголовке соединение (0,018 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.89 (1H, s), 6.71 (1H, d), 6.69 (1H, d), 5.66 (2H, s), 5.57 (1H, d), 4.37 (1H, t), 4.21-4.11 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.62 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.59 (3H, s), 3.29-3.26 (2H, m), 2.00 (3H, s), 1.62-1.52 (1H, m), 1.48-1.30 (3H, m), 1.27-1.01 (4H, m), 0.77 (3H, t).

LC-MS m/z 431, режим мультимодальный+.

Пример 32. (S)-Метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигексан-2-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат.



(1) (S)-2-(4-((2-Амино-4-(1-гидроксигексан-2-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метокси-фенил)уксусная кислота.

(S)-2-Аминогексан-1-ол (0,077 г) добавляли к суспензии продукта из примера 30, стадия (3), (0,1 г) в бутан-1-оле (2 мл). Полученную смесь перемешивали при 180°C в течение 2 ч в микроволновом аппарате СЕМ. Затем смесь разбавляли 5М водным гидроксидом калия (0,5 мл) и нагревали при 100°C в течение 15 ч. pH смеси подводили до ~7, используя конц. HCl, и органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали бутан-1-олом и объединенную органическую фазу упаривали при пониженном давлении, получая указанное в подзаголовке соединение (0,1 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.88 (1H, s), 6.69 (2H, s), 5.67 (2H, s), 5.45 (1H, d), 4.11-4.03 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.59 (2H, s), 3.43 (2H, s), 3.39-3.33 (1H, m), 3.28-3.22 (1H, m), 2.04 (3H, s), 1.58-1.46 (1H, m), 1.31-0.99 (3H, m), 0.90-0.82 (2H, m), 0.77 (3H, t).

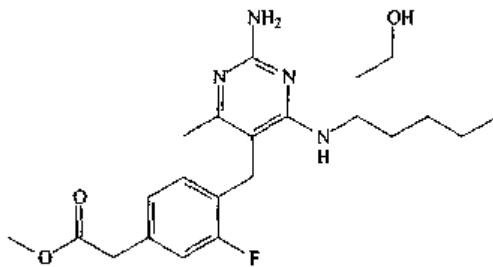
(2) (S)-Метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигексан-2-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат.

Концентрированную соляную кислоту (1 мл) добавляли к перемешиваемому раствору продукта со стадии (1) (0,1 г) в MeOH (2 мл) и смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч. Смесь оставляли охлаждаться и затем выливали в насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (5 мл). pH смеси подводили до ~7, добавляя NaHCO<sub>3</sub>, и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу сушили, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали RP-HPLC, получая указанное в заголовке соединение (0,014 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.89 (1H, s), 6.74-6.69 (2H, m), 5.62 (2H, s), 5.43 (1H, d), 4.56 (1H, t), 4.12-4.02 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.61 (2H, s), 3.59 (5H, s), 3.39-3.33 (1H, m), 3.29-3.22 (1H, m), 2.03 (3H, s), 1.58-1.47 (1H, m), 1.30-0.99 (5H, m), 0.76 (3H, t).

LC-MS m/z 417, режим мультимодальный+.

Пример 33. (S)-Метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигептан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-фторфенил)ацетат.



(1) 4-((2-Амино-4-хлор-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-фторфенил)метанол.

Раствор гидрида диизобутилалюминия (1М в гексанах; 8,8 мл) по каплям добавляли в течение 10 мин к суспензии продукта из примера 22, стадия (3), (0,78 г) в THF (10 мл) при 0°C. Смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли EtOAc (10 мл) и затем смесь перемешивали в течение 10 мин, после чего добавляли к смеси лед/вода (100 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин и затем разбавляли EtOAc (50 мл). Органическую фазу отделяли, а водную экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу сушили, фильтровали и упаривали, что позволило получить указанное в подзаголовке соединение (0,3 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.11 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.84 (dd, 2H), 5.27 (t, 1H), 4.46 (d, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.21 (s, 3H).

(2) 4-Хлор-5-(4-(хлорметил)-2-фторбензил)-6-метилпиримидин-2-амин.

Тионилхлорид (0,078 мл) добавляли к перемешиваемому раствору продукта со стадии (1) (0,30 г) в DCM (5 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и затем растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, получая указанное в подзаголовке соединение (0,13 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.29 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.96-6.87 (m, 3H), 4.73 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.22 (s, 3H).

(3) 2-(4-((2-Амино-4-хлор-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-фторфенил)ацетонитрил.

Цианид калия (0,056 г) добавляли к перемешиваемому раствору продукта со стадии (2) (0,13 г) в DMSO (1 мл) и DMF (1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 15 ч и затем разбавляли EtOAc (10 мл). Органическую фазу промывали водой и рассолом, затем сушили, фильтровали и упаривали, получая указанное в подзаголовке соединение (0,12 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.20 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.97-6.88 (m, 3H), 4.03 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.22 (s, 3H).

(4) (S)-2-(4-((2-Амино-4-(1-гидроксигептан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-фторфенил)ацетонитрил.

(S)-3-Аминогептан-1-ол (0,135 г) добавляли к перемешиваемому раствору продукта со стадии (3) (0,12 г) в NMP (2 мл). Смесь нагревали при 150°C в течение 48 ч и затем при 170°C в течение следующих 8 ч. Смесь оставляли охлаждаться, разбавляли водой (10 мл) и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу сушили и упаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, получая указанное в подзаголовке соединение (0,11 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.17 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.38 (t, 1H), 4.26-4.16 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.37-3.33 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.65-1.36 (m, 4H), 1.31-1.05 (m, 4H), 0.79 (t, 3H).

(5) (S)-2-(4-((2-Амино-4-(1-гидроксигептан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-фторфенил)уксусная кислота.

5М водный раствор гидроксида калия (0,58 мл) добавляли к перемешиваемому раствору продукта со стадии (4) (0,11 г) в MeOH (1,5 мл). Смесь нагревали при 70°C в течение 15 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и pH водного остатка подводили до ~7, используя концентрированную HCl. Водную фазу экстрагировали EtOAc и объединенную органическую фазу сушили, фильтровали и упаривали, получая указанное в подзаголовке соединение (0,102 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.03 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.75-6.68 (m, 1H), 5.78-5.66 (m, 3H), 4.25-4.14 (m, 1H), 3.82-3.70 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.45-3.37 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.51-1.37 (m, 3H), 1.30-1.08 (m, 4H), 0.80 (t, 3H).

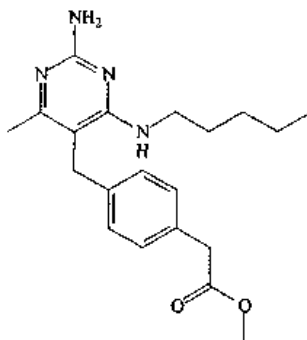
(6) (S)-Метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигептан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-фторфенил)ацетат.

Концентрированную серную кислоту (0,3 мл) добавляли к перемешиваемому раствору продукта со стадии (5) (0,08 г) в MeOH (1 мл) и смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч. Смесь оставляли охлаждаться, разбавляли водой (2 мл) и нейтрализовали  $\text{NaHCO}_3$ . Водную фазу экстрагировали EtOAc и объединенную органическую фазу сушили и упаривали. Неочищенный продукт очищали RP/HPLC, получая указанное в заголовке соединение (0,005 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.09 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 5.83 (d, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.39 (t, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.37-3.33 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.65-1.54 (m, 2H), 1.53-1.35 (m, 2H), 1.30-1.04 (m, 4H), 0.79 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  419, режим мультимодальный+.

Пример 34. Метил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, соль бензолсульфоновой кислоты.



(1) Этил-3-оксо-2-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)метил)бензил)бутаноат.

Этилацетоацетат (11,7 мл) добавляли к перемешиваемой суспензии гидрида натрия (60%-ной дисперсии в масле; 3,8 г) в THF (200 мл) при 0°C в атмосфере азота. Через 1 ч добавляли раствор 2-(4-(хлорметил)бензилокси)тетрагидро-2Н-пирана (22,2 г) в THF (50 мл), смесь нагревали до к.т., затем добавляли иодид калия (16 г) и нагревали при температуре дефлегмации в течение 48 ч. Смесь распределяли между водой и эфиром, органические вещества отделяли, промывали водой, сушили и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя 20%-ным EtOAc в изогексане, что позволило получить указанное в подзаголовке соединение (15,66 г).

LC-MS  $m/z$  333 APCI-.

(2) 2-Амино-6-метил-5-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)метил)бензил)пиримидин-4-ол.

Смесь продукта со стадии (1) (15,66 г) и карбоната гуанидина (8,7 г) в EtOH (150 мл) нагревали при

температуре дефлегмации в течение 48 ч. Смесь охлаждали, растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растирали с водой. Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой, затем диэтиловым эфиром и сушили, что позволило получить указанное в подзаголовке соединение (11,58 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.18 (d, 2H); 7.14 (d, 2H); 4.64 (t, 1H); 4.61-4.35 (m, 2H); 3.81-3.75 (m, 1H); 3.62 (s, 2H); 3.48-3.43 (m, 1H); 1.96 (s, 3H); 1.74-1.60 (m, 2H); 1.53-1.43 (m, 4H).

LC-MS m/z 330 APCI+.

(3) 2-Амино-6-метил-5-(4-((тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)метил)бензил)пиримидин-4-ил-2,4,6-триметилбензолсульфонат.

2-Мезитиленсульфонилхлорид (3,65 г) добавляли к перемешиваемой смеси продукта со стадии (2) (5 г), TEA (4,2 мл) и DMAP (0,2 г) в DCM (100 мл) при к.т. в атмосфере азота. Смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч, затем распределяли между DCM и водой. Органические вещества отделяли, промывали водн. раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой, сушили и упаривали при пониженном давлении, что позволило получить указанное в подзаголовке соединение (6,49 г).

LC-MS m/z 512 APCI+.

(4) 6-Метил-N4-пентил-5-(4-((тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)метил)бензил)пиримидин-2,4-диамин.

Смесь продукта со стадии (3) (6,49 г) и н-пентиламина (7,34 мл) в 1-бутаноле нагревали при температуре дефлегмации в течение 24 ч. Растворитель выпаривали и остаток распределяли между EtOAc и водой. Органические вещества отделяли, сушили и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью 8% MeOH/DCM, что позволило получить указанное в подзаголовке соединение (3,4 г).

LC-MS m/z 399 APCI+.

(5) 4-((2-Амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)метанол.

2M HCl (10 мл) добавляли к перемешиваемому раствору продукта со стадии (4) (3,4 г) в MeOH (30 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 суток, затем растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток распределяли между DCM и водн. раствором NaHCO<sub>3</sub>, органические вещества отделяли, сушили и упаривали при пониженном давлении, что позволило получить указанное в подзаголовке соединение (2,38 г).

LC-MS m/z 315 APCI+.

(6) 5-(4-(Хлорметил)бензил)-6-метил-N4-пентилпиримидин-2,4-диамин.

Тионилхлорид (1 мл) добавляли к смеси продукта со стадии (5) (1,2 г) в DCM (20 мл) и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток использовали без очистки на следующей стадии.

(7) 2-(4-((2-Амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетонитрил.

Цианид калия (0,75 г) добавляли к раствору неочищенного продукта со стадии (6) в DMSO (10 мл) и DMF (10 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, затем распределяли между EtOAc и водой. Органические вещества отделяли, промывали водн. раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушили и упаривали при пониженном давлении, что позволило получить указанное в подзаголовке соединение (1,2 г).

LC-MS m/z 324 APCI+.

(8) 2-(4-((2-Амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)уксусная кислота.

Смесь продукта со стадии (7) (1,2 г) и KOH (5M в воде; 5 мл) в MeOH (15 мл) нагревали при температуре дефлегмации в течение 18 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в воде (15 мл). pH раствора подводили до 7 с помощью 2M HCl, затем твердое вещество отфильтровывали, промывали водой, затем эфиром, что позволило получить указанное в подзаголовке соединение (1,13 г).

LC-MS m/z 343, режим мультимодальный+.

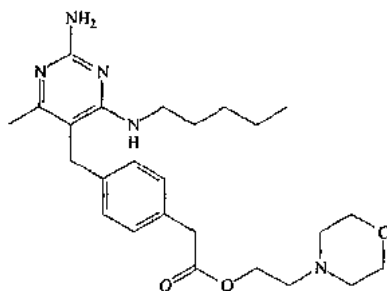
(9) Метил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)-фенил)ацетат, соль бензолсульфоновой кислоты.

2M HCl в эфире (2 мл) добавляли к смеси продукта со стадии (8) (0,1 г) в MeOH (5 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Растворитель выпаривали и остаток очищали RP-HPLC. Смола (0,06 г) растворяли в MeCN (2 мл), затем добавляли бензолсульфоновую кислоту (0,027 г) и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с эфиром и отфильтровывали, что позволило получить указанное в заголовке соединение (0,069 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.87 (s, 1H); 7.93 (t, 1H); 7.62-7.59 (m, 2H); 7.41-7.25 (m, 4H); 7.18 (d, 2H); 7.09 (d, 2H); 3.82 (s, 2H); 3.63 (s, 2H); 3.59 (s, 3H); 3.39-3.34 (m, 2H); 2.18 (s, 3H); 1.51-1.44 (m, 2H); 1.27-1.07 (m, 4H); 0.81 (t, 3H).

LC-MS m/z 357, режим мультимодальный+.

Пример 35. 2-Морфолиноэтил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, соль бензолсульфоновой кислоты.

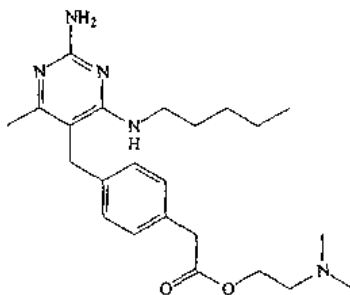


Раствор Т<sub>3</sub>Р (1,57М в THF; 0,28 мл) добавляли к смеси продукта из примера 34, стадия (8), (0,1 г), 4-(2-гидроксиэтил)морфолина (0,06 г), TEA (0,14 мл) и DMAP (0,01 г) в DMF (5 мл) и перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Смесь распределяли между DCM и водой, органические вещества отделяли, промывали водн. раствором NaHCO<sub>3</sub>, рассолом, сушили и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали RP/HPLC, получая смолу (0,06 г). Смолу растворяли в MeCN (4 мл) и добавляли бензолсульфоновую кислоту (0,021 г), раствор упаривали при пониженном давлении и остаток растирали со смесью эфира/EtOAc, твердое вещество отфильтровывали и сушили, что позволило получить указанное в заголовке соединение (0,042 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.85 (br s, 1H); 7.94 (br s, 1H); 7.60 (m, 2H); 7.40-7.26 (br m, 4H); 7.20 (d, 2H); 7.09 (d, 2H); 4.14 (s, 2H); 3.82 (s, 2H); 3.62 (s, 2H); 3.52 (s, 4H); 3.37-3.31 (m, 2H); 2.37 (br s, 4H); 1.50-1.45 (m, 2H); 1.26-1.11 (m, 4H); 0.81 (t, 3H).

LC-MS m/z 456, режим мультимодальный+.

Пример 36. 2-(Диметиламино)этил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат.

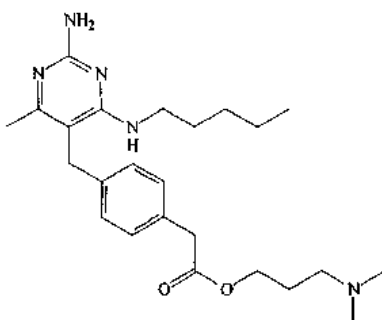


Раствор Т<sub>3</sub>Р (1,57М в THF; 0,42 мл) добавляли к смеси продукта из примера 34, стадия (8), (0,15 г), N,N-диметиламиноэтиламина (0,08 мл), TEA (0,3 мл) и DMAP (0,02 г) в DMF (5 мл) и перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Смесь распределяли между DCM и водой, органические вещества отделяли, промывали водн. раствором NaHCO<sub>3</sub>, рассолом, сушили и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали RP/HPLC, затем продукт растворяли в MeCN (10 мл), добавляли PS-TBD (0,1 г) и оставляли на 2 ч. Смесь фильтровали, растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток растирали с изогексаном и отфильтровывали, что позволило получить указанное в заголовке соединение (0,034 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.14 (d, 2H); 7.04 (d, 2H); 6.14 (t, 1H); 5.63 (s, 2H); 4.08 (t, 2H); 3.71 (s, 2H); 3.58 (s, 2H); 3.26-3.22 (m, 2H); 2.43 (t, 2H); 2.12 (s, 6H); 1.99 (s, 3H); 1.47-1.40 (m, 2H); 1.27-1.13 (m, 4H); 0.82 (t, 3H).

LC-MS m/z 414, режим мультимодальный+.

Пример 37. 3-(Диметиламино)пропил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат.

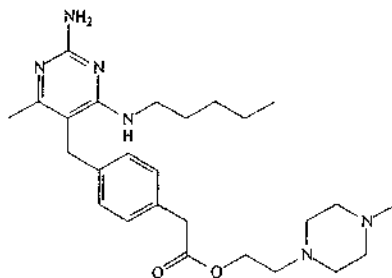


Указанное в заголовке соединение получали, используя тот же способ, что и в примере 36.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.13 (s, 2H); 7.04 (s, 2H); 6.14 (t, 1H); 5.63 (s, 2H); 4.02 (t, 2H); 3.71 (s, 2H); 3.58 (s, 2H); 3.26-3.22 (m, 2H); 2.18 (t, 2H); 2.06 (s, 6H); 2.00 (s, 3H); 1.69-1.62 (m, 2H); 1.47-1.40 (m, 2H); 1.27-1.12 (m, 4H); 0.82 (t, 3H).

LC-MS m/z 428, режим мультимодальный+.

Пример 38. 2-(4-Метилпиперазин-1-ил)этил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, ди-соль бензолсульфоновой кислоты.



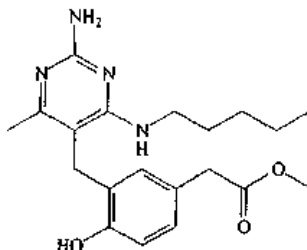
Указанное в заголовке соединение получали, используя тот же способ, что и в примере 36.

Ди-соль бензолсульфоновой кислоты получали посредством растворения продукта (0,098 г) в MeCN (4 мл), затем добавляли бензолсульфоновую кислоту (0,066 г) и раствор упаривали при пониженном давлении, что позволило получить указанное в заголовке соединение.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>; уширенные спектры, приведены основные пики): δ 11.89 (s, 1H); 9.31 (s, 1H); 7.95 (s, 1H); 7.61-7.30 (m, 12H); 7.19 (d, 2H); 7.10 (d, 2H); 4.15 (s, 2H); 3.82 (s, 2H); 3.63 (s, 2H); 3.37 (br s, 4H); 3.00 (br s, 4H); 2.79 (s, 3H); 2.18 (s, 3H); 1.49-1.45 (m, 2H); 1.23-1.07 (m, 4H); 0.81 (t, 3H).

LC-MS m/z 469, режим мультимодальный+.

Пример 39. Метил-2-(3-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)-4-гидроксифенил)ацетат.



(1) 2-Амино-4-хлор-6-(пентиламино)пиримидин-5-карбальдегид.

Смесь 2-амино-4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегида (30 г), пентиламина (18,5 мл) и ТЕА (22 мл) в MeOH (600 мл) нагревали при температуре дефлегмации в течение 3 ч, затем распределяли между EtOAc и водой. Органические вещества отделяли, промывали водой, сушили и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали со смесью эфир/изогексан, что позволило получить указанное в подзаголовке соединение (20 г).

LC-MS m/z 243/5 APCI+.

(2) 2-Амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-карбальдегид.

Смесь продукта со стадии (1) (20 г), тетраметилолова (20 мл) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (2 г) в DMF (200 мл) нагревали при 100°C в течение 16 ч, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток распределяли между EtOAc и рассолом, органические вещества отделяли, сушили и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на диоксиде кремния, элюируя смесью 50-60% EtOAc/изогексан, что позволило получить указанное в подзаголовке соединение (14,4 г).

LC-MS m/z 223 APCI+.

(3) 2-Амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метанол.

Боргидрид натрия (0,6 г) добавляли к раствору продукта со стадии (2) (2 г) в MeOH (30 мл) при 0-5°C. Смесь нагревали до к.т., перемешивали в течение 3 ч, затем растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток распределяли между EtOAc и рассолом, органические вещества отделяли, сушили и упаривали при пониженном давлении, что позволило получить указанное в подзаголовке соединение (1,78 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.14 (t, 1H); 5.73 (s, 2H); 4.64 (t, 1H); 4.30 (d, 2H); 3.30-3.25 (m, 2H); 2.10 (s, 3H); 1.54-1.47 (m, 2H); 1.34-1.24 (m, 4H); 0.87 (t, 3H).

(4) Метил-2-(3-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)-4-гидроксифенил)ацетат.

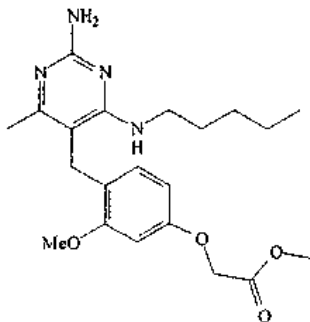
Смесь продукта со стадии (3) (1,5 г) и 4-гидроксифенилуксусной кислоты (1,02 г) в воде (35 мл) и 2M HCl (5 мл) нагревали при 100°C в течение 48 ч, охлаждали и упаривали при пониженном давлении. Остаток азеотропно отгоняли с толуолом и остаток растворяли в MeOH (20 мл). Добавляли конц. HCl (1 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток распределяли между EtOAc и водн. раствором NaHCO<sub>3</sub>, органические слои отделяли, сушили и упаривали.

ли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью 8% MeOH/DCM и получая твердое вещество, которое затем очищали RPHPLC, что позволило получить указанное в заголовке соединение (0,23 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.66 (s, 1H); 6.87 (d, 1H); 6.76 (d, 1H); 6.66 (s, 1H); 6.05 (br s, 1H); 5.61 (s, 2H); 3.56 (s, 2H); 3.54 (s, 3H); 3.43 (s, 2H); 3.25-3.20 (m, 2H); 2.07 (s, 3H); 1.48-1.40 (m, 2H); 1.28-1.14 (m, 4H); 0.83 (t, 3H).

LC-MS m/z 373, режим мультимодальный+.

Пример 40. Метил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенокси)ацетат.



(1) Этил-2-(4-(бензилокси)-2-метоксибензилиден)-3-оксобутаноат.

Раствор 4-(бензилокси)-2-метоксибензальдегида (28,3 г), этилацетоацетата (18 мл), уксусной кислоты (1,74 мл) и пиперидина (0,56 мл) в толуоле (400 мл) нагревали при температуре дефлегмации в течение 48 ч. Добавляли раствор уксусной кислоты (1,74 мл) и пиперидина (0,56 мл) в толуоле (10 мл) и раствор нагревали при температуре дефлегмации в течение следующих 48 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между EtOAc и рассолом. Органические слои отделяли, промывали водн. раствором NaHCO<sub>3</sub>, 1M HCl, рассолом, сушили и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в подзаголовке соединение (40 г), которое использовали неочищенным на следующей стадии.

(2) Этил-2-(4-гидрокси-2-метоксибензил)-3-оксобутаноат.

Смесь продукта со стадии (1) (40 г) и 5%-ного Pd-C (3 г) в EtOAc гидрировали при 3 бар (300 кПа) в течение 48 ч. Смесь фильтровали через целит и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью 30% EtOAc/изогексан, что позволило получить указанное в подзаголовке соединение (23,35 г).

LC-MS m/z 265 APCI-.

(3) 2-Амино-5-(4-гидрокси-2-метоксибензил)-6-метилпиримидин-4-ол.

Смесь продукта со стадии (2) (23,35 г) и карбоната гуанидина (15,9 г) в EtOH (300 мл) нагревали при температуре дефлегмации в течение 24 ч. Смесь охлаждали, твердое вещество отфильтровывали и промывали EtOH, водой, EtOH, затем диэтиловым эфиром и сушили, что позволило получить указанное в подзаголовке соединение (11,36 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.10 (s, 1H); 6.61 (d, 1H); 6.35 (s, 1H); 6.27 (s, 2H); 6.20 (d, 1H); 3.74 (s, 3H); 3.42 (s, 2H); 1.92 (s, 3H).

(4) 4-((2-Амино-4-(метилсульфонилокси)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил-2,4,6-триметилбензолсульфонат.

2-Мезитилсульфонилхлорид (5,25 г) добавляли к смеси продукта со стадии (3) (5 г), TEA (7 мл) и DMAP (120 мг) в DCM (100 мл) и перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Добавляли DMF (10 мл) и смесь нагревали при температуре дефлегмации в течение 12 ч. Добавляли следующую порцию 2-мезитилсульфонилхлорида (2 г) и нагревали при температуре дефлегмации в течение следующих 24 ч. Смесь распределяли между DCM и водой, органические вещества отделяли, промывали водн. раствором NaHCO<sub>3</sub>, рассолом, сушили и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали со смесью эфира/изогексан и отфильтровывали, что позволило получить указанное в подзаголовке соединение (9,515 г).

LC-MS m/z 626 APCI+.

(5) 4-((2-Амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенол.

Смесь продукта со стадии (4) (9,51 г) и пентиламина (12 мл) в диоксане (100 мл) нагревали при температуре дефлегмации в течение 48 ч. Растворитель выпаривали и остаток распределяли между EtOAc и водой. Органические вещества отделяли, промывали водн. раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой, сушили и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (200 мл), затем добавляли водн. NaOH (2M, 40 мл) и смесь нагревали при температуре дефлегмации в течение 6 ч. Смесь подкисляли до pH 7, используя водн. 2M HCl, растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между DCM и водой. Органические вещества отделяли, промывали водн. раствором NaHCO<sub>3</sub>, рассолом, сушили и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с этилацетатом и отфильтро-

вывали, что позволило получить указанное в подзаголовке соединение (2,43 г).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.24 (s, 1H); 6.56-6.54 (m, 2H); 6.43 (s, 1H); 6.29 (s, 2H); 6.23 (d, 1H); 3.78 (s, 3H); 3.51 (s, 2H); 3.27 (q, 2H); 2.04 (s, 3H); 1.48-1.40 (m, 2H); 1.29-1.11 (m, 4H); 0.83 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  331 APCI+.

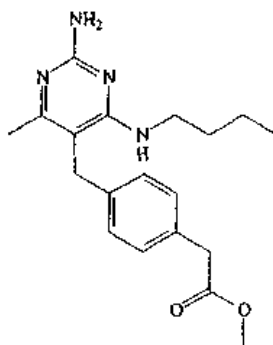
(6) Метил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенокси)ацетат.

Метилбромацетат (57 мкл) добавляли к смеси продукта со стадии (5) (0,2 г) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,251 г) в DMF (10 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Смесь распределяли между EtOAc и водой, органические вещества отделяли, сушили и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали RP/HPLC, что позволило получить указанное в заголовке соединение (0,057 г).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  6.60-6.58 (m, 2H); 6.35 (dd, 1H); 5.92 (t, 1H); 5.62 (s, 2H); 4.73 (s, 2H); 3.83 (s, 3H); 3.68 (s, 3H); 3.52 (s, 2H); 3.22 (m, 2H); 1.97 (s, 3H); 1.46-1.39 (m, 2H); 1.27-1.09 (m, 4H); 0.83 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  403, режим мультимодальный+.

Пример 41. Метил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, соль бензолсульфоновой кислоты.



(1) 2-Амино-5-(4-(гидроксиметил)бензил)-6-метилпиримидин-4-ол.

Конц. HCl (4 мл) добавляли к смеси продукта из примера 34, стадия (2), (5,2 г) в MeOH (100 мл) при к.т. и перемешивали в течение 30 мин. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в воде (150 мл). Добавляли насыщ. водн. раствор  $\text{NaHCO}_3$ , пока раствор не становился щелочным, затем твердое вещество отфильтровывали, промывали водой, эфиром и сушили, что позволило получить указанное в подзаголовке соединение (3,48 г).

LC-MS  $m/z$  246 APCI+.

(2) 2-Амино-5-(4-(хлорметил)бензил)-6-метилпиримидин-4-ол, гидрохлорид.

Тионилхлорид (6 мл) добавляли к смеси продукта со стадии (1) (2,38 г) в DCM (80 мл) и смесь перемешивали при к.т. в атмосфере азота в течение 18 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении, что позволило получить указанное в подзаголовке соединение, которое использовали неочищенным на следующей стадии.

LC-MS  $m/z$  264/266 APCI+.

(3) 2-(4-((2-Амино-4-гидрокси-6-метилпиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетонитрил.

Цианид калия (2 г) добавляли к раствору продукта со стадии (2) в DMF (20 мл) и DMSO (10 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Смесь промывали струей азота в течение 20 мин, затем добавляли рассолом (80 мл), перемешивали в течение 10 мин, осадок отфильтровывали, промывали водой, затем эфиром и сушили, что позволило получить указанное в подзаголовке соединение (2,46 г).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.92 (s, 1H); 7.22-7.17 (m, 4H); 6.41 (s, 2H); 3.95 (s, 2H); 3.63 (s, 2H); 1.99 (s, 3H).

(4) 2-Амино-5-(4-(цианометил)бензил)-6-метилпиримидин-4-ил-2,4,6-триметилбензолсульфонат.

Смесь продукта со стадии (3) (3,4 г), 2-мезитилсульфонилхлорида (3,51 г), TEA (5,59 мл) и DMAP (82 мг) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Смесь распределяли между DCM и водой, органические вещества отделяли, промывали водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$ , водой, сушили и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали со смесью эфир/этилацетат и отфильтровывали, что позволило получить указанное в подзаголовке соединение (5,08 г).

LC-MS  $m/z$  437 APCI+.

(5) 2-(4-((2-Амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетонитрил.

Смесь продукта со стадии (4) (0,3 г) и бутиламина (1 мл) в 1,4-диоксане (6 мл) герметично закрывали в пробирке для микроволновой обработки и реакцию проводили в микроволновом аппарате СЕМ при 160°C и 100 Вт в течение 1 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток использовали без очистки на следующей стадии.

(6) 2-(4-((2-Амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)фенил)уксусная кислота.

Продукт со стадии (5) в MeOH (10 мл) и 5M KOH в воде (3 мл) нагревали при температуре дефлег-



мации в течение 18 ч. Смесь нейтрализовали уксусной кислотой, затем очищали RPHPLC, что позволило получить указанное в подзаголовке соединение (0,168 г).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.06 (d, 2H); 6.91 (d, 2H); 6.11 (t, 1H); 5.64 (s, 2H); 3.67 (s, 2H); 3.27-3.22 (m, 2H); 3.15 (s, 2H); 2.00 (s, 3H); 1.47-1.40 (m, 2H); 1.26-1.17 (m, 2H); 0.84 (t, 3H).

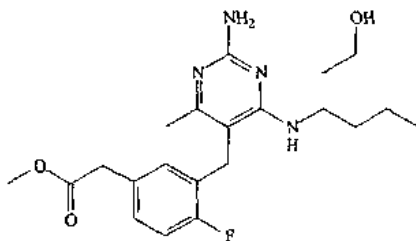
(7) Метил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, соль бензолсульфоновой кислоты.

Смесь продукта со стадии (6) (0,146 г) и 4M HCl в диоксане (3 мл) в MeOH (7 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Растворитель выпаривали и остаток очищали RPHPLC, что позволило получить сложный эфир (0,098 г). Этот сложный эфир растворяли в MeCN (4 мл), затем добавляли бензолсульфоновую кислоту (0,045 г). Растворитель выпаривали, получая твердое вещество, которое растирали с эфиром и фильтровали, что позволило получить указанное в заголовке соединение (0,111 г).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.88 (s, 1H); 7.93 (t, 1H); 7.62-7.59 (m, 2H); 7.37-7.28 (m, 4H); 7.18 (d, 2H); 7.09 (d, 2H); 3.82 (s, 2H); 3.63 (s, 2H); 3.59 (s, 3H); 3.39-3.34 (m, 2H); 2.18 (s, 3H); 1.49-1.42 (m, 2H); 1.21-1.11 (m, 2H); 0.82 (t, 3H).

LC-MS m/z 343, режим мультимодальный+.

Пример 42. (S)-Метил-2-(3-((2-амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-фторфенил)ацетат.



(1) Метил-4-фтор-3-метилбензоат.

Тионилхлорид (5,68 мл) по каплям добавляли к раствору 4-фтор-3-метилбензойной кислоты (10 г) в MeOH (150 мл) при 0°C в течение 10 мин в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Растворитель удаляли, остаток разбавляли EtOAc, промывали насыщ.  $\text{NaHCO}_3$ , рассолом, сушили, фильтровали и упаривали, что позволило получить указанное в подзаголовке соединение (9,85 г).

LC-MS m/z 169 ESI.

(2) Метил-3-(бромметил)-4-фторбензоат.

NBS (14,60 г) и AIBN (азо-бис-изобутиронитрил) (2,89 г) добавляли к раствору продукта со стадии (1) (9,85 г) в EtOAc (200 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 20 ч. После охлаждения смесь промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия, рассолом, сушили, фильтровали и растворитель удаляли. Неочищенный продукт очищали с использованием хроматографии, получая указанное в подзаголовке соединение (5,30 г).

LC-MS m/z 248 ESI.

(3) Метил-3-((2-амино-4-хлор-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-фторбензоат.

Указанное в подзаголовке соединение получали с использованием продукта со стадии (2) и способа из примера 22, стадии (1)-(3).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.92-7.87 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H), 6.98 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

LC-MS m/z 310 ESI.

(4) 2-(3-((2-Амино-4-хлор-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-фторфенил)ацетонитрил.

Указанное в подзаголовке соединение получали с использованием продукта со стадии (3) и способ из примера 30, стадии (1)-(3).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.27-7.20 (m, 2H), 6.95-6.87 (m, 3H), 3.97 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.22 (s, 3H).

LC-MS m/z 291 ESI.

(5) (S)-2-(3-((2-Амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-фторфенил)ацетонитрил.

(S)-3-Аминогексан-1-ол (101 мг) добавляли к перемешиваемому раствору продукта со стадии (4) (100 мг) в бутан-1-оле (2 мл). Реакцию проводили в микроволновом аппарате при 180°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли и неочищенный продукт очищали с использованием хроматографии, получая указанное в подзаголовке соединение (70 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.99 (s, 1H), 6.93-6.77 (m, 5H), 4.70 (t, 1H), 4.26-4.17 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.43-3.33 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.39-1.27 (m, 2H), 1.15-1.03 (m, 2H), 0.79 (t, 3H).

LC-MS m/z 370 ESI.

(6) (S)-метил-2-(3-((2-амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-фторфенил)ацетат.

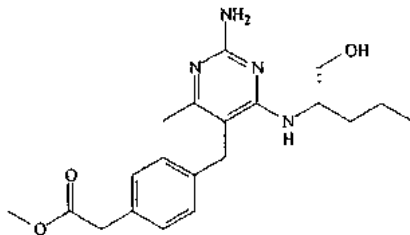
Водн. 5M KOH (0,5 мл) добавляли к перемешиваемому раствору продукта со стадии (5) (70 мг) в

бутан-1-оле (1 мл) и нагревали до 100°C в течение 15 ч. Смесь оставляли охлаждаться, разбавляли водой (2 мл) и затем pH подводили до ~7, используя конц. HCl. Органическую фазу отделяли, а водную экстрагировали бутан-1-олом (5 мл). Объединенные органические экстракты упаривали, остаток растворяли в MeOH, добавляли конц. HCl (0,3 мл) и смесь нагревали до 70°C в течение 1 ч. После охлаждения реакционную смесь выливали в насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (10 мл), экстрагировали EtOAc, сушили и растворитель удаляли. Неочищенный продукт очищали RPHPLC, что позволило получить указанное в заголовке соединение в виде бесцветной смолы (22 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.12-7.06 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.83 (d, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.38 (t, 1H), 4.30-4.17 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.58-3.51 (m, 5H), 3.39-3.34 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.68-1.33 (m, 4H), 1.30-1.11 (m, 2H), 0.80 (t, 3H).

LC-MS m/z 405, режим мультимодальный+.

Пример 43. (S)-Метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксипентан-2-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, соль бензолсульфоновой кислоты.



(1) (S)-2-(4-((2-Амино-4-(1-гидроксипентан-2-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетонитрил.

К продукту из примера 41, стадия (4), (300 мг) в бутаноле (2 мл) добавляли (S)-(+)-2-амино-1-пентанол (213 мг) и реакционную смесь нагревали в микроволновом аппарате при 180°C в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с использованием хроматографии, получая указанное в подзаголовке соединение (150 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.26 (, 2H), 7.20-7.15 (m, 2H), 6.74 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.67 (t, 1H), 4.25-4.16 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.87 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.44-3.33 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.56-1.46 (m, 1H), 1.40-1.28 (m, 1H), 1.12-1.00 (m, 2H), 0.78 (t, 3H).

LC-MS m/z 340 ESI.

(2) (S)-2-(4-((2-Амино-4-(1-гидроксипентан-2-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)фенил)уксусная кислота.

Водн. 5M KOH (1 мл) добавляли к перемешиваемому раствору продукта со стадии (1) (0,15 г) в бутан-1-оле (2 мл). Смесь нагревали при 100°C в течение 15 ч и затем оставляли охлаждаться. pH подводили до ~7, используя конц. HCl, и органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали бутанолом (5 мл) и затем объединенные органические экстракты упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали RPHPLC, что позволило получить указанное в подзаголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,041 г).

LC-MS m/z 359, режим мультимодальный+.

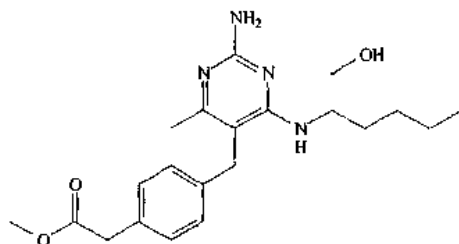
(3) (S)-Метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксипентан-2-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, соль бензолсульфоновой кислоты.

Конц. HCl (0,5 мл) добавляли к перемешиваемому раствору продукта со стадии (2) (40 мг) в MeOH (1 мл) и смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч. Смесь выливали в насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> (5 мл) и затем pH подводили до ~7 твердым бикарбонатом натрия. Водную фазу экстрагировали EtOAc и объединенные органические экстракты сушили, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали RPHPLC, получая смолу. Образование соли осуществляли как в примере 41, стадия (7), получая белое твердое вещество (12 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.83 (s, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.41-7.24 (m, 4H), 7.18 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 4.79-4.67 (m, 1H), 4.33-4.21 (m, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.43-3.37 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.59-1.20 (m, 2H), 1.13-1.01 (m, 2H), 0.78 (t, 3H).

LC-MS m/z 373, режим мультимодальный+.

Пример 44. (S)-Метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигексан-2-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, соль бензолсульфоновой кислоты.

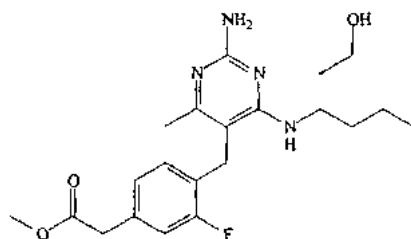


Указанное в заголовке соединение получали способом из примера 43, используя (S)-2-амино-1-гексанол. Образование соли осуществляли как в примере 41, стадия (7), получая белое твердое вещество (15 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.24 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.23-6.02 (m, 3H), 4.61 (t, 1H), 4.17-4.05 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.82 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.43-3.35 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.60-1.48 (m, 1H), 1.37-0.97 (m, 5H), 0.77 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  387, режим мультимодальный+.

Пример 45. (S)-Метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-фторфенил)ацетат.

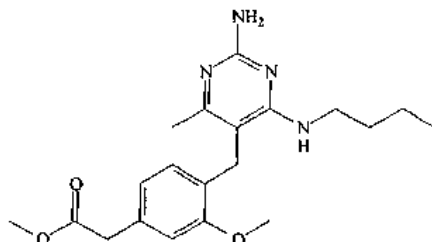


Указанное в заголовке соединение получали способом из примера 33 с использованием (S)-3-аминогексан-1-ола, получая белое твердое вещество (102 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.08 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.78 (dd, 1H), 5.83 (d, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.39 (t, 1H), 4.28-4.17 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.36-3.32 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.65-1.54 (m, 1H), 1.53-1.32 (m, 3H), 1.22-1.08 (m, 2H), 0.79 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  405, режим мультимодальный+.

Пример 46. Метил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат, соль бензолсульфоновой кислоты.

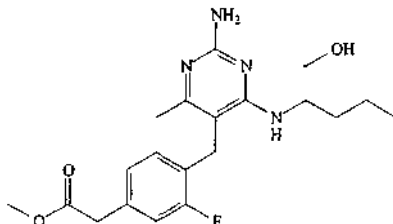


Указанное в заголовке соединение получали способом из примера 30, используя бутиламин. Образование соли осуществляли как в примере 41, стадия (7), получая белое твердое вещество (140 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  6.85 (s, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 5.90 (t, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.25-3.20 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.42 (q, 2H), 1.22 (секстет, 2H), 0.85 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  373, режим мультимодальный+.

Пример 47. (S)-Метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксипентан-2-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-фторфенил)ацетат, соль бензолсульфоновой кислоты.



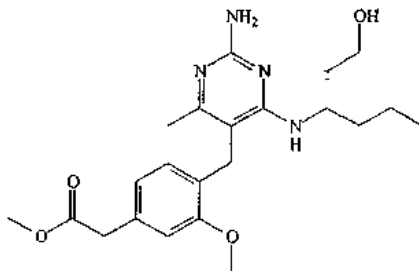
Указанное в заголовке соединение получали способом из примера 33 и с использованием (S)-2-аминопентан-1-ола. Образование соли осуществляли как в примере 41, стадия (7), получая белое твердое вещество (34 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.88 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.35-7.27 (m, 4H), 7.13 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 4.72 (t, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.44-3.35

(m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.59-1.46 (m, 1H), 1.44-1.32 (m, 1H), 1.28-1.06 (m, 2H), 0.80 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  390, режим мультимодальный+.

Пример 48. (S)-Метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат, соль бензолсульфоновой кислоты.

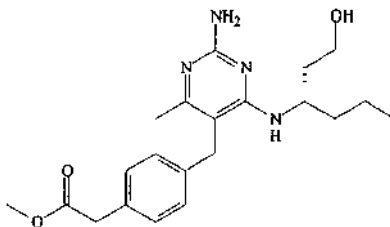


Указанное в заголовке соединение получали способом из примера 30, используя (S)-3-аминогексан-1-ол. Образование соли осуществляли как в примере 41, стадия (7), получая белое твердое вещество (76 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.82 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.34-7.26 (m, 5H), 6.93 (s, 1H), 6.78-6.74 (m, 2H), 4.42-4.32 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.36-3.27 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.65-1.59 (m, 2H), 1.48-1.39 (m, 2H), 1.19-1.05 (m, 2H), 0.80 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  417, режим мультимодальный+.

Пример 49. (S)-Метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигептан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, соль бензолсульфоновой кислоты.

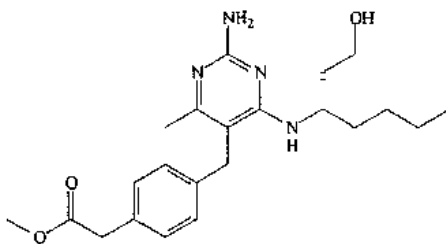


Указанное в заголовке соединение получали способом из примера 43, используя (S)-3-аминогептан-1-ол. Образование соли осуществляли как в примере 41, стадия (7), получая белое твердое вещество (56 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.61-7.56 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 4.40-4.23 (m, 2H), 3.84-3.75 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 5H), 2.11 (s, 3H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.64-1.54 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 2H), 1.13-1.02 (m, 2H), 0.77 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  387, режим мультимодальный+.

Пример 50. (S)-Метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигептан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, соль бензолсульфоновой кислоты.

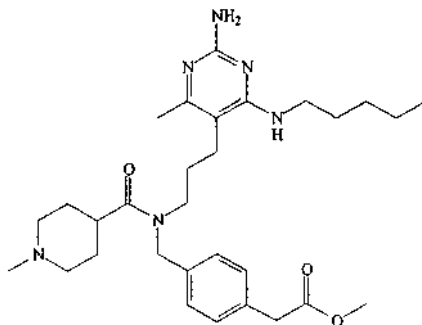


Указанное в заголовке соединение получали способом из примера 43, используя (S)-3-аминогептан-1-ол. Образование соли осуществляли как в примере 41, стадия (7), получая белое твердое вещество (51 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.86-11.78 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 3H), 7.18 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 4.39-4.28 (m, 2H), 3.87-3.80 (m, 2H), 3.61 (d, 5H), 2.17 (s, 3H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.50-1.39 (m, 2H), 1.26-1.10 (m, 3H), 1.07-0.99 (m, 2H), 0.77 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  401, режим мультимодальный+.

Пример 51. Метил-2-(4-((N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-1-метилпиримидин-4-карбоксамидо)метил)фенил)ацетат, соль бензолсульфоновой кислоты.

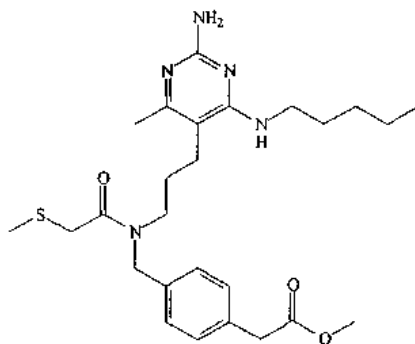


К продукту из примера 2 (50 мг) в DMF (4 мл) и TEA (0,118 мл) добавляли гидрохлорид 1-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (23,89 мг) с последующим добавлением Т<sub>3</sub>Р (1,57М в THF; 0,092 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Растворители выпаривали, неочищенный продукт очищали RP-HPLC. Полученную смолу растворяли в MeCN, добавляли бензолсульфоновую кислоту и растворитель удаляли, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (15 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.65-7.59 (m, 1H), 7.32-7.18 (m, 5H), 7.16-7.08 (m, 2H), 4.60-4.42 (m, 2H), 3.66-3.57 (m, 5H), 3.41-3.23 (m, 4H), 2.40-2.16 (m, 9H), 2.11 (s, 3H), 1.82-1.43 (m, 9H), 1.35-1.18 (m, 5H), 0.87 (t, 3H).

LC-MS m/z 539, режим мультимодальный+.

Пример 52. Метил-2-(4-((N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-2-(метилтио)ацетидамидо)метил)фенил)ацетат.

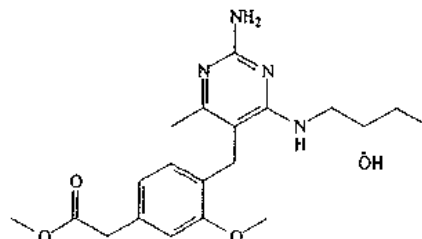


Указанное в заголовке соединение получали способом из примера 51 и с использованием 2-(метилтио)уксусной кислоты, получая смолу (27 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.32-7.11 (m, 4H), 6.27-6.13 (m, 1H), 5.60-5.45 (m, 2H), 4.64-4.44 (m, 2H), 3.76-3.55 (m, 5H), 3.44-3.37 (m, 2H), 2.34-2.20 (m, 3H), 2.18-1.97 (m, 8H), 1.66-1.41 (m, 4H), 1.35-1.20 (m, 5H), 0.86 (t, 3H).

LC-MS m/z 502, режим мультимодальный+.

Пример 53. (S)-Метил-2-(4-((2-амино-4-(2-гидроксипентиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат, соль бензолсульфоновой кислоты.



(1) (S)-2-(2-Гидроксипентил)изоиндолин-1,3-дион.

К 1,2-бензолдикарбоксимиду (4,29 г) в DMF (10 мл) добавляли (S)-(-)-1,2-эпоксипентан (2,1 г), затем K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,03 г) и нагревали при 60°C в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, сушили и растворитель удаляли, получая указанное в подзаголовке соединение в виде белого твердого вещества (1,8 г).

LC-MS m/z 220 ESI.

(2) (S)-1-Аминопентан-2-ол.

К продукту со стадии (1) (0,8 г) в MeOH (30 мл) добавляли гидразина гидрат (60%-ный в воде; 0,6 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение 48 ч. Смесь подкисляли уксусной кислотой, фильтровали и растворитель удаляли. Продукт очищали на SCX-смоле, получая указанное в подзаголовке соединение в

виде смолы (0,31 г).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  5.54-5.28 (m, 3H), 3.45-3.32 (m, 1H), 2.52-2.39 (m, 2H), 1.46-1.20 (m, 2H), 0.85 (t3H).

(3) (S)-2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)бутан-1-амин.

К продукту со стадии (2) (310 мг) в DMF (10 мл) добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (734 мг), затем имидазол (474 мг) и перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Смесь промывали водой, экстрагировали EtOAc, сушили и растворитель удаляли, получая указанное в подзаголовке соединение в виде желтого масла (610 мг).

LC-MS m/z 204 ESI.

(4) (S)-2-(4-((2-Амино-4-(2-гидроксибутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетонитрил, гидрохлорид.

Продукт со стадии (3) (605 мг) добавляли к продукту из примера 30, стадия (3), (300 мг) в бутан-1-оле (3 мл) и перемешивали при 180°C в течение 6 ч в микроволновом аппарате. Растворитель удаляли, остаток растворяли в EtOAc, промывали водой, сушили и растворитель удаляли. Продукт очищали, используя хроматографию, получая защищенное соединение (105 мг) в виде белого твердого вещества. (LC-MS m/z 470 ESI). Соединение растворяли в MeOH (5 мл), добавляли 2М HCl (1 мл) и перемешивали в течение ночи, растворитель удаляли, получая указанное в подзаголовке соединение в виде желтой смолы (80 мг).

LC-MS m/z 356 ESI.

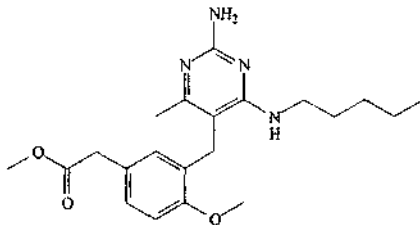
(5) (S)-Метил-2-(4-((2-амино-4-(2-гидроксибутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат, соль бензолсульфоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получали с использованием продукта со стадии (4) (80 мг) и способ из примера 42, стадия (6). Соль бензолсульфоновой кислоты получали в виде белого твердого вещества (15 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.91-11.87 (m, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.57-3.51 (m, 1H), 3.41-3.25 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.36-1.17 (m, 2H), 0.89-0.81 (m, 3H).

LC-MS m/z 389, режим мультимодальный+.

Пример 54. Метил-2-(3-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетат.



(1) 2-Амино-4-хлор-6-(пентиламино)пиримидин-5-карбальдегид.

К 2-Амино-4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегиду (30 г) в MeOH (600 мл) и TEA (22 мл) добавляли пентиламин (18,5 мл) и нагревали при температуре дефлегмации в течение 3 ч. Растворитель удаляли, остаток распределяли между EtOAc и водой, органический слой сушили и растворитель выпаривали. Остаток растирали со смесью эфир/изогексан, получая указанное в подзаголовке соединение в виде твердого вещества (20,2 г).

LC-MS m/z 243 APCI+.

(2) 2-Амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-карбальдегид.

К продукту со стадии (1) (20 г) в DMF (200 мл) добавляли  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (2 г), затем  $\text{SnMe}_4$  (20 мл) и смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Растворитель выпаривали и остаток распределяли между EtOAc и рассолом, органические вещества высушивали и растворитель удаляли. Продукт очищали хроматографией на диоксиде кремния, получая указанное в подзаголовке соединение (14,4 г).

LC-MS m/z 233 APCI+.

(3) 2-Амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метанол.

К продукту со стадии (2) (4 г) в MeOH (50 мл) порциями в течение 5 мин добавляли боргидрид натрия (0,7 г). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток распределяли между EtOAc и водой, органические вещества отделяли, сушили и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в подзаголовке соединение (3,89 г).

LC-MS m/z 225 APCI+.

(4) 2-(3-((2-Амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)уксусная кислота.

К продукту со стадии (3) (0,8 г) в 1М водн. HCl (20 мл) добавляли 4-метоксифенилуксусную кислоту (1,8 г) и нагревали при температуре дефлегмации в течение 48 ч. Растворитель выпаривали и остаток

очищали с использованием SCX, затем посредством RPHPLC, получая указанное в подзаголовке соединение (164 мг).

LC-MS m/z 373 APСI+.

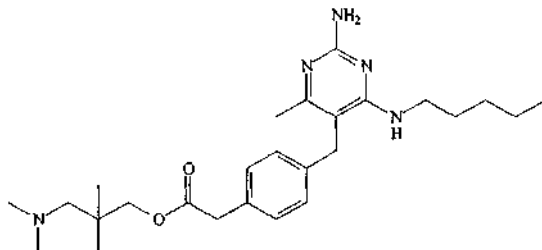
(5) Метил-2-(3-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетат.

Раствор продукта со стадии (4) (135 мг) в MeOH (5 мл) и 4M HCl в диоксане (0,5 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Растворитель выпаривали и остаток очищали RPHPLC, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (31 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.05 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.97 (t, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.26-3.19 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.48-1.38 (m, 2H), 1.29-1.14 (m, 4H), 0.83 (t, 3H).

LC-MS m/z 387, режим мультимодальный+.

Пример 55. 3-(Диметиламино)-2,2-диметилпропил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, соль бензолсульфоновой кислоты.

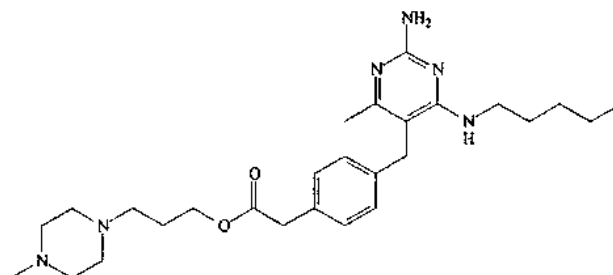


Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа из примера 35 и 3-(диметиламино)-2,2-диметилпропан-1-ола, получая белое твердое вещество (65 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.62-7.55 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.22-7.13 (m, 2H), 7.12-6.91 (m, 3H), 3.84-3.73 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 2.22-1.93 (m, 11H), 1.54-1.40 (m, 3H), 1.29-1.08 (m, 6H), 0.88-0.74 (m, 8H).

LC-MS m/z 456, режим мультимодальный+.

Пример 56. 3-(4-Метилпиперазин-1-ил)пропил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, соль бензолсульфоновой кислоты.

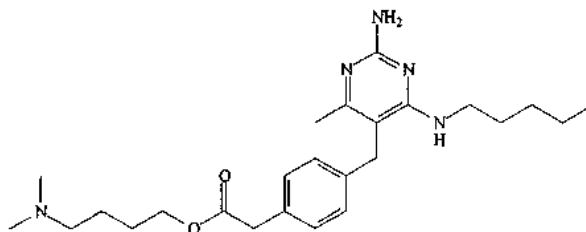


Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа из примера 35 и 3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропан-1-ола, получая белое твердое вещество (63 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.64-7.53 (m, 2H), 7.38-7.25 (m, 3H), 7.17 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.95-6.81 (m, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.48-3.36 (m, 2H), 3.36-3.27 (m, 4H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.40-2.28 (m, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.51-1.41 (m, 2H), 1.28-1.17 (m, 3H), 1.16-1.05 (m, 2H), 0.81 (t, 3H).

LC-MS m/z 483, режим мультимодальный+.

Пример 57. 4-(Диметиламино)бутил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, бис-бензолсульфоновокислая соль.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа из примера 35 и 4-диметиламино-1-бутанола, получая пену (131 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.94-7.30 (m, 10H); 7.18 (d, 2H); 7.09 (d, 2H); 4.03 (s, 2H); 3.82 (s, 2H); 3.63 (s, 2H); 3.37-3.32 (m, 2H); 3.04-3.01 (m, 2H); 2.75 (s, 6H); 2.18 (s, 3H); 1.61-1.44 (m, 6H); 1.23-1.10 (m, 4H); 0.80 (t, 3H).

LC-MS m/z 442, режим мультимодальный+.

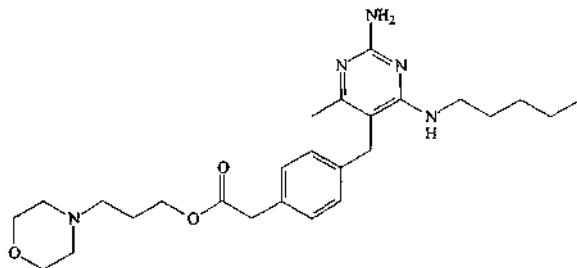
4-(Диметиламино)бутил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, моносахаридная соль.

К перемешиваемой суспензии 4-(диметиламино)бутан-1-ола (1,54 г), продукта из примера 34, стадия (8), (1,5 г) и основания Хюнига (2,295 мл) в DMF (30 мл) добавляли HATU (1,666 г). Через 4 ч добавляли следующую порцию HATU (250 мг) и перемешивание продолжали в течение 2 ч. Раствор разбавляли EtOAc, промывали рассолом, сушили и концентрировали, получая коричневое масло (2 г). Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью DCM:MeCN:Et<sub>3</sub>N (от 90:10:10 до 70:20:20), затем очищали RP-HPLC. Остаток растворяли в EtOAc, промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушили и концентрировали, получая прозрачное масло (0,45 г). Масло растворяли в MeCN и добавляли сахарин (0,18 г). После выпаривания растворителя получали пену, которую растирали под эфиром в течение 60 ч, получая белое твердое вещество, которое собирали, промывали эфиром и сушили в вакууме при 40°C (выход 0,5 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.66-7.56 (m, 4H), 7.2-7.18 (d, 2H), 7.17-7.06 (m, 3H), 6.56 (s, 2H), 4.02 (t, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.33-3.28 (m, 2H), 2.69-2.64 (m, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.60-1.40 (m, 6H), 1.30-1.20 (m, 4H), 0.81 (t, 3H).

LC-MS m/z 442, режим мультимодальный+.

Пример 58. 3-Морфолинопропил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, соль бензолсульфоновой кислоты.

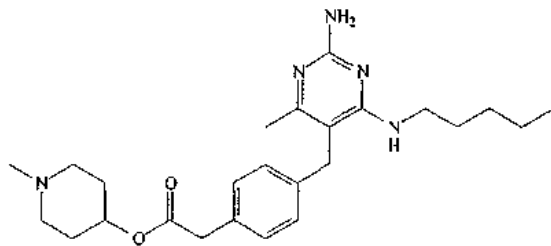


Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа из примера 35 и 3-морфолинопропан-1-ола, получая белое твердое вещество (115 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.84 (s, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.34-7.2 (m, 4H), 7.18 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 4.04 (t, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.55 (br s, 4H), 3.38-3.33 (m, 2H), 2.33 (br s, 6H), 2.17 (s, 3H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.51-1.44 (m, 2H), 1.27-1.08 (m, 4H), 0.81 (t, 3H).

LC-MS m/z 470, режим мультимодальный+.

Пример 59. 1-Метилпиперидин-4-ил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, соль бензолсульфоновой кислоты.

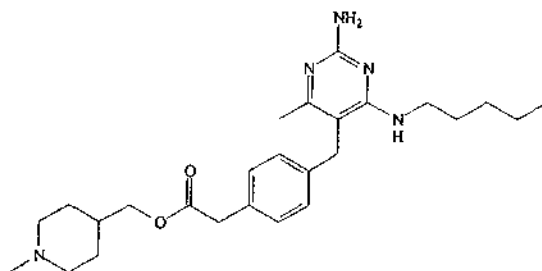


Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа из примера 35 и 1-метилпиперидин-4-ола, получая белое твердое вещество (25 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.14 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.15 (t, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.68-4.61 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.27-3.21 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.80-1.70 (br m, 2H), 1.59-1.39 (m, 4H), 1.27-1.13 (m, 4H), 0.82 (t, 3H).

LC-MS m/z 440, режим мультимодальный+.

Пример 60. (1-Метилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, соль бензолсульфоновой кислоты.



Раствор T<sub>3</sub>P (1,57M в THF; 0,56 мл) добавляли к смеси продукта из примера 34, стадия (8), (0,15 г), (1-метилпиперидин-4-ил)метанола (114 мг) и TEA (0,3 мл) в DMF (5 мл) и перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Смесь распределяли между DCM и водой, органические вещества отделяли, промывали насыщ.

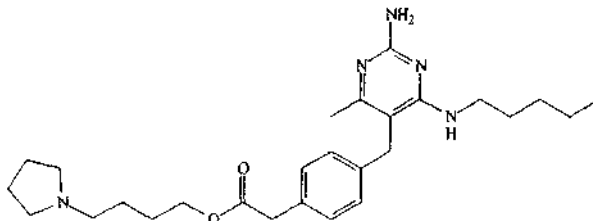


раствором  $\text{NaHCO}_3$ , рассолом, сушили и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали RPPLC, получая смолу (100 мг). Смолу растворяли в MeCN (5 мл), затем добавляли бензолсульфовую кислоту (35 мг) и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с эфиром и фильтровали (103 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.61-7.59 (m, 2H); 7.34-7.28 (m, 3H); 7.16 (d, 2H); 7.08-7.06 (m, 3H); 6.54 (s, 2H); 3.90 (d, 2H); 3.77 (s, 2H); 3.62 (s, 2H); 3.33-3.27 (m, 2H); 3.07-3.04 (m, 2H); 2.45 (s, 3H); 2.45-2.34 (m, 2H); 2.09 (s, 3H); 1.71-1.65 (m, 3H); 1.50-1.42 (m, 2H); 1.33-1.09 (m, 6H); 0.82 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  454, режим мультимодальный+.

Пример 61. 4-(Пирролидин-1-ил)бутил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, соль бензолсульфоновой кислоты.

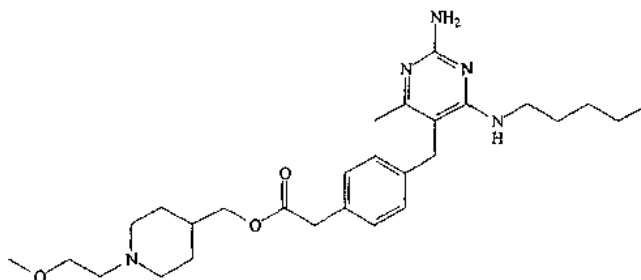


Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа из примера 35 и 4-(пирролидин-1-ил)-бутан-1-ола, получая белое твердое вещество (26 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.59 (dd, 2H), 7.34-7.28 (m, 3H), 7.16 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.95-2.76 (m, 5H), 2.07 (d, 4H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.64-1.51 (m, 5H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.29-1.19 (m, 4H), 1.18-1.09 (m, 2H), 0.82 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  468, режим мультимодальный+.

Пример 62. (1-(2-Метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, бис-бензолсульфоновокислая соль.

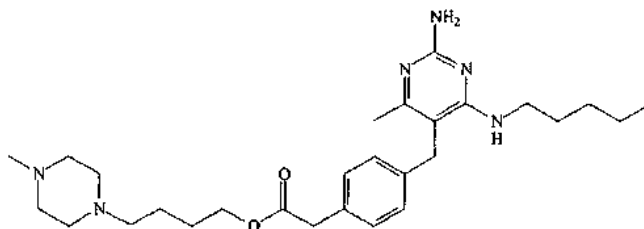


Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа из примера 35 и (1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метанола, получая пену (168 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.94 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.60 (d, 4H), 7.43 (br s, 2H), 7.34-7.27 (m, 6H), 7.19 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 3.90 (d, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.66-3.61 (m, 4H), 3.49 (d, 2H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.89-1.78 (m, 3H), 1.52-1.42 (m, 4H), 1.25-1.07 (m, 4H), 0.81 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  498, режим мультимодальный+.

Пример 63. 4-(4-Метилпиперазин-1-ил)бутил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, соль бензолсульфоновой кислоты.

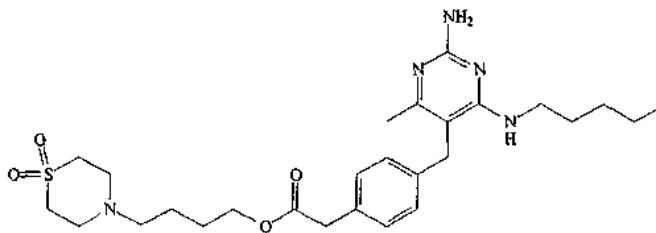


Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа из примера 35 и 4-(4-метилпиперазин-1-ил)бутан-1-ола, получая белое твердое вещество (151 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.62-7.57 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 3H), 7.16 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.34-2.28 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (s, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.50-1.37 (m, 4H), 1.27-1.18 (m, 4H), 1.17-1.09 (m, 2H), 0.81 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  497, режим мультимодальный+.

Пример 64. 4-(1,1-Диоксидтиоморфолин-4-ил)бутил(4-{[2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил]метил}фенил)ацетат, соль бензолсульфоновой кислоты.

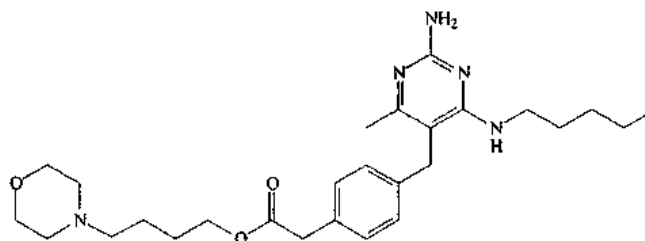


Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа из примера 35 и 4-(4-гидроксипентил)тиоморфолин-1,1-диоксида, получая белое твердое вещество (98 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.95-7.88 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 3H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 2H), 4.06-3.99 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 4H), 2.85-2.79 (m, 4H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.59-1.50 (m, 1H), 1.50-1.36 (m, 4H), 1.26-1.17 (m, 2H), 1.15-1.06 (m, 2H), 0.81 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  532, режим мультимодальный+.

Пример 65. 4-Морфолинобутан-1-ол-2-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, соль бензолсульфоновой кислоты.

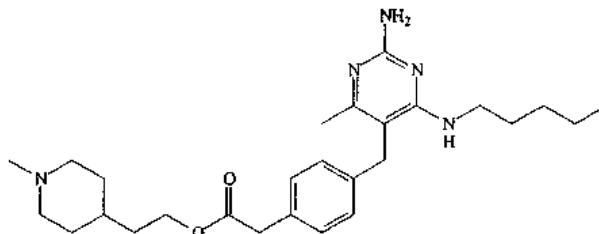


Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа из примера 35 и 4-морфолинобутан-1-ола, получая белое твердое вещество (30 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.60-7.55 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 3H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 2H), 4.02 (t, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.62-3.51 (m, 5H), 3.31 (2H, m), 2.35-2.20 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.50-1.36 (m, 4H), 1.27-1.17 (m, 3H), 1.17-1.07 (m, 2H), 0.81 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  484, режим мультимодальный+.

Пример 66. 2-(1-Метилпиперидин-4-ил)этил-2-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, соль бензолсульфоновой кислоты.

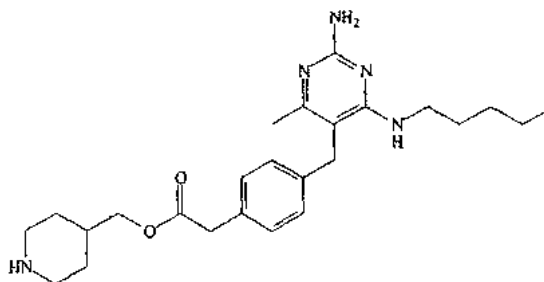


Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа из примера 35 и 2-(1-метилпиперидин-4-ил)этанола, получая смолу (90 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.61-7.58 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 3H), 7.15 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.32-3.27 (m, 2H), 3.13-3.05 (m, 2H), 2.54-2.50 (m, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.53-1.37 (m, 6H), 1.29-1.05 (m, 7H), 0.82 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  468, режим мультимодальный+.

Пример 67. Пиперидин-4-илметил-2-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат.



(1) трет-Бутил-4-((2-4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Указанное в подзаголовке соединение получали с использованием способа из примера 60 и трет-бутил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата, получая неочищенное твердое вещество (237 мг).

LCMS m/z 540 APCI+ve.

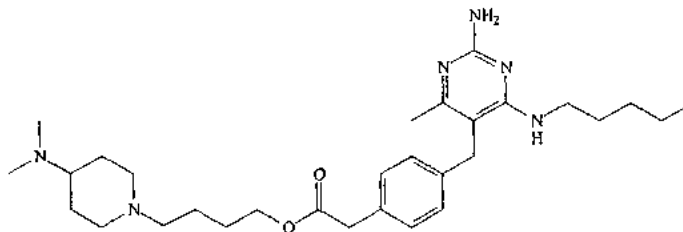
(2) Пиперидин-4-илметил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат.

К продукту со стадии (1) (237 мг) в DCM (7 мл) добавляли TFA (2 мл) и перемешивали при к.т. в течение 7 ч. Растворитель удаляли, неочищенный продукт распределяли между DCM и NaHCO<sub>3</sub> (водн.), сушили и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали RPHPLC, получая белое твердое вещество (54 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.13 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.14 (t, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.83 (d, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.27-3.22 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.41-2.33 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.66-1.55 (m, 1H), 1.51-1.40 (m, 4H), 1.27-0.95 (m, 6H), 0.82 (t, 3H).

LC-MS m/z 440, режим мультимодальный+.

Пример 68. 4-(4-(Диметиламино)пиперидин-1-ил)бутил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, соль сахараина.

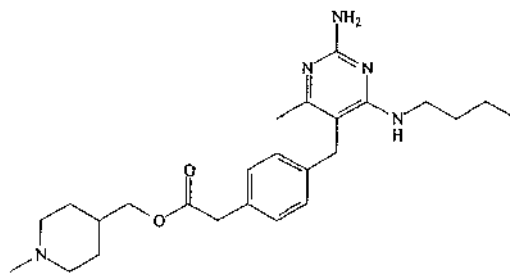


К продукту из примера 34, стадия (8), (250 мг) в DMF (7 мл) добавляли 4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)бутан-1-ол (292 мг), затем основание Хюнига и HATU (278 мг) и перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Затем продукт очищали RPHPLC, получая смолу (193 мг), которую растворяли в MeCN (6 мл), затем добавляли сахарин (67 мг) и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с эфиром, отфильтровывали и сушили под высоким вакуумом, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (156 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.66-7.55 (m, 4H), 7.16 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.02 (t, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.32-3.27 (m, 2H), 2.95 (d, 2H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.33 (br s, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.97 (br s, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.57-1.39 (m, 8H), 1.26-1.09 (m, 4H), 0.81 (t, 3H).

LC-MS m/z 525, режим мультимодальный+.

Пример 69. (1-Метилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, соль сахараина.

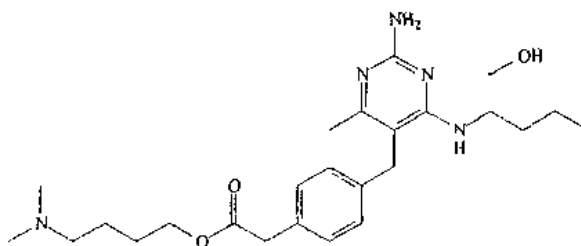


К продукту из примера 41, стадия (6), (140 мг) в DMF (5 мл) добавляли (1-метилпиперидин-4-ил)метанол (0,11 г), DMAP (5 мг) и TEA (0,2 мл), затем HATU (195 мг). Смесь перемешивали в течение 18 ч, затем очищали RPHPLC, получая смолу (75 мг). Смолу растворяли в MeCN (5 мл), добавляли сахарин (31 мг) и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с эфиром, твердое вещество отфильтровывали и сушили, получая указанное в заголовке соединение (80 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.66-7.55 (m, 4H), 7.16 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.57 (s, 2H), 3.90 (d, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.34-3.29 (m, 2H), 3.09-3.06 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.46-2.36 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.70-1.67 (m, 2H), 1.48-1.41 (m, 2H), 1.33-1.13 (m, 4H), 0.83 (t, 3H).

LC-MS m/z 440, режим мультимодальный+.

Пример 70. (S)-4-(Диметиламино)бутил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксипентан-2-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, соль сахараина.



(1) 2-(4-((2-Амино-4-хлор-6-метилпиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетонитрил.

Продукт из примера 41, стадия (3), (3,7 г) и  $\text{POCl}_3$  (30 мл) нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 18 ч, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли холодной водой, нейтрализовали водн. раствором 5M NaOH и нагревали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Указанное в подзаголовке соединение отфильтровывали, промывали водой и сушили под вакуумом при  $45^\circ\text{C}$  (1,81 г).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.27 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.88 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.21 (s, 3H).

LC-MS  $m/z$  APCI+ 273.

(2) (S)-2-(4-((2-Амино-4-(1-гидроксипентан-2-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)фенил)уксусная кислота.

К продукту со стадии (1) (0,4 г) в бутан-1-оле (3 мл) добавляли (S)-(+)-2-амино-1-пентанол (0,5 г) и реакционную смесь нагревали в микроволновом аппарате при  $160^\circ\text{C}$  и 100 Вт в течение 1,5 ч. После охлаждения добавляли водн. 5M KOH (1 мл) и смесь нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 48 ч. Смесь охлаждали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали RPHPLC, получая соль TFA, которую очищали с использованием SCX, элюируя MeCN, затем смесью 10% водн.  $\text{NH}_3/\text{MeCN}$  и получая указанное в подзаголовке соединение (174 мг).

LC-MS  $m/z$  APCI+ 372.

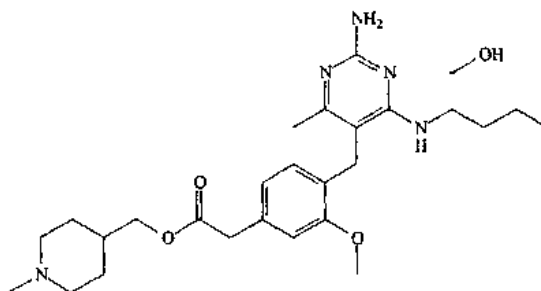
(3) (S)-4-(Диметиламино)бутил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, 1,75-сахариновая соль.

Указанное в заголовке соединение получали, используя способ из примера 68 и продукт со стадии (2) с 4-(диметиламино)бутан-1-олом (выход 145 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.68-7.58 (m, 8H), 7.19 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.37-3.29 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 1.66-1.58 (m, 6H), 1.46-1.40 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H), 0.77 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  458, режим мультимодальный+.

Пример 71. (S)-(1-Метилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксипентан-2-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат, соль бензолсульфоновой кислоты.

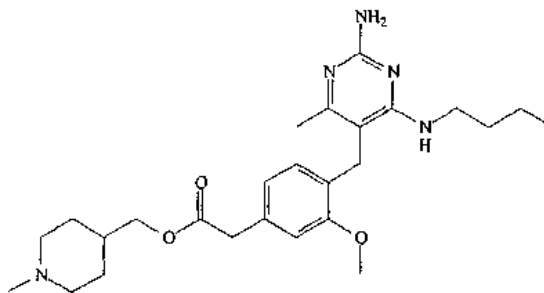


К продукту из примера 30, стадия (5), (100 мг) в DMF (3 мл) добавляли (1-метилпиперидин-4-ил)метанол (90 мг), TEA (0,17 мл) и DMAP (6,3 мг), затем  $\text{T}_3\text{P}$  (1,57M в THF; 0,24 мл) и перемешивали при к.т. в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл), промывали водой, сушили, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали RPHPLC, получая продукт в виде смолы, который растворяли в MeCN (0,5 мл), добавляли бензолсульфоновую кислоту (6,33 мг) и растворитель выпаривали. Остаток растирали с  $\text{Et}_2\text{O}$ , получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (25 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.61-7.58 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.70-4.62 (m, 1H), 4.22-4.13 (m, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.41-3.35 (m, 4H), 3.13-3.01 (m, 2H), 2.49-2.44 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.74-1.66 (m, 3H), 1.55-1.43 (m, 1H), 1.37-1.22 (m, 4H), 1.09 (t, 3H), 0.78 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  500, режим мультимодальный+.

Пример 72. (1-Метилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат, бис-бензолсульфоновокислая соль.



(1) 2-(4-((2-Амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)уксусная кислота.

К продукту из примера 30, стадия (3), (400 мг) в бутан-1-оле (3 мл) добавляли бутиламин (0,39 мл) и реакционную смесь нагревали в микроволновом аппарате при 180°C в течение 1 ч. Проводили повторную реакцию в таких же количествах и две партии объединяли. Добавляли водн. 5М КОН (1 мл) и смесь нагревали при 100°C в течение 36 ч. После охлаждения растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (5 мл) и pH подводили до ~7, используя конц. HCl. Полученный осадок собирали посредством фильтрования и твердое вещество суспендировали в MeCN (10 мл) в течение 10 мин. Суспензию фильтровали и собранное твердое вещество сушили под вакуумом, получая указанное в подзаголовке соединение в виде белого твердого вещества (560 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.88 (d, 1H), 6.70 (dd, 1.4 Hz, 2H), 6.64 (d, 2H), 6.23-6.18 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.27-3.21 (m, 8H), 1.98 (s, 3H), 1.42 (q, 2H), 1.25-1.16 (m, 3H), 0.84 (t, 3H).

LC-MS m/z 359, режим мультимодальный+.

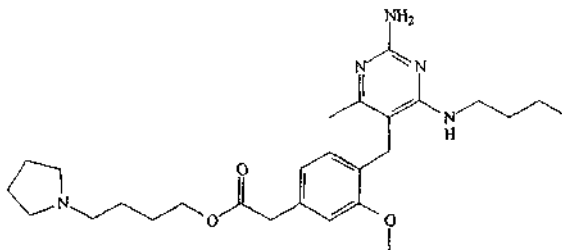
(2) (1-Метилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат, бис-бензолсульфоновокислая соль.

Указанное в заголовке соединение получали с использованием продукта со стадии (1) и способа из примера 71, получая белое твердое вещество (35 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.90 (s, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 4H), 7.35-7.26 (m, 6H), 6.92 (s, 1H), 6.76-6.72 (m, 2H), 3.92 (d, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.46-3.32 (m, 4H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.52-2.51 (m, 3H), 2.10 (s, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.52-1.30 (m, 4H), 1.28-1.15 (m, 4H), 0.85 (t, 3H).

LC-MS m/z 470, режим мультимодальный+.

Пример 73. 4-(Пирролидин-1-ил)бутил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат, соль бензолсульфоновой кислоты.

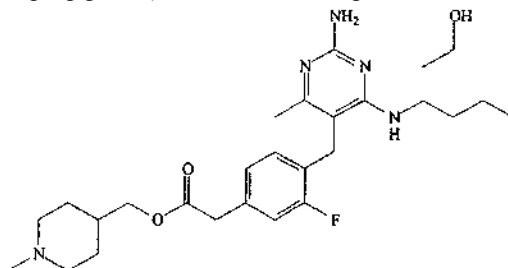


Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа из примера 72 и 4-(пирролидин-1-ил)бутан-1-ола, получая смолу (64 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.60-7.57 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.92-2.78 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.85-1.75 (m, 4H), 1.65-1.50 (m, 4H), 1.48-1.38 (m, 4H), 1.31-1.14 (m, 4H), 0.84 (t, 3H).

LC-MS m/z 484, режим мультимодальный+.

Пример 74. (S)-(1-Метилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-фторфенил)ацетат, соль сахараина.



(1) (S)-2-(4-((2-Амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-фтор-

фенил)ацетонитрил.

(S)-3-Аминогексан-1-ол (0,966 г) добавляли к суспензии продукта из примера 33, стадии (3), (1,2 г) в бутан-1-оле (9 мл). Реакцию проводили в микроволновом аппарате СЕМ при 180°C в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния, получая указанное в подзаголовке соединение в виде оранжевого твердого вещества (0,98 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.17 (dd, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.01 (d, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.44-4.36 (m, 1H), 4.30-4.19 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.41-3.23 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.65-1.32 (m, 2H), 1.30-1.05 (m, 4H), 0.79 (t, 3H).

LC/MS m/z 372 APCI+.

(2) (S)-2-(4-((2-Амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-фторфенил)уксусная кислота.

5М КОН (3 мл) добавляли к перемешиваемому раствору продукта со стадии (1) (0,98 г) в бутан-1-оле (3 мл). Раствор нагревали до 100°C в течение 15 ч и затем оставляли охлаждаться. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой (5 мл). pH подводили до ~7, используя конц. HCl, и водную фазу экстрагировали смесью DCM/MeOH (9:1). Объединенные органические экстракты упаривали досуха. Водный экстракт также упаривали досуха и остаток суспендировали в MeOH (10 мл). Твердые вещества удаляли фильтрованием, фильтрат объединяли с остатками от органических экстрактов и упаривали досуха, получая указанное в подзаголовке соединение в виде светло-коричневого твердого вещества (0,830 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.13-6.93 (m, 5H), 6.90-6.82 (m, 1H), 4.41-4.24 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.41-3.29 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.67-1.54 (m, 1H), 1.48-1.07 (m, 5H), 0.81 (t, 3H).

LC/MS m/z 391 APCI+.

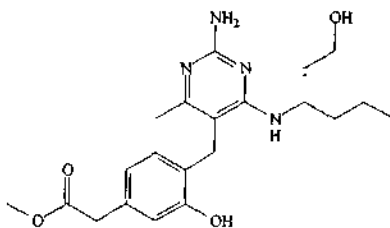
(3) (S)-(1-Метилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-фторфенил)ацетат, соль сахарина.

К продукту со стадии (2) (157 мг) в смеси DCM (1,5 мл)/DMF (1,5 мл) добавляли TEA (0,067 мл), DMAP (4,9 мг) и (1-метилпиперидин-4-ил)метанол (156 мг), затем HATU (183 мг) и далее перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и DCM (5 мл). Органическую фазу отделяли и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали RP-HPLC, полученный остаток разбавляли метанолом (0,5 мл), добавляли сахарин (12,82 мг) и растворитель выпаривали. Остаток растирали с диэтиловым эфиром (0,5 мл), получая указанное в заголовке соединение в виде бесцветной пены (45 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.66-7.54 (m, 4H), 7.11 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 4.42-4.25 (m, 2H), 3.92 (d, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.44-3.33 (m, 2H), 3.18-3.03 (m, 4H), 2.52-2.52 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.77-1.66 (m, 4H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.49-1.38 (m, 1H), 1.36-1.21 (m, 2H), 1.21-1.11 (m, 2H), 0.80 (t, 3H).

LC-MS m/z 502, режим мультимодальный+.

Пример 75. (S)-Метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-гидроксифенил)ацетат.



(1) Метил-2-(бензилокси)-4-иодбензоат.

Смесь метил-2-гидрокси-4-иодбензоата (22,8 г), бензилбромид (10,3 мл) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (22,67 г) в DMF (200 мл) перемешивали при к.т. в течение 72 ч. Смесь распределяли между диэтиловым эфиром и водой, органические вещества отделяли и промывали водой, сушили и упаривали при пониженном давлении, получая белое твердое вещество (29,5 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.54-7.30 (m, 8H), 5.14 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).

LC-MS m/z 369 APCI+.

(2) (2-(Бензилокси)-4-иодфенил)метанол.

Раствор DIBAL-H (179 мл, 1M) добавляли к раствору продукта со стадии (1) (26,4 г) в THF (400 мл) при к.т. Смесь перемешивали в течение 3 ч, затем добавляли дополнительно 10 мл DIBAL-H и перемешивали в течение следующего 1 ч. Смесь осторожно гасили EtOAc и затем 2М водн. HCl. Смесь распределяли между эфиром и 2М HCl, органические вещества отделяли, промывали водой, сушили и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с изогексаном и отфильтровывали, получая указанное в подзаголовке соединение в виде твердого вещества (21 г).

LC-MS m/z 341 APCI+.

## (3) Метил-3-(бензилокси)-4-(гидроксиметил)бензоат.

К раствору продукта со стадии (2) (21 г) в MeOH (150 мл) добавляли основание Хюнига (53,9 мл) и дихлорметановый аддукт дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (2,54 г). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере монооксида углерода (4 бар (400 кПа)) в реакторе карбонилирования. После охлаждения реакционную смесь фильтровали через фильтровальный диск, упаривали и очищали с использованием хроматографии, получая указанное в подзаголовке соединение в виде белого твердого вещества (10 г).

LC-MS m/z 273 APCI+.

## (4) Метил-3-(бензилокси)-4-(хлорметил)бензоат.

Продукт со стадии (3) (9,5 г) растворяли в DCM (200 мл), охлаждали до 0°C, добавляли тионилхлорид (3,57 мл) и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Растворители выпаривали, остаток переносили в DCM и промывали водн. NaHCO<sub>3</sub>. Объединенные органические вещества сушили, фильтровали и упаривали, получая указанное в подзаголовке соединение в виде коричневого масла (9,60 г).

LC-MS m/z 291 APCI+.

## (5) Метил-3-(бензилокси)-4-(2-(этоксикарбонил)-3-оксобутил)бензоат.

Указанное в подзаголовке соединение получали с использованием продукта со стадии (4) (9,6 г) и способа из примера 34, стадия (1), получая масло (8,6 г).

LC-MS m/z 385 APCI+.

## (6) Метил-4-((2-амино-4-гидрокси-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-(бензилокси)бензоат.

Указанное в подзаголовке соединение получали с использованием продукта со стадии (5) (8,6 г) и способа из примера 34, стадия (2), получая твердое вещество (5,87 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.59-7.37 (m, 7H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.48-6.33 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 1.90 (s, 3H).

LC-MS m/z 380 APCI+.

## (7) Метил-4-((2-амино-4-хлор-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-(бензилокси)бензоат.

POCl<sub>3</sub> (25 мл) добавляли к продукту со стадии (6) (4,8 г) и перемешивали при 80°C в течение 18 ч. После охлаждения реакционную смесь упаривали досуха, остаток разбавляли водой (100 мл) и нейтрализовали твердым NaHCO<sub>3</sub>. Смесь нагревали при 50°C в течение 30 мин и оставляли охлаждаться. Указанное в подзаголовке соединение собирали фильтрованием в виде твердого вещества (3,78 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.63-7.29 (m, 8H), 6.93-6.77 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

LC-MS m/z 398 APCI+.

## (8) 4-((2-Амино-4-хлор-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-(бензилокси)фенил)метанол.

Раствор DIBAL-H (28,5 мл; 1M в THF) добавляли порциями в течение 30 мин к перемешиваемому раствору продукта со стадии (7) (3,78 г) в THF (40 мл) при -20°C. Смесь оставляли нагреваться до 0°C в течение 2 ч и затем добавляли EtOAc (30 мл) и изопропанол (10 мл). Реакционную смесь выливали в насыщ. раствор сульфата натрия и перемешивали в течение 1 ч. Органические слои отделяли, сушили, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с использованием хроматографии, получая указанное в подзаголовке соединение в виде белого твердого вещества (2,60 г).

LC-MS m/z 370 APCI+.

## (9) 5-(2-(Бензилокси)-4-(хлорметил)бензил)-4-хлор-6-метилпиримидин-2-амин.

Тионилхлорид (0,513 мл) добавляли к перемешиваемому раствору продукта со стадии (8) (2,6 г) в DCM (120 мл) при 0°C. Смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщ. раствор бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали EtOAc, объединенные органические экстракты сушили, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении, получая указанное в подзаголовке соединение в виде желтого твердого вещества (2,78 г).

LC-MS m/z 389 APCI+.

## (10) 2-(4-((2-Амино-4-хлор-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-(бензилокси)-фенил)ацетонитрил.

Указанное в подзаголовке соединение получали с использованием продукта со стадии (9) (2,78 г) и способа из примера 20, стадия (6), получая твердое вещество (2,1 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.53-7.29 (m, 5H), 7.10 (d, 1H), 6.89-6.80 (m, 3H), 6.68 (d, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.14 (s, 3H).

LC-MS m/z 379 APCI+.

## (11) (S)-2-(4-((2-Амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-(бензилокси)фенил)уксусная кислота.

Указанное в подзаголовке соединение получали с использованием продукта со стадии (10) (250 мг) и способа из примера 72, стадия (1), с (S)-3-аминогексан-1-олом, получая твердое вещество (250 мг).

LC-MS m/z 479 APCI+.

## (12) (S)-2-(4-((2-Амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-гидроксифенил)уксусная кислота.

Продукт со стадии (11) (250 мг) растворяли в EtOH (25 мл) и добавляли Pd/C (200 мг) в EtOH (5 мл), затем смесь перемешивали в атмосфере водорода (4 бар (400 кПа)) при к.т. в течение 16 ч. Катализатор отфильтровывали и растворитель выпаривали. Неочищенный продукт очищали RPHPLC, получая указанное в подзаголовке соединение в виде белого твердого вещества (70 мг).

LC-MS m/z 460 APCI+.

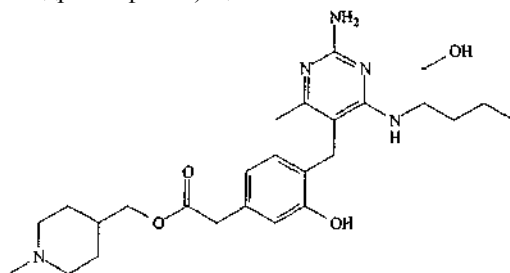
(13) (S)-Метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-гидроксифенил)ацетат.

Продукт со стадии (12) (70 мг) растворяли в MeOH (5 мл), добавляли TMSCl (2 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Растворители выпаривали, остаток очищали RPHPLC, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (50 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.76-6.67 (m, 2H), 6.57-6.48 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.22-4.08 (m, 1H), 3.59-3.46 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.65-1.51 (m, 1H), 1.51-1.18 (m, 4H), 1.16-1.01 (m, 2H), 0.76 (t, 3H).

LC-MS m/z 403, режим мультимодальный+.

Пример 76. (S)-(1-Метилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксипентан-2-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-гидроксифенил)ацетат.



(1) (S)-2-(4-((2-Амино-4-(1-гидроксипентан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-(бензилокси)фенил)уксусная кислота.

Указанное в подзаголовке соединение получали с использованием продукта из примера 75, стадия (10), (200 мг) и (S)-(+)-2-амино-1-пентанола (188 мг) посредством способа из примера 72, стадия (1), получая желтое твердое вещество (100 мг).

LC-MS m/z 479 APCI+.

(2) (S)-(1-Метилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксипентан-2-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-(бензилокси)фенил)ацетат.

Указанное в подзаголовке соединение получали с использованием продукта со стадии (1) (260 мг) и способа из примера 71, получая белое твердое вещество (100 мг).

LC-MS m/z 576 APCI+.

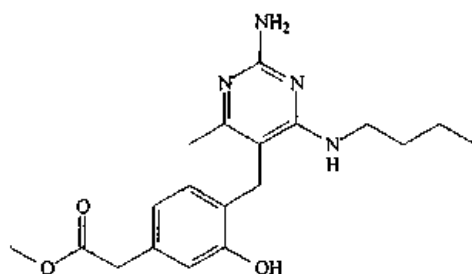
(3) (S)-(1-Метилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксипентан-2-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-гидроксифенил)ацетат.

Продукт со стадии (2) (100 мг) растворяли в EtOAc (10 мл), добавляли Pd/C (73,9 мг) в EtOAc (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (4 бар (400 кПа)) при к.т. в течение 16 ч. Катализатор отфильтровывали и растворители выпаривали. Неочищенный продукт очищали RPHPLC, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (22 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.74-6.70 (m, 2H), 6.56 (d, 1H), 5.62-5.54 (m, 3H), 4.14-3.99 (m, 1H), 3.86 (d, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.24-3.19 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 2H), 2.15-2.04 (m, 6H), 1.82-1.71 (m, 2H), 1.59-1.43 (m, 4H), 1.34-0.98 (m, 6H), 0.77 (t, 3H).

LC-MS m/z 486, режим мультимодальный+.

Пример 77. Метил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-гидроксифенил)ацетат.



К продукту из примера 72, стадия (1), (550 мг) в DCM (20 мл) по каплям добавляли BBr<sub>3</sub> (0,29 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч. Добавляли MeOH (4 мл), затем 4M HCl в диоксане (0,5 мл), перемешивали в течение 16 ч и растворители выпаривали. Остаток очищали RPHPLC, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (8 мг).

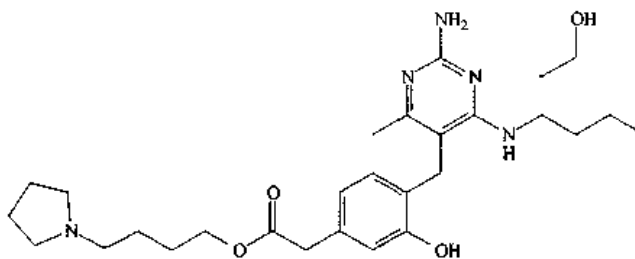
<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.73 (d, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 6.58-6.53 (m, 1H), 6.12-5.98 (m, 1H), 5.59 (d,



2H), 3.58 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.24-3.17 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.47-1.35 (m, 2H), 1.26-1.15 (m, 3H), 0.84 (t, 3H).

LC-MS m/z 359, режим мультимодальный+.

Пример 78. (S)-4-(Пирролидин-1-ил)бутил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-гидроксифенил)ацетат.



(1) (S)-2-(4-((2-Амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-(бензилокси)фенил)уксусная кислота.

Указанное в подзаголовке соединение получали с использованием продукта из примера 75, стадия (10), и (S)-3-аминогексан-1-ола посредством способа из примера 72, стадия (1), получая белое твердое вещество (300 мг).

LC-MS m/z 479 APCI+.

(2) (S)-4-(Пирролидин-1-ил)бутил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-(бензилокси)фенил)ацетат, бис-трифторуксуснокислая соль.

Указанное в подзаголовке соединение получали с использованием продукта со стадии (1) (154 мг) и 4-(пирролидин-1-ил)бутан-1-ола (18 мг) посредством способа из примера 74, стадия (3). Продукт очищали RP-HPLC, получая продукт в виде соли TFA (170 мг).

LC-MS m/z 603 APCI+.

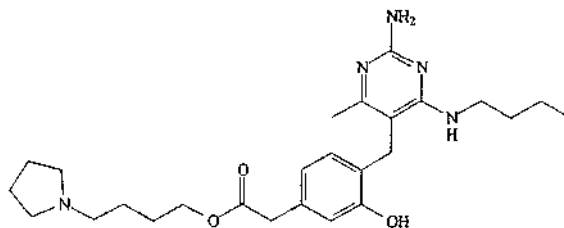
(3) (S)-4-(Пирролидин-1-ил)бутил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-гидроксифенил)ацетат.

Указанное в заголовке соединение получали с использованием продукта со стадии (2) (170 мг) и способа из примера 76, стадия (3), получая белое твердое вещество (50 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.76-6.68 (m, 2H), 6.59-6.54 (m, 1H), 5.69-5.58 (m, 3H), 4.19-4.10 (m, 1H), 4.04-3.95 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.42-3.34 (m, 1H), 2.39-2.27 (m, 6H), 2.08 (s, 3H), 1.69-1.49 (m, 7H), 1.47-1.21 (m, 6H), 1.12-1.01 (m, 2H), 0.81-0.70 (m, 3H).

LC-MS m/z 514, режим мультимодальный+.

Пример 79. 4-(Пирролидин-1-ил)бутил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-гидроксифенил)ацетат.



(1) 2-(4-((2-Амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-гидроксифенил)уксусная кислота.

К продукту из примера 77 (100 мг) в THF (5 мл) добавляли LiOH (35,1 мг) в воде (5 мл) и перемешивали в течение 16 ч при к.т. Растворитель выпаривали, остаток перерастворяли в воде и добавляли АсОН. Осадок отфильтровывали и сушили, получая указанное в подзаголовке соединение в виде белого твердого вещества (50 мг).

LC-MS m/z 345 APCI+.

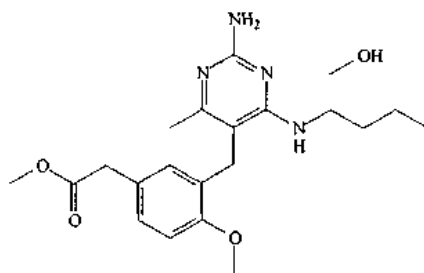
(2) 4-(Пирролидин-1-ил)бутил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-гидроксифенил)ацетат.

Указанное в заголовке соединение получали с использованием продукта со стадии (1) (50 мг), 4-(пирролидин-1-ил)бутан-1-ола (64,2 мг) и способа из примера 74, стадия (3), получая рыжевато-коричневое твердое вещество (9 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.75-6.64 (m, 2H), 6.57-6.51 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.38-2.24 (m, 6H), 2.05 (s, 3H), 1.68-1.50 (m, 5H), 1.51-1.33 (m, 4H), 1.29-1.11 (m, 3H), 0.84 (t, 3H).

LC-MS m/z 470, режим мультимодальный+.

Пример 80. (S)-Метил-2-(3-((2-амино-4-(1-гидроксипентан-2-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетат, соль бензолсульфоновой кислоты.



(1) 2-(3-(Бромметил)-4-метоксифенил)уксусная кислота.

NBS (2,72 г) и AIBN (0,136 г) добавляли в виде одной порции к раствору 2-(4-метокси-3-метилфенил)уксусной кислоты (2,99 г) в EtOAc (50 мл) и перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Добавляли следующую порцию AIBN (0,136 г) и суспензию перемешивали в течение следующих 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщ. раствором тиосульфата натрия, 2М HCl, водой и насыщ. рассолом. Органическую фазу сушили, фильтровали и упаривали, что позволило получить указанное в подзаголовке соединение (4,10 г).

LC-MS m/z 260 APCI+.

(2) Метил-2-(3-(бромметил)-4-метоксифенил)ацетат.

Тионилхлорид (1,359 мл) по каплям добавляли к раствору продукта со стадии (1) (4,02 г) в MeOH (50 мл), полученную суспензию перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем нагревали до к.т. в течение 18 ч. Растворитель выпаривали, остаток разбавляли EtOAc, промывали насыщ. NaHCO<sub>3</sub> и насыщ. рассолом. Органическую фазу сушили, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали хроматографией, получая указанное в подзаголовке соединение в виде желтого масла (1,47 г).

LC-MS m/z 274 APCI+.

(3) Этил-2-(2-метокси-5-(2-метокси-2-оксоэтил)бензил)-3-оксобутаноат.

Указанное в заголовке соединение получали с использованием продукта со стадии (2) (1,2 г) и способ из примера 34, стадия (1), получая твердое вещество (0,52 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.09 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.08-3.99 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.03 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.10 (t, 3H).

LC-MS m/z 323 APCI+.

(4) Метил-2-(3-((2-амино-4-гидрокси-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетат.

Карбонат гуанидина (0,443 г) добавляли к раствору продукта со стадии (3) (0,52 г) в MeOH (10 мл) и перемешивали при 50°C в течение 15 ч. Растворитель выпаривали и остаток перемешивали в EtOAc (10 мл) и воде (10 мл), полученное твердое вещество отфильтровывали. Дополнительное количество продукта собирали упариванием фильтрата, твердые вещества объединяли, получая указанное в подзаголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,607 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.01 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.33 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).

LC-MS m/z 318 APCI+.

(5) Метил-2-(3-((2-амино-4-(метилсульфонилокси)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетат.

Указанное в подзаголовке соединение получали с использованием продукта со стадии (4) (0,55 г) и способ из примера 34, стадия (3), получая твердое вещество (0,6 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.08-7.06 (m, 3H), 6.90 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.46 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

LC-MS m/z 500 APCI+.

(6) (S)-2-(3-((2-амино-4-(1-гидроксипентан-2-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)уксусная кислота.

(S)-(+)-2-Амино-1-пентанол (100 мг) добавляли к суспензии продукта со стадии (5) (243 мг) в бутан-1-оле (2 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновом аппарате при 160°C в течение 2 ч. Добавляли 5М KOH (0,5 мл) и смесь нагревали в микроволновом аппарате при 100°C в течение 1 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали RP-HPLC, получая указанное в подзаголовке соединение в виде белого твердого вещества (60 мг).

LC-MS m/z 389 APCI+.

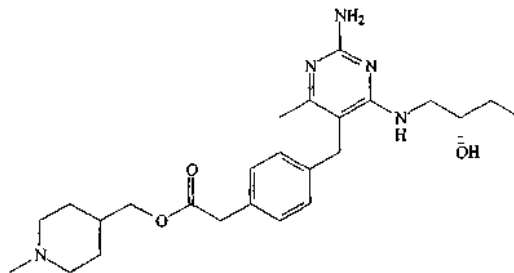
(7) (S)-Метил-2-(3-((2-амино-4-(1-гидроксипентан-2-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетат, соль бензолсульфоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получали с использованием продукта со стадии (6) (50 мг) и способ из примера 34, стадия (9), получая белое твердое вещество (36 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.62-7.56 (m, 2H), 7.36-7.22 (m, 6H), 7.11 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.74 (t, 1H), 4.33-4.21 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.44-3.33 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.59-1.44 (m, 1H), 1.42-1.29 (m, 1H), 1.17-1.04 (m, 2H), 0.79 (t, 3H).

LC-MS m/z 403, режим мультимодальный+.

Пример 81. (S)-(1-Метилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-((2-амино-4-(2-гидроксипропиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, соль сахараина.



(1) Метил-2-(4-(цианометил)бензил)-3-оксобутаноат.

Перемешиваемую смесь метил-3-гидрокси-2-метилбутаноата (19,5 г), 2-(4-бромфенил) ацетонитрила (40 г), PdOAc<sub>2</sub> (2 г), бромида тетрабутиламмония (40 г) и NaHCO<sub>3</sub> (31,5 г) в THF (300 мл) нагревали в атмосфере N<sub>2</sub> при температуре дефлегмации в течение 24 ч. Смесь охлаждали, разбавляли эфиром (500 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат промывали водой, сушили и упаривали при пониженном давлении, получая масло, которое использовали неочищенным на следующей стадии.

LC-MS m/z 244 APCI+.

(2) 2-(4-((2-Амино-4-гидрокси-6-метилпиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетонитрил.

Смесь неочищенного продукта со стадии (1) и гуанидина (16 г) в EtOH (350 мл) нагревали при температуре дефлегмации в течение 5 ч. Смесь охлаждали, нейтрализовали уксусной кислотой, твердое вещество отфильтровывали и сушили (22,1 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.91 (br s, 1H), 7.20-7.17 (m, 4H), 6.38 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.00 (s, 3H).

LC-MS m/z 255 APCI+.

(3) 2-(4-((2-Амино-4-хлор-6-метилпиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетонитрил.

Указанное в подзаголовке соединение получали с использованием продукта со стадии (2) (4 г) и способа из примера 75, стадия (7), получая твердое вещество (3,2 г).

LC-MS m/z 274 APCI+.

(4) (E)-N'-(4-Хлор-5-(4-(цианометил)бензил)-6-метилпиримидин-2-ил)-N,N-диметилформамид.

Диметилацеталь N,N-диметилформамида (0,147 мл) добавляли к перемешиваемой суспензии продукта со стадии (3) (200 мг) в толуоле (3 мл). Смесь нагревали при 110°C в течение 3 ч и затем растворитель выпаривали при пониженном давлении, получая указанное в подзаголовке соединение в виде коричневого масла (240 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.58 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.32 (s, 4H), 3.14 (s, 6H), 3.02 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

LC-MS m/z 328 APCI+.

(5) (S)-5-Этилоксазолидин-2-он.

4-Нитробензойную кислоту (0,348 г) добавляли к перемешиваемому раствору (R,R)-(-)-N,N'-бис(3,5-ди-трет-бутилсалицилиден)-1,2-циклогександиамино-кобальта(II) (0,628 г) в МТБЕ (10 мл). Добавляли уретан (3,09 г) и 2-этилоксиран (6,02 мл) и смесь перемешивали в течение 18 ч при к.т. Затем раствор добавляли порциями к суспензии гидрида натрия (2,77 г) в THF (50 мл) и перемешивали в течение 3 ч и затем добавляли насыщ. NH<sub>3</sub>Cl. Органическую фазу промывали рассолом, сушили, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали, используя хроматографию, что позволило получить указанное в подзаголовке соединение в виде белого твердого вещества (1 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5.34 (s, 1H), 4.66-4.53 (m, 1H), 3.67 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 1.88-1.65 (m, 2H), 1.02 (t, 3H).

(6) (S,E)-N'-(5-(4-(Цианометил)бензил)-4-(5-этил-2-оксооксазолидин-3-ил)-6-метилпиримидин-2-ил)-N,N-диметилформимидамид.

Ацетат палладия(II) (8,22 мг) и 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен (42,4 мг) добавляли к диоксану (3 мл) и раствор перемешивали при кт в течение 10 мин. Добавляли продукт со стадии (4) (240 мг), (S)-5-этилоксазолидин-2-он (169 мг) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (202 мг) и смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с использованием хроматографии, получая указанное в подзаголовке соединение в виде белого твердого вещества (136 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.59 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 4.49-4.37 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.17 (t, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.54-1.42 (m, 2H), 0.84 (t, 3H).

LC-MS m/z 407 APCI+.

(7) (S)-2-(4-((2-Амино-4-(2-гидроксипропиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)фенил)уксусная кислота.

Водн. 5М КОН (1 мл) добавляли к перемешиваемому раствору продукта со стадии (6) (136 мг) в бутан-1-оле (2 мл). Раствор нагревали при 100°C в течение 15 ч и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли MeOH (2 мл) и pH подводили до ~7, используя уксусную кислоту. Раствор очищали RPHPLC, получая указанное в подзаголовке соединение в виде белого твердого вещества (55 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.06 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 5.94 (t, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.41-3.29 (m, 2H), 3.18-3.06 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.38-1.17 (m, 2H), 0.83 (t, 3H).

LC-MS m/z 345 APCI+.

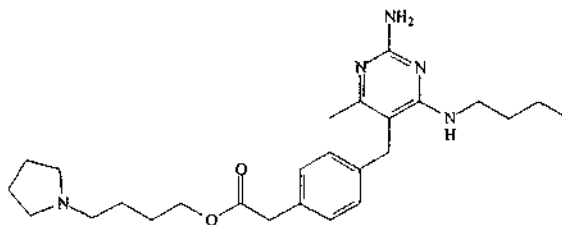
(8) (S)-(1-Метилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-((2-амино-4-(2-гидроксибутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, соль сахараина.

Указанное в заголовке соединение получали с использованием продукта со стадии (7) и способа из примера 74, стадия (3), получая белое твердое вещество (20 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.65-7.61 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 3H), 7.15 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 4.78-4.72 (m, 1H), 3.90 (d, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.23-3.16 (m, 2H), 3.06-2.93 (m, 2H), 2.43-2.36 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.71-1.60 (m, 4H), 1.35-1.14 (m, 5H), 0.82 (t, 3H).

LC-MS m/z 454, режим мультимодальный+.

Пример 82. 4-(Пирролидин-1-ил)бутил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, соль сахараина.

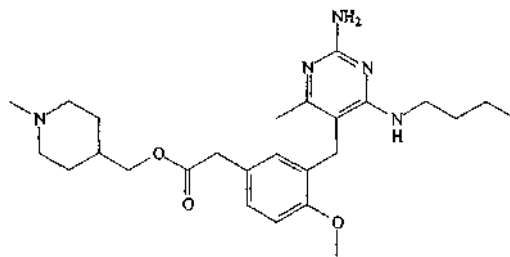


К смеси продукта из примера 41, стадия (6), (240 мг) в DMF (10 мл) добавляли 4-(пирролидин-1-ил)бутан-1-ол (209 мг) и основание Хюнига (0,4 мл), затем HATU (278 мг) и смесь перемешивали в течение 24 ч, затем очищали RPHPLC. Продукт растворяли в MeCN (5 мл), добавляли сахарин (80 мг) и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с эфиром и отфильтровывали, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (195 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.66-7.56 (m, 4H), 7.16 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.32-3.28 (m, 2H), 2.96-2.80 (m, 6H), 2.08 (s, 3H), 1.92 (s, 4H), 1.82 (s, 4H), 1.48-1.40 (m, 2H), 1.23-1.14 (m, 2H), 0.83 (t, 3H).

LC-MS m/z 454, режим мультимодальный+.

Пример 83. (1-Метилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетат.



(1) Метил-2-(5-(цианометил)-2-метоксибензил)-3-оксобутаноат.

N,N-Диметилацетамид (200 мл) добавляли к Pd-118 (1,009 г) и гидрату хлорида тетрабутиламмония (0,916 г) с последующим добавлением 2-(3-бром-4-метоксифенил)ацетонитрила (7 г). Добавляли метил-3-гидрокси-2-метилеубутират (5,64 мл) и дициклогексиламин (9,25 мл) и раствор нагревали при 80°C в течение 3 суток. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (200 мл) и экстрагировали водой. Органическую фазу сушили, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией, что позволило получить указанное в подзаголовке соединение в виде оранжевого масла (5,01 г).

LC-MS m/z 276 APCI+.

(2) 2-(3-((2-Амино-4-гидрокси-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетонитрил.

Карбонат гуанидина (5 г) добавляли к перемешиваемому раствору продукта со стадии (1) (5,01 г) в MeOH (80 мл). Суспензию нагревали при 50°C в течение 15 ч и затем растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (20 мл) и диэтиловым эфиром (20 мл). Полученный осадок собирали посредством фильтрования и твердое вещество сушили под вакуумом, получая указанное в подзаголовке соединение в виде оранжевого твердого вещества (2,8 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.11 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.46 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.82 (s, 3H),

3.56 (s, 2H), 1.93 (s, 3H).

LC-MS m/z 285 APСI+.

(3) 2-(3-((2-Амино-4-хлор-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетонитрил.

Продукт со стадии (2) (2,8 г) добавляли к  $\text{POCl}_3$  (25 мл), нагревали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 15 ч и затем упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли смесью лед/вода (20 мл) и pH смеси подвели до ~7 бикарбонатом натрия. Смесью нагревали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 1 ч и осадок собирали посредством фильтрования. Твердое вещество сушили под вакуумом, получая указанное в подзаголовке соединение в виде коричневого твердого вещества (2,88 г).

LC-MS m/z 303 APСI+.

(4) 2-(3-((2-Амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)уксусная кислота.

Бутиламин (0,393 мл) добавляли к перемешиваемой суспензии продукта со стадии (3) (0,4 г) в бутан-1-оле (3 мл) и нагревали в микроволновом аппарате при  $150^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Проводили повторную реакцию в таких же количествах и две партии объединяли. Добавляли 5М КОН (3 мл) и смесь нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 48 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой (5 мл). pH подвели до ~7, используя конц. HCl, осадок собирали посредством фильтрования, затем сушили под вакуумом, получая указанное в подзаголовке соединение (0,7 г).

LC-MS m/z 359 APСI+.

(5) Метил-2-(3-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетат.

4М HCl в диоксане (1 мл) добавляли к перемешиваемой суспензии продукта со стадии (4) (650 мг) в MeOH (2 мл). Суспензию нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, получая указанное в подзаголовке соединение в виде коричневого твердого вещества (630 мг).

LC-MS m/z 373 APСI+.

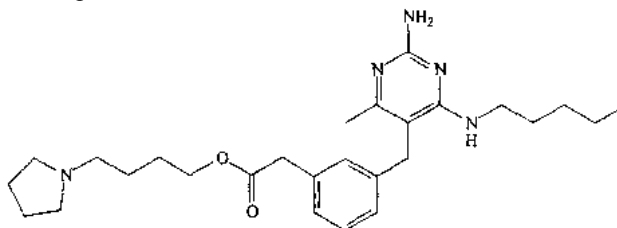
(6) (1-Метилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетат.

4М HCl в диоксане (1,5 мл) добавляли к смеси продукта со стадии (5) (300 мг) и (1-метилпиперидин-4-ил)метанола (520 мг). Суспензию нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 24 ч и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали RPНPLC, получая указанное в заголовке соединение в виде смолы (10 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.05 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.98 (t, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.84-3.79 (m, 5H), 3.60 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.28-3.19 (m, 2H), 2.76-2.71 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.57-1.35 (m, 5H), 1.26-1.04 (m, 4H), 0.84 (t, 3H).

LC-MS m/z 470, режим мультимодальный+.

Пример 84. 4-(Пирролидин-1-ил)бутил-2-(3-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, соль сахараина.



(1) Метил-2-(3-(цианометил)бензил)-3-оксобутаноат.

Перемешиваемую смесь метил-3-гидрокси-2-метилбутаноата (11,37 мл), 2-(3-бромфенил)ацетонитрила (22 г),  $\text{PdOAc}_2$  (3,15 г), бромида тетрабутиламмония (30,1 г) и  $\text{NaHCO}_3$  (19,64 г) в THF (40 мл) нагревали при температуре дефлегмации в течение 24 ч. Смесью распределяли между эфиром и водой, органические вещества отделяли, промывали водой, сушили и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в подзаголовке соединение (22 г).

LC-MS m/z 244 APСI-.

(2) 2-(3-((2-Амино-4-гидрокси-6-метилпиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа из примера 83, стадия (2), и продукта со стадии (1) (22 г), получая указанное в заголовке соединение в виде смолы (16,2 г).

LC-MS m/z 255 APСI+.

(3) 2-(3-((2-Амино-4-хлор-6-метилпиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа из примера 83, стадия (3), и продукта со стадии (2) (3 г), получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (1,76 г).

LC-MS m/z 273 APСI+.

(4) 2-(3-((2-Амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетонитрил.

Продукт со стадии (3) (1 г) объединяли с бутан-1-олом (25 мл) и добавляли пентан-1-амин (4 мл). Реакционную смесь нагревали до  $110^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. Растворители выпаривали и продукт очищали с

использованием хроматографии, получая указанное в подзаголовке соединение в виде оранжевого масла (600 мг).

LC-MS m/z 324 APСI+.

(5) 2-(3-((2-Гидрокси-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)уксусная кислота.

Продукт со стадии (4) (600 мг) растворяли в бутан-1-оле (50 мл) и добавляли водн. 5М KOH (2 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновом аппарате в течение 8 ч при 160°C. Растворители выпаривали и продукт очищали RPНPLC, получая указанное в подзаголовке соединение в виде твердого вещества (252 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.20-7.12 (m, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.28-3.18 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.29-1.19 (m, 2H), 1.20-1.09 (m, 2H), 0.82 (t, 3H).

LC-MS m/z 343 APСI+.

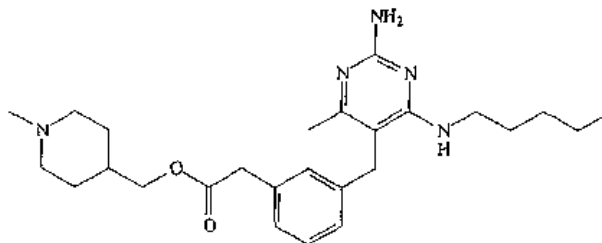
(6) 4-(Пирролидин-1-ил)бутил-2-(3-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, соль сахараина.

Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа из примера 82, продукта со стадии (5) (115 мг) и 4-(пирролидин-1-ил)бутан-1-ола (96 мг), получая белое твердое вещество (29 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.66-7.53 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 4H), 7.11-7.06 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.61 (d, 3H), 3.11-3.02 (m, 4H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.13 (d 4H), 1.88 (s, 4H), 1.66-1.54 (m, 4H), 1.52-1.41 (m, 2H), 1.30-1.19 (m, 2H), 1.19-1.07 (m, 2H), 0.82 (t, 3H).

LC-MS m/z 468, режим мультимодальный+.

Пример 85. (1-Метилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат.

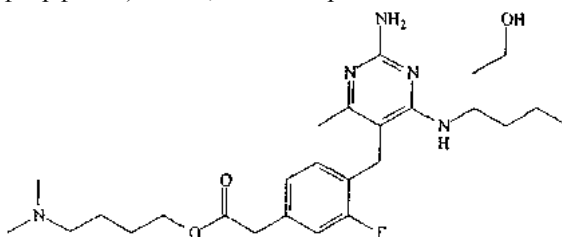


Указанное в заголовке соединение получали с применением способа из примера 82, используя продукт из примера 84, стадия (5), (115 мг) и (1-метилпиперидин-4-ил)метанол (87 мг) и получая твердое вещество (19 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.22-7.17 (m, 1H), 7.07-6.96 (m, 3H), 6.17-6.11 (m, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.88-3.83 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.27-3.21 (m, 2H), 2.74-2.67 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.57-1.40 (m, 5H), 1.27-1.11 (m, 6H), 0.82 (t, 3H).

LC-MS m/z 454, режим мультимодальный+.

Пример 86. (S)-4-(Диметиламино)бутил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-фторфенил)ацетат, соль сахараина.

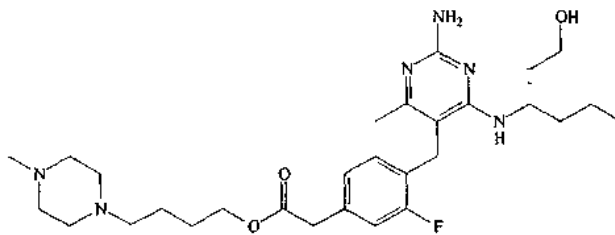


Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа из примера 74 и 4-(диметиламино)бутан-1-ола, получая белое твердое вещество (9 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.67-7.54 (m, 5H), 7.10 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.15 (s, 2H), 4.44-4.33 (m, 1H), 4.32-4.22 (m, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.66-1.34 (m, 10H), 1.21-1.10 (m, 2H), 0.80 (t, 3H).

LC-MS m/z 490, режим мультимодальный+.

Пример 87. (S)-4-(4-Метилпиперазин-1-ил)бутил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-фторфенил)ацетат, соль сахараина.

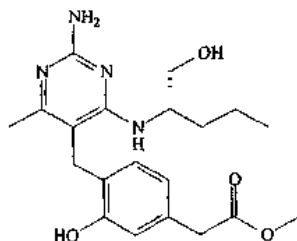


Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа из примера 74 и 4-(4-метилпиперазин-1-ил)бутан-1-ола, получая пену (63 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.65-7.55 (m, 4H), 7.11 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.77-6.62 (m, 2H), 4.42-4.27 (m, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.53-3.36 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.65-1.50 (m, 4H), 1.50-1.35 (m, 4H), 1.22-1.07 (m, 2H), 0.80 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  545, режим мультимодальный+.

Пример 88. (S)-Метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксипентан-2-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-гидроксифенил)ацетат.



(1) (S)-2-(4-((2-Амино-4-(1-гидроксипентан-2-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-гидроксифенил)уксусная кислота.

К продукту из примера 30, стадия (5), (250 мг) в DMF (20 мл) добавляли тиометилат натрия (180 мг) и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Растворители выпаривали и неочищенный продукт очищали RPHPLC, получая указанное в подзаголовке соединение в виде бесцветной смолы (120 мг).

LC/MS  $m/z$  375 APCI+.

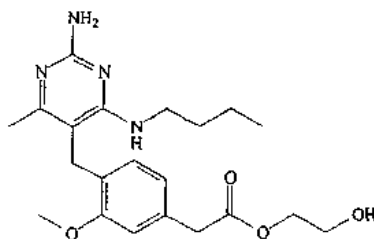
(2) (S)-Метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксипентан-2-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-гидроксифенил)ацетат.

Продукт со стадии (1) (120 мг) растворяли в MeOH (10 мл), добавляли TMS-Cl (0,205 мл) и перемешивали при к.т. в течение ночи. Неочищенный продукт очищали RPHPLC, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (35 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  6.74-6.70 (m, 2H), 6.56 (dd, 1H), 5.62-5.54 (m, 3H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.59-3.53 (m, 5H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.40-3.32 (m, 1H), 3.30-3.17 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.33-1.21 (m, 2H), 1.15-0.99 (m, 2H), 0.76 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  389, режим мультимодальный+.

Пример 89. 2-Гидроксиэтил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат.



(1) Метил-4-((2-амино-4-хлор-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксибензоат.

Продукт из примера 21, стадия (2), (7 г) добавляли порциями в течение 5 мин к  $\text{POCl}_3$  (32 мл), нагревали при 100°C в течение 20 ч и затем оставляли охлаждаться. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток осторожно разбавляли ледяной водой (100 мл), pH подводили до ~7, используя  $\text{NaHCO}_3$ , и затем нагревали при 50°C в течение 1 ч. Осадок собирали посредством фильтрования и сушили под вакуумом, получая указанное в подзаголовке соединение в виде кремового твердого вещества (3 г).

LC/MS  $m/z$  322 APCI+.

(2) Метил-4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксибензоат.

Перемешиваемую смесь продукта со стадии (1) (8 г) и бутиламина (7,40 мл) в диоксане (100 мл) нагревали при 90°C в течение 72 ч. Добавляли дополнительное количество бутиламина (7,40 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение следующих 70 ч. Растворитель выпаривали и неочищенный продукт очищали хроматографией (5% MeOH/DCM), что позволило получить указанное в подзаголовке со-

единение в виде рыжевато-коричневого твердого вещества (4,5 г).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.51-7.45 (m, 2H), 7.39-7.22 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.87-6.70 (m, 2H), 3.91 (d, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.51-1.38 (m, 2H), 1.27-1.13 (m, 2H), 0.84 (t, 3H).

LC/MS  $m/z$  359 APCI+.

(3) 4-((2-Амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)метанол.

Раствор DIBAL-H (80 мл; 1M в гексанах) добавляли порциями в течение 20 мин к перемешиваемому раствору продукта со стадии (2) (3,8 г) в THF (25 мл) при 0°C. Смесь оставляли нагреваться до к.т., перемешивали в течение 2 ч, затем охлаждали до 0°C. Добавляли изопропанол (2 мл), перемешивали в течение 10 мин и затем добавляли к насыщенному раствору сульфата натрия (50 мл). Смесь разбавляли DCM (100 мл) и затем перемешивали в течение 1 ч. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали DCM. Объединенные органические экстракты сушили и фильтровали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на диоксиде кремния (10% MeOH/DCM), получая указанное в подзаголовке соединение в виде кремового твердого вещества (2,2 г).

LC/MS  $m/z$  331 APCI+.

(4) N4-Бутил-5-(4-(хлорметил)-2-метоксибензил)-6-метилпиримидин-2,4-диамин.

Продукт со стадии (3) (2,2 г) в DCM (100 мл) охлаждали до 0°C и по каплям добавляли  $\text{SOCl}_2$  (0,486 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. в течение 1 ч, осторожно выливали в насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  и водную фазу отделяли. Органическую фазу сушили, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении, получая указанное в подзаголовке соединение в виде желтого твердого вещества (2,260 г).

LC/MS  $m/z$  349 APCI+.

(5) 2-(4-((2-Амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетонитрил.

KCN (0,844 г) добавляли к перемешиваемому раствору продукта со стадии (4) (2,78 г) в DMF (10 мл) и DMSO (10 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл). Органическую фазу отделяли, сушили и растворитель удаляли, получая указанное в подзаголовке соединение в виде твердого вещества (2,2 г).

LC/MS  $m/z$  340 APCI+.

(6) 2-(4-((2-Амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)уксусная кислота.

Продукт со стадии (5) (2,1 г) растворяли в бутан-1-оле (20 мл), добавляли водн. 5M KOH (3,71 мл) и смесь нагревали при 100°C в течение 36 ч. Смесь оставляли охлаждаться и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (5 мл) и pH подводили до ~7, используя конц. HCl. Полученный осадок собирали посредством фильтрования и затем твердое вещество суспендировали в MeCN (10 мл) в течение 10 мин. Суспензию фильтровали и твердое вещество сушили под вакуумом в течение ночи, получая указанное в подзаголовке соединение в виде белого твердого вещества (2,60 г).

LC/MS  $m/z$  359 APCI+.

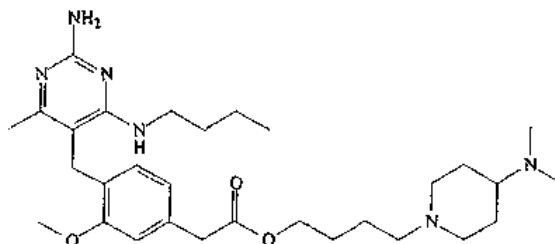
(7) 2-Гидроксиэтил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат.

Продукт со стадии (6) (100 мг), этан-1,2-диол (0,031 мл) и основание Хюнига (0,146 мл) объединяли в DMF (5 мл), добавляли HATU (106 мг) и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали RP-HPLC, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (6 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  6.91 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.02-5.92 (m, 1H), 5.69-5.57 (m, 2H), 4.80 (t, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.62 (s, 1H), 3.59-3.54 (m, 3H), 3.26-3.18 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.50-1.33 (m, 2H), 1.28-1.09 (m, 4H), 0.84 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  403, режим мультимодальный+.

Пример 90. 4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)бутил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат, соль сахарина.



Указанное в заголовке соединение получали с применением способа из примера 89, стадия (7), используя продукт из примера 89, стадия (6), (150 мг) и 4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)бутан-1-ол (168 мг). Готовили соль сахарина, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (43 мг).

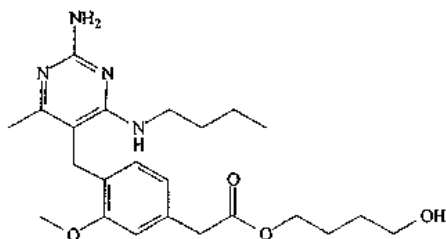
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.66-7.54 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 6.75-6.66 (m, 2H), 6.64-6.49 (m, 1H), 6.28-6.13 (m, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.31-3.23 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.44 (s, 5H), 2.35-2.26



(m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.49-1.37 (m, 6H), 1.27-1.13 (m, 3H), 0.84 (t, 3H).

LC-MS m/z 541, режим мультимодальный+.

Пример 91. 4-Гидроксibuтил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат, соль сахараина.

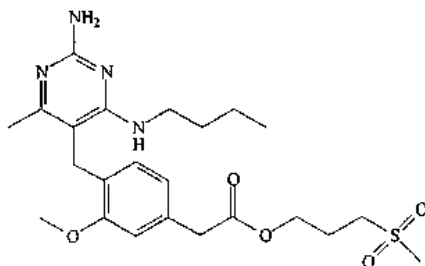


Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа из примера 89 стадия (7), продукта из примера 89, стадия (6), (150 мг) и бутан-1,4-диола (75 мг). Образование соли сахарина осуществляли с использованием одного эквивалента сахарина в MeCN, получая указанное в заголовке соединение (30 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.93-11.81 (m, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.68-7.54 (m, 5H), 7.43-7.28 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.44-4.38 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.69-3.58 (m, 4H), 3.41-3.35 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 4H), 1.26-1.14 (m, 2H), 0.85 (t, 3H).

LC-MS m/z 431, режим мультимодальный+.

Пример 92. 3-(Метилсульфонил)пропил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат.

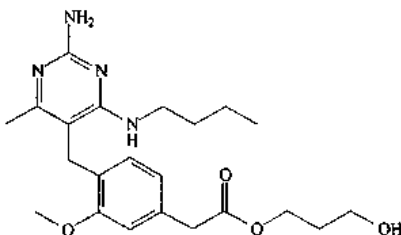


Указанное в заголовке соединение получали с применением способа из примера 89, стадия (7), используя продукт из примера 89, стадия (6), (150 мг) и 3-(метилсульфонил)пропан-1-ол (116 мг) и получая указанное в заголовке соединение в виде смолы (6,3 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.90 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.02-5.95 (m, 1H), 5.66-5.61 (m, 2H), 4.15-4.08 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.26-3.19 (m, 2H), 3.17-3.09 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.46-1.34 (m, 2H), 1.26-1.14 (m, 2H), 0.84 (t, 3H).

LC-MS m/z 479, режим мультимодальный+.

Пример 93. 3-Гидроксипропил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат, соль сахараина.

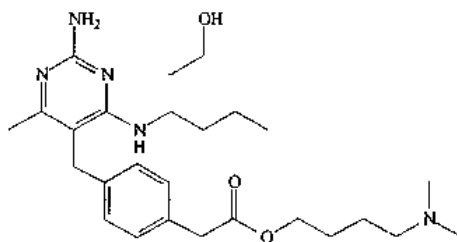


Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа из примера 89, стадия (7), продукта из примера 89, стадия (6), (150 мг) и пропан-1,3-диола (63 мг). Образование соли сахарина осуществляли с использованием одного эквивалента сахарина в MeCN, получая указанное в заголовке соединение (30,6 мг).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.84 (s, 1H), 7.93-7.85 (m, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 4H), 7.39-7.32 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.53-4.46 (m, 1H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.47-3.35 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 2H), 1.24-1.13 (m, 2H), 0.85 (t, 3H).

LC-MS m/z 417, режим мультимодальный+.

Пример 94. (S)-4-(Диметиламино)бутил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метил-пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, бис-сахариновая соль.



(1) (S)-2-(4-((2-Амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)фенил)уксусная кислота.

Смесь продукта из примера 81, стадия (3), (0,4 г) и (S)-3-аминогексан-1-ола (0,5 г) в бутан-1-оле (3 мл) герметично закрывали в пробирке для микроволновой обработки. Реакцию проводили в микроволновом аппарате СЕМ при 160°C и 100 Вт в течение 1,5 ч. Добавляли водн. 5М КОН (1 мл) и смесь нагревали при 100°C в течение 48 ч. Смесь охлаждали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали RPHPLC, получая указанное в подзаголовке соединение (174 мг).

LC/MS m/z 373 APCI+.

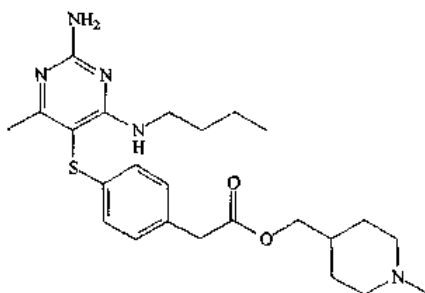
(2) (S)-4-(Диметиламино)бутил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, бис-сахариновая соль.

НАТУ (0,193 г) добавляли к перемешиваемому раствору продукта со стадии (1) (0,172 г), 4-(диметиламино)бутан-1-ола (0,216 г) и основания Хюнига (0,25 мл) в DMF (6 мл) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, затем очищали RPHPLC, получая смолу (130 мг). Смолу растворяли в MeCN (4 мл), добавляли сахарин (100 мг) и растворитель выпаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (230 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O): δ 7.68-7.58 (m, 8H), 7.19 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.37-3.29 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 1.66-1.58 (m, 6H), 1.46-1.40 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H), 0.77 (t, 3H).

LC-MS m/z 472, режим мультимодальный+.

Пример 95. (1-Метилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-(2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-илтио)фенил)ацетат, соль сахараина.



(1) 2-Амино-5-(4-(гидроксиметил)фенилтио)-6-метилпиримидин-4-ол. Перемешиваемую смесь (4-меркаптофенил)метанола (6,72 г), 2-амино-5-бром-6-метилпиримидин-4-ола (10,76 г) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,29 г) в этиленгликоле (120 мл) нагревали при 155°C в течение 9 ч. После охлаждения смесь выливали в воду (500 мл) и нейтрализовали, используя конц. HCl. Осадок отфильтровывали, промывали водой, затем смесью 50% EtOH/эфир и сушили, получая указанное в подзаголовке соединение в виде твердого вещества (6,7 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.07 (br s, 1H); 7.18 (d, 2H); 6.99 (d, 2H); 6.87 (br s, 2H); 5.09 (s, 1H); 4.41 (s, 2H); 2.24 (s, 3H).

LC/MS m/z 264 APCI+.

(2) 2-Амино-5-(4-(хлорметил)фенилтио)-6-метилпиримидин-4-ол.

SOCl<sub>2</sub> (20 мл) медленно добавляли к перемешиваемой смеси продукта со стадии (1) (6,7 г) в DCM (50 мл) и перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (8,7 г).

LC/MS m/z 282 APCI+.

(3) 2-(4-(2-Амино-4-гидрокси-6-метилпиримидин-5-илтио)фенил)ацетонитрил.

Смесь продукта со стадии (2) (8,7 г) и KCN (8,28 г) в DMF (20 мл) и DMSO (20 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем при 50°C в течение 2 ч. Добавляли воду (150 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Полученное твердое вещество отфильтровывали, добавляли к MeOH (150 мл), нагревали до температуры дефлегмации в течение 5 мин, затем фильтровали в горячем состоянии и оставляли охлаждаться до к.т. Осадок фильтровали и сушили под высоким вакуумом при 45°C, получая указанное в подзаголовке соединение в виде коричневого твердого вещества (2,3 г).

LC/MS m/z 273 APCI+.

(4) 2-(4-(2-Амино-4-хлор-6-метилпиримидин-5-илтио)фенил)ацетонитрил.

Смесь продукта со стадии (3) (2,3 г) и  $\text{POCl}_3$  (25 мл) нагревали при температуре дефлегмации в течение 8 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении и к остатку добавляли смесь лед/вода. Смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин, затем нейтрализовали водн. раствором 2М NaOH и нагревали при 40°C в течение 2 ч, затем экстрагировали DCM. Органические вещества сушили, упаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией (2% MeOH/DCM), получая указанное в подзаголовке соединение в виде твердого вещества (530 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.22 (d, 2H); 7.07 (d, 2H); 5.36 (s, 2H); 3.70 (s, 2H); 2.50 (s, 3H).

LC/MS m/z 291 APСI+.

(5) 2-(4-(2-Амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-илтио)фенил)ацетонитрил.

Смесь продукта со стадии (4) (525 мг) и бутиламина (3 мл) в BuOH (14 мл) нагревали при температуре дефлегмации в течение 5 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между EtOAc и водой. Органические вещества отделяли, сушили и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в подзаголовке соединение в виде смолы (610 мг).

LC/MS m/z 328 APСI+.

(6) 2-(4-(2-Амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-илтио)фенил)уксусная кислота.

Смесь продукта со стадии (5) (610 мг) и водн. 5М KOH (2 мл) в EtOH (8 мл) нагревали при температуре дефлегмации в течение 18 ч. Смесь очищали RPНPLC, получая указанное в подзаголовке соединение в виде твердого вещества (392 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.09 (d, 2H); 6.87 (d, 2H); 6.54 (t, 1H); 6.30 (s, 2H); 3.29-3.24 (m, 2H); 3.20 (s, 2H); 2.19 (s, 3H); 1.45-1.38 (m, 2H); 1.23-1.13 (m, 2H); 0.82 (t, 3H).

LC/MS m/z 347 APСI+.

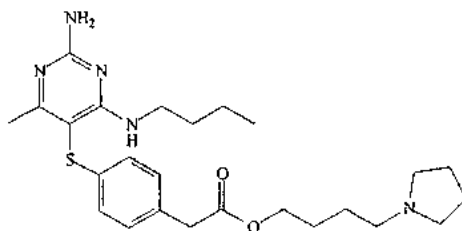
(7) (1-Метилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-(2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-илтио)фенил)ацетат, соль сахараина.

НАТУ (0,209 г) добавляли к перемешиваемой смеси продукта со стадии (6) (0,19 г), (1-метилпиперидин-4-ил)метанола (0,142 г) и основания Хюнига (0,3 мл) в DMF (6 мл) при к.т. Смесь перемешивали в течение 24 ч, затем очищали RPНPLC, получая смолу (130 мг). Смолу растворяли в MeCN (5 мл), добавляли сахарин (52 мг), раствор упаривали при пониженном давлении, растирали с эфиром и отфильтровывали, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (173 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.65-7.56 (m, 4H); 7.17 (d, 2H); 6.98 (d, 2H); 6.70 (s, 1H); 6.43 (s, 2H); 3.93 (d, 2H); 3.62 (s, 2H); 3.31-3.23 (m, 2H); 2.91-2.81 (br m, 2H); 2.71 (s, 3H); 2.20 (s, 3H); 1.85-1.75 (m, 3H); 1.45-1.33 (m, 4H); 1.20-1.11 (m, 2H); 0.81 (t, 3H).

LC-MS m/z 458, режим мультимодальный+.

Пример 96. 4-(Пирролидин-1-ил)бутил-2-(4-(2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-илтио)фенил)ацетат, соль сахараина.

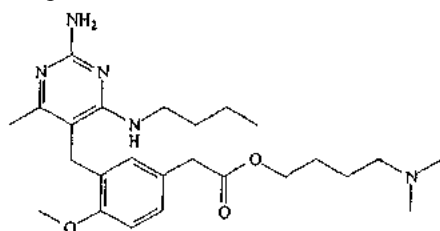


Указанное в заголовке соединение получали посредством способа из примера 95 с использованием продукта со стадии (6) (180 мг) и 4-(пирролидин-1-ил)бутан-1-ола (149 мг), получая твердое вещество (189 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.65-7.55 (m, 4H); 7.17 (d, 2H); 6.97 (d, 2H); 6.66 (s, 1H); 6.41 (s, 2H); 4.04 (t, 2H); 3.61 (s, 2H); 3.27 (m, 2H); 3.08 (br m, 2H); 2.20 (s, 3H); 1.91 (s, 4H); 1.65-1.58 (m, 4H); 1.44-1.37 (m, 2H); 1.20-1.07 (m, 2H); 0.81 (t, 3H).

LC-MS m/z 472, режим мультимодальный+.

Пример 97. 4-(Диметиламино)бутил-2-(3-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетат, соль сахараина.



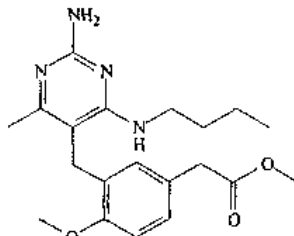
НАТУ (382 мг) добавляли к перемешиваемому раствору продукта из примера 83, стадия (4), (300 мг), 4-(диметиламино)-1-бутанола (196 мг) и триэтиламина (0,233 мл) в DMF (3 мл). Смесь перемешива-

ли при к.т. в течение 1 ч, затем разбавляли MeCN (2 мл) и очищали RPHPLC. Очищенный продукт растворяли в MeCN (1 мл), добавляли сахарин (14,84 мг) и раствор перемешивали в течение 10 мин. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток растирали с диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (31 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.66-7.55 (m, 7H), 7.10 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.71 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.68-1.51 (m, 4H), 1.47 (q, 2H), 1.27-1.15 (m, 2H), 0.85 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  458, режим мультимодальный+.

Пример 98. Метил-2-(3-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетат.



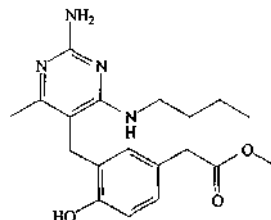
Раствор трибромида бора (13,95 мл; 1М в DCM) добавляли порциями в течение 30 мин к перемешиваемой суспензии продукта из примера 83, стадия (4), (1 г) в DCM (15 мл) при 0°C. Суспензию оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 5 ч.

Суспензию охлаждали до 0°C, затем добавляли MeOH (10 мл) и 4М HCl в диоксане (2 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (5% MeOH/DCM), получая указанное в заголовке соединение (минорный продукт) в виде белого твердого вещества (51 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.81 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.92 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.38-3.33 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.53-1.41 (m, 2H), 1.28-1.16 (m, 2H), 0.85 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  373, режим мультимодальный+.

Пример 99. Метил-2-(3-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-гидроксифенил)ацетат.

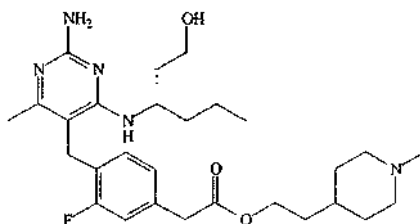


Раствор трибромида бора (2,51 мл; 1М в DCM) добавляли порциями в течение 30 мин к перемешиваемой суспензии продукта из примера 83, стадия (4), (300 мг) в DCM (5 мл) при 0°C. Суспензию оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 3 ч. Добавляли дополнительную порцию трибромида бора (1,674 мл; 1М в DCM) и смесь перемешивали при к.т. в течение следующих 2 ч. Добавляли MeOH (2 мл) и 4М HCl в диоксане (2 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали RPHPLC, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (27 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.65 (s, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.05 (t, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.26-3.20 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.43 (q, 2H), 1.21 (секстет, 2H), 0.84 (t, 3H).

LC-MS  $m/z$  359, режим мультимодальный+.

Пример 100. (S)-2-(1-Метилпиперидин-4-ил)этил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-фторфенил)ацетат, соль сахарина.



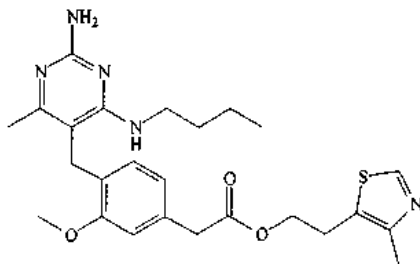
NATU (175 мг) добавляли к перемешиваемому раствору продукта из примера 74, стадия (2), (150

мг), 2-(1-метилпиперидин-4-ил)этанола (110 мг) и триэтиламина (0,107 мл) в DMF (2 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и затем разбавляли MeCN (3 мл). Раствор очищали RPHPLC, полученную смолу растворяли в MeCN (0,5 мл), добавляли сахарин (11,72 мг) и растворитель выпаривали. Остаток растирали с диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (22 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.67-7.55 (m, 5H), 7.12 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.92-6.82 (m, 3H), 4.41-4.29 (m, 2H), 4.11-4.04 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.42-3.37 (m, 2H), 2.80-2.69 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.67-1.49 (m, 6H), 1.48-1.38 (m, 2H), 1.37-1.06 (m, 6H), 0.81 (t, 3H).

LC-MS m/z 516, режим мультимодальный+.

Пример 101. 2-(4-Метилтиазол-5-ил)этил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат.

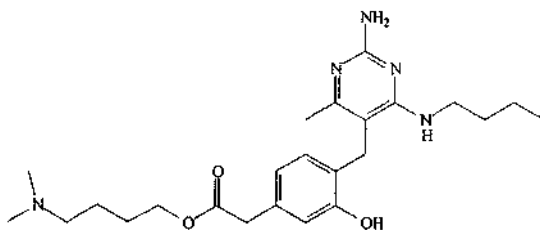


Указанное в заголовке соединение получали с применением способа из примера 89 стадия (7), используя продукт из примера 89, стадия (6), (150 мг) и 2-(4-метилтиазол-5-ил)этанол (60 мг) и получая указанное в заголовке соединение в виде смолы (10 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.80 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.69-6.58 (m, 2H), 5.98 (t, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.59 (d, 4H), 3.27-3.16 (m, 2H), 3.07 (t, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.99 (d, 3H), 1.44-1.34 (m, 2H), 1.28-1.11 (m, 2H), 0.83 (t, 3H).

LC-MS m/z 484, режим мультимодальный+.

Пример 102. 4-(Диметиламино)бутил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-гидроксифенил)ацетат.

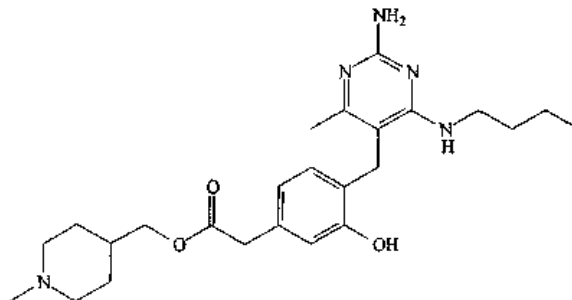


Указанное в заголовке соединение получали с использованием продукта из примера 79, стадия (1), (80 мг) и 4-(диметиламино)бутан-1-ола, применяя общий способ сочетания из примера 74, стадия (3). Продукт очищали RPHPLC, получая продукт (25 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.73-6.64 (m, 2H), 6.54-6.46 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.26-3.16 (m, 4H), 2.19-2.11 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.47-1.28 (m, 4H), 1.26-1.14 (m, 3H), 0.83 (t, 3H).

LC-MS m/z 444 APCI+.

Пример 103. (1-Метилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-гидроксифенил)ацетат, бис-трифторуксуснокислая соль.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием продукта из примера 79, стадия (1), (90 мг) и (1-метилпиперидин-4-ил)метанола, применяя общий способ сочетания из примера 74, стадия (3). Продукт очищали RPHPLC, получая продукт (15,4 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.32-12.11 (m, 1H), 10.04-9.86 (m, 1H), 9.40-9.18 (m, 1H), 7.92-7.78 (m, 1H), 7.57-7.42 (m, 2H), 6.80-6.69 (m, 2H), 6.65-6.54 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.45-3.29 (m,

4H), 2.97-2.79 (m, 3H), 2.79-2.70 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.52-1.29 (m, 4H), 1.27-1.14 (m, 2H), 0.85 (t, 3H).

LC-MS m/z 456 APCI+.

### Биологический анализ

Анализ TLR7 человека.

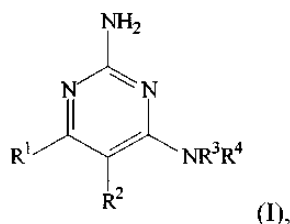
Рекомбинантный TLR7 человека стабильно экспрессировался в клеточной линии HEK293, уже стабильно экспрессирующей репортерную плазмиду pNiFty2-SEAP; интеграцию репортерного гена поддерживали посредством селекции с использованием антибиотика зеоцина. Наиболее общий вариант последовательности TLR7 человека (представленного в EMBL последовательностью AF240467) клонировали в экспрессирующий вектор клеток млекопитающих pUNO и им трансфицировали эту репортерную клеточную линию. Стабильно экспрессирующие трансфектанты отбирали, используя антибиотик бластицидин. В этой репортерной клеточной линии экспрессию секретируемой щелочной фосфатазы (SEAP) контролировали, используя сложный промотор NFκB/ELAM-1 (ядерный фактор-κB/эндотелиальная молекула адгезии лейкоцитов), содержащий пять сайтов NFκB, объединенных с проксимальным участком промотора ELAM-1. Передача сигнала посредством TLR приводит к транслокации NFκB и активация промотора вызывает экспрессию гена SEAP. TLR7-специфическую активацию оценивали путем определения уровня SEAP, полученного после инкубации клеток в течение ночи при 37°C с эталонным соединением в присутствии 0,1% (об./об.) диметилсульфоксида (DMSO). Зависящую от концентрации индукцию продуцирования SEAP под действием соединений выражали в виде концентрации соединения, которая продуцировала половину от максимального уровня продуцирования SEAP для такого соединения (pEC50). Полученные результаты показаны в следующей далее таблице.

Соединение из примера №	pEC50	Соединение из примера №	pEC50
1	6,3	2	6,0
3	6,2	4	6,4
5	6,2	6	5,9
7	5,6	8	5,6
9	5,4	10	5,8
11	6,0	12	5,8
13	5,6	14	5,9
15	6,4	16	5,8
17	6,0	18	5,8

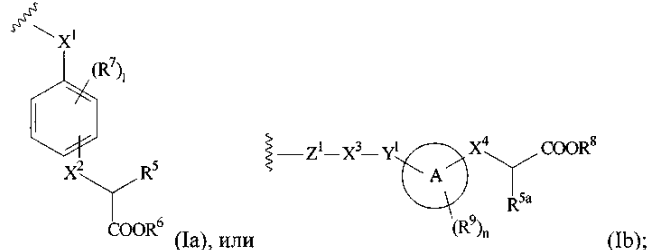
19	5,6	20	5,7
21	7,8	22	6,2
23	6,0	24	6,0
25	6,1	26	6,1
27	5,7	28	5,9
29	6,1	30	7,5
31	8,2	32	7,3
33	7,3	34	6,4
35	6,6	36	6,6
37	6,9	38	6,9
39	7,0	40	6,9
41	6,0	42	6,2
43	6,1	44	6,2
45	7,3	46	7,6
47	6,3	48	8,7
49	6,7	50	6,8
51	6,1	52	6,2
53	7,4	54	7,1
55	6,9	56	6,6
57	6,9	58	6,9
59	6,9	60	6,7
61	6,9	62	6,7
63	6,8	64	5,6
65	6,5	66	6,8
67	6,1	68	6,2
69	6,9	70	5,9
71	7,7	72	7,8
73	8,3	74	7,4
75	8,2	76	6,2
77	7,2	78	7,3
79	6,9	80	7,7
81	6,0	82	7,0
83	7,7	84	6,5
85	6,3	86	6,7
87	7,6	88	7,0
89	7,3	90	7,6
91	7,7	92	7,7
93	7,7	94	6,9
95	7,2	96	7,3
97	7,5	98	7,3
99	7,1	100	7,5
101	7,4	102	7,0
103	6,9		

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение формулы (I)



где  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил;  
 $R^2$  представляет собой



$R^3$  представляет собой атом водорода или  $C_1$ - $C_3$ алкильную группу;

$R^4$  представляет собой  $C_1$ - $C_8$ алкил, возможно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксид,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкилтио и  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила;

$X^1$  представляет собой атом кислорода или серы либо группу NH или  $CH_2$ ;

$X^2$  и  $X^4$ , каждый независимо, представляют собой связь или атом кислорода или серы;

$R^5$  и  $R^{5a}$ , каждый независимо, представляют собой атом водорода или  $C_1$ - $C_3$ алкильную группу;

$R^6$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкильную группу, возможно замещенную одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксид,  $C_1$ - $C_3$ алкокси, метилсульфонил, метилтиазолил и  $NR^{10}R^{11}$ , или  $R^6$  представляет собой насыщенное гетероциклическое кольцо, возможно замещенное  $C_1$ - $C_6$ алкилом;

$j$  равно 1 или 2;

каждый  $R^7$  независимо представляет собой атом водорода или галогена или группу гидроксил, метил, циано, галогенометокси или метокси;

$Z^1$  представляет собой  $C_2$ - $C_6$ алкиленовую или  $C_3$ - $C_8$ циклоалкиленовую группу;

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

$p$  равно 0, 1 или 2;

$Y^1$  представляет собой одинарную связь или  $C_1$ - $C_6$ алкилен;

A представляет собой фенил;

$R^8$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкильную группу, возможно замещенную одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксид,  $NR^{10}R^{11}$  и  $C_1$ - $C_3$ алкокси;

$n$  равно 0, 1 или 2;

каждый  $R^9$  независимо представляет собой галоген, циано, гидроксид, тиол,  $C_1$ - $C_3$ алкил,  $C_1$ - $C_3$ гидроксиалкил,  $C_1$ - $C_3$ галогеноалкил,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ галогеноалкокси,  $C_1$ - $C_3$ алкилтио,  $C_1$ - $C_3$ алкилсульфонил или  $C_1$ - $C_3$ алкилсульфинил;

$R^{10}$  и  $R^{11}$ , каждый независимо, представляют собой водород,  $C_1$ - $C_6$ алкил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил или  $R^{10}$  и  $R^{11}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, которое возможно может содержать дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из кислорода,  $S(O)_v$  или  $NR^{36}$ , причем гетероциклическое кольцо возможно замещено  $C_1$ - $C_6$ алкилом (который сам возможно замещен  $C_1$ - $C_6$ алкокси) или ди- $C_1$ - $C_6$ алкиламином;

$R^{12}$  представляет собой атом водорода, 3-8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере одну группу O,  $S(O)_v$ , N или  $NR^{14}$  в кольце,  $C_1$ - $C_6$ алкильную группу или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкильную группу, причем две последние группы возможно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $NR^{15}R^{16}$  и  $R^{17}$ , или

$R^{12}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкилен, который может быть связан с атомом углерода в  $C_2$ - $C_6$ алкиленовой группе  $Z^1$  с тем, чтобы образовать насыщенное 4-7-членное азотсодержащее кольцо;

$R^{14}$ ,  $R^{22}$  и  $R^{35}$ , каждый независимо, представляют собой атом водорода,  $CO_2R^{18}$ ,  $S(O)_wR^{18}$ ,  $COR^{19}$  или  $C_1$ - $C_6$ алкильную,  $C_2$ - $C_6$ алкенильную,  $C_2$ - $C_6$ алкинильную или  $C_3$ - $C_8$ циклоалкильную группу, каждая из которых возможно может быть замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, циано,  $OR^{20}$  и  $NR^{20}R^{21}$ ;

$R^{15}$  и  $R^{16}$ , каждый независимо, представляют собой атом водорода, 3-8-членное насыщенное гетеро-



циклическое кольцо, содержащее по меньшей мере одну группу O, S(O)<sub>z</sub> или NR<sup>22</sup> в кольце, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, причем две последние группы возможно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, S(O)<sub>a</sub>R<sup>23</sup>, OR<sup>24</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>24</sup>, OC(O)R<sup>24</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>, CONR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>, NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>, NR<sup>24</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>26</sup>, NR<sup>24</sup>COR<sup>25</sup> или 3-8-членного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере одну группу O, S(O)<sub>b</sub> или NR<sup>25</sup> в кольце, или

R<sup>15</sup> и R<sup>16</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-8-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой атом азота и возможно один или более дополнительных кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода, серы и сульфонил, причем гетероциклическое кольцо возможно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, S(O)<sub>d</sub>R<sup>27</sup>, OR<sup>27</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>, COR<sup>27</sup>, OC(O)R<sup>27</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>, CONR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>, NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>, NR<sup>27</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>29</sup>, NR<sup>27</sup>COR<sup>28</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеноалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, арила и гетероарила, причем последние четыре группы возможно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, S(O)<sub>e</sub>R<sup>30</sup>, OR<sup>30</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>30</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, CONR<sup>30</sup>R<sup>31</sup> и NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>.

R<sup>17</sup> представляет собой галоген, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>галогеноалкокси, CO<sub>2</sub>R<sup>32</sup>, S(O)<sub>g</sub>R<sup>32</sup>, OR<sup>32</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>32</sup>R<sup>34</sup>, CONR<sup>32</sup>R<sup>34</sup>, NR<sup>32</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>33</sup>, NR<sup>32</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>33</sup>, NR<sup>32</sup>COR<sup>34</sup> или 3-8-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее в кольце группу NR<sup>35</sup>;

a, b, d, f, g, t, v, w и z, каждый независимо, представляют собой 0, 1 или 2;

R<sup>18</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>29</sup> и R<sup>33</sup>, каждый независимо, представляют собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильную или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкильную группу;

R<sup>13</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup> и R<sup>34</sup>, каждый независимо, представляют собой атом водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильную или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкильную группу и

R<sup>36</sup> представляет собой атом водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкильную группу; или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где R<sup>3</sup> представляет собой атом водорода.

3. Соединение по любому из пп.1, 2, где R<sup>2</sup> представляет собой группу формулы (Ia).

4. Соединение по п.3, где X<sup>1</sup> представляет собой CH<sub>2</sub>, X<sup>2</sup> представляет собой связь и R<sup>5</sup> представляет собой атом водорода.

5. Соединение по п.3 или 4, где j равно 1 и R<sup>7</sup> представляет собой водород, гидроксил, фтор или метокси.

6. Соединение по п.1 или 2, где R<sup>2</sup> представляет собой группу формулы (Ib).

7. Соединение по п.6, где Z<sup>1</sup> представляет собой C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкилен.

8. Соединение по п.6 или 7, где X<sup>3</sup> представляет собой NR<sup>12</sup>, >N-COR<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>CO или >N-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>.

9. Соединение по любому из пп.6-8, где Y<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен.

10. Соединение по любому из пп.6-9, где R<sup>8</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил.

11. Соединение по п.1, представляющее собой

метил-2-(3-((3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропиламино)метил)фенил)ацетат, метил-2-(4-((3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропиламино)метил)фенил)ацетат, метил-2-(3-((N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-2-(диметиламино)ацетидамино)метил)фенил)ацетат,

метил-2-(4-((N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-2-(диметиламино)ацетидамино)метил)фенил)ацетат,

(S)-метил-1-(2-((3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)(3-(2-метокси-2-оксоэтил)бензил)амино)-2-оксоэтил)пирролидин-2-карбоксилат,

метил-2-(3-((N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетидамино)метил)фенил)ацетат,

метил-2-(3-((N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетидамино)метил)фенил)ацетат,

метил-2-(3-((2-(4-ацетил-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)ацетидамино)метил)фенил)ацетат,

метил-2-(3-((N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-2-(4-(3-(диметиламино)пропил)пиперазин-1-ил)ацетидамино)метил)фенил)ацетат,

метил-2-(3-((N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-2-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)ацетидамино)метил)фенил)ацетат,

метил-4-((3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)(3-(2-метокси-2-оксоэтил)бензил)амино)-4-оксобутаноат,

метил-2-(3-((N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-4-(диметиламино)бутанамино)метил)фенил)ацетат,

метил-2-(3-((N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)метилсульфонамино)метил)фенил)ацетат,

метил-2-(3-((N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-1-метил-1H-имидазол-4-сульфонамино)метил)фенил)ацетат,

метил-2-(4-((N-(3-(2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)пропил)-2-((2-метоксиэтил)

[illegible]

[illegible]

нил)ацетат,

(S)-4-(диметиламино)бутил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-фторфенил)ацетат,

(S)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бутил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-фторфенил)ацетат,

(S)-метил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксипентан-2-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-гидроксифенил)ацетат,

2-гидроксиэтил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метокси-фенил)ацетат,

4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)бутил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат,

4-гидроксibuтил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метокси-фенил)ацетат,

3-(метилсульфонил)пропил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат,

3-гидроксипропил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метокси-фенил)ацетат,

(S)-4-(диметиламино)бутил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат,

(1-метилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-(2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-илтио)фенил)ацетат,

4-(пирролидин-1-ил)бутил-2-(4-(2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-илтио)фенил)ацетат,

4-(диметиламино)бутил-2-(3-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетат,

метил-2-(3-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетат,

метил-2-(3-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-4-гидроксифенил)ацетат,

(S)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил-2-(4-((2-амино-4-(1-гидроксигексан-3-иламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-фторфенил)ацетат,

2-(4-метилтиазол-5-ил)этил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат,

(1-метилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-гидроксифенил)ацетат,

4-(диметиламино)бутил-2-(4-((2-амино-4-(бутиламино)-6-метилпиримидин-5-ил)метил)-3-гидроксифенил)ацетат

или фармацевтически приемлемую соль любого из них.

12. Соединение по п.1, представляющее собой 4-(диметиламино)бутил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат или его фармацевтически приемлемую соль.

13. Соединение по п.1, представляющее собой 4-(диметиламино)бутил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат.

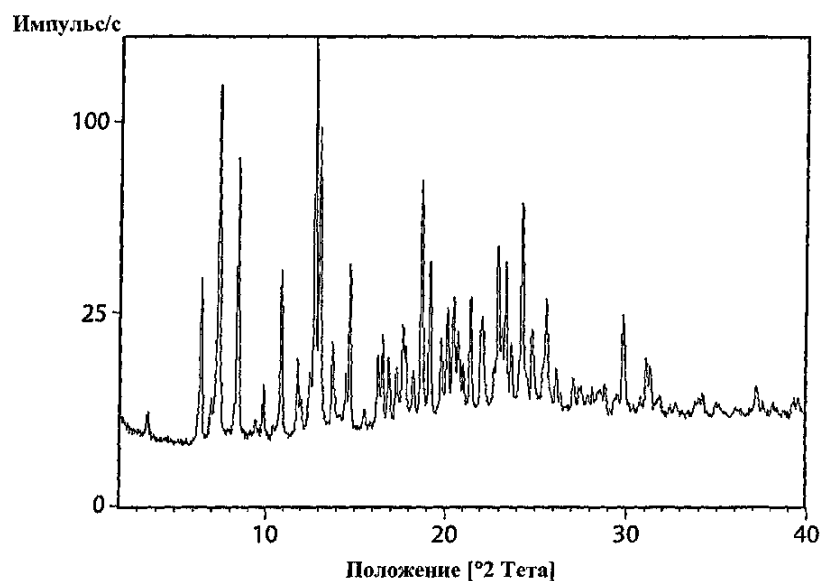
14. Соединение по п.1, представляющее собой фармацевтически приемлемую соль 4-(диметиламино)бутил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетата.

15. Соединение по п.1, представляющее собой 4-(диметиламино)бутил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, бис-бензолсульфоновокислую соль.

16. Соединение по п.1, представляющее собой 4-(диметиламино)бутил-2-(4-((2-амино-4-метил-6-(пентиламино)пиримидин-5-ил)метил)фенил)ацетат, моносахариновую соль.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем.

18. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения астмы, ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких), аллергического ринита, аллергического конъюнктивита, атопического дерматита, рака, гепатита В, гепатита С, ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) инфекции, ВПЧ (вирус папилломы человека) инфекции, бактериальных инфекций или дерматоза.



Фиг. 1А  
Моносахариновая соль

XRPD моносахариновой соли соединения из Примера 57		XRPD моносахариновой соли соединения из Примера 57	
2θ (°)	Межплоскостное расстояние d (Å)	2θ (°)	Межплоскостное расстояние d (Å)
6,3591	13,89953	19,7576	4,49356
6,9124	12,78817	20,0967	4,41851
7,3269	12,06562	20,4436	4,34431
8,3939	10,53409	20,6797	4,29524
9,8676	8,96393	20,9564	4,23914
10,8454	8,15784	21,3643	4,15912
11,7549	7,52861	22,0341	4,03418
12,4448	7,11275	22,8587	3,89049
12,7113	6,96421	23,0919	3,85172
12,9682	6,82685	23,2947	3,81865
13,6976	6,46492	23,6138	3,76776
14,4166	6,14407	24,1901	3,6793
14,6521	6,04582	24,7329	3,59976
16,2142	5,4667	25,5475	3,4868
16,4918	5,37531	26,0651	3,41873
16,7975	5,27818	27,0187	3,30019
17,224	5,14843	28,7768	3,10244
17,6001	5,03925	29,788	2,99938
17,7692	4,99165	31,0299	2,88212
18,1766	4,88069	31,2805	2,8596
18,6503	4,75779	37,1333	2,42123
19,1041	4,64577		
		Точность - +/- 0,1° 2θ	

Фиг. 1Б



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2