

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 109937 A

(51) Int. Cl.

C 07 D 405/06 (2006.01)

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 109937

(22) Заявено на 10.08.2007

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) PCT/EP2005/001695 (32) 18.02.2005 (33) EP

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 5 на 30.05.2008

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от заяв. №

(71) Заявител(и):

ARPIDA AG, REINACH (CH)

(72) Изобретател(и):

Peter Schneider

Bottmingen (CH)

Chouaib Tantaoui

Rixheim (FR)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Тодор Николов Стоянов, 9000 Варна, ул.
"Радко Димитриев" 7, ет. 5, офис 3

(86) № и дата на PCT заявка:

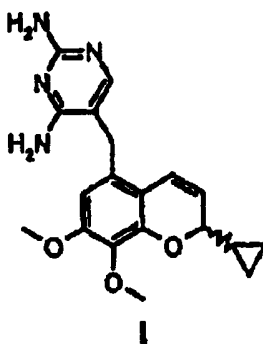
PCT/EP2006/001185, 10.02.2006

(87) № и дата на PCT публикация:

WO2006/087143, 24.08.2006

(54) НОВИ МЕТОДИ ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА 2Н-ХРОМЕН

(57) Изобретението се отнася до нови методи за получаване на съединението с формула I (иклаприм),



до инхибитори на дихидрофолатна редуктаза и до ценни междинни продукти от тези методи.

3 претенции

BG 109937 A

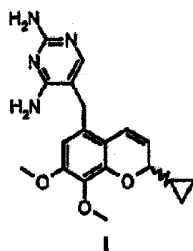
10.08.07

ШНАЙДЕР, Петер
ШВЕЙЦАРИЯ
ТАХТАОЙ, Чоуейб
ФРАНЦИЯ

НОВИ ПРОЦЕСИ ЗА ПРИГОТВЯНЕ НА 2Н-ХРОМЕН

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Настоящото изобретение се отнася до нови процеси за приготвяне на съединение по формула I (иклаприм), свързано с инхибитори на дихидрофолатна редуктаза



и до ценни междинни продукти от тези процеси.

ПРЕДШЕСТВАШО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Съединението по формула I притежава ценни антибиотични свойства. Съединението може да се използва при контрола или превенцията на инфекциозни болести при млекопитаещи, както хора така и животни. По специално, те демонстрират изразена антибактериална активност, дори срещу многоустойчива Gram-

позитивна преумора и срещу опортюнистични патогени, такива като напр. *Pneumocystis carinii*. Съединението може също да се въвежда в комбинация с известни вещества с антибактериална активност и демонстрира синергитични ефекти с някои от тях.

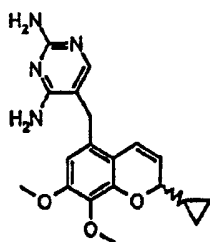
Типични партньори за комбиниране са напр. сулфонамиди или други инхибитори на ензими, които са включени в биосинтеза на фолиева киселина, като например, деривати на птеридин.

Синтезата на съединение I както е описано в Патент на САЩ Спецификация ном. 5,773,446 и патентна заявка РСТ/ЕР 2004/008682 започва от сравнително скъпи начални материали и последните етапи от синтезата са трудни за контролиране.

Затова съществува потребност от процес за приготвяне на съединение I с по-висок общ добив и намален брой междинни съединения, които трябва да се изолират. Целта е процес, при който всички изолирани междинни продукти са кристални и не изискват хроматография. Освен това, този процес позволява да се синтезират съединения свързани със структурата I от общи междинни продукти и евтин начален материал.

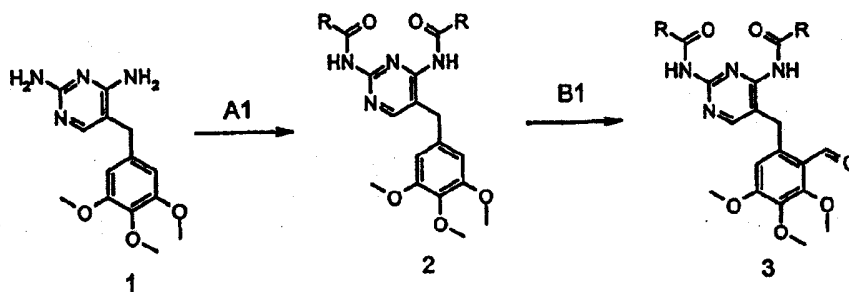
ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Настоящото изобретение осигурява процес за приготвяне на съединение по формула I от междинните продукти по формула 6 и 12.



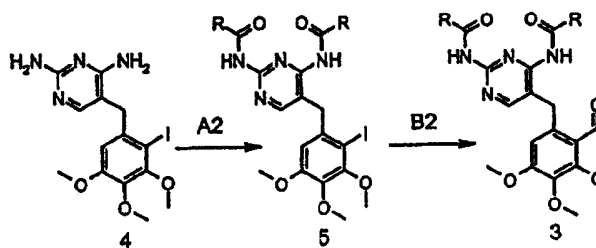
Междинният продукт по формула 3 е синтезиран на 3 етапа от готов наличен начален материал 1 (Схема 1). Заместителят на диамино пиримидин от 1 е селективно защитен съгласно R.J. Griffin et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans.I, 1811 (1992), което води до съединение по формула 2, която от своя страна е формулирана до съединение по формула 3 (Схема 1).

Схема 1:



Друг път за получаване на съединението по формула 3 е отразен на Схема 2. Съединение по формула 4 е защитено в диамино пиримидин групата до съединение по формула 5, последвано от карбонилация от 5 до междинен продукт със структура 3 (Схема 3)

Схема 2:



Съединението по формула 3 е трансформирано посредством избирателна деметилация до ключовия междинен продукт по формула 6 (Схема 3).

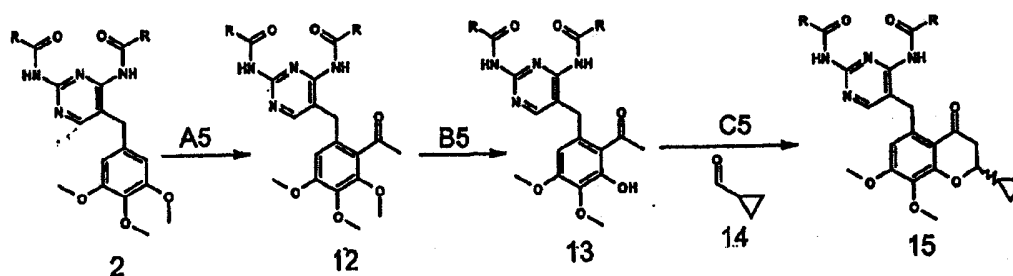
Chemical reaction scheme showing the conversion of compound **3** to compound **6** using reagent **A3**.

Compound **3** (left) is a 1,3,5-trimethoxy-4-(2,4,6-triamino-5-((R)-carbamoylmethyl)phenyl)benzaldehyde derivative. It reacts with reagent **A3** to form compound **6** (right), which is a 1,3,5-trimethoxy-4-(2,4,6-triamino-5-((R)-carbamoylmethyl)phenyl)benzaldehyde derivative where the aldehyde group has been converted to a carboxylic acid group.

Алтернативно, съединение от структура 2 е ацилирано до съединение от структура 12, което е избирателно деметилирано до

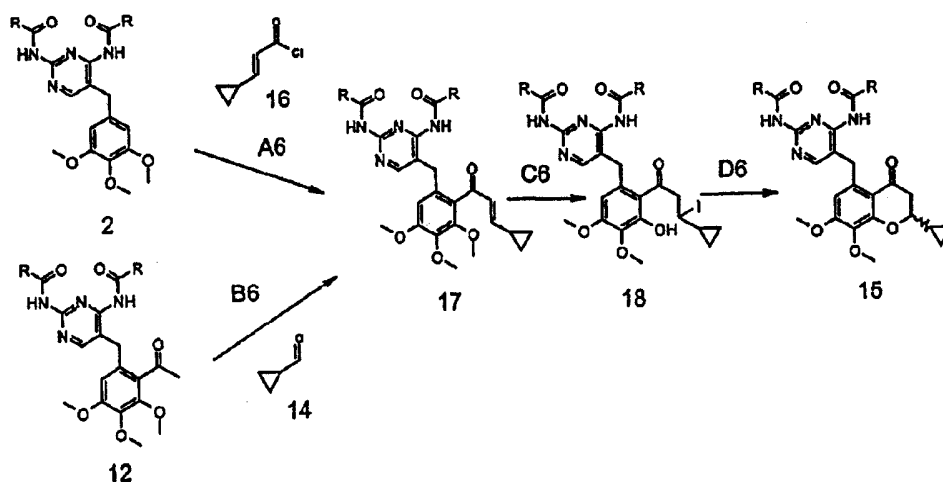
съединение от структура 13 и е в реакция със съединение по формула 14, се получава съединение по формула 15 (Схема 5).

Схема 5:



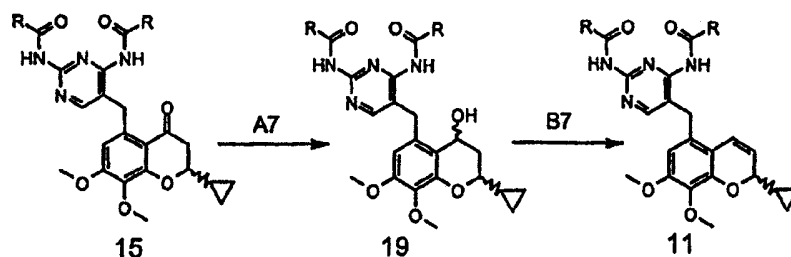
Съединение по формула 17 може да бъде синтезирано или посредством ацилация на съединение по формула 2 със съединение по формула 16 или започвайки от съединение по формула 12 и реагиране със съединението по формула 14. Избирателна деметилизация на съединение по формула 17 посредством третиране с натриев йодид дава съединението от формула 18 и последваща циклизация води до съединения по формула 15 (Схема 6).

Схема 6:



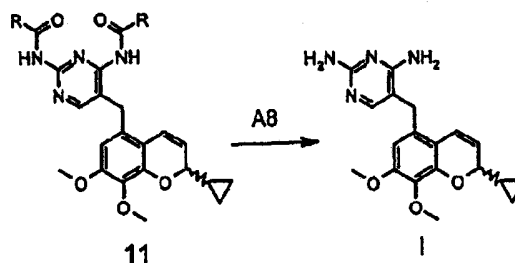
Съединение по формула 15 е редуцирано до съединение по формула 19 и преобразувано в съединение по формула 11, както е показано на Схема 7.

Схема 7:



Снемане защита от съединение по формула 11 води до целевото съединение по формула I, както е отразено на Схема 8.

Схема 8:



Съединението по формула I е базово по природа и ако се иска, може да бъде трансформирано с киселина във фармацевтично приемливи соли. Подходящи киселини са напр. солна киселина, мравчена киселина, янтарна киселина, L(+)-лактанова киселина, гликолова киселина, 1-хидрокси-нафталин-2-карбоксилна киселина, винена киселина, лимонена киселина, метан сулфонова киселина. Най-предпочитани са карбоксилни киселини.

Процесът от настоящото изобретение осигурява много преимущества и подобрения над текущия процес на синтезиране на съединение по формула I, както е описан в Патент на САЩ

Спецификация ном. 5,773,446 и патентна заявка РСТ/ЕР 2004/008682. Съответстващите начални материали по формула 1, 8 и 14 са налични на пазара в количества на едро, докато съединението по формула 16 може да бъде приготвено от съединение по формула 14 и маленова киселина, съгласно литературна справка напр. Z. Ma et al., *Tetrahedron; Asymmetry* 6 (6), 883 (1997). Централният междинен продукт по формула 6 за приготвяне на съединение по формула I може да се приготви следвайки последователността от реакции, отразени на Схеми 1 до 3. Защитата А1 от триметорпин 1 може да се направи посредством загряване на съединение по формула 1 с анхидриди на киселини, напр. оцетна киселина, анхидрид на изобутирова киселина или анхидрид на пивалоилова киселина в инертен разтворител с висока точка на кипене, като толуен, р-ксилен или в обикновен анхидрид на киселина от около 120° до 160° С.

Формулировка В1 от защитения триметоприм 2 може да се постигне в инертен разтворител, напр. дихлорометан, дихлороетан, за предпочитане дихлорометан с дихлорометил-метил етер и киселина на Lewis, напр. калаен тетрахлорид при 0° до - 30°, за предпочитане при -10°С. Алтернативно, съединение от формула 3 може също да бъде синтезирано посредством защита А2 от съединение 4 със анхидриди на киселини, напр. оцетен анхидрид, анхидрид на метил-пропионова киселина или анхидрид на пивалоилова киселина в инертен разтворител с висока точка на кипене като толуен, р-ксилен или обикновен анхидрид на киселина, за предпочитане анхидрид на метил-пропионова киселина до от около 120°С до 160°С. Карбонилация В2 от съединение от формула 5 може да бъде задействана в инертна атмосфера и разтворител, напр. тетраhydroфлоран със паладиев тетракис като катализатор, въглероден окис и три-бутил калаен хидрид при 60°С до 80°С. Избирателната

деметилация A3 може да се извърши в инертен разтворител, напр. дихлорометан, ацетонитрил, в комбинация с киселина на Lewis като алуминиев трихлорид, боров трихлорид, боров трибромид, манганов дихлорид, манганов диiodид, за предпочитане алуминиев трихлорид и нуклеофил, напр. натриев йодид, диметилсулфид, диетилсулфид, тетрахидротиофен, за предпочитане натриев йодид при стайна температура до 40°C.

Синтезът на целевото съединение I, започващ от триметоприм е показан на схеми от 1 до 8. Започвайки от междинен продукт със структура 6 посредством защита A4 на фенола, с напр. хлорометил-метилетер, ди-терциарен бутил метилхлоросилан, халогени на алил, за предпочитане с хлорометил-метилетер или трибromo-1-пропен в инертен разтворител като дихлорометан, тетрахидрофуран, диметоксиетан, диметилформаид, за предпочитане тетрахидрофуран с основа като триетиламин, натриев хидрид, калиев терциатрен бутоксид, за предпочитане триетиламин или калиев терциарен бутоксид при 0°C до 40°C, за предпочитане при 0°C. Кондензацията B4 на 7 със ацетилциклопропан в напр. дихлорометан, тетрахидрофуран, диметоксиетан, диметил-формаид, за предпочитане тетрахидрофуран и основа като натриев хидрид, терциарни амини, калиев терциарен бутоксид, за предпочитане калиев терциарен бутоксид при 0°C до 40°C, за предпочитане при околна температура, води до съединение от формула 9. Редукция C4 на съединение по формула 9 до съединение по формула 10 бе постигната в напр. изопропанол, тетрахидрофуран, диметоксиетан, за предпочитане в изопропанол или тертрахидрофуран с алкален или метален борохидрид при -10°C до околна температура, за предпочитане от -10°C до 0°C с натриев борохидрид. Снемане защитата на фенола, последвано от циклизация D4 на съединение от формула 10 бе постигнато в дихлорометан, тетрахидрофуран или

ацетонитрил с палладиев комплекс или киселина, напр. трифлуороацетатна киселина, пара толуен сулфонова киселина, метан сулфонова киселина, солна киселина, амониев формиат, за предпочитане с палладиев комплекс и амониев формиат или трифлуороацетатна киселина в зависимост от естеството на защитната група при стайна температура или до 60°C и води до съединение по формула 11.

Ацилация A5 на Friedel-Crafts на съединение по формула 2 с агент на ацилация като ацетил хлорид или анхидрид на оцетна киселина, за предпочитане анхидрид на оцетна киселина и киселина на Lewis, напр. алуминиев трихлорид, титаниев тетрахлорид или калаен тетрахлорид, за предпочитане калаен тетрахлорид в инертен разтворител, напр. дихлорометан, дихлороетан, при -10°C до 40°C, за предпочитане от 0°C до стайна температура, води до съединение 12, което от своя страна е деметилирано B5 в инертен разтворител, напр. дихлорометан, ацетонитрил, в комбинация с киселина на Lewis като алуминиев трихлорид, боров трихлорид, боров трибромид, за предпочитане алуминиев трихлорид и нуклеофил, напр. натриев йодид, диметилсулфид, тетрахидротиофен, за предпочитане натриев йодид при стайна температура до 40°C, водещо до съединение по формула 13. Кондензация C5 на съединение по формула 13 със съединение по формула 14 в ацетонитрил и пиролидин като основа при стайна температура до 50°C, за предпочитане стайна температура, води до съединение по формула 15.

Ацилация A6 на съединение по формула 2 със съединение по формула 16 под условия на Friedel-Crafts с киселина на Lewis, напр. алуминиев трихлорид, титаниев тетрахлорид или калаен тетрахлорид, за предпочитане калаен тетрахлорид в инертен разтворител, напр.

дихлорометан, дихлороетан при -10°C до 40°C , за предпочитане при 0°C до стайна температура води до съединение по формула 17, което също може да бъде синтезирано посредством кондензацията B6 на 12 със съединение по формула 14 в тетраhydroфуран и калиев терциарен бутоксид като основа при стайна температура до 50°C , за предпочитане стайна температура. Деметилация C6 на 17 в инертен разтворител, напр. дихлорометан, ацетонитрил, в комбинация с киселина на Lewis като алуминиев трихлорид, боров трихлорид, боров трибромид, за предпочитане алуминиев трихлорид и нуклеофил, напр. натриев йодид, диметил сулфид, тетраhydroтиофен, за предпочитане натриев йодид при стайна температура до 40°C , водещо до съединение по формула 18. Циклизация D6 на съединение по формула 18 може да се постигне в инертен разтворител като диметилформамид или калиев карбонат като основа при стайна температура, водеща до съединение по формула 15.

Редукцията A7 на съединение по формула 15 до съединение по формула 19 бе постигната в напр. изопропанол, тетраhydroфуран, диметоксиетан, за предпочитане в изопропанол с натриев борохидрид при 0°C до стайна температура, за предпочитане при стайна температура. Отстраняване на вода B7 от съединение по формула 19 с киселина като солна киселина, метан сулфонова киселина, трифлуорооцетна киселина, за предпочитане трифлуорооцетна киселина в толуен от стайна температура до 100°C , за предпочитане при 80°C , води до съединение по формула 11.

Снемане на защита A8 от съединение по формула 11 може да се постигне в смес от органични разтворители, напр. тетраhydroфуран, метилов алкохол, за предпочитане тетраhydroфуран и вода със силна основа като натриев или калиев хидроксид, за предпочитане натриев

хидроксид при температура от 40°C до 80°C, за предпочитане при 50°C, водещо до целевото съединение I.

Съединенията по формулите 2, 3, 5, 6, 7, 9, до 13, 15, и 17 до 19 са новост и са също обекти на изобретението. Те могат да бъдат приготвени съгласно поредиците от реакции, изяснени в Схеми от 1 до 8. Приготвянето на съединения, очертани в Схеми от 1 до 8 е до голяма степен описано по-подробно в примерите.

Както вече бе споменато, съединението по формула I или неговите фармацевтично приемливи соли притежават ценни антибактериални свойства. Тези съединения действат срещу голям брой патогенни микроорганизми като напр.: *S.aureus*, *P. carinii* и др по силата на тяхната активност за подтискане бактериална дихидрофолатна редуктаза /DHFR/. Активността на съединение I е описана с повече подробности в P.G. Hartmann et al. Abstracts, F2020, 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, Ca, Sep 27-30, 2002; American Society for Microbiology: Washington, DC, 2002.

ПРИМЕРИ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Допълнителни обекти, преимущества и елементи на новост от това изобретение биха били видни за специалистите в тази област при проучване на следните примери, които нямат за цел да ограничават обхвата на изобретението.

Следните примери илюстрират изобретението с по-големи подробности. Примери от 1 до 11 описват приготвянето на съединение по формула 6, докато примери от 12 до 19 описват приготвянето на

съединението по формула 11 от съединение по формула 6. Примери от 20 до 26 описват синтеза на съединение 15, което се преобразува до съединение 11, както е описано в примерите 27 и 28, и примери 29 и 30 описват преобразуването на съединение 11 до крайния продукт по формула I /Иклаприм/.

Примери

Съединение по формула 4 може да бъде приготвено напр. съгласно M. Calas et al., Eur.J.Med.Chem.Chim.Ther., 17 (6), 497 (1982). Съединение 7 може да бъде приготвено по аналогия с напр. W.B. Wright et al., J.Med.Chem., 11(6), 1164 (1968). Съединението по формула 27 може да бъде синтезирано напр. съгласно Z. MA et al., Tetrahedron:Asymmetry 6 (6), 883 (1997).

Всички други реагенти и разтворители са налични в готово състояние на пазара, например от Fluka или еквивалентни търговски доставчици. Температурите са дадени в градуси по Целзий.

Система LCMS

HPLC Колона 01: Обратна фаза, Atlantis dC₁₈ 3µm 4.6x75 mm колона с предпазен патрон.

Градиент 01:

Време мин	Поток мл	%A вода/10 mM мравчена киселина	%B Ацетонитрил
0,00	0,7	95	5
1,00	0,7	87	13
2,00	0,7	79	21
5,00	0,7	55	45
7,00	0,7	32	68
10,00	0,7	5	95
12,00	0,7	5	95
13,00	0,7	95	5

HPLC Колона 02: Обратна фаза, Waters C₁₈ 3.5 µm 3x20 mm колона

Градиент 02:

Време мин	Поток мл	%A вода/10 mM мравчена киселина	%B Ацетонитрил
0,00	0,7	95	5
3,00	0,7	5	95
3,50	0,70	5	95
3,60	0,7	95	5
4,50	0,70	95	5

Разтворител А: 10 mM мравчена киселина (мравчена киселина 377µл) бе добавена към вода с качество HPLC (1л, филтрирана с Millipore)

Разтворител В: Ацетонитрил с качество HPLC (Biosolve Ltd.)

Дължина на вълна: 210 nm до 400 nm.

HPLC апаратура тип: Finnigan Surveyor LC помпа, Finnigan Surveyor детектор с фотодиодна поредица (PDA).

MS апарат тип; Finnigan Surveyor MSQ Plus (ION TRAP),
ионизационен режим ESI

Съкращения:

AcOEt	Етилестер на оцетна киселина
AlCl ₃	Алуминиев трихлорид
CH ₃ CN	Ацетонитрил
DCM	Дихлорометан
DMAP	4-диметиламино пиридин
DMF	Диметилформамид
DMSO	Диметил сулфоксид
eq.	Еквивалент
iPrAc	Изопропил ацетат
iPrOH	Изопропил алкохол
LC-MC	Хроматография с високо налягане на течност с MS проследяване
MgSO ₄	Манганов сулфат
MOM - Cl	Хлорометил-метилетер
mp	Точка на топене
NaHCO ₃	Натриев водороден карбонат
RT	Стайна температура
R _t (01)	Време за задържане на колоната/градиент 01
R _t (02)	Време за задържане на колоната/градиент 02
TBME	Терциарен бутил метил етер
tBuOK	Калиев терциарен бутиксид
TFA	Трифлуороацетатна киселина
THF	Тетрахидрофуран

Пример 1

Този пример илюстрира приготвянето на N-[4-(2,2-Диметил-пропиониламино)-5-(3,4,5-триметокси-бензил)-пирамин-2-ил]-2,2-диметил-пропионамид 2 (R = C(CH₃)₃) (етап A1).

Разтвор на триметоприм (5 г, 17.24 ммол) в пивалов анхидрид (8.74 мл, 43.10 ммол, 2.5 eq.) бе подгрят за 2 ч. при 150°C под аргон. Бе добавен горещ AcOEt и органичните слоеве бяха отмити с течен NaHCO₃ 10%, вода и солен разтвор. След това органичните слоеве

бяха изсушени над MgSO_4 , филтрирани и изпарени. После бяха рекристализирани от TBME за получаване 3.02 г от съединение 2 ($\text{R}=\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.35 (s, 1H), 8.21 (br s, 1 H), 7.65 (br s, 1H), 6.30 (s, 2H), 3.86 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.77 (s, 6 H), 1.31 (s, 9 H), 1.12 (s, 9 H). mp: 130-133°C.

Пример 2

Този пример илюстрира приготвянето на N-[4-изобутириламино-5-(3,4,5-триметокси-бензил)-пиримидин-2-ил] –изобутираמיד 2 ($\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$) (етап A1).

Разтвор на триметоприм (50 г, 172.4 ммол) в изобутирен анхидрид (100 г, 105 мл, 632 ммол, 3.6 eq.) бе нагрят за 2 ч. при 150°C под аргон. Топлият разтвор бе налят в 1 л циклохексан, откъдето той бавно кристализира. Продуктът бе отфилтриран и старателно измит с циклохексан (2x200 мл) за да се получи 70 г от съединение 2 ($\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, 400 MHz) δ : 10.42 (s, 1H, NH); 10.15 (s, 1h, NH); 8.41 (s, 1H, пиримидин); 6.41 (s, 2H, PhH); 3.81 (s, 2H CH_2); 3.70 (s, 6H, 2x OCH_3); 3.59 (s, 3H, OCH_3); 2.72-2.85 (m, 2H, CH); 1.06 (d, 6H $\text{J}=6.6$ Hz, 2x CH_3); 1.01 (d, 6H, $\text{J}=6.6$ Hz, 2x CH_3 m.p.: 153-154°C. R_t (02) = 1.65мин.

Пример 3

Този пример илюстрира приготвянето на N-[4-изобутириламино-5-(3,4,5-триметокси-бензил)-пиримидин-2-ил]-изобутираמיד 2 ($\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$) (етап A1). Разтвор на триметиоприм (50 г, 172.4 ммол) в изобутирен анхидрид (62 г, 65.5 мл, 392 ммол, 2.3 eq.) бе нагрят за 2 ч. при 150°C под аргон и разбъркан с механична бъркалка. Разтворът бе охладен до 130°C и бе добавен 200 мл толуент (бистър разтвор), след

това бяха бавно добавени 1000 мл TBME (след 500 мл започва кристализация) при силно разбъркване. Дебелата кристална пита бе разбъркана за 1 ч. при външна температура 100°C. След това кашата бе охладена до RT и разбъркана за 2 часа. Накрая кашата бе охладена до 10°C и разбъркана за 2 ч. Кристалите бяха филтрирани и измити три пъти с 90 мл TBME за премахване на остатъчна изобутирова киселина и анхидрид. Кристалите бяха изсушени при HV/70°C за 8 часа, за да се получи 70 г от съединение 2 ($R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, 400 MHz) δ : 10.42 (s, 1H, NH); 10.15 (s, 1H, NH); 8.41 (s, 1H, пиримидин); 2.72-2.85 (m, 2H, CH); 1.06 (d, 6H, $J=6.6$ Hz, $2 \times \text{CH}_3$), 1.01 (d, 6H, $J=6.6$ Hz, $2 \times \text{CH}_3$, m.p.: 153-154°C. $R_f(02) = 1.65$ мин. Виж

Пример 4

Този пример илюстрира приготвянето на N-[4-(2,2-Диметил-пропионилламино)-5-(2-формил-3,4,5-триметокси-бензил)-пиримидин-2-ил]-2,2-диметил-пропионамид 3 ($R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$) (етап B1) Към разтвор от 2 (1 г, 2.18 ммол, $R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$ в DCM (5 мл) бе добавен дихлорометил метил етер (0.58 мл, 6.54 ммол). Разтворът бе охладен до -30°C преди бавно да се добави калаен хлорид (0.285 мл, 2.18 ммол). Сместа бе разбъркана при температура между -10°C и -5°C. При 0°C, реакционната смес бе налята в разтвор от 1- NK_3PO_4 . Сместа (pH 7-8) бе след това бурно разбъркана за 15 мин, два пъти извлечена с AcOEt. Органичните слоеве бяха измити с вода и солен разтвор, изсушени върху MgSO_4 , филтрирани и изпарени. Суровият продукт бе пречистен посредством флаш хроматография върху силикагел (AcOEt/Циклохексан 7/3) за да се получи 709 г от съединение 3 ($R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 10.23 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 4.10 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 1.29 (s, 9 H), 1.27 (s, 9 H).

m.p. 124-126°C.

Пример 5

Този пример илюстрира приготвянето на N-[5-(2-Формил-3,4,5-триметокси-бензил)-4-изобутириламино-пиримидин-2-ил]-изобутираמיד 3 ($\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$). (етап B1).

Към разтвор от 2 (70 г, 162 ммол, $\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$) в DCM (500 мл), бе добавен дихлорометил метил етер (30 мл, 325 ммол). Разтворът бе охладен до -10°C преди бавно да се добави калаен хлорид (35 мл, 300 ммол). Сместа бе разбъркана при температура между -10°C и -5°C . Първоначално се оформи лепкава утайка (изисква се механично разбъркване). След 1 ч. разбъркване при -5°C тя бе трансформирана в "хомогенна" суспензия.

При 0°C реакционната смес бе налята в разтвор от 300 мл 1N K_3PO_4 и 200 мл 1M Na/K-тартарат при охлаждане в ледена баня. Сместа (рН бе настроено с разтвор на 4N NaOH до 7-8) след това бе разбъркана за 15 минути до пълна хидролиза, след това бе извлечена с DCM (300 мл) заедно с AcOEt (500 мл). Органичният слой бе измит с 0.1N HCl разтвор (2x200 мл) и солен разтвор (2x300 мл), изсушава се над MgSO_4 , филтриран и изпарен. Продуктът утаен по време на концентрация до около половината от началния обем, циклохексан (200 мл) бе добавен за понататъшно утаяване на продукта, който след това бе филтриран, за да се получи 50 г съединение 3 ($\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, 400 MHz) δ : (s, 1H, NH); 10.27 (s, 1H, NH); 10.17 (s, 1H, CHO); 8.00 (s, 1H, пиримидин); 6.72 (s, 1H, PhH); 4.05 (s, 2H,

CH₂); 3.90 (s, 3H, OCH₃); 3.85 (s, 3H, OCH₃); 3.77 (s, 3H, OCH₃); 2.75-2.85 (m, 2H, CH); 1.05 (d, 6H, J=6.6 Hz, 2xCH₃), 1.01 (d, 6H, J=6.6 Hz, 2xCH₃). m.p. 162-163°C.

P_T (02) = 1.85 минути.

Пример 6

Този пример илюстрира приготвянето на N-[5-(2-Формил-3,4,5-триметокси-бензил)-4-изобутириламино-пиримидин-2-ил]-изобутирамид 3 (R = CH(CH₃)₂) (етап B1).

Дихлорометил-метил етер (4.3 мл, 46.4 ммол, 2 eq.) бе разтворен в DCM (30 мл) и охладен от -15°C до -20°C в съд за реагиране с механична бъркалка. Към този разтвор бе добавен за 15 мин. калаен хлорид (5 мл, 42.8 ммол, 1,8 eq.). Бистрият разтвор бе разбъркан при -18°C за 30 мин. След това, разтвор от 2 (10 г, 23.2 ммол, кристализиран от толуен и ТВМЕ) в DCM (40 мл) бе непрекъснато добавян за 60 мин, като от началото бе отделено жълто твърдо вещество, което се превръща в пълтна каша (зелено/жълта). След това кашата бе разбъркана при -15°C за два часа, при 10°C за един час и 30 мин. при -5°C. Бяха добавени 40 мл DCM при -5°C и отделените кристали по повърхностния слой на разтворителя бяха отделени с бързо разбъркване за 15 минути. Рядката каша бе превърната в добре разбъркана смес от 35 г Na₂CO₃ (с един кристал вода), разтворена в 100 мл вода и 35 мл DCM при 10°C. Сместа бе разбъркана за 15 минути при RT и след това върната обратно в съда за реагиране за завършване на доработката, продължавайки разбъркването при RT. След бурно разбъркване за 30 минути при RT, слоевете бяха разделени и органичната фаза бе измита двукратно със смес от 30 мл наситен NaCl, 5 мл наситен Na₂CO₃ и 40 мл вода (необходими са няколко

разклащания, водните фази трябва да показват рН от 7 до 8). Млечните водни фази бяха измити с 50 мл DCM и отделно с 30 мл DCM.

Органичните слоеве бяха изсушени над MgSO_4 , филтрирани и изпарени. Суровият бял кристален продукт бе кристализиран от DCM и TBME.

С 10.67 г от суровия материал бе приготвена каша в 25 мл DCM при 44°C при разбъркване за 30 мин. и бавно добавяне на 100 мл TBME, като кашата бе разбърквана за 30 мин при 44°C и след това охладена до RT за 6 часа при разбъркване. Кристалите бяха филтрирани и измити с 40 мл TBME, изсушени при дълбок вакуум/RT за 6 часа, за да се получи 9.6 г от съединение 3 ($\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, 400 MHz) δ : (s, 1H, NH); 10.27 (s, 1H, NH); 10.17 (s, 1H, CHO); 8.00 (s, 1H, пиримидин); 6.72 (s, 1H, PhH); 4.05 (s, 2H, CH_2); 3.90 (s, 3H, OCH_3); 3.85 (s, 3H, OCH_3); 2.75-2.85 (m, 2H, CH); 1.05 (d, 6H, $\text{J}=6.6$ Hz, $2\times\text{CH}_3$) m.p. $162\text{-}163^\circ\text{C}$.

R_t (02) = 1.85 минути.

Пример 7

Този пример илюстрира приготвянето на N-[4-(2,2-Диметил-пропиониламино)-5-(2-йодо-3,4,5-триметокси-безил)-пиримидин-2-ил]-2,2-диметил-пропионамид 5 ($\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$) (етап A2).

Към разтвор 4 (5 г, 9.2 ммол, $\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$) в анхидрид на пивал (4.1 мл, 20.24 ммол) бе добавен пиридин (1.65 мл, 20.24 ммол). Сместа бе нагрята при 120°C за 12 ч. Бе добавена HCl 0.25 N (25 мл) и сместта бе двукратно извлечена с AcOEt. Органичните слоеве бяха отмити последователно с вода, NaHCO_3 10%, след това вода и солен разтвор, изсушени върху MgSO_4 , филтрирани и изпарени до сухо. Крайното

съединение бе получено посредством флаш хроматография върху силикагел (AcOEt/Циклохексан 1/1) за получаване на 2.5 г от съединение 5 ($R = C(CH_3)_3$). UV: 238 (282) nm.

Пример 8

Този пример илюстрира приготвянето на N-[4-(2,2-Диметил-пропиониламино)-5-(2-формил-3,4,5-триметокси-бензил)-пиримидин-2-ил]-2,2-диметил-пропионамид 3 ($R = C(CH_3)_3$) (етап B2).

5 (1 г, 1.71 ммол, $R = C(CH_3)_3$) бе разтворен в THF (10 мл) и сместа бе дегазирана с аргон. След това бе добавен паладиев тетракис (49.4 мг, 4 мол %). Сместа бе загрята до 70°C и бе подаден слаб поток от въглероден окис. Bu_3SnH (476 μ l, 1.05 eq.) в 5 мл THF бе добавен бавно за период от 2.5 ч. След 12 ч. при 70°C, съединение 3 ($R = C(CH_3)_3$) бе отделено с флаш хроматография. Аналитичните данни бяха сравними спрямо съединението от Пример 4.

Пример 9

Този пример илюстрира приготвянето на N-[4-(2,2-Диметил-пропиониламино)-5-(2-формил-3-хидрокси-4,5-диметокси-бензил)пиримидин-2-ил]-2,2-диметил-пропионамид 6 ($R = C(CH_3)_3$) (етап A3).

Под аргон, 3 (2 г, 4.11 ммол, $R = C(CH_3)_3$) бе разтворен в DCM (10 мл). $AlCl_3$ (823 mg, 6.17 ммол) бе добавен към сместа при 0°C. Разбъркването продължи при RT за 10 минути до пълно разтваряне на $AlCl_3$. Бе добавен натриев йодид (616 мг, 4.11 ммол) и след 30 мин. бе добавено 0.5 мл ацетонитрил. Реакцията бе проверена с LCMS и бяха добавени 0.5 мл ацетонитрил за завършване на реакцията. Реакционната смес след това бе налята в 1 N K_3PO_4 /DCM двуфазен

разтвор. Двете фази бяха разделени. Течните слоеве бяха двукратно извлечени с AsOEt и органичните слоеве бяха измити с вода и солен разтвор, след това изсушени върху MgSO_4 , филтрирани и изпарени. Съединение 6 ($\text{R}=\text{C}(\text{CH}_3)_3$) бе получено след пречистване с колонна хроматография върху силикагел отмит с AcOEt /циклохексан 6/4 (1.2 г). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.07 (s, 1 H), 9.81 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 9.81 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 6.33 (s, 1 H), 4.07 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 1.22 (s, 9 H), 1.20 (s, 9 H). m.p.: 110-112°C.

Пример 10

Този пример илюстрира приготвянето на N-[5-(2-Формил-3-хидрокси-4,5-диметокси-бензил)-4-изобутириламино-пиримидин-2-ил]-изобутираמיד 6 ($\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$) (етап А3).

Под аргон, 3 (4 г, 8.7 ммол, 3 eq. $\text{R} = (\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) бяха разтворени в DCM (36 мл). Към сместа при RT бяха добавени алуминиев трихлорид (3.48 г, 26.1 ммол, 3 eq.) и натриев йодид (2 г, 13.3 ммол, 1.5 eq.). Сместа бе разбъркана за 20 мин. преди да се добави ацетонитрил (2.4 мл) и след това подгрята до 40°C. Разбъркването при 40°C продължи за 3.5 ч. Сместа бе охладена до RT, разреждана със 75 мл DCM и закалена с добавяне към реакционната смес до 30 мл ледена вода, след това бавно бе добавена 2.5 мл концентрирана солна киселина, която помага за разтваряне на жълтата утайка. Органичният слой бе разделен и водният разтвор и извлечен още веднъж с DCM (75 мл). Комбинираните органични слоеве бяха измити със солен разтвор (50 мл), два пъти с разтвор на натриев бикарбонат, направен от 50 мл, наситен натриев бикарбонат (NaHCO_3) + 150 мл вода (2 x 100 мл), 0.1 N разтвор на HCl (50 мл) и отново солен разтвор (1 x 50 мл). Полученият в резултат жълтеникав разтвор бе изсушен върху MgSO_4 и

концентриран. Маслената утайка бе кристализирана от етилацетат (6 мл) и дихлороетан (2.4 мл) с първо нагряване до 50°C, след това охлаждане до 4°C. След филтрация, изходният разтвор бе концентриран наполовина и съхранен при 4°C за получаване на втора култура кристали. Като цяло бе изолирано 2.48 г от съединение 6 ($R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 11.95 (br s, 1H, PhOH); 9.9 (s, CHO, 1H, 8.04 (s, пиримидин 1H); 6.44 (s, CH_2 , 2H), 4.15 (s, CH_2 , 2H), 3.93 (s, OCH, 3H); 3.90 (s, OCH_3 , 3H); 2.7-2.8 (m, CH, 2H); 1.2-1.25 (m, CH_3 , 12H).

Пример 11

Този пример илюстрира приготвянето на N-{5-(2-Формил-3-хидрокси-4,5-диметокси-бензил)-4-изобутириламино-пиримидин-2-ил]-изобутирамид 6 ($R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$) (етап A3).

Под аргон, 3 (3 г, 6.54 ммол) бе разтворен в DCM (28 мл) при RT (15 минути). Разтворът бе охладен до 0°C за 30 мин. AlCl_3 (2.07 г, 15.52 ммол, 2.3 eq.) бе добавен наведнъж към охладения разтвор. Цветът на разтвора се променя от жълт до тъмно жълт в рамките на 30 мин. и AlCl_3 се разтваря при разбъркване за 30 мин при 0°C. След това, бе добавен NaI (1.5 г, 10 ммол, 1.5 eq.) и сместа бе загрята до 30°C. След 10 минути разбъркване, бавно се добавя ацетонитрил (1.6 мл). След 2 ч. разбъркване при 30°C бе добавено допълнително 0.2 мл ацетонитрил. След 4 ч. разбъркване при 30°C температурата на реакцията бе повишена до 35°C за 1 ч., през това време се отделят кристали. Кашата бе охладена до RT и след това налята в добре разбъркана смес от 20 мл DCM и 30 мл вода съдържаща 2 мл концентрирана HCl (охладена до 10°C). След разбъркване за 10 минути, бистрата жълта смес бе налята обратно в реакционния съд и разбъркването продължи, докато всички утайки бяха разтворени

(около 30 мин). Органичната фаза бе отделена и измита с 25 мл от смес от 10 мл 1-N HCl и 15 мл вода и 25 мл от смес от 10 мл NaCl и 15 мл вода, водните слоеве бяха извлечени двукратно с 20 мл DCM. Комбинираният органичен разтвор бе изсушен с $MgSO_4$, филтриран и изпарен. Жълтата кристална утайка (2.62 г) бе кристализирана от DCM/TBME, за да се получи 2.48 г от съединение 6 ($R = CH(CH_3)_2$) 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 11.95 (br s, 1H, PhOH); 9.9 (s, CHO, 1H), 8.04 (s, пиримидин, 1H); 6.44 (s, ArH, 1H), 4.15 (s, CH_2 , 2H), 3.93 (s, OCH_3 , 3H); 3.90 (s, OCH_3 , 3H); 2.7-2.8 (m, CH, 2H); 1.2-1.25 (m, CH_3 , 12H).

Пример 12

Този пример илюстрира приготвянето на N-[4-(2,2-Диметил-пропиониламино)-5-(2-формил-4,5-диметокси-3-метоксиметокси-бензил)-пиримидин-2-ил]-2,2-диметил-пропионамид 7 ($R = C(CH_3)_3$, $R' =$ метоксиметил) (етап A4).

Под аргон, 6 (200 мг, 0.424 ммол, $R = C(CH_3)_3$) бе разтворен в DCM (2 мл) Към сместа при 0°C бе добавен триетиламин (59.6 μ л, 1 eq.). Бавно бе добавен MOM-Cl (32.2 μ л, 1 eq.). След разбъркване за 1 ч. 1 еквивалент от триетиламин и 1 еквивалент от MOM-Cl бяха добавени за завършване на реакцията.

0.25 N HCl бе добавена към реакционната смес и сместа бе извлечена с AcOEt. Органичните слоеве бяха измити с вода и солен разтвор, след това изсушени над $MgSO_4$, филтрирани и изпарени. Съединение 7 ($R = S(CH_3)_3$, $R' =$ метоксиметил) бе използвано пряко в следващата реакция. UV: 234 (238) nm.

Пример 13

Този пример илюстрира приготвянето на N-[4-(2,2-Диметил-пропиониламино)-5-(2-формил-4,5-диметокси-3-алилокси-бензил)-пиримидин-2-ил]-2,2-диметил-пропионамид 7 ($R = \text{CH}(\text{CH}_3)_3$, $R' = \text{алил}$) (етап А4).

Разтвор от 6 (166.9 г, 0.35 ммол, $R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R' = \text{алил}$) в DMF (800 мл) бе охладен до 0°C и бе добавен tBuOK (47 г, 0.42 мол). Към този разтвор бавно бе добавен алил бромид (41 мл, 0.49 мол) и разбъркан за 3 ч. при 0°C и 16 ч. при RT. Реакционната смес бе филтрирана и разтворителят бе дестилиран при намалено налягане (20 мбар) и 60°C . Утайката бе разредена с DCM (850 мл) и органичната фаза бе измита с HCl 1N (250 мл), наситен натриев бикарбонат (500 мл) и вода (500 мл), след това изсушена над MgSO_4 , филтрирана и изпарена, за получаване на 175 г от кристално 7 ($R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R' = \text{алил}$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 10.34 (s, 1 H), 9.37 (широк, NH), 8.64 (широк, NH), 8.32 (s, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 6.02 (m, 1 H), 5.31 (m, 2 H), 4.70 (m, 2 H), 4.12 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 2.91 (широк, 1H), 2.67 (m, 1 H), 1.22 (d, $J=7.2$ Hz, 6 H), 1.17 (d, $J=7.2$ Hz 6 H).

Пример 14

Този пример илюстрира приготвянето на N-{5-[2-(3-циклопропил-3-оксо-пропенил)-4,5-диметокси-3-метоксиметокси-бензил]-4-(2,2-диметил-пропиониламино)-пиримидин-2-ил}-2,2-диметил-пропионамид 9 ($R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$, $R' = \text{метоксиметил}$) (етап В4). Под аргон, 7 (140 мг, 0.27 ммол, $R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$, $R' = \text{метоксиметил}$) бе разтворен в TNF (1 мл). Във втора колба, бе приготвен енолат от ацетилциклопропан 8 (28 μL , 1.1 eq.), tBuOK (34 мг, 1.1 eq.) в 1 мл TNF

и след 3 минути енолата бе добавен на капки в разтвора от 7 ($R = C(CH_3)_3$, $R' =$ метоксиметил) при RT. След 5 мин, друг еквивалент на енолата от 8 бе добавен, за да завърши реакцията. След 1 ч., 0.25 N HCl бе добавен към реакционната смес и сместа бе извлечена двукратно с AcOEt. Органичните слоеве бяха измити с вода и солен разтвор, след това изсушени над $MgSO_4$, филтрирани и изпарени. Суровият материал бе пречистен с флаш хроматография върху силика гел (AcOEt/циклохексан 5/5 – AcOEt/циклохексан 7/3) за получаване на 0.133 г от съединение 9 ($R = C(CH_3)_3$, $R' =$ метоксиметил).

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 8.22 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.44 (d, $J=16.4$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 6.51 (s, 1 h), 5.06 (s, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.43 (s, 3 H), 1.98-2.04 (m, 1H), 1.22 (s, 9H), 1.19 (s, 9H), 1.01 (квинта, $J=3.6$ Hz, 2 H), 0.82-0.86 (m, 2H).

Пример 15

Този пример илюстрира приготвянето на N-{5-[2-(3-Циклопропил-3-оксо-пропенил)-4,5-диметокси-3-алилокси-бензил]-4-(2,2-диметил-пропиониламино)-пиримидин-2-ил}-2,2-диметил-пропионамид 9 ($R = CH(CH_3)_2$, $R' =$ алил) (етап B4).

Под аргон, 7 (424 мг, 0.877 ммол, $R = CH(CH_3)_2$, $R' =$ алил) бе разтворен в THF/DMF (6 ml, 2:1). Във втора колба, бе приготвен енолат от ацетилциклопропан 8 (109 μ l, 1.1 eq.), tBuOK (131 мг, 1.1 eq.) в 2 мл TNF и след 3 минути енолата бе добавен на капки към разтвора от 7 ($R = CH(CH_3)_2$, $R' =$ алил при RT. След 5 минути, друг еквивалент на енолата от 8 бе добавен за завършване на реакцията. След 3 дни, реакционната смес бе разрежена с DCM и сместа бе измита трикратно с натриев водороден карбонат 5%, след това

изсушена над MgSO_4 , филтрирана и изпарена. Суровият материал бе пречистен с флаш хроматография върху силика гел (AcOEt /толуен 1/1), за да се получи 0.340 г от съединение 9 ($\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_3$, $\text{R}' = \text{алил}$). Съединението бе кристализирано от TBME , за да се получат 0.210 г кристали.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.80 (широк, 2NH), 8.08 (s, 1H), 7.45 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.06 (m, 2H), 4.53 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.13 (широк 1H), 2.27 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.22 (d, $J=2.0$ Hz, 6H), 1.20 (d, $J=2.5$ Hz, 6H), 1.06 (m, 2H), 0.91 (m, 2H).

Пример 16

Този пример илюстрира приготвяне на $\text{N}\{5\text{-}[2\text{-}(3\text{-Циклопропил-3-хидрокси-пропенил})\text{-}4,5\text{-диметокси-3-метоксиметокси-бензил}]\text{-}4\text{-}(2,2\text{-диметил-пропионил-амино})\text{-пиримидин-2-ил}\}\text{-}2,2\text{-диметил-пропиона-мид}$ 10 ($\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{R}' = \text{метоксиметил}$) (етап C4).

Под аргон, 9 (418 мг, 0,718 ммол, $\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{R}' = \text{метоксиметил}$) бе разтворен в $i\text{PrOH}$ (5 мл) и бе добавен при RT NaBH_4 (64 мг, 1.436 ммол). След 2 ч., реакцията бе спряна. Към реакционната смес бе добавена вода и тя бе извлечена двукратно с AcOEt . Органичните слоеве бяха измити с вода и солен разтвор, след това изсушени над MgSO_4 , филтрирани и изпарени. Суровият материал бе пречистен с флаш хроматография, за да се получат 0.29 г от съединение 10 ($\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{R}' = \text{метоксиметил}$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.72 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.46 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.05 (dd, $J_1=16.4$ Hz, $J_2=6.2$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.05 (s, 9H), 0.37-0.56 (m, 2H), 0.20-0.26 (m, 2H).

Пример 17

Този пример илюстрира приготвянето на N-{5-[2-(3-Циклопропил-3-хидрокси-пропенил)-4,5-диметокси-3-метоксиметокси-бензил]-4-(2,2-диметил-пропионил-амино)-пиримидин-2-ил}-2,2-диметил-пропиона-мид 10 ($R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R' = \text{алил}$) (етап C4).

Под аргон, 9 (100 г, 0.181 ммол, $R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R' = \text{алил}$) бе разтворено в iPrOH (2 мл). NaBH_4 (13 мг, 0.363 ммол) бе добавен при RT. След 2 часа при RT реакцията се поддържа при 4°C за 16 часа. Към реакционната смес бе добавена вода и тя бе извлечена двукратно с AcOEt. Органичните слоеве бяха изсушени над MgSO_4 , филтрирани и изпарени, за получаване на 0.11 г от съединение 10 ($R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R' = \text{алил}$). Суровият материал бе използван непосредствено, беа пречистване за следващия етап от реакцията.

LC-MS (Градиент 01) $R_t = 8.43$ $[\text{M} + \text{N}]^+ = 553$

Пример 18

Този пример илюстрира приготвянето на N-{5-(2-Циклопропил-7,8-диметокси-2H-хромен-5-илметил)-4-(2,2-диметил-пропиониламино)-пиримидин-2-ил]-2,2-диметил-пропионамид 11 ($R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$) (етап D4).

Под аргон, 10 (180 мг, 0.308 ммол, $R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$, $R' = \text{метоксиметил}$) бе разтворен в DCM (2 мл). Добавен бе TFA (24 μL , 0.308 ммол) и след 30 мин при RT бе добавен 2 еквивалент от TFA. След 5 мин, бе добавена NaHCO_3 10% (10 мл) и сместа бе извлечена с AcOEt. Органичните слоеве бяха измити с вода и солен разтвор, след това изсушени върху MgSO_4 , филтрирани и изпарени. Суровия материал бе пречистен с флаш хроматография върху силикагел

(AcOEt/циклохексан 4/6 – AcOEt/циклохексан 5/5) за получаване на 0.1 г от съединение 11 ($R = C(CH_3)_3$).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 8.19 (s, 1 H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.38 (d, $J=10$ Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.67 (dd, $J_1 = 10.2$ Hz, $J_2 = 3.4$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2=3.4$ Hz, 1H), 3.87 (s, 2 H), 3.80 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.21 (s, 9H), 0.43-0.61 (m, 3H), 0.26-0.34 (m, 2H).

Пример 19

Този пример илюстрира приготвянето на N-[5-(2-Циклопропил-7,8-диметокси-2H-хромен-5-илметил)-4-(2,2-диметил-пропиониламино)-пиримидин-2-ил]-2,2-диметил-пропионамид 11 ($R = CH(CH_3)_2$) (етап D4).

Под аргон, **10** (110 мг, 0.18 ммол, $R' =$ алил) бе разтворен в ацетонитрил (2 мл). Тетракис(трифенилфосфин)паладий (46 мг, измит с DMSO, EtOH, диетилетер) и амониев формиат (57 мг) бяха добавени в кашата нагрята до 70°C за 2 часа. След охлаждане до RT, реакционната смес бе разредена с EtOAc (30 мл) и измита с вода. Органичният слой бе измит с вода и солен разтвор, след това изсушен над $MgSO_4$, филтриран и изпарен за получаване на масло, което бе използвано в следващия етап на реакцията без пречистване.

LC-MS (Градиент 01): $R_t = 7.33$ $[M+H]^+ = 495$

Пример 20

Този пример илюстрира приготвянето на N-[5-(2-Ацетил-3,4,5-триметокси-бензил)-4-(2,2-диметил-пропиониламино)-пиримидин-2-ил]-2,2-диметил-пропионамид 12 ($R = C(CH_3)_3$) (етап A5).

Под аргон, **2** (2 г, 4.37 ммол, $R = C(CH_3)_3$) бе разтворен в DCM (5 мл). Бе добавен оцетен анхидрид 92.06 мл, 5 eq.) последвано от

добавяне на SnCl_4 (2.55 мл, 5 eq.) при 0°C . Разбъркването продължи при RT, след 4 ч. реакцията бе третирана с NaHCO_3 10% докато $\text{pH} = 9$ и сместа бе извлечена двукратно с AcOEt . Органичните слоеве бяха измити с вода и солен разтвор, след това изсушени над MgSO_4 , филтрирани и изпарени. Суровият материал бе пречистен с флаш хроматография върху силикагел (AcOEt /циклохексан 6/4 до 7/3) за получаване 1.4 г от съединение 12 ($\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.28 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.18 (s, 9H).

m.p. $94-98^\circ\text{C}$.

Пример 21

Този пример илюстрира приготвянето на N-[5-(2-Ацетил-3-хидрокси-4,5-диметокси-бензил)-4-(2,2-диметил-пропиониламино)-пиримидин-2-ил]-2,2-диметил-пропионамид 13 ($\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$) (етап B5). Под аргон, 12 (2.34 г, 4.68 ммол, $\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$) бе разтворен в DCM (20 мл). При 0°C , бяха добавени AlCl_3 (1.872 г, 14.04 ммол) и разбъркването продължи до пълно разтваряне. След това бе добавен натриев йодид (702 мг, 4.68 ммол) последван след 30 мин от 3 мл CH_3CN . Реакцията бе разбъркана до пълно изчезване на началния материал (LCMS). Към реакционната смес бяха добавени AcOEt и HCl 0.1 N и сместа бе двукратно извлечена с AcOEt . Органичните слоеве бяха измити с вода и солен разтвор, след това изсушени върху MgSO_4 , филтрирани и изпарени. Суровият материал бе пречистен с флаш хроматография върху силика гел (AcOEt /циклохексан 8/2) за получаване 1.5 г от съединение 13 ($\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.42 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.19 (s, 9H).

Пример 22

Този пример илюстрира приготвянето на N-[5-(2-Циклопропил-7,8-диметокси-4-оксо-хроман-5-илметил)-4-(2,2-диметил-пропионилами-но) -пиримидин-2-ил]-2,2-диметил-пропионамид 15 ($R=C(CH_3)_3$) (етап C5).

13 (432 мг, 0.889 ммол, $R=C(CH_3)_3$) бе разтворен в CH_3CN (10 мл). Бяха добавени пиролидин (81 μ л, 0.978 ммол) и циклопропилкарбоксалдехид 14 (73 μ л, 0.978 ммол) и реакцията бе разбъркана за една нощ при RT. Бяха добавени $AcOEt$ и $NaHCO_3$ 10%. Органичните слоеве бяха отмити с HCl 0.5 N, вода и солен разтвор, след това изсушени над $MgSO_4$, филтрирани и изпарени за сухо. Суровият материал бе пречистен с флаш хроматография върху силикагел ($AcOEt$ /циклохексан 7/3) за получаване на 0.24 г от съединението 15 ($R=C(CH_3)_3$).

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 8.70 (br s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.04 9s, 1H), 6.51 (s, 1H), АВ система (δ_A 4.20, δ_B 4.07, $J_{AB}=15.6$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.64-3.70 (m, 1H), 0.28-0.38 (m, 1H).

Пример 24

Този пример илюстрира приготвянето на N-{5-[2-(3-Циклопропил-акрилоил)-3,4,5-триметокси-бензил]-4-(2,2-диметил-пропиониламино)-пиримидин-2-ил}-2,2-диметил-пропионамид 17 ($R=C(CH_3)_3$) (етап B6).

12 (500 мг, 1 ммол, $R=C(CH_3)_3$) бе разтворен в TNF (10 мл). $tBuOK$ (168.3 мг, 1.5 ммол) бе добавен и сместа бе разбъркана за 10 мин при RT. Циклопропилкарбоксалдехид 14 (82 μ л, 1.1 ммол) бе добавен и реакцията бе разбъркана за 30 мин при RT. След добавяне

на AcOEt и HCl 0.1 N, органичните слоеве бяха измити с вода и солен разтвор, след това изсушени над $MgSO_4$, филтрирани и изпарени до сухота. Суровият материал бе пречистен с флаш хроматография върху силика гел (AcOEt/циклохексан 6/40 за получаване 0.45 г от съединението **17** $R=C(CH_3)_3$) имащо същото NMR даден в Пример 23.

Пример 25

Този пример илюстрира приготвянето на N-{5-[2-(3-Циклопропил-3-йодопропионил)-3-хидрокси-4,5-диметокси-бензил]-4-(2,2-диметил-пропиониламино)-пиримидин-2-ил}-2,2-диметил-пропионамид **18** ($R=C(CH_3)_3$) (етап C6).

17 (152 мг, 0.275 ммол, $R=C(CH_3)_3$) бе разтворен в DCM (2 мл). Бе добавен натриев йодид (103 мг, 0.6875 ммол) сместа бе разбъркана за 5 мин преди да се добави алуминиев трихлорид (55 мг, 0.413 ммол). Разбъркването продължи за 30 мин при RT, след това бяха добавени 0.5 мл от CH_3CN . След 2 ч. бе добавен AcOEt и органичния слой бе измит с вода и солен разтвор, след това пречистен с флаш хроматография върху силикагел (AcOEt/циклохексан 7/3), за да се получи 0.11 г от съединение **18** ($R=C(CH_3)_3$).

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 8.6 (br s, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.70 (td, $J=6.4$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J=16$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.17 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.33 (quint, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.95 (quint, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.30 9s, 9H), 1.18 (s, 9H).

Пример 26

Този пример илюстрира приготвянето на N-[5-(2-Циклопропил-7,8-диметокси-4-оксо-хроман-5-илметил)-4-(2,2-диметил-пропиониламино)-пиримидин-2-ил]-2,2-диметил-пропионамид **15** ($R=C(CH_3)_3$) (етап D6).

18 (300 мг, 0.45 ммол, $R=C(CH_3)_3$) бе разтворен в DMF (5 мл). K_2CO_3 (124 мг, 0.9 ммол) бяха добавени и сместа бе разбъркана 2 ч. при RT. След това сместа бе разбъркана за 3 ч. при 50°C. След добавяне на AcOEt органичният слой бе измит с вода и солен разтвор, след това изсушен върху $MgSO_4$, филтриран и изпарен до сухота. Суровият материал бе пречистен с флаш хроматография върху силикагел (AcOEt/циклохексан 7/3) за получаване на 0.075 г от съединение 15 ($R=C(CH_3)_3$), имащо същото NMR дадено в Пример 22.

Пример 27

Този пример илюстрира приготвянето на N-[5-(2-Циклопропил-4-хидрокси-7,8-диметокси-хроман-5-илметил)-4-(2,2-диметил-пропиониламино)-пиримидин-2-ил]-2,2-диметил-пропиониламино)-пиримидин-2-ил]-2,2-диметил-пропиоамид 19 ($R=C(CH_3)_3$) (етап A7). $NaBH_4$ (11.6 mg, 1.5 eq.) бе добавен при 0°C към разтвор от 15 (110 мг, 0.205 ммол, $R = C(CH_3)_3$) в 2 мл iPrOH. Сместа бе разбъркана 1 ч. при RT. Бе добавена вода и сместа бе извлечена двукратно с AcOEt. Органичните слоеве бяха измити със солен разтвор и изсушени над $MgSO_4$, филтрирани и изпарени до сухота. Суровият материал бе пречистен с флаш хроматография върху силикагел (AcOEt/циклохексан 8/2 до AcOEt 100%) за да се получат 0.073 г от съединение 19 ($R = C(CH_3)_3$).

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 8.44 (br s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.92 (br s, 1H), АВ система (δ_A 4.02, δ_B 3.91, J_{AB} = 16 Hz, 2h), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.40 (td, J_1 = 2.4 Hz, 1H), 2.35-2.41 (m, 1H), 2.1-2.19 (m, 1H), 1.24 (s, 9H), 1.13 (s, 9H), 0.54-0.61 (m, 2H), 0.43-0.48 (m, 1H), 0.27-0.32 (m, 1H).

Пример 28

Този пример илюстрира приготвянето на N-{5-(2-Циклопропил-7,8-диметокси-2H-хромен-5-илметил)-4-(2,2-диметил-пропиониламино)-пиримидин-2-ил]-2,2-диметил-пропионамид 11 $9R=C(CH_3)_3$ (етап B7).

TFA (38 μ л, 5 eq.) бе добавен към разтвор на 19 (50 мг, 92.6 μ мол, $R=C(CH_3)_3$) в толуен (2 мл). Тази смес бе загреята при 80°C за 12 ч. След това сместа бе измита с $NaHCO_3$ 10 % и извлечена двукратно с $AcOEt$. Органичните слоеве бяха измити с вода и солен разтвор и след това изсушени над $MgSO_4$, филтрирани и изпарени до сухота за получаване на суров 11 ($R=C(CH_3)_3$), който се използва по-нататък без пречистване.

Пример 29

Този пример илюстрира приготвянето на 5-(2-Циклопропил-7,8-диметокси-2H-хромен-5-илметил)-пиримидин-2,4-диамин I (етап A8). Под аргон, 11 (100 мг, 0.192 ммол, $R=C(CH_3)_3$) бе добавен в метанол (1 мл). Натриев метоксид (42 мг, 0.766 ммол) бе добавен. Реакционната смес бе загреята при 50°C. След 10 ч., метанолът бе отведен под намалено налягане и жълтия твърд продукт бе пулверизиран във вода. Бялата утайка бе отфилтрирана, измита с вода и изсушена при дълбок вакуум, за получаване на 0.062 г от съединение I.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7.06 (s, 1H), 6.45 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.22 (br s, 2H), 5.70-5.73 (m, 3H), 4.25 (dd, $J_1=8.2$ Hz, $J_2=2.6$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.52 (br s, 2H), 1.09-1.18 (m, 1H), 1.21 (s, 9H), 0.29-0.53 (m, 4H).

Пример 30

Този пример илюстрира приготвянето на 5-(2-Циклопропил-7,8-диметокси-2-Н-хромен-5-илметил)-пиримидин-2,4-диамин I (етап A8).

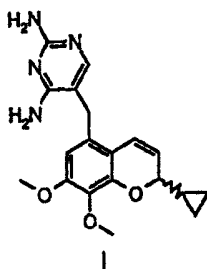
Под аргон, **11** (суров материал от Пример 19, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) бе разтворен в TNF (2 мл). Бе добавен натриев хидроксид (0.6 мл, 4 N) и реакционната смес бе загрята при 58°C за два часа. Реакционната смес бе разреждана с EtOAc/15% iPrOH и органичният слой бе двукратно измит със солен разтвор, след това изсушен над MgSO_4 , филтриран и изпарен до сухота, за получаване на сурово I масло. Аналитичните данни са съпоставими с данните от пример 29.

LC-MS (Градиент 01): $R_t = 4.80$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 355$

10.08.07

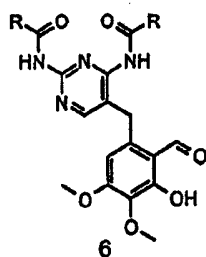
ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Процес за производство на съединението по формула I



Формула I

започващ с нов общ междинен продукт по формула 6,

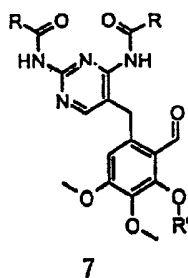


Формула 6

където

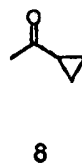
R представлява $-C(CH_3)_3$ или $-CH(CH_3)_2$,

защитаващо фенолната група от съединението по формула 6 по-горе за получаване на съединение по формула 7



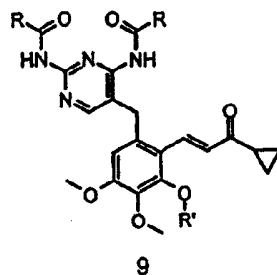
Формула 7

+



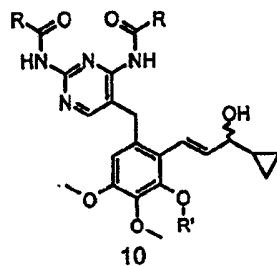
Формула 8

където R има значението дадено във формула 6 по-горе и R' представлява метоксиметил или алил, реагирайки съединението по формула 7 с кетона по формула 8 за получаване на съединението по формула 9



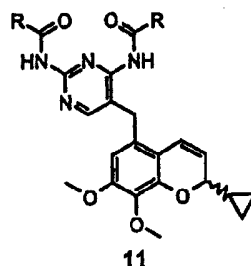
Формула 9

където R и R' имат значението дадено във формула 7 по-горе, редуцирайки съединението по формула 9 към съединението по формула 10



Формула 10

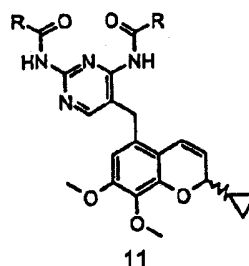
където R и R' имат значението дадено във формула 7 по-горе, изпълнявайки паладиев комплекс или/и катализирана с киселина циклизация за получаване на съединението по формула 11



Формула 11

където R има значението дадено във формула 6 по-горе,
и снемайки защитата от съединението по формула 11, по начин из-
вестен като *per se* (по същество), да се получи целевото съединение I.

✓ 2. Снемане защита от съединение по формула 11



Формула 11

където

R представлява $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,

в смес от разтворители, състоящи се от тетраhydroфуран или метилов
алкохол и вода със силна алкална основа в температурен диапазон от
40°C до 80°C за получаване на целевото съединение по формула I.

✓ 3. Нов междинен продукт избран от групата, състояща се от
ил]-2,2-диметил-пропионамид формула 2 ($\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$)

N-[4-изобутириламино-5-(3,4,5-триметокси-бензил)-пиримидин-2-ил]-изобутирамид формула 2 ($R = CH(CH_3)_2$)

N-[4-(2,2-Диметил-пропиониламино)-5-(2-формил-3,4,5-триметокси-бензил)-пиримидин-2-ил]2,2-диметил-пропионамид формула 3 ($R = C(CH_3)_3$)

N-[5-(2-Формил-3,4,5-триметокси-бензил)-4-изобутириламино-пиримидин-2-ил]-изобутирамид формула 3 ($CH(CH_3)_2$)

N-[4-(2,2-Диметил-пропиониламино)-5-(2-йодо-3,4,5-триметокси-бензил)-пиримидин-2-ил]-2,2-диметилпропионамид формула 5 ($R = C(CH_3)_3$)

N-[5-(2-йодо-3,4,5-триметокси-бензил)-4-изобутириламино-пиримидин-2-ил]-изобутирамид формула 5 ($R = CH(CH_3)_2$)

N-[4-(2,2-Диметил-пропиониламино)-5-(2-формил-3-гидрокси-4,5-диметокси-бензил)-пиримидин-2-ил]-2,2-диметил-пропионамид формула 6 ($R = C(CH_3)_3$)

N-[5-(2-Формил-3-гидрокси-4,5-диметокси-бензил)-4-изобутириламино-пиримидин-2-ил]-изобутирамид формула 6 ($R = CH(CH_3)_2$)

N-[4-(2,2-Диметил-пропиониламино)-5-(2-формил-4,5-диметокси-3-метоксиметокси-бензил)-пиримидин-2-ил]-2,2-диметил-пропионамид формула 7 ($R = C(CH_3)_3$)

N-[5-(2-Формил-4,5-диметокси-3-метоксиметокси-бензил)-4-изобутириламино-пиримидин-2-ил]-изобутирамид формула 7 ($R = CH(CH_3)_2$)

N-[5-(2-Формил-4,5-диметокси-3-алилокси-бензил)-4-изобутириламино-пиримидин-2-ил]-изобутирамид формула 7 ($R = CH(CH_3)_2$)

N-{5-[2-(3-Циклопропил-3-оксо-пропенил)-4,5-диметокси-3-метоксиметокси-бензил]-4-(2,2-диметил-пропиониламино)-пиримидин-2-ил}-2,2-диметил-пропионамид формула 9 ($R = C(CH_3)_3$)

N-{5-[2-(3-Циклопропил-3-оксо-пропенил)-4,5-диметокси-3-метоксиметокси-бензил]-4-изобутириламино-пиримидин-2-ил}-изобутирамид формула 9 ($R = CH(CH_3)_2$)

N-{5-[2-(3-Циклопропил-3-оксо-пропенил)-4,5-диметокси-3-алилокси-бензил]-4-изобутитиламино-пиримидин-2-ил}-изобутирамид формула 9 ($R = CH(CH_3)_2$)

N-{5-[2-(3-Циклопропил-3-гидрокси-пропенил)-4,5-диметокси-3-2,2-диметил-пропионамид формула 10 ($R = C(CH_3)_3$)

N-{5-[2-(3-Циклопропил-3-гидрокси-пропенил)-4,5-диметокси-3-метоксиметокси-бензил]-4-изобутириламино-пиримидин-2-ил}-изобутирамид формула 10 ($R = CH(CH_3)_2$)

N-{5-[2-(3-Циклопропил-3-гидрокси-пропенил)-4,5-диметокси-3-алилокси-бензил]-4-изобутириламино-пиримидин-2-ил}-изобутирамид формула 10 ($R = CH(CH_3)_2$)

N-[5-(2-Циклопропил-7,8-диметокси-2Н-хромен-5-илметил)-4-(2,2-диметил-пропиониламино)-пиримидин-2-ил]-2,2-диметил-пропионамид формула 11 ($R = C(CH_3)_3$)

N-[5-(2-Циклопропил-7,8-диметокси-2Н-хромен-5-илметил)-4-изобутириламино-пиримидин-2-ил]-изобутираид формула 11 ($R = CH(CH_3)_2$)

N-[5-(2-Ацетил-3,4,5-триметокси-бензил)-4-(2,2-диметил-пропиониламино)-пиримидин-2-ил]-2,2-диметил-пропионамид формула 12 ($R = C(CH_3)_3$)

N-[5-(2-Ацетил-3,4,5-триметокси-бензил)-4-изобутириламино-пиримидин-2-ил]-изобутираид формула 12 ($R = CH(CH_3)_2$)

N-[5-(2-Ацетил-3-гидрокси-4,5-диметокси-бензил)-4-(2,2-диметил-пропиониламино)-пиримидин-2-ил]-2,2-диметил-пропионамид формула 13 ($R = C(CH_3)_3$)

N-[5-(2-Ацетил-3-гидрокси-4,5-диметокси-бензил)-4-изобутириламино-пиримидин-2-ил]-изобутираид формула 13 ($R = CH(CH_3)_2$)

N-[5-(2-Циклопропил-7,8-диметокси-4-оксо-хроман-5-илметил)-4-(2,2-диметил-пропиониламино)пиримидин-2-ил]-2,2-диметил-пропионамид формула 15 ($R = C(CH_3)_3$)

N-[5-(2-Циклопропил-7,8-диметокси-4-оксо-хроман-5-илметил)-4-изобутириламино-пиримидин-2-ил]-изобутираид формула 15 ($R = CH(CH_3)_2$)

N-{5-[2-(3-Циклопропил-акрилоил)-3,4,5-триметокси-бензил]-4-(2,2-диметил-пропиониламино)-пиримидин-2-ил}-2,2-диметил-пропионамид формула 17 ($R = C(CH_3)_3$)

N-{5-[2-(3-Циклопропил-акрилоил)-3,4,5-триметокси-бензил]-4-изобутириламино-пиримидин-2-ил}-изобутираид формула 17 ($R = CH(CH_3)_2$)

N- {5-[2-(3-Циклопропил-3-йодо-пропионил)-3-гидрокси-4,5-диметокси-бензил]-4-(2,2-диметил-пропиониламино)-пиримидин-2-ил}-2,2-диметил-пропионаид формула 18 ($R = C(CH_3)_3$)

N-{5-[2-(3-Циклопропил-3-йодо-пропионил)-3-4,5-диметокси-бензил]-4-изобутириламино-пиримидин-2-ил}-изобутираид 18 ($R = CH(CH_3)_2$)

N-[5-(2-Циклопропил-4-гидрокси-7,8-диметокси-хроман-5-илметил)-4-(2,2-диметил-пропиониламино)-пиримидин-2-ил]-2,2-диметил-пропионаид формула 19 ($R = C(CH_3)_3$)

N-[5-(2-Циклопропил-4-гидрокси-7,8-диметокси-хроман-5-илметил)-4-изобутириламино-пиримидин-2-ил]-изобутираид формула 19 ($R = CH(CH_3)_2$)