



MD 3097102 T2 2018.02.28

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD 3097102 (13) T2

(51) Int. Cl.: C07D 471/04 (2006.01.01)

A61K 31/519 (2006.01.01)

A61P 29/00 (2006.01.01)

A61P 31/12 (2006.01.01)

A61P 35/00 (2006.01.01)

A61P 37/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2016 0001 (22) Data de depozit: 2016.03.02 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 16711723.3, 2016.03.02 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3097102, 2017.10.18 (31) Numărul cererii prioritare: 201562128397 P; 201562250403 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.03.04; 2015.11.03 (33) Țara cererii prioritare: US; US	(46) Data publicării traducerii revendicărilor cererii de brevet european: (47) Data eliberării titlului de protecție: numărul BOPI, anul: (48) Data publicării documentului corectat sau modificat: (49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 02/2018, 2018.02.28 (80) Data publicării mențiunii eliberării de către OEB: EPB nr. 42/2017, 2017.10.18 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 01/2017, 2017.01.31
(71) Solicitant: Gilead Sciences, Inc., US (72) Inventatori: AKTOUDIANAKIS Evangelos, US; CHIN Gregory, US; MACKMAN Richard L., US; METOBO Samuel E., US; MISH Michael R., US; PYUN Hyung-jung, US; ZABLOCKI Jeff, US (73) Titular: Gilead Sciences, Inc., US (74) Mandatar autorizat: MARGINE Ion	

(54) Compuși de 4,6-diamino-pirido[3,2-D]pirimidină modulatori ai receptorilor de tip Toll

(57) Rezumat:

1

Prezenta cerere se referă în general la compuși modulatori ai receptorului de tip toll, inclusiv compuși de diamino pirido[3,2 D] pirimidină și compozițiile farmaceutice care, printre alte lucruri, modulează receptorii de tip toll

2

(de ex. TLR-8) și metodele de creare și utilizare a acestora.

Revendicări: 15

MD 3097102 T2 2018.02.28

(54) Toll-like receptor modulating 4,6-diamino-pyrido[3,2-D]pyrimidine compounds

(57) Abstract:

1

The present disclosure relates generally to toll like receptor modulator compounds, such as diamino pyrido[3,2 D] pyrimidine compounds and pharmaceutical compositions which, among other things,

2

modulate toll-like receptors (e.g. TLR-8), and methods of making and using them.
Claims: 15

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

5 Prezenta cerere revendică prioritatea asupra Cererii provizorii S.U.A. cu Numerele 62/128397, depusă pe 4 martie 2015 și 62/250403, depusă pe 3 noiembrie 2015.

DOMENIU

10 Prezenta cerere se referă în general la compușii modulatori ai receptorului de tip toll, inclusiv compușii de diamino pirido[3,2 D] pirimidină și compozițiile farmaceutice care, printre alte lucruri, modulează receptorii de tip toll (de ex. TLR-8) și metodele de creare și utilizare a acestora.

STADIU

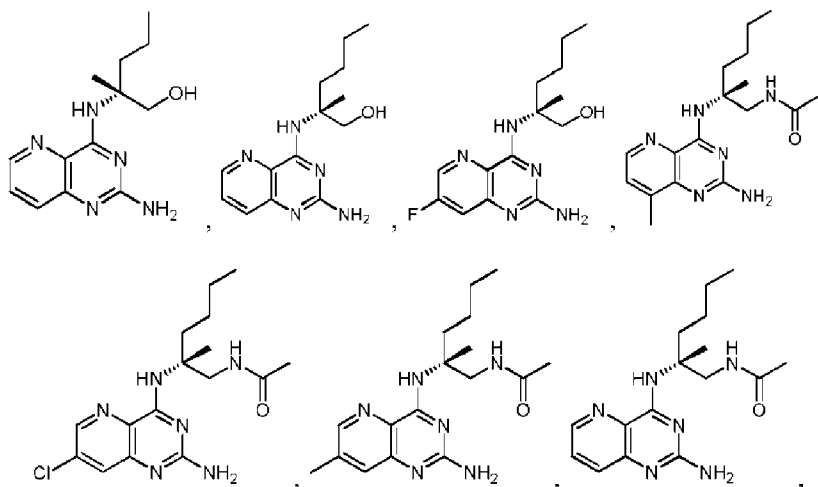
15 Familia receptorilor de tip toll (TLR) joacă un rol fundamental în recunoașterea agentului patogen și activarea imunității înnăscute. Receptorul de tip toll 8 (TLR-8) este exprimat predominant de celulele imune mieloide și activarea acestui receptor stimulează un răspuns imunologic amplu. Agoniștii TLR-8 activează celulele dendritice mieloide, monocitele, celulele dendritice monocit-
 20 derivate și celulele Kupffer care duc la producerea citokinelor și a chemokinelor proinflamatorii, precum interleukina-18 (IL-18), interleukina-12 (IL-12), factor de necroză tumorală alfa (TNF- α) și interferon-gama (IFN- γ). Astfel de agoniști promovează de asemenea expresia crescută a moleculelor costimulatoare precum celulele CD8⁺, moleculele complexe majore de histocompatibilitate (celulele MAIT, NK) și receptorii de chemokine.

În mod colectiv, activarea acestor răspunsuri imune înnăscute și adaptive induce un răspuns
 25 imun și asigură un beneficiu terapeutic în diferite condiții care implică autoimunitate, inflamație, alergii, astm, respingerea greței, boala grefă contra gazdă (GvHD), infecție, cancer și imunodeficiență. De exemplu, în ceea ce privește hepatita B, activarea TLR8 pe celule profesionale care prezintă antigen (pAPC-uri) și alte celule imune intrahepatice este asociată cu inducerea de IL-12 și citokine proinflamatorii, care este de așteptat să mărească răspunsurile celulelor T VHB-specifice,
 30 să activeze celulele NK intrahepatice și să genereze reconstituirea imunității antivirale. *Vezi, de exemplu*, Wille-Reece, U. et al. J Exp Med 203, 1249-1258 (2006); Peng, G. et al., Science 309, 1380-1384 (2005); Jo, J. et al., PLoS Pathogens 10, e1004210 (2014) și Watashi, K. et al., J Biol Chem 288, 31715-31727 (2013).

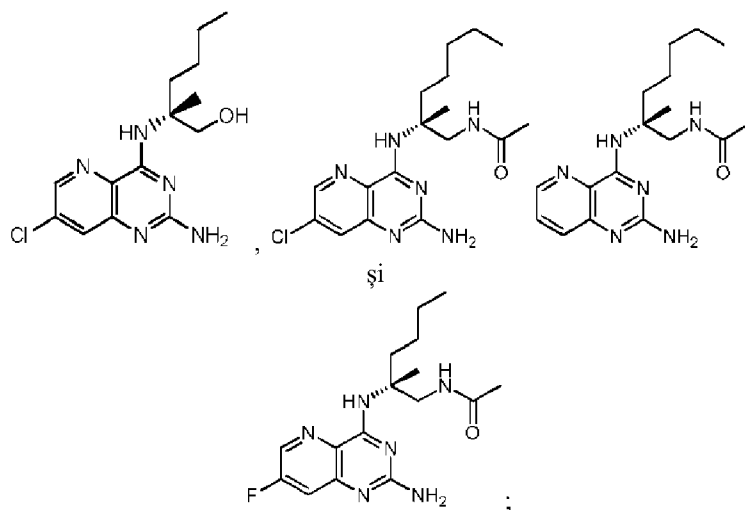
Având în vedere potențialul de a trata o gamă largă de boli, rămâne o necesitate de
 35 modulatori noi ai receptorilor de tip toll, de exemplu, TLR-8. Modulatori puternici și selectivi ai TLR-8 care au un potențial redus de adeziuni în afara țintei sunt de dorit în mod special.

Prezenta invenție furnizează:

40 (1) un compus selectat din



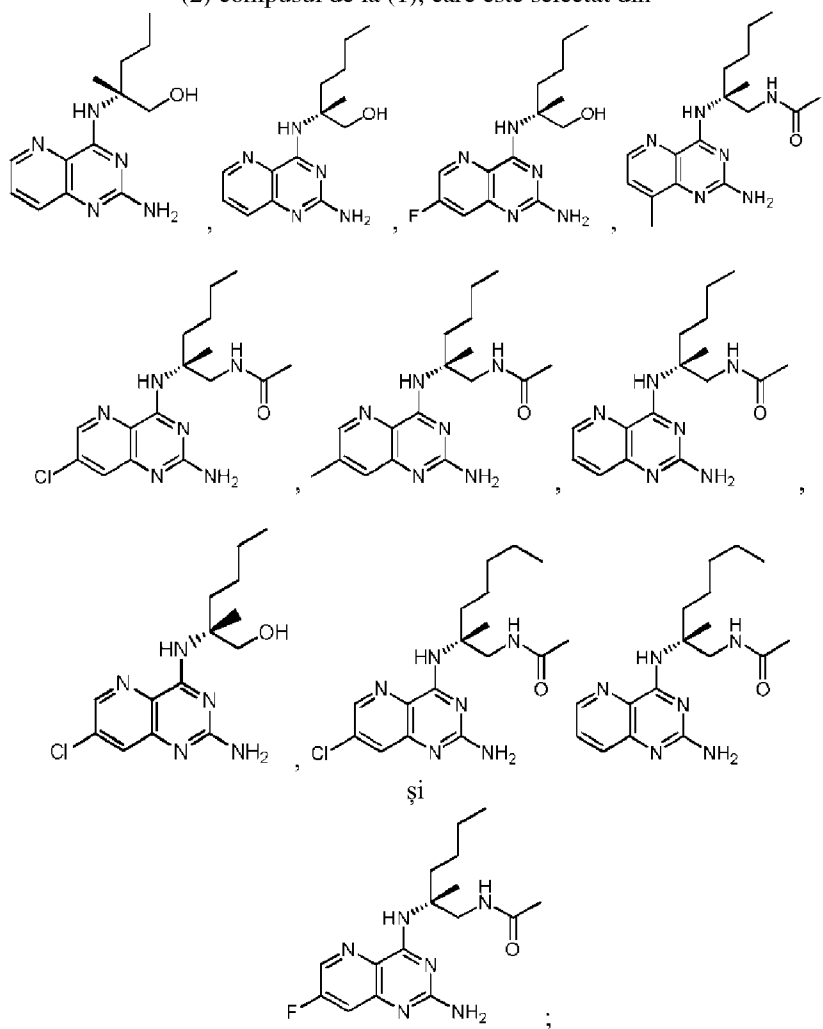
45



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia;

5

(2) compusul de la (1), care este selectat din

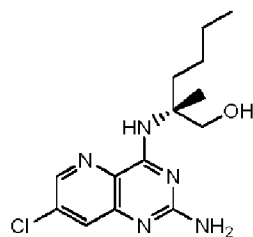


10

15

20

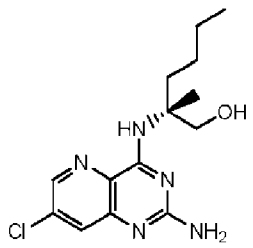
(3) compusul de la (1), care este



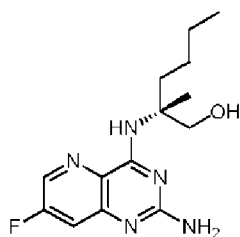
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia;

5

(4) compusul oricăruia de la (1) la (3), care este

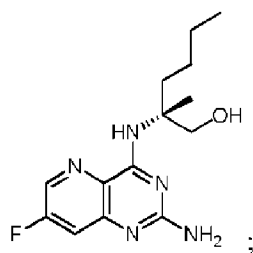


10 (5) compusul de la (1), care este



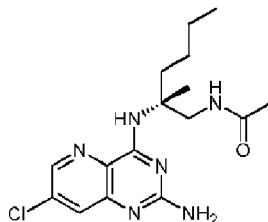
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia;

15 (6) compusul oricăruia de la (1), (2) sau (5), care este



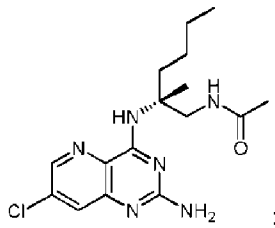
(7) compusul de la (1), care este

20



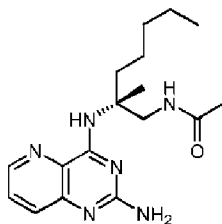
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia;

(8) compusul oricăruia de la (1), (2) sau (7), care este



(9) compusul de la (1), care este

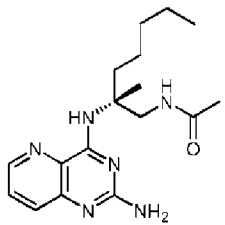
5



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia;

(10) compusul oricăruia de la (1), (2) sau (9), care este

10



(11) o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus al oricăruia de la (1) la (10) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și un excipient acceptabil farmaceutic;

15

(12) un compus al oricăruia de la (1) la (10) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizarea în terapia medicală;

(13) un compus al oricăruia de la (1) la (10) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizarea în tratarea sau prevenirea unei infecții virale cu hepatita B;

20

(14) compusul sau sarea pentru utilizarea de la (13), în care utilizarea este în combinație cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari; și

(15) compusul sau sarea pentru utilizarea de la (14), în care utilizarea este în combinație cu unul, doi, trei sau patru agenți terapeutici suplimentari selectați din grupul constituit din inhibitorii HBV ADN-polimerazei, modulatorii receptorului 7 de tip toll, modulatorii receptorului 8 de tip toll, modulatorii receptorului 7 și 8 de tip toll, modulatorii receptorului 3 de tip toll, liganzii interferonului alfa, inhibitorii HBsAg, compuși care țintesc HbcAg, inhibitorii de ciclofilină, vaccinurile terapeutice HBV, vaccinurile profilactice HBV, inhibitorii intrărilor virale HBV, inhibitorii NTCP, oligonucleotida antisens care țintește mARN viral, ARN-urile cu interferență scurtă (siARN), inhibitorii antigenului E al virusului hepatitei B, inhibitorii HBx, inhibitorii cccADN, anticorpii HBV care includ anticorpii HBV care țintesc agenții de suprafață ai virusului hepatitei B, agonisții de timozină, citokinele, inhibitorii nucleoproteinei (inhibitorii miezului de HBV sau ai proteinei capsid), stimulatorii genei 1 retinoice acid inductibilă, stimulatorii NOD2, inhibitorii replicării timozin alfa-1 recombinante și a virusului hepatitei B, inhibitorii secreției sau asamblării antigenului de suprafață al hepatitei B (HBsAg), inhibitorii IDO și combinații ale acestora.

40

DESCRIERE DETALIATĂ

Descrierea de mai jos se face cu înțelegerea faptului că prezenta dezvoltare trebuie considerată ca o exemplificare a obiectului revendicat și nu are intenția de a limita revendicările anexate la variantele de realizare specifice ilustrate. Titlurile utilizate pe parcursul acestei dezvoltări sunt furnizate pentru comoditate și nu trebuie interpretate ca și când ar limita revendicările în niciun fel. Variantele de realizare ilustrate sub orice titlu pot fi combinate cu variantele de realizare ilustrate sub oricare alt titlu.

I. DEFINIȚII

Dacă nu se definește altfel, toți termenii tehnici și științifici utilizați în prezenta lucrare au aceeași semnificație așa cum este înțeleasă în mod obișnuit de cei cu pregătire obișnuită în domeniu. O linie de dialog la începutul sau sfârșitul unei grupări chimice reprezintă o chestiune de comoditate pentru a indica punctul de atașare a porțiune părinte; grupările chimice pot fi ilustrate cu sau fără una sau mai multe linii de dialog, fără să-și piardă semnificația obișnuită. Un prefix precum "C_{u-v}" sau (C_u-C_v) indică faptul că următoarea grupare are de la u la v atomi de carbon, unde u și v sunt numere întregi. De exemplu, "C₁₋₆alchil" indică faptul că gruparea de alchili are între 1 și 6 atomi de carbon.

Așa cum este utilizat în prezenta lucrare, „tratament” sau „tratare” este o abordare pentru a obține rezultate benefice sau dorite. În scopurile prezentei dezvoltări, rezultatele benefice sau dorite includ, dar nu sunt limitate la, ameliorarea unui simptom și/sau diminuarea amplitudinii unui simptom și/sau prevenirea înrăutățirii unui simptom asociat cu o boală sau afecțiune. Într-o variantă de realizare, „tratamentul” sau „tratarea” include una sau mai multe dintre următoarele: a) inhibarea bolii sau a afecțiunii (*de ex.*, scăderea unuia sau mai multor simptome rezultate din boală sau afecțiune și/sau diminuarea amplitudinii bolii sau a afecțiunii); b) încetinirea sau oprirea evoluției unuia sau mai multor simptome asociate cu boala sau afecțiunea (*de ex.*, stabilizarea bolii sau a afecțiunii, întârzierea înrăutățirii sau a progresiei bolii sau afecțiunii); și c) calmarea bolii sau a afecțiunii, *de ex.* cauzarea regresiei simptomelor clinice, ameliorarea stadiului bolii, întârzierea progresiei bolii, creșterea calității vieții și/sau prelungirea supraviețuirii.

Așa cum este utilizată în prezenta lucrare, „întârzierea” dezvoltării unei boli sau a unei afecțiuni înseamnă oprirea, împiedicarea, încetinirea, întârzierea, stabilizarea și/sau amânarea dezvoltării bolii sau a afecțiunii. Această întârziere poate fi de diferite perioade de timp, în funcție de istoricul bolii și/sau de persoana tratată. După cum este evident unui expert în domeniu, o întârziere suficientă sau semnificativă poate, ca efect, să cuprindă prevenirea, prin faptul că persoana nu dezvoltă boala sau afecțiunea. De exemplu, o metodă care „întârzie” dezvoltarea SIDA este o metodă care reduce probabilitatea de dezvoltare a bolii într-un interval de timp dat și/sau reduce amploarea bolii într-un interval de timp dat, comparativ cu neutilizarea metodei. Astfel de comparații se pot baza pe studii clinice, cu ajutorul unui număr de subiecți semnificativ statistic. De exemplu, dezvoltarea SIDA poate fi detectată cu ajutorul metodelor cunoscute, cum ar fi confirmarea stadiului HIV⁺ al persoanei și evaluarea numărului de celule T ale persoanei sau altă indicație a dezvoltării SIDA, cum ar fi oboseală extremă, pierdere în greutate, diaree persistentă, febră mare, noduli limfatici inflamați în zona gâtului, a subrațului sau în zona inghinală sau prezența unei afecțiuni oportune despre care se știe că este asociată cu SIDA (*de ex.*, o afecțiune care în general nu este prezentă la persoanele cu sisteme imunitare funcționale, dar care apare la pacienții cu SIDA). De asemenea, dezvoltarea se mai poate referi la progresia bolii care, inițial, poate fi nedetectabilă și include apariția, recurența sau debutul.

Așa cum este utilizată în prezenta lucrare, „prevenția” sau „prevenirea” se referă la un regim care protejează împotriva debutului bolii sau al afecțiunii, astfel încât să nu se dezvolte simptomele clinice ale bolii. Astfel, „prevenția” se referă la administrarea unei terapii (*de ex.*, administrarea unei substanțe terapeutice) la un subiect înainte ca semnele bolii să fie detectabile la subiect (*de ex.*, administrarea unei substanțe terapeutice la un subiect în absența agentului infecțios detectabil (*de ex.*, virusul) la subiect). Subiectul poate fi o persoană supusă riscului de a dezvolta boala sau afecțiunea, cum ar fi o persoană care are unul sau mai mulți factori de risc despre care se cunoaște că sunt asociați cu dezvoltarea sau debutul bolii sau afecțiunii. Astfel, în anumite variante de realizare, termenul de „prevenire a infecției cu HBV” se referă la administrarea la un subiect care nu are o infecție cu HBV detectabilă a unei substanțe terapeutice anti-HBV. Se înțelege faptul că subiectul pentru terapia preventivă anti-HBV poate fi o persoană supusă riscului de a contracta virusul HBV. Astfel, în anumite variante de realizare, termenul de „prevenire a infecției cu HIV” se referă la administrarea la un subiect care nu are o infecție cu HIV detectabilă a unei substanțe terapeutice anti-HIV. Se înțelege faptul că subiectul pentru terapia preventivă anti-HIV poate fi o persoană supusă riscului de a contracta virusul HIV.

Așa cum este utilizată în prezenta lucrare, o persoană „supusă riscului” este o persoană care prezintă riscul de a dezvolta o afecțiune de tratat. O persoană „supusă riscului” poate sau nu să aibă o boală sau o afecțiune detectabilă și poate sau nu să manifeste o boală detectabilă înainte de tratamentul cu metodele descrise în prezenta lucrare. „Supusă riscului” înseamnă că o persoană are unul sau mai mulți așa-numiți factori de risc, care sunt parametri măsurabili care se corelează cu dezvoltarea unei boli sau a unei afecțiuni și sunt cunoscuți în domeniu. O persoană care are unul sau mai mulți factori de risc comportă o probabilitate mai mare de a dezvolta boala sau afecțiunea decât o persoană fără acest/acești factor(i) de risc. De exemplu, persoanele supuse riscului de SIDA sunt cele care au HIV.

Așa cum este utilizat aici, termenul de „cantitate eficientă terapeutică” sau „cantitate eficientă” se referă la o cantitate care este eficientă pentru a provoca răspunsul biologic sau medical dorit, inclusiv cantitatea unui compus care, când este administrat la un subiect pentru tratarea unei boli, este suficientă pentru a cauza același tratament pentru boală. Cantitatea eficientă variază în funcție de compus, de boală și de gravitate și de vârstă, greutate etc. a subiectului de tratat. Cantitatea eficientă poate include un interval de cantități. Așa cum se înțelege în domeniu, o cantitate eficientă poate fi într-una sau mai multe doze, *de ex.* pot fi necesare o singură doză sau mai multe doze pentru a atinge obiectivul final dorit al tratamentului. O cantitate eficientă poate fi luată în considerare în contextul administrării unui sau mai multor agenți terapeutici și un singur agent poate fi luat în considerare pentru a fi administrat într-o cantitate eficientă dacă, împreună cu unul sau mai mulți alți agenți, poate fi sau este obținut un rezultat dorit sau benefic. Dozele adecvate ale oricăror compuși co-administrați pot fi opțional reduse datorită acțiunii combinate (*de ex.*, efecte aditive sau sinergice) a compușilor.

Așa cum este utilizat în prezenta lucrare, un „agonist” este o substanță care își stimulează partenerul de legare, de obicei un receptor. Stimularea este definită în contextul testului respectiv sau poate apărea în literatura de specialitate dintr-o discuție din prezenta lucrare în care se face o comparație cu un factor sau o substanță care este acceptat(ă) ca „agonist” sau un „antagonist” al respectivului partener de legare în condiții considerabil similare apreciate de către specialiștii în domeniu. Stimularea poate fi definită cu privire la o creștere a unui anumit efect sau a unei anumite funcții care este indus(ă) de interacțiunea agonistului sau a agonistului parțial cu un partener de legare și poate include efecte alosterice.

Așa cum este utilizat în prezenta lucrare, un „antagonist” este o substanță care își inhibă partenerul de legare, de obicei un receptor. Inhibarea este definită în contextul testului respectiv sau poate apărea în literatura de specialitate dintr-o discuție din prezenta lucrare în care se face o comparație cu un factor sau o substanță care este acceptat(ă) ca „agonist” sau un „antagonist” al respectivului partener de legare în condiții considerabil similare apreciate de către specialiștii în domeniu. Inhibarea poate fi definită cu privire la o scădere a unui anumit efect sau a unei anumite funcții care este indus(ă) de interacțiunea antagonistului cu un partener de legare și poate include efecte alosterice.

Așa cum este utilizat în prezenta lucrare, un „agonist parțial” sau un „antagonist parțial” este o substanță care furnizează un nivel de stimulare sau, respectiv, de inhibare, partenerului său de legare care nu este complet agonist sau, respectiv, antagonist. Se va recunoaște faptul că stimularea și, astfel, inhibarea sunt definite intrinsec pentru orice substanță sau categorie de substanță de definit ca agoniști, antagoniști sau agoniști parțiali.

Așa cum este utilizată în prezenta lucrare, „activitatea intrinsecă” sau „eficiența” se referă la o anumită măsură de eficiență biologică a complexului partenerului de legare. Cu privire la farmacologia receptorului, contextul în care trebuie definită activitatea intrinsecă sau eficiența va depinde de contextul complexului partenerului de legare (*de ex.*, receptor/ligand) și de luarea în considerare a unei activități relevante pentru rezultatul biologic respectiv. De exemplu, în anumite condiții, activitatea intrinsecă poate varia în funcție de respectivul sistem mesager secundar implicat. Momentul în care sunt relevante astfel de evaluări specifice contextual și modul în care acestea ar putea fi relevante în contextul prezentei dezvăluiri vor fi vizibile de către cei cu pregătire obișnuită în domeniu.

„Excipientul acceptabil farmaceutic” include, fără limitare, orice adjuvant, purtător, excipient, lubrifiant, agent de îndulcire, diluant, conservant, vopsea/colorant, potențiator de arome, surfactant, agent de umectare, agent de dispersare, agent de suspendare, stabilizator, agent izotonic, solvent sau emulsifiant care au fost aprobate de Autoritatea pentru Supravegherea Alimentelor și a Medicamentelor din Statele Unite ca acceptabile pentru utilizarea pe oameni și animalele domestice.

Așa cum este utilizată în prezenta lucrare, modularea unui receptor include agonismul, agonismul parțial, antagonismul, antagonismul parțial sau agonismul invers al unui receptor.

Nomenclatura utilizată în prezenta lucrare pentru a denumi compușii subiectului este ilustrată în Exemple și în orice altă parte din prezenta lucrare.

Așa cum este utilizată în prezenta lucrare, „co-administrarea” include administrarea dozajelor unitare a compușilor dezvoltăți în prezenta lucrare înainte sau după administrarea dozajelor unitare ale unuia sau mai multor agenți terapeutici suplimentari, de exemplu, administrarea compusului dezvoltat în prezenta lucrare în secunde, minute sau ore de la administrarea unuia sau mai multor agenți terapeutici suplimentari. De exemplu, în unele variante de realizare, o doză unitară a unui compus al prezentei dezvoltării este administrată mai întâi, urmată în secunde sau minute de administrarea unei doze unitare a unuia sau mai multor agenți terapeutici suplimentari. Alternativ, în alte variante de realizare, o doză unitară a unuia sau mai multor agenți terapeutici suplimentari este administrată mai întâi, urmată de administrarea unei doze unitare a unui compus al prezentei dezvoltării în secunde sau minute. În unele variante de realizare, o doză unitară a unui compus al prezentei dezvoltării este administrată mai întâi, urmată, după o perioadă de mai multe ore (de ex. 1-12 ore), de administrarea unei doze unitare a unuia sau mai multor agenți terapeutici suplimentari. În alte variante de realizare, o doză unitară a unuia sau mai multor agenți terapeutici suplimentari este administrată mai întâi, urmată, după o perioadă de mai multe ore (de ex. 1-12 ore), de administrarea unei doze unitare a unui compus al prezentei dezvoltării.

Sunt furnizate și sărurile acceptabile farmaceutic, hidrații, solvații, formele tautomere, polimorfe și precursori ai substanței active ai compușilor descriși în prezenta lucrare. „Acceptabil farmaceutic” sau „acceptabil fiziologic” se referă la compuși, săruri, compoziții, forme de dozare și alte materiale care sunt utile în prepararea unei compoziții farmaceutice care este adecvată pentru utilizarea farmaceutică veterinară sau umană.

Compușii descriși în prezenta lucrare pot fi preparați și/sau formulați ca săruri acceptabile farmaceutic. Sărurile acceptabile farmaceutic sunt săruri netoxice cu o formă de bază liberă a unui compus care posedă activitatea farmacologică dorită a bazei libere. Aceste săruri pot fi derivate din acizi sau baze anorganice sau organice. De exemplu, un compus care conține un azot bazic poate fi preparat ca sare acceptabilă farmaceutic prin contactarea compusului cu un acid anorganic sau organic. Exemplele nelimitative de săruri acceptabile farmaceutic includ sulfați, piosulfați, bisulfați, sulfiți, bisulfiți, fosfați, monihidrogen-fosfați, dihidrogenfosfați, metafosfați, pirofosfați, cloruri, bromuri, ioduri, acetati, propionați, decanoati, caprilați, acrilati, formați, izobutirati, caproati, heptanoati, propiolați, oxalați, malonați, succinați, suberați, sebacați, fumarati, maleati, butin-1,4-dioati, hexin-1,6-dioati, benzoati, clorbenzoati, metilbenzoati, dinitrobenzoati, hidroxibenzoati, metoxibenzoati, ftalați, sulfonați, metilsulfonați, propilsulfonați, bezilați, xilensulfonați, naftalen-1-sulfonați, naftalen-2-sulfonați, fenilacetati, fenilpropionați, fenilbutirati, citrați, lactați, y-hidroxibutirati, glicolați, tartrați și mandelați. Listele cu alte săruri adecvate acceptabile farmaceutic se găsesc în Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006.

Exemple de „săruri acceptabile farmaceutic” ale compușilor dezvoltăți în prezenta lucrare includ și săruri derivate dintr-o bază corespunzătoare, cum ar fi un metal alcalin (de exemplu, sodiu, potasiu), un metal alcalino-pământos (de exemplu, magneziu), amoniu și NX_4^+ (unde X este C_1 - C_4 alchil). De asemenea, sunt incluse săruri cu adiție bazică, precum sărurile de sodiu și de potasiu.

De asemenea, sunt furnizați compușii descriși în prezenta lucrare sau sărurile acceptabile farmaceutic, izomerii sau un amestec al acestora, în care atomii de hidrogen de la 1 la n atașați la un atom de carbon pot fi înlocuiți cu un atom de deuteriu sau D, în care n este numărul de atomi de hidrogen din moleculă. Conform cunoștințelor din domeniu, atomul de deuteriu este un izotop neradioactiv al atomului de hidrogen. Astfel de compuși pot crește rezistența la metabolism și astfel pot fi utili pentru creșterea timpului de înjumătățire al compușilor descriși în prezenta lucrare sau a sărurilor acceptabile farmaceutic, izomerul sau un amestec al acestora când sunt administrate la un mamifer. *Vezi, de exemplu*, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Astfel de compuși sunt sintetizați prin mijloace bine cunoscute în domeniu, de exemplu prin implicarea materialelor de început în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen au fost înlocuiți de deuteriu.

Exemple de izotopi care pot fi încorporați în compușii dezvoltăți includ de asemenea și izotopi de hidrogen, carbon, azot, oxigen, fosfor, fluor, clor și iod, cum ar fi 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I și, respectiv, ^{125}I . Substituția cu izotopi cu emisii de pozitroni, cum ar fi ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O și ^{13}N poate fi utilă în studiile Topografiei cu emisii de pozitroni (PET) pentru examinarea ocupării receptorului de substrat. Compușii etichetați izotopic pot fi în general preparați prin tehnici convenționale cunoscute specialiștilor în domeniu sau prin procese similare celor descrise în Exemple, așa cum sunt stabilite mai jos cu ajutorul unui reactiv corespunzător etichetat izotopic în locul reactivului neetichetat implicat anterior.

Compușii variantelor de realizare dezvoltate în prezenta lucrare sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora pot conține unul sau mai multe centre asimetrice și astfel pot da naștere la enantiomeri, diastereomeri și alte forme stereoisomere care pot fi definite, sub aspectul stereochemiei

absolute, ca (*R*)- sau (*S*)- sau ca (*D*)- sau (*L*)- pentru aminoacizi. Prezenta dezvoltare are rolul de a include toți acești izomeri posibili, precum și formele lor racemice și optic pure. Izomerii optic activi (+) și (-), (*R*)- și (*S*)- sau (*D*)- și (*L*)- pot fi preparați cu ajutorul sintonilor chirali sau al reactivilor chirali sau rezolvați cu ajutorul tehnicilor convenționale, de exemplu, cromatografia și cristalizarea fracționată. Tehnicile convenționale pentru prepararea/izolarea enantiomerilor individuali includ sinteza chirală de la un precursor optic pur adecvat sau descompunerea racematului (sau racematul unei săruri sau derivatului), de exemplu, cu ajutorul cromatografiei lichide chirale sub înaltă presiune (HPLC). Când compușii descriși în prezenta lucrare conțin legături duble olefinice sau alte centre de

asimetrie geometrică și dacă nu se specifică altfel, intenția este de a include compușii atât izomeri geometrici *E*, cât și *Z*. În mod similar, se intenționează să se includă toate formele tautomere.

Un „stereoizomer” se referă la un compus format din aceeași atomi legați prin aceleași legături, dar care au structuri tridimensionale diferite, care nu sunt interschimbabile. Prezenta dezvoltare examinează diverșii stereoizomeri și amestecurile acestora și include „enantiomeri”, care se referă la doi stereoizomeri ale căror molecule sunt imagini în oglindă care nu pot fi suprapuse unele peste celelalte.

Un „tautomer” se referă la un schimb de protoni de la un atom al unei molecule la alt atom al aceleiași molecule. Prezenta dezvoltare include tautomeri ai oricăror compuși respectivi.

Un „solvat” este format prin interacțiunea unui solvent și a unui compus. Solvații sărurilor compușilor descriși în prezenta lucrare sunt de asemenea furnizați. Hidrații compușilor descriși în prezenta lucrare sunt de asemenea furnizați.

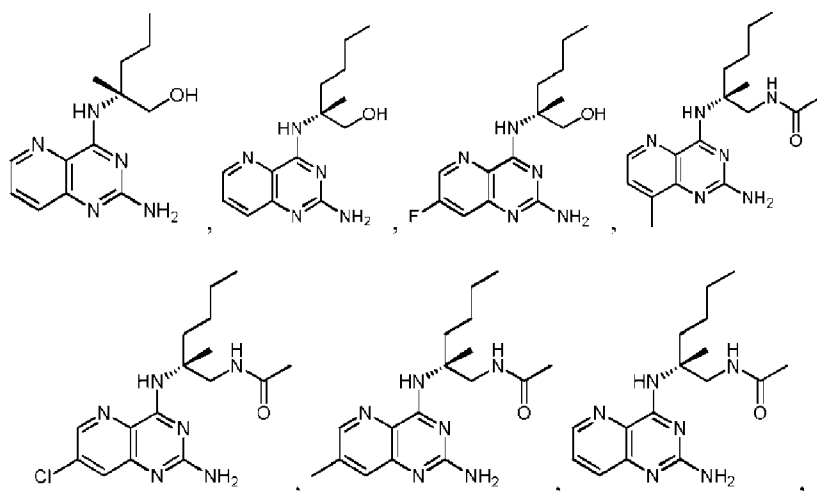
Un „precursor al substanței active” include orice compus care devine un compus descris în prezenta lucrare când este administrat la un subiect, *de ex.*, în momentul prelucrării metabolice a precursorului substanței active.

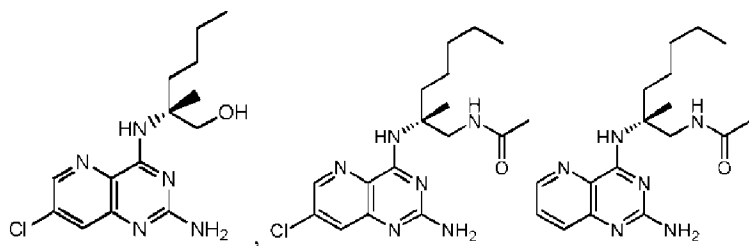
Termenii de „terapie antiretrovirală combinată” („cART”) se referă la combinații sau „cocteiluri” de medicamente antiretrovirale utilizate pentru a trata infecțiile virale umane, inclusiv infecțiile cu HIV. Așa cum sunt utilizați în prezenta lucrare, termenii de „terapie antiretrovirală combinată” și „cART” includ combinații și regimuri denumite în mod frecvent Terapie Antiretrovirală Înalt Activă (HAART). Combinațiile și regimurile HAART și cART includ de obicei mai multe, adesea două sau mai multe medicamente precum inhibitorii transcriptazei inverse a nucleozidei (NRTI-uri), inhibitorii transcriptazei inverse a non-nucleozidei (NNRTI-uri), inhibitori ai proteazei (PI-uri), inhibitori de fuziune, agonisti CCR5 și/sau inhibitori ai integrazei.

Termenii de „rezervor HIV latent”, „rezervor latent HIV”, „rezervor HIV”, „rezervor latent” și „infecție latentă cu HIV” se referă la o afecțiune în care limfocitele CD4+ T în repaus sau alte celule sunt infectate cu HIV, dar nu produc HIV în mod activ. Celulele infectate imediat cu HIV inactiv sunt denumite „celule infectate latent”. Terapia antiretrovirală (ART) poate reduce nivelul de HIV din sânge la un nivel nedetectabil, în timp ce rezervoarele HIV latente continuă să supraviețuiască. Când o celulă infectată latent este reactivată, celula începe să producă HIV (replicare HIV).

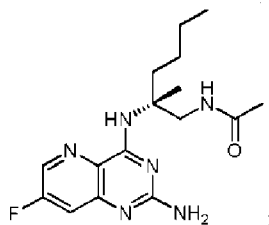
II. COMPUȘI

Prezenta invenție furnizează un compus selectat din





și



sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

III. COMPOZIȚII

În anumite variante de realizare, prezenta invenție furnizează o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus al prezentei dezvăluiri sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia și un excipient acceptabil farmaceutic.

În anumite variante de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari, după cum se stabilește mai în detaliu mai jos.

Compozițiile farmaceutice cuprinzând compușii dezvăluiți în prezenta lucrare sau sărurile acceptabile farmaceutice ale acestora pot fi preparate cu unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutici care pot fi selectați în acord cu practica obișnuită. Tabletele pot conține excipienți, inclusiv lubrifianți, substanțe de umplere, lianți și altele asemenea. Compozițiile apoase pot fi preparate în formă sterilă și, când sunt destinate altei administrări decât administrarea orală, pot fi în general izotonice. Toate compozițiile pot conține opțional excipienți precum cei stabiliți în Rowe et al, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition, American Pharmacists Association, 2009. Excipienții pot include acid ascorbic și alți antioxidanți, agenți de chelare precum EDTA, carbohidrați precum dextrină, hidroxialchilceluloză, hidroxialchilmetilceluloză, acid stearic și altele asemenea. În anumite variante de realizare, compoziția este furnizată ca o formă solidă de dozare, inclusiv o formă solidă de dozare orală.

Compozițiile le includ pe cele adecvate pentru diversele căi de administrare, inclusiv administrarea orală. Compozițiile pot fi prezentate sub forma unei dozări unitare și pot fi preparate prin oricare dintre metodele bine cunoscute în domeniul farmaceutic. Astfel de metode includ etapa de asociere a ingredientului activ (*de ex.*, un compus al prezentei dezvăluiri sau o sare farmaceutică a acestuia) cu unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutici. Compozițiile pot fi preparate prin asocierea uniformă și intimă a ingredientului activ cu excipienții lichizi sau excipienții solizi divizați fin sau ambele și apoi, dacă este necesar, prin modelarea produsului. Tehnicile și formulările se găsesc în general în Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006.

Compozițiile descrise în prezenta lucrare care sunt adecvate pentru administrarea orală pot fi prezentate sub formă de unități discrete (o formă de dozare unitară), inclusiv, dar fără limitare la, capsule, cașete sau tablete, fiecare conținând o cantitate prestabilită de ingredient activ. Într-o variantă de realizare, compoziția farmaceutică este o tabletă.

Compozițiile farmaceutice dezvăluite în prezenta lucrare cuprind unul sau mai mulți compuși dezvăluiți în prezenta lucrare sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestora, împreună cu un excipient acceptabil farmaceutic și opțional alți agenți terapeutici. Compozițiile farmaceutice care conțin ingredientul activ pot fi în orice formă adecvată pentru metoda de administrare intenționată. De exemplu, când sunt utilizate pentru uz oral, pot fi preparate tablete, comprimate, pastile masticabile, suspensii apoase sau uleioase, pulberi sau granule dispersabile, emulsii, capsule tari sau moi, siropuri sau elixire. Compozițiile destinate utilizării orale pot fi preparate conform oricărei metode cunoscute în domeniu pentru fabricarea compozițiilor farmaceutice și astfel de compoziții pot conține unul sau

mai mulți excipienți inclusiv agenți de îndulcire, agenți aromatizanți, agenți coloranți și agenți de conservare, pentru a furniza un preparat plăcut la gust. Sunt acceptabile tabletele care conțin ingredientul activ în amestec cu excipienți netoxici acceptabili farmaceutic care sunt adecvați pentru fabricarea tabletelor. Acești excipienți pot fi, de exemplu, diluanți inerti, precum calciu sau carbonat de sodiu, lactoză, monohidrat de lactoză, croscarmeloză sodică, povidonă, fosfat de calciu sau de sodiu, agenți de granulare și de dezintegrare, precum amidonul de porumb sau acidul alginic; agenți de legare, precum celuloză, celuloză microcristalină, amidon, gelatină sau gumă arabică; și agenți de lubrifiere, precum stearat de magneziu, acid stearic sau talc. Tabletele pot fi neacoperite sau acoperite prin metode cunoscute, inclusiv microcapsularea pentru a întârzia dezintegrarea și adsorbția în tractul gastrointestinal și prin urmare furnizează o acțiune susținută pentru o perioadă mai îndelungată. De exemplu, poate fi implicat un material cu întârziere de timp precum monostearatul de gliceril sau distearatul de gliceril singur sau cu o ceară.

Cantitatea de ingredient activ care poate fi combinat cu ingredientele inactive pentru a produce o formă de dozare poate să varieze în funcție de subiectul tratamentului intenționat și de modul specific de administrare. De exemplu, în unele variante de realizare, o formă de dozare pentru administrarea orală la oameni poate conține aproximativ între 1 și 1000 mg de material activ formulat cu o cantitate corespunzătoare și convenabilă de excipient acceptabil farmaceutic. În anumite variante de realizare, excipientul acceptabil farmaceutic variază de la aproximativ 5 la aproximativ 95% din compozițiile totale (greutate:greutate).

În anumite variante de realizare, o compoziție care cuprinde un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia într-o variație nu conține un agent care afectează rata la care este metabolizat ingredientul activ. Astfel, se înțelege faptul că compozițiile care cuprind un compus al prezentei dezvoltării într-un aspect nu cuprind un agent care ar afecta (*de ex.*, ar încetini, ar împiedica sau ar întârzia) metabolismul unui compus al prezentei dezvoltării sau al oricărui alt ingredient activ administrat separat, secvențial sau simultan cu un compus al prezentei dezvoltării. De asemenea, se înțelege faptul că oricare dintre metodele, kiturile, articolele de fabricație și altele asemenea detaliate în prezenta lucrare într-un aspect nu cuprind un agent care ar afecta (*de ex.*, ar încetini, ar împiedica sau ar întârzia) metabolismul unui compus al prezentei dezvoltării sau al oricărui alt ingredient activ administrat separat, secvențial sau simultan cu un compus al prezentei dezvoltării.

IV. METODE

În prezenta lucrare sunt dezvoltate metode de tratare a bolilor sau a afecțiunilor care răspund la modularea receptorilor de tip toll (de ex. receptorii TLR-8). Deși intenția nu este de a se lega de nicio altă teorie, se consideră că compușii dezvoltăți în prezent modulează receptorii TLR-8 ca agonști. Așa cum sunt înțeleși de către specialiștii în domeniu, modulatorii TLR-8 pot, într-o anumită măsură, să moduleze alți receptori de tip toll (*de ex.* TLR-7). Ca atare, în anumite variante de realizare, compușii dezvoltăți în prezenta lucrare modulează de asemenea TLR-7 într-un grad măsurabil. În anumite variante de realizare, acei compuși care modulează TLR-8 într-o măsură mai mare decât TLR-7 sunt considerați modulatori selectivi ai TLR-8. Exemplele de metode de măsurare a modularea respectivă a fiecărui compus pentru TLR-7 și TLR-8 sunt descrise în Exemplele furnizate în prezenta lucrare. În anumite variante de realizare, compușii dezvoltăți în prezenta lucrare sunt modulatori selectivi ai TLR-8.

În anumite variante de realizare, în prezenta lucrare este dezvoltată o metodă de modulare a TLR-8, care cuprinde administrarea unui compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia la un individ (*de ex.* un om).

În anumite variante de realizare, în prezenta lucrare este dezvoltată o metodă de modulare a TLR-8 *in vitro*.

În anumite variante de realizare, prezenta dezvoltare furnizează un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizarea cu un instrument de cercetare, de ex. pentru utilizarea în identificarea modulatorilor TLR-8

În anumite variante de realizare, în prezenta lucrare sunt dezvoltate metode pentru tratarea sau prevenirea bolilor sau a afecțiunilor la un individ (*de ex.* un om) care are nevoie de acestea, cuprinzând administrarea unui compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. În anumite variante de realizare, metodele cuprind administrarea unuia sau mai multor agenți terapeutici suplimentari. Tratamentul cu un compus al prezentei dezvoltării are de obicei drept rezultat stimularea unui răspuns imun la respectiva boală sau afecțiune care este tratată. Bolile sau afecțiunile examinate în prezenta dezvoltare le includ pe acelea afectate de modularea receptorilor de tip toll (*de ex.* TLR-8). În anumite variante de realizare, în prezenta lucrare este dezvoltată o metodă de tratare sau prevenire a unei boli sau afecțiuni care răspunde la modularea TLR-8, cuprinzând administrarea la un om a unei cantități eficiente terapeutice a unui compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă

farmaceutic a acestuia. Exemplele de boli, tulburări sau afecțiuni includ, dar nu sunt limitate la, afecțiunile care implică autoimunitatea, inflamația, alergia, astmul, respingerea greței, boala grefă contra gazdă (GvHD), bolile infecțioase, cancerul și imunodeficiența.

5 In anumite variante de realizare, bolile infecțioase includ boli precum hepatita A, hepatita B (HBV), hepatita C (HCV), hepatita D (HDV), HIV, papilomavirusul uman (HPV), virusul sincițial respirator (RSV), sindromul respirator acut sever (SARS), gripa, paragripa, citomegalovirusul, febra denga, virusul herpes simplex-1, virusul herpes simplex-2, infecția cu leishmanioză și virusul sincițial respirator. In anumite variante de realizare, bolile infecțioase includ boli precum hepatita A, hepatita B (HBV), hepatita D (HDV), HIV, papilomavirusul uman (HPV), virusul sincițial respirator (RSV),
10 sindromul respirator acut sever (SARS), gripa, paragripa, citomegalovirusul, febra denga, virusul herpes simplex-1, virusul herpes simplex-2, infecția cu leishmanioză și virusul sincițial respirator.

In anumite variante de realizare, în prezenta lucrare este dezvăluită o metodă de tratare sau prevenire a unei infecții virale, cuprinzând administrarea la un individ (*de ex.* un om) a unei cantități eficiente terapeutic a unui compus al prezentei dezvăluiri sau o sare acceptabilă farmaceutic a
15 acestuia. Într-o variantă de realizare, metoda poate fi utilizată pentru a induce un răspuns imun împotriva epitopilor multipli ai unei infecții virale la un om. Inducerea unui răspuns imun împotriva infecției virale poate fi evaluată cu ajutorul oricărei tehnici care este cunoscută specialiștilor în domeniu pentru a stabili dacă a apărut un răspuns imun. Metodele adecvate de detectare a unui răspuns imun pentru prezenta dezvăluire includ, printre altele, detectarea unei scăderi în sarcina virală sau al unui antigen în serul unui subiect, detectarea celulelor T specifice peptidelor care secretă IFN-
20 gama și detectarea nivelurilor crescute al uneia sau mai multor enzime hepatice, precum alanintransferaza (ALT) și aspartattransferaza (AST). Într-o variantă de realizare, detectarea celulelor T specifice peptidelor care secretă IFN-gama este realizată cu ajutorul unui test ELISPOT. O altă variantă de realizare include reducerea sarcinii virale asociată cu infecția HBV, inclusiv o reducere
25 măsurată prin testarea PCR.

In anumite variante de realizare, în prezenta lucrare este dezvăluită o metodă pentru creșterea eficienței unui vaccin prin co-administrarea cu vaccinul, a unei cantități eficiente terapeutic a unui compus al prezentei dezvăluiri sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, la un individ (*de ex.*, un om). În anumite variante de realizare, compusul prezentei dezvăluiri sau o sare acceptabilă
30 farmaceutic a acestuia poate fi co-administrat cu un vaccin pentru a accelera răspunsul imun permițând producerea unei cantități mai mari de anticorpi sau permițând o protecție de mai lungă durată. În anumite variante de realizare, compusul prezentei dezvăluiri sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pot fi utilizate ca adjuvanți pentru vaccin pentru a crește eficiența și răspunsul la imunizare cu un anumit antigen. In anumite variante de realizare, co-administrarea compuşilor
35 prezentei dezvăluiri sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, cu un vaccin, poate să influențeze modul în care antigenul unui vaccin este prezentat sistemului imunitar și să îmbunătățească eficiența vaccinului.

În anumite variante de realizare, este furnizat(ă) un compus al prezentei dezvăluiri sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizarea în terapia medicală. În anumite variante de
40 realizare, este furnizat(ă) un compus al prezentei dezvăluiri sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizarea în tratarea sau prevenirea unei boli sau a unei afecțiuni care răspunde la modularea TLR-8. In anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea este o infecție virală așa cum se stabilește în prezenta lucrare.

În anumite variante de realizare, este furnizată utilizarea unui compus al prezentei
45 dezvăluiri sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia, pentru fabricarea unui medicament pentru tratarea sau prevenirea unei boli sau a unei afecțiuni care răspunde la modularea TLR-8.

În anumite variante de realizare, în prezenta lucrare sunt dezvăluite metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecții virale cu hepatita B, cuprinzând administrarea la un individ (*de ex.* un om) infectat cu virusul hepatitei B a unei cantități eficiente terapeutic a unui compus al prezentei dezvăluiri sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. În mod obișnuit, individul suferă de o infecție cronică cu
50 hepatita B, deși în obiectul prezentei dezvăluiri se află tratarea persoanelor care sunt infectate acut cu HBV.

De asemenea, în prezenta lucrare sunt dezvăluite metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecții virale cu hepatita C, cuprinzând administrarea la un individ (*de ex.* un om) infectat cu virusul
55 hepatitei C a unei cantități eficiente terapeutic a unui compus al prezentei dezvăluiri sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. În mod obișnuit, individul suferă de o infecție cronică cu hepatita B, deși în obiectul prezentei dezvăluiri se află tratarea persoanelor care sunt infectate acut cu HCV.

Tratamentul HBV sau HCV în conformitate cu prezenta dezvăluire are de obicei drept
60 rezultat stimularea unui răspuns imun împotriva HBV sau HCV la un individ (*de ex.* un om) care este infectat cu HBV sau, respectiv, HCV, și o reducere îndelungată a sarcinii virale a HBV sau HVC la individul infectat. Printre exemplele de răspunsuri imune se numără producerea de anticorpi (*de ex.*,

anticorpii IgG) și/sau producerea de citokine, precum interferoni, care modulează activitatea sistemului imunitar. Răspunsul sistemului imunitar poate fi un răspuns nou indus sau poate fi accelerarea unui răspuns imun existent. În special, răspunsul sistemului imunitar poate fi seroconversia împotriva unuia sau mai multor antigeni HBV sau HCV.

După cum se descrie mai detaliat în prezenta lucrare, compușii prezentei dezvoltării pot fi administrați cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari la un individ (*de ex.* un om) infectat cu HBV sau HCV. Agentul/Agenții terapeutic(i) suplimentar(i) poate fi administrat/pot fi administrați la individul infectat (*de ex.*, un om) în același timp cu un compus al prezentei dezvoltării sau înainte sau după administrarea unui compus al prezentei dezvoltării. De exemplu, în anumite variante de realizare, când este utilizat pentru a trata sau preveni HCV, un compus al prezentei dezvoltării poate fi administrat cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari selectați din grupul constituit din interferoni, ribavirină sau analogii acestuia, inhibitorii proteazei HCV NS3, inhibitorii proteazei HCV NS4, inhibitorii proteazei HCV NS3/NS4, inhibitorii alfa-glucozidazei 1, hepatoprotectori, inhibitorii nucleozidei sau ai nucleotidei polimerazei HCV NS5B, inhibitorii HCV NS5A, agoniștii TLR-7, inhibitorii de ciclofilină, inhibitorii HCV IRES, potențiatorii farmacocinetici și alte medicamente pentru tratarea HCV sau amestecuri ale acestora. Exemplele specifice sunt descrise complet mai jos.

Mai mult, în anumite variante de realizare, când este utilizat pentru a trata sau preveni HBV, un compus al prezentei dezvoltării poate fi administrat cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari selectați din grupul constituit din inhibitorii HBV ADN-polimerazei, modulatorii receptorului 7 de tip toll, modulatorii receptorului 8 de tip toll, modulatorii receptorului 7 și 8 de tip Toll, modulatorii receptorului 3 de tip toll, liganzii interferonului alfa, inhibitorii HBsAg, compușii care țintesc HbcAg, inhibitorii de ciclofilină, vaccinurile terapeutice HBV, vaccinurile profilactice HBV, inhibitorii intrărilor virale HBV, inhibitorii NTCP, oligonucleotida antisens care țintește mARN viral, ARN-urile cu interferență scurtă (siARN), inhibitorii antigenului E al virusului hepatitei B, inhibitorii HBx, inhibitorii cccADN, anticorpii HBV care includ anticorpii HBV care țintesc agenții de suprafață ai virusului hepatitei B, agoniștii de timozină, citokinele, inhibitorii nucleoproteinei (inhibitorii miezului de HBV sau ai proteinei capsid), stimulatorii genei 1 retinoice acid inductibilă, stimulatorii NOD2, inhibitorii replicării timozin alfa-1 recombinante și a virusului hepatitei B și combinații ale acestora. Exemplele specifice sunt descrise complet mai jos.

În anumite variante de realizare, în prezenta lucrare este dezvoltată o metodă pentru ameliorarea unui simptom asociat cu o infecție HBV sau infecție HCV, în care metoda cuprinde administrarea la un individ (*de ex.*, un om) infectat cu virusul hepatitei B sau virusul hepatitei C a unei cantități eficiente terapeutic a unui compus al prezentei dezvoltării sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia, în care cantitatea eficientă terapeutic este suficientă pentru a ameliora un simptom asociat cu infecția HBV sau infecția HCV. Astfel de simptome includ prezența particulelor virusului HBV (sau particulele virusului HCV) în sange, inflamarea ficatului, icter, dureri musculare, slăbiciune și oboseală.

În anumite variante de realizare, în prezenta lucrare este dezvoltată o metodă pentru reducerea ratei de progresie a unei infecții virale cu hepatita B sau a unei infecții cu virusul hepatitei C, la un individ (*de ex.*, un om), infectat cu virusul hepatitei B sau virusul hepatitei C a unei cantități eficiente terapeutic a unui compus al prezentei dezvoltării sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia, în care cantitatea eficientă terapeutic este suficientă pentru a reduce rata de progresie a infecției virale cu hepatita B sau infecția virală cu hepatită C. Rata de progresie a infecției poate fi urmată de măsurarea cantității particulelor virusului HBV sau a particulelor virusului HCV din sânge.

În anumite variante de realizare, în prezenta lucrare este dezvoltată o metodă pentru reducerea sarcinii virale asociate cu infecția HBV sau infecția HCV, în care metoda cuprinde administrarea la un individ (*de ex.*, un om) infectat cu HBV sau HCV a unei cantități eficiente terapeutic a unui compus al prezentei dezvoltării sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia, în care cantitatea eficientă terapeutic este suficientă pentru a reduce sarcina virală HBV sau sarcina virală HCV la individ.

În anumite variante de realizare, în prezenta lucrare este dezvoltată o metodă de inducere sau accelerare a unui răspuns imun împotriva virusului hepatitei B sau a virusului hepatitei C la un individ (*de ex.*, un om), în care metoda cuprinde administrarea unei cantități eficiente terapeutic a unui compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia la individ, în care noul răspuns imun împotriva virusului hepatitei B sau a virusului hepatitei C este indus în individ, sau un răspuns imun preexistent împotriva virusului hepatitei B sau a virusului hepatitei C este accelerat în individ. Seroconversia cu privire la HBV sau HCV poate fi indusă în individ. Exemplele de răspunsuri imune includ producerea de anticorpi, precum moleculele de anticorpi IgG și/sau producerea moleculelor de citokine care modulează activitatea uneia sau mai multor componente ale sistemului imunitar uman.

În anumite variante de realizare, un răspuns imun poate fi indus împotriva unuia sau mai multor antigeni ai HBV sau HCV. De exemplu, un răspuns imun poate fi indus împotriva antigenului de suprafață al HBV (HBsAg) sau împotriva formei mici a antigenului de suprafață al HBV (antigenul S mic) sau împotriva formei medii a antigenului de suprafață al HBV (antigenul S mediu) sau împotriva unei combinații a acestora. Din nou cu titlu de exemplu, un răspuns imun poate fi indus împotriva antigenului de suprafață al HBV (HBsAg) și de asemenea împotriva antigenilor derivați din HBV, cum ar fi polimeraza miezului sau proteina x.

Inducerea unui răspuns imun împotriva HCV sau HBV poate fi evaluată cu ajutorul oricărei tehnici care este cunoscută specialiștilor în domeniu pentru a stabili dacă a apărut un răspuns imun. Metodele adecvate de detectare a unui răspuns imun pentru prezenta dezvoltării includ, printre altele, detectarea unei scăderi a sarcinii virale din serul unui individ, cum ar fi prin măsurarea cantității de ADN HBV sau ADN HCV în sangele unui subiect cu ajutorul unui test PCR și/sau prin măsurarea cantității de anticorpi anti-HBV sau de anticorpi anti-HCV în sangele subiectului cu ajutorul unei metode precum ELISA.

În anumite variante de realizare, este furnizat(ă) un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizarea în tratarea sau prevenirea unei infecții cu HBV. În anumite variante de realizare, este furnizat(ă) un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizarea în tratarea sau prevenirea unei infecții cu HCV. În anumite variante de realizare, este furnizat(ă) un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru fabricarea unui medicament pentru tratarea sau prevenirea unei infecții cu HBV. În anumite variante de realizare, este furnizat(ă) un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru fabricarea unui medicament pentru tratarea sau prevenirea unei infecții cu HCV.

În anumite variante de realizare, în prezenta lucrare sunt dezvoltate metode pentru tratarea unei infecții virale cu *Retroviridae* (de ex., o infecție virală cu HIV) la un individ (de ex., un om), cuprinzând administrarea unui compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia la individ.

În anumite variante de realizare, în prezenta lucrare sunt de asemenea dezvoltate metode pentru tratarea unei infecții cu HIV, cuprinzând administrarea la un individ (de ex. un om) infectat cu virusul HIV a unei cantități eficiente terapeutic a unui compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. În anumite variante de realizare, individul care are nevoie de acesta este un om care a fost infectat cu HIV. În anumite variante de realizare, individul care are nevoie de acesta este un om care a fost infectat cu HIV, dar care nu a dezvoltat SIDA. În anumite variante de realizare, individul care are nevoie de acesta este un individ supus riscului de a dezvolta SIDA. În anumite variante de realizare, individul care are nevoie de acesta este un om care a fost infectat cu HIV și care a dezvoltat SIDA.

În anumite variante de realizare, în prezenta lucrare este dezvoltată o metodă pentru tratarea sau prevenirea unei infecții virale cu HIV la un individ (de ex., un om), cuprinzând administrarea unui compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia la individ.

În anumite variante de realizare, în prezenta lucrare este dezvoltată o metodă pentru inhibarea replicării virusului HIV, tratarea SIDA sau întârzierea debutului SIDA la un individ (de ex., un om), cuprinzând administrarea unui compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia la individ.

În anumite variante de realizare, în prezenta lucrare este dezvoltată o metodă pentru prevenirea unei infecții cu HIV la un individ (de ex., un om), cuprinzând administrarea unui compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia la individ. În anumite variante de realizare, individul este supus riscului de a contracta virusul HIV, asemenea unui individ care prezintă unul sau mai mulți factori de risc despre care se cunoaște că sunt asociați cu contractarea virusului HIV.

În anumite variante de realizare, în prezenta lucrare este dezvoltată o metodă pentru tratarea unei infecții cu HIV la un individ (de ex., un om), cuprinzând administrarea unui compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia la individ.

În anumite variante de realizare, în prezenta lucrare este dezvoltată o metodă pentru tratarea unei infecții cu HIV la un individ (de ex., un om), cuprinzând administrarea la individul care are nevoie de acesta a unei cantități eficiente terapeutic a unui compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în combinație cu o cantitate eficientă terapeutic a unuia sau mai multor agenți terapeutici suplimentari selectați din grupul constituit din compuși care inhibă proteaza HIV, inhibitorii non-nucleozidei HIV ai transcriptazei inverse, inhibitorii nucleotidei HIV ai transcriptazei inverse, inhibitorii integrazei HIV, inhibitorii gp41, inhibitorii CXCR4, inhibitorii gp120, inhibitorii CCR5, inhibitorii capsid polimerizării și alte medicamente pentru tratarea HIV și combinații ale acestora

În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării este administrat la un pacient la care expresia genei HIV active a fost suprimată prin administrarea terapiei antiretrovirale (inclusiv „terapia antiretrovirală combinată” sau „cART”).

În anumite variante de realizare, în prezenta lucrare este dezvoltată o metodă de reducere a rezervorului HIV latent la un om infectat cu HIV, metoda cuprinzând administrarea la om a unei cantități eficiente farmaceutic a unui compus al prezentei dezvoltării. În anumite variante de realizare, metoda mai cuprinde administrarea unuia sau mai multor agenți anti-HIV. În anumite variante de realizare, metoda mai cuprinde administrarea terapiei antiretrovirale (inclusiv „terapia antiretrovirală combinată” sau „cART”). În anumite variante de realizare, expresia genei HIV active la om a fost suprimată prin administrarea terapiei antiretrovirale (inclusiv „terapia antiretrovirală combinată” sau „cART”).

În anumite variante de realizare, este furnizat(ă) un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizarea în terapia medicală a unei infecții virale cu HIV (*de ex.* HIV-1 sau replicarea virusului HIV (*de ex.* HIV-1) sau SIDA sau întârzierea debutului SIDA la un individ (*de ex.*, un om)).

În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizarea în fabricarea unui medicament pentru tratarea unei infecții virale cu HIV sau replicarea virusului HIV sau SIDA sau întârzierea debutului SIDA la un individ (*de ex.*, un om). O variantă de realizare furnizează un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizarea în tratamentul profilactic sau terapeutic al unei infecții cu HIV sau SIDA sau pentru utilizarea în tratamentul terapeutic sau întârzierea debutului SIDA.

În anumite variante de realizare, este furnizată utilizarea unui compus al prezentei dezvoltării sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia, pentru fabricarea unui medicament pentru o infecție cu virusul HIV la un individ (*de ex.*, un om). În anumite variante de realizare, este furnizat(ă) un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizarea în tratamentul profilactic sau terapeutic al unei infecții cu virusul HIV.

În anumite variante de realizare, în metodele de utilizare, administrarea se realizează la un individ (*de ex.*, un om) care are nevoie de tratament. În anumite variante de realizare, în metodele de utilizare, administrarea se realizează la un individ (*de ex.*, un om) care este supus riscului de a dezvolta SIDA.

În prezenta lucrare este furnizat(ă) un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizarea în terapie. Într-o variantă de realizare, compusul prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este destinat(ă) utilizării într-o metodă de tratare a unei infecții virale cu HIV sau replicarea virusului HIV sau SIDA sau întârzierea debutului SIDA la un individ (*de ex.*, un om).

În prezenta lucrare este furnizat(ă) și un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizarea într-o metodă de tratare sau prevenire a HIV la un individ care are nevoie de acestea. În anumite variante de realizare, individul care are nevoie de acesta este un om care a fost infectat cu HIV. În anumite variante de realizare, individul care are nevoie de acesta este un om care a fost infectat cu HIV, dar care nu a dezvoltat SIDA. În anumite variante de realizare, individul care are nevoie de acesta este un individ supus riscului de a dezvolta SIDA. În anumite variante de realizare, individul care are nevoie de acesta este un om care a fost infectat cu HIV și care a dezvoltat SIDA.

În prezenta lucrare este furnizat(ă) și un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizarea în tratamentul terapeutic sau întârzierea debutului SIDA.

În prezenta lucrare este furnizat(ă) și un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizarea în tratamentul profilactic sau terapeutic al unei infecții cu HIV.

În anumite variante de realizare, infecția cu HIV este o infecție HIV-1.

În plus, compușii prezentei dezvoltării sunt utili în tratamentul cancerului sau al tumorilor (inclusiv displazii, cum ar fi displazia de col uterin). Acestea includ neoplaziile hematologice, carcinoamele orale (de exemplu ale buzei, ale limbii sau ale faringelui), organele digestive (de exemplu, esofagul, stomacul, intestinul subțire, colonul, intestinul gros sau rectul), peritoneul, pasajele hepatice și biliare, pancreasul, sistemul respirator precum laringele sau plămânul (cu celule mici și fără celule mici), osul, țesutul conjunctiv, pielea (de ex., melanomul), sânul, organele reproducătoare (tubul falopian, uterul, colul uterin, testiculele, ovarul sau prostata), tractul urinar (de ex., vezica sau rinichiul), creierul și glandele endocrine precum tiroida. În rezumat, compușii prezentei dezvoltării sunt implicați în tratarea oricărui neoplasm, inclusiv nu numai neoplaziile hematologice, ci și tumorile solide de toate tipurile. În anumite variante de realizare, compușii sunt utili pentru tratarea unei forme

de cancer selectat din cancerul ovarian, cancerul mamar, cancerul capului și al gâtului, cancerul renal, cancerul de vezică, cancerul hepatocelular și cancerul colorectal.

Neoplaziile hematologice sunt definite la scară largă ca tulburări proliferante ale celulelor sanguine și/sau ale progenitorilor acestora, în care aceste celule se proliferază într-un mod necontrolat. Sub aspect anatomic, neoplaziile hematologice sunt împărțite în două grupuri primare: limfoame - mase maligne de celule limfoide, în principal dar nu exclusiv în noduli limfatici, și leucemii - neoplasm derivat în mod obișnuit din celulele limfoide sau mieloides și care afectează în principal măduva osoasă și sângele periferic. Limfoamele pot fi subîmpărțite în boala Hodgkin și limfomul non-Hodgkin (LNH). Cel de-al doilea grup cuprinde mai multe entități distincte, care pot fi diferențiate clinic (de ex. limfomul agresiv, limfomul indolent), histologic (de ex. limfomul folicular, limfomul cu celule de manta) sau pe baza originii celulei maligne (de ex. limfocit B, limfocit T). Leucemiile și neoplaziile asociate includ leucemia mielogenă acută (LMA), leucemia mielogenă cronică (LMC), leucemia acută limfoblastică (LAL) și leucemia limfocitară cronică (LLC). Alte neoplazii hematologice includ discriaziile celulelor plasmactice care includ mielomul multiplu și sindroame mielodisplastice.

În anumite variante de realizare, compușii prezentei dezvoltării sunt utili în tratamentul limfomului cu celule B, al limfomului limfoplasmocitoid, al cancerului de tub falopian, al cancerului de cap și de gât, al cancerului ovarian și al cancerului peritoneal.

În anumite variante de realizare, compușii prezentei dezvoltării sunt utili în tratamentul carcinomului hepatocelular, al cancerului gastric și/sau al cancerului colorectal. În anumite variante de realizare, compușii prezentei dezvoltării sunt utili în tratamentul cancerului de prostată, al cancerului mamar și/sau al cancerului ovarian. În anumite variante de realizare, compușii prezentei dezvoltării sunt utili în tratamentul carcinomului recurent sau metastatic cu celule scuamoase.

În anumite variante de realizare, în prezenta lucrare este dezvoltată o metodă de tratare a unei boli hiperproliferante, cuprinzând administrarea la un individ (*de ex.* un om) care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic a unui compus al prezentei dezvoltării sau al unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia. În anumite variante de realizare, boala hiperproliferantă este cancerul. În anumite variante de realizare, cancerul este o tumoră solidă. În anumite variante de realizare, cancerul este selectat din cancerul ovarian, cancerul mamar, cancerul capului și al gâtului, cancerul renal, cancerul de vezică, cancerul hepatocelular și cancerul colorectal. În anumite variante de realizare, cancerul este un limfom. În anumite variante de realizare, cancerul este un limfom Hodgkin. În anumite variante de realizare, cancerul este un limfom non-Hodgkin. În anumite variante de realizare, cancerul este un limfom cu celule B. În anumite variante de realizare, cancerul este selectat din limfomul cu celule B, cancerul de tub falopian, cancerul de cap și de gât, cancerul ovarian și cancerul peritoneal. În anumite variante de realizare, metoda mai cuprinde administrarea unuia sau mai multor agenți terapeutici suplimentari, așa cum este descris integral în prezenta lucrare.

În anumite variante de realizare, cancerul este cancer de prostată, cancer mamar, cancer ovarian, carcinom hepatocelular, cancer gastric, cancer colorectal și/sau cancer recurent sau metastatic cu celule scuamoase. În anumite variante de realizare, cancerul este cancer de prostată, cancer mamar și/sau cancer ovarian. În anumite variante de realizare, cancerul este carcinom hepatocelular, cancer gastric și/sau cancer colorectal. În anumite variante de realizare, cancerul este carcinom recurent sau metastatic cu celule scuamoase.

V. ADMINISTRARE

Unul sau mai mulți compuși ai prezentei dezvoltării (denumiți în prezenta lucrare și ingrediente active) pot fi administrați pe orice cale adecvată afecțiunii de tratat. Căile adecvate includ calea orală, rectală, nazală, topică (inclusiv bucală și sublinguală), transdermică, vaginală și parenterală (inclusiv subcutanată, intramusculară, intravenoasă, intradermică, intratecală și epidurală) și altele asemenea. Se va aprecia faptul că poate varia calea preferată, de exemplu, în funcție de afecțiunea destinatarului. Un avantaj al unor anumiți compuși dezvoltării în prezenta lucrare este faptul că aceștia sunt biodisponibili pe cale orală și pot fi dozați oral.

Un compus al prezentei dezvoltării poate fi administrat la un individ în conformitate cu un regim de dozare eficient pentru o perioadă sau durată de timp dorită, cum ar fi de cel puțin aproximativ o lună, de cel puțin aproximativ 2 luni, de cel puțin aproximativ 3 luni, de cel puțin aproximativ 6 luni sau de cel puțin aproximativ 12 luni sau o perioadă mai îndelungată. Într-o variație, compusul este administrat cu un program zilnic sau intermitent pe durata de viață a individului.

Dozarea sau frecvența de dozare a unui compus al prezentei dezvoltării poate fi ajustată pe parcursul tratamentului, pe baza aprecierii medicului care o administrează.

Compusul poate fi administrat la un individ (de ex., un om) într-o cantitate eficientă. În anumite variante de realizare, compusul este administrat o dată pe zi.

În anumite variante de realizare, în prezenta lucrare sunt dezvoltate metode pentru tratarea sau prevenirea unei boli sau a unei afecțiuni la un om, cuprinzând administrarea la om a unei cantități eficiente terapeutic a unui compus al prezentei dezvoltări sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia, în combinație cu o cantitate eficientă terapeutic a unuia sau mai multor (*de ex.*, unu, doi, trei, patru, unu sau doi, între unu și trei sau între unu și patru) agenți terapeutici suplimentari. Deoarece modulatori ai TLR-8 pot fi utilizați în tratamentul diverselor boli sau afecțiuni, identitatea specifică a agenților terapeutici suplimentari va depinde de respectiva boală sau afecțiune tratată.

Compusul prezentei dezvoltări poate fi administrat prin orice cale sau mijloace utile, cum ar fi prin administrare orală sau parenterală (de ex., intravenoasă). Cantitățile eficiente terapeutic ale compusului prezentei dezvoltări sunt de la aproximativ 0,00001 mg/kg de masă corporală pe zi până la aproximativ 10 mg/kg de masă corporală pe zi, cum ar fi de la aproximativ 0,0001 mg/kg de masă corporală pe zi până la aproximativ 10 mg/kg de masă corporală pe zi sau cum ar fi de la aproximativ 0,001 mg/kg de masă corporală pe zi până la aproximativ 1 mg/kg de masă corporală pe zi sau cum ar fi de la aproximativ 0,01 mg/kg de masă corporală pe zi până la aproximativ 1 mg/kg de masă corporală pe zi sau cum ar fi de la aproximativ 0,05 mg/kg de masă corporală pe zi până la aproximativ 0,5 mg/kg de masă corporală pe zi sau cum ar fi de la aproximativ 0,3 μg până la aproximativ 30 mg pe zi sau cum ar fi de la aproximativ 30 μg până la aproximativ 300 μg pe zi.

Un compus al prezentei dezvoltări poate fi combinat cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari în orice cantitate de dozare a compusului prezentei dezvoltări (de ex. între 1 mg și 1000 mg de compus). Cantitățile eficiente terapeutic ale compusului prezentei dezvoltări sunt de la aproximativ 0,01 mg pe doză până la aproximativ 1000 mg pe doză, cum ar fi de la aproximativ 0,01 mg pe doză până la aproximativ 100 mg pe doză sau cum ar fi de la aproximativ 0,1 mg pe doză până la aproximativ 100 mg pe doză sau cum ar fi de la aproximativ 1 mg pe doză până la aproximativ 100 mg pe doză sau cum ar fi de la aproximativ 1 mg pe doză până la aproximativ 10 mg pe doză. Alte cantități eficiente terapeutic ale compusului prezentei dezvoltări sunt de aproximativ 1 mg pe doză sau de aproximativ 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 sau de aproximativ 100 mg pe doză. Alte cantități eficiente terapeutic ale compusului prezentei dezvoltări sunt de aproximativ 100 mg pe doză sau de aproximativ 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 350, 400, 450 sau de aproximativ 500 mg pe doză. O singură doză poate fi administrată la fiecare oră, zilnic sau săptămânal. De exemplu, o singură doză poate fi administrată o dată la fiecare 1 oră, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 ore sau o dată la fiecare 24 de ore. O singură doză poate fi de asemenea administrată o dată la fiecare 1 zi, 2, 3, 4, 5, 6 zile sau o dată la fiecare 7 zile. O singură doză poate fi de asemenea administrată o dată la fiecare 1 săptămână, 2, 3 săptămâni sau o dată la fiecare 4 săptămâni. În anumite variante de realizare, o singură doză poate fi administrată o dată la fiecare săptămână. O singură doză poate fi de asemenea administrată o dată la fiecare lună.

Frecvența de dozare a compusului prezentei dezvoltări va fi stabilită de nevoile pacientului individual și poate fi, de exemplu, o dată pe zi sau de două ori sau de mai multe ori pe zi. Administrarea compusului continuă atât timp cât este necesar pentru a trata infecția cu HBV sau cu HCV. De exemplu, Compusul I poate fi administrat la un om care este infectat cu HBV sau cu HCV pentru o perioadă între 20 de zile și 180 de zile sau, de exemplu, pentru o perioadă între 20 de zile și 90 de zile sau, de exemplu, pentru o perioadă între 30 de zile și 60 de zile.

Administrarea poate fi intermitentă, cu o perioadă de câteva sau mai multe zile, timp în care un pacient primește o doză zilnică din compusul prezentei dezvoltări, urmată de o perioadă de câteva sau mai multe zile, timp în care un pacient nu primește o doză zilnică din compus. De exemplu, un pacient poate primi o doză din compus o dată la două zile sau de trei ori pe săptămână. Din nou cu titlu de exemplu, un pacient poate primi o doză din compus în fiecare zi pentru o perioadă de la 1 până la 14 zile, urmată de o perioadă de 7 până la 21 de zile, timp în care pacientul nu primește o doză din compus, urmată de o perioadă succesivă (de ex., de la 1 la 14 zile), timp în care pacientul primește din nou o doză zilnică din compus. Ciclurile de perioade alternative de administrare a compusului, urmate de neadministrarea compusului, pot fi repetate de câte ori este necesar sub aspect clinic pentru a trata pacientul.

Intr-o variantă de realizare, sunt furnizate compozițiile farmaceutice care conțin un compus al prezentei dezvoltări sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în combinație cu unul sau mai mulți (*de ex.*, unu, doi, trei, patru, unu sau doi, între unu și trei sau între unu și patru) agenți terapeutici suplimentari și un excipient acceptabil farmaceutic.

Intr-o variantă de realizare, sunt furnizate kiturile care conțin un compus al prezentei dezvoltări sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în combinație cu unul sau mai mulți (*de ex.*, unu, doi, trei, patru, unu sau doi, între unu și trei sau între unu și patru) agenți terapeutici suplimentari.

În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltări sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu unul, doi, trei, patru sau mai mulți agenți terapeutici

suplimentari. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu doi agenți terapeutici suplimentari. În alte variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu trei agenți terapeutici suplimentari. În alte variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu patru agenți terapeutici suplimentari. Un agent terapeutic suplimentar, cei doi, trei, patru sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari pot fi diferiți agenți terapeutici selectați din aceeași clasă de agenți terapeutici și/sau aceștia pot fi selectați din diferite clase de agenți terapeutici.

În anumite variante de realizare, când un compus al prezentei dezvoltării este combinat cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari conform descrierii din prezenta lucrare, componentele compoziției sunt administrate ca regim simultan sau secvențial. Când este administrată secvențial, combinația poate fi administrată în două sau mai multe administrări.

În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării este combinat cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari într-o formă de dozare unitară pentru administrarea simultană la un pacient, de exemplu ca formă de dozare solidă pentru administrare orală.

În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării este administrat cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari. Co-administrarea unui compus al prezentei dezvoltării cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari se referă în general la administrarea simultană sau secvențială a unui compus al prezentei dezvoltării și a unuia sau mai multor agenți terapeutici suplimentari, astfel încât atât cantitățile eficiente terapeutic ale compusului dezvoltat în prezenta lucrare, cât și unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari să fie prezenți în organismul pacientului.

Co-administrarea include administrarea dozajelor unitare a compușilor dezvoltăți în prezenta lucrare înainte sau după administrarea dozajelor unitare ale unuia sau mai multor agenți terapeutici suplimentari, de exemplu, administrarea compusului dezvoltat în prezenta lucrare în secunde, minute sau ore de la administrarea unuia sau mai multor agenți terapeutici suplimentari. De exemplu, în unele variante de realizare, o doză unitară a unui compus al prezentei dezvoltării este administrată mai întâi, urmată în secunde sau minute de administrarea unei doze unitare a unuia sau mai multor agenți terapeutici suplimentari. Alternativ, în alte variante de realizare, o doză unitară a unuia sau mai multor agenți terapeutici suplimentari este administrată mai întâi, urmată de administrarea unei doze unitare a unui compus al prezentei dezvoltării în secunde sau minute. În unele variante de realizare, o doză unitară a unui compus al prezentei dezvoltării este administrată mai întâi, urmată, după o perioadă de mai multe ore (de ex. 1-12 ore), de administrarea unei doze unitare a unuia sau mai multor agenți terapeutici suplimentari. În alte variante de realizare, o doză unitară a unuia sau mai multor agenți terapeutici suplimentari este administrată mai întâi, urmată, după o perioadă de mai multe ore (de ex. 1-12 ore), de administrarea unei doze unitare a unui compus al prezentei dezvoltării.

VI. TERAPIA COMBINATĂ PENTRU HBV

În anumite variante de realizare, în prezenta lucrare este dezvoltată o metodă pentru tratarea sau prevenirea unei infecții cu HBV la un om care are sau este supus riscului de a avea infecția, cuprinzând administrarea la om a unei cantități eficiente terapeutic a unui compus al prezentei dezvoltării sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia, în combinație cu o cantitate eficientă terapeutic a unuia sau mai multor (de ex., unu, doi, trei, patru, unu sau doi, între unu și trei sau între unu și patru) agenți terapeutici suplimentari. Într-o variantă de realizare, în prezenta lucrare este dezvoltată o metodă pentru tratarea unei infecții cu HBV la un om care are sau este supus riscului de a avea infecția, cuprinzând administrarea la om a unei cantități eficiente terapeutic a unui compus al prezentei dezvoltării sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia, în combinație cu o cantitate eficientă terapeutic a unuia sau mai multor (de ex., unu, doi, trei, patru, unu sau doi, între unu și trei sau între unu și patru) agenți terapeutici suplimentari.

În anumite variante de realizare, în prezenta lucrare este dezvoltată o metodă pentru tratarea unei infecții cu HBV, cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic a unui compus al prezentei dezvoltării sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia, în combinație cu o cantitate eficientă terapeutic a unuia sau mai multor agenți terapeutici suplimentari care sunt adecvați pentru tratarea unei infecții cu HBV. În anumite variante de realizare, unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari includ, de exemplu, unu, doi, trei, patru, unu sau doi, între unu și trei sau între unu și patru agenți terapeutici suplimentari.

În variantele de utilizare de mai sus, agentul terapeutic suplimentar poate fi un agent anti-HBV. De exemplu, în unele variante de realizare, agentul terapeutic suplimentar este selectat din grupul constituit din medicamentele combinate HBV, inhibitorii HBV ADN-polimerazei,

imunomodulatori, modulatorii receptorului de tip toll (modulatori ai TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 și ai TLR-13), liganzii receptorului interferonului alfa, inhibitorii de hialuronidază, IL-7 recombinant, inhibitorii antigenului de suprafață al hepatitei B (HBsAg), compuși care țințesc antigenul miezului hepatitei B (HbcAg), inhibitorii ciclofilinei, vaccinurile terapeutice pentru HBV, vaccinurile profilactice pentru HBV, inhibitorii intrărilor virale HBV, inhibitorii NTCP (polipeptida co-transportatoare de Na⁺-taurocolat), oligonucleotida antisens care țințește mRNA viral, ARN-urile cu interferență scurtă (siARN), agenții de terapie a genelor miARN, modulatorii endonucleazei, inhibitorii reductazei ribonucleotidei, inhibitorii antigenului E al virusului hepatitei B, proteinele receptorului scavenger recombinant A (SRA), inhibitorii Src kinazei, inhibitorii HBx, inhibitorii cccADN, ARN-urile sintetice scurte în ac de păr (sshARN-urile), anticorpii HBV care includ anticorpii HBV care țințesc antigenii de suprafață ai virusului hepatitei B și anticorpii bispecifici și proteinele terapeutice „de tip anticorp” (precum DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivate Fab), antagoniștii chemokinelor CCR2, agonisții timozinei, citokinele, inhibitorii nucleoproteinei (inhibitorii miezului de HBV sau ai proteinei capsid), stimulatorii genei 1 retinoice acid inductibilă, stimulatorii NOD2, stimulatorii NOD1, inhibitorii Arginazei-1, agonisții STING, inhibitorii PI3K, activatorii beta receptorului de limfotoxină, inhibitorii receptorului 2B4 al celulelor Natural Killer, inhibitorii genei 3 de activare a limfocitelor, inhibitorii CD160, inhibitorii proteinei 4 asociate cu limfocitele T citotoxice, inhibitorii CD 137, inhibitorii membrului 1 al subfamiliei G a receptorului de tip lectină al celulei Killer, inhibitorii TIM-3, inhibitorii de atenuare a limfocitelor B și T, inhibitorii CD305, inhibitorii PD-1, inhibitorii PD-L1, interferonul PEG lamBDa, alfa-1 pentru timozina recombinantă, inhibitorii BTK, modulatori ai TIGIT, modulatori ai CD47, modulatori ai SIRpalfa, modulatori ai ICOS, modulatori ai CD27, modulatori ai CD70, modulatori ai OX40, modulatori ai NKG2D, modulatori ai Tim-4, modulatori ai B7-H4, modulatori ai B7-H3, modulatori ai NKG2A, modulatori ai GITR, modulatori ai CD160, modulatori ai HEVEM, modulatori ai CD161, modulatori ai Axl, modulatori ai Mer, modulatori ai Tyro, modificatori sau editori de gene precum CRISPR (inclusiv CRISPR Cas9), nucleazele degetului de zinc sau nucleazele sintetice (TALEN-uri), inhibitorii replicării virusului hepatitei B, compuși precum cei dezvăluți în Publicația S.U.A. cu Nr. 2010/0143301 (Gilead Sciences), Publicația S.U.A. cu Nr. 2011/0098248 (Gilead Sciences), Publicația S.U.A. cu Nr. 2009/0047249 (Gilead Sciences), Brevetul S.U.A. cu Nr. 8722054 (Gilead Sciences), Publicația S.U.A. cu Nr. 2014/0045849 (Janssen), Publicația S.U.A. cu Nr. 2014/0073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), Publicația S.U.A. cu Nr. 2014/0350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), Publicația S.U.A. cu Nr. 2008/0234251 (Array Biopharma), Publicația S.U.A. cu Nr. 2008/0306050 (Array Biopharma), Publicația S.U.A. cu Nr. 2010/0029585 (Ventirx Pharma), Publicația S.U.A. cu Nr. 2011/0092485 (Ventirx Pharma), US2011/0118235 (Ventirx Pharma), Publicația S.U.A. cu Nr. 2012/0082658 (Ventirx Pharma), Publicația S.U.A. cu Nr. 2012/0219615 (Ventirx Pharma), Publicația S.U.A. cu Nr. 2014/0066432 (Ventirx Pharma), Publicația S.U.A. cu Nr. 2014/0088085 (Ventirx Pharma), Publicația S.U.A. cu Nr. 2014/0275167 (Novira Therapeutics), Publicația S.U.A. cu Nr. 2013/0251673 (Novira Therapeutics), Brevetul S.U.A. cu Nr. 8513184 (Gilead Sciences), Publicația S.U.A. cu Nr. 2014/0030221 (Gilead Sciences), Publicația S.U.A. cu Nr. 2013/0344030 (Gilead Sciences), Publicația S.U.A. cu Nr. 2013/0344029 (Gilead Sciences), Publicația S.U.A. cu Nr. 2014/0343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), Publicația S.U.A. cu Nr. 2013/0267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), Publicația S.U.A. cu Nr. 2014/0330015 (Ono Pharmaceutical), Publicația S.U.A. cu Nr. 2013/0079327 (Ono Pharmaceutical), Publicația S.U.A. cu Nr. 2013/0217880 (Ono pharmaceutical) și alte medicamente pentru tratarea HBV și combinații ale acestora. În unele variante de realizare, agentul terapeutic suplimentar este selectat ulterior din inhibitorii secreției sau asamblării antigenului de suprafață al hepatitei B (HBsAg), anticorpii de tip TCR, inhibitorii IDO, modificatorii epigenetici cccADN, inhibitorii IAPs, mimetica SMAC și compuși precum cei dezvăluți în US20100015178 (Incyte),

În anumite variante de realizare, agentul terapeutic suplimentar este selectat din grupul constituit din medicamentele combinate HBV, inhibitorii HBV ADN-polimerazei, modulatorii receptorului 7 de tip toll, modulatorii receptorului 8 de tip toll, modulatorii receptorului 7 și 8 de tip Toll, modulatorii receptorului 3 de tip toll, liganzii interferonului alfa, inhibitorii HBsAg, compuși care țințesc HbcAg, inhibitorii de ciclofilină, vaccinurile terapeutice HBV, vaccinurile profilactice HBV, inhibitorii intrărilor virale HBV, inhibitorii NTCP, oligonucleotida antisens care țințește mRNA viral, ARN-urile cu interferență scurtă (siARN), inhibitorii antigenului E al virusului hepatitei B, inhibitorii HBx, inhibitorii cccADN, anticorpii HBV care includ anticorpii HBV care țințesc agenții de suprafață ai virusului hepatitei B, agonisții de timozină, citokinele, inhibitorii nucleoproteinei (inhibitorii miezului de HBV sau ai proteinei capsid), stimulatorii genei 1 retinoice acid inductibilă,

stimulatorii NOD2, inhibitorii replicării timozin alfa-1 recombinante și a virusului hepatitei B și combinații ale acestora. În anumite variante de realizare, agentul terapeutic suplimentar este selectat din inhibitorii secreției sau asamblării antigenului de suprafață al hepatitei B (HBsAg) și inhibitorii IDO.

5 În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvăluiri este formulat ca tabletă, care poate conține opțional unul sau mai mulți alți compuși utili pentru tratarea HBV. În anumite variante de realizare, tableta poate conține un alt ingredient activ pentru tratarea HBV, cum ar fi inhibitorii HBV ADN-polimerazei, imunomodulatorii, modulatorii receptorului de tip toll (modulatorii TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 și TLR-13), modulatorii tlr7, modulatorii tlr8, modulatorii tlr7 și tlr8, liganzii receptorului interferonului alfa, inhibitorii de hialuronidază, inhibitorii antigenului de suprafață al hepatitei B (HBsAg), compuși care țintesc antigenul miezului hepatitei B (HbcAg), inhibitorii ciclofilinei, inhibitorii intrărilor virale HBV, inhibitorii NTCP (polipeptida co-transportatoare de Na⁺-taurocolat), modulatorii endonucleazei, inhibitorii reductazei ribonucleotidei, inhibitorii antigenului E al virusului hepatitei B, inhibitorii Src kinazei, inhibitorii HBx, inhibitorii cccADN, antagoniștii chemokinelor CCR2, agoniștii timozinei, inhibitorii nucleoproteinei (inhibitorii miezului de HBV sau ai proteinei capsid), stimulatorii genei 1 retinoice acid inductibilă, stimulatorii NOD2, stimulatorii NOD1, inhibitorii Arginazei-1, agoniștii STING, inhibitorii PI3K, activatorii beta receptorului de limfotxină, inhibitorii receptorului 2B4 al celulelor Natural Killer, inhibitorii genei 3 de activare a limfocitelor, inhibitorii CD160, inhibitorii proteinei 4 asociate cu limfocitele T citotoxice, inhibitorii CD 137, inhibitorii membrului 1 al subfamiliei G a receptorului de tip lectină al celulei Killer, inhibitorii TIM-3, inhibitorii de atenuare a limfocitelor B și T, inhibitorii CD305, inhibitorii PD-1, inhibitorii PD-L1, inhibitorii BTK, modulatorii TIGIT, modulatorii CD47, modulatorii SIRP alfa, modulatorii ICOS, modulatorii CD27, modulatorii CD70, modulatorii OX40, modulatorii NKG2D, modulatorii Tim-4, modulatorii B7-H4, modulatorii B7-H3, modulatorii NKG2A, modulatorii GITR, modulatorii CD160, modulatorii HEVEM, modulatorii CD161, modulatorii Axl, modulatorii Mer, modulatorii Tyro și inhibitorii replicării timozin alfa-1 recombinante și a virusului hepatitei B și combinații ale acestora. În anumite variante de realizare, tableta poate conține un alt ingredient activ pentru tratarea HBV, cum ar fi inhibitorii secreției sau asamblării antigenului de suprafață al hepatitei B (HBsAg), modificatorii epigenetici cccADN, inhibitorii IAPs, mimetici SMAC și inhibitorii IDO.

10 În anumite variante de realizare, astfel de tablete sunt adecvate pentru dozarea o dată pe zi.

15 În anumite variante de realizare, agentul terapeutic suplimentar este selectat dintr-unul sau mai multe dintre:

- 35 (1) Medicamentele combinate selectate din grupul constituit din fumarat de tenofovir disoproxil + emtricitabină (TRUVADA®); adefovir + clevudină și GBV-015, precum și medicamentele combinate selectate din ABX-203+lamivudină+PEG-IFNalfa, ABX-203+adefovir+PEG-IFNalfa și INO-9112 + RG7944 (INO-1800);
- 40 (2) Inhibitorii HBV DNA-polimerazei selectați din grupul constituit din besifovir, entecavir (Baraclude®), adefovir (Hepsera®), fumarat de tenofovir disoproxil (Viread®), tenofovir alafenamidă, tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarat de tenofovir alafenamidă, hemifumarat de tenofovir alafenamidă, tenofovir dipivoxil, fumarat de tenofovir dipivoxil, ester de tenofovir octadeciloxietil ester, telbivudină (Tyzeka®), pradefovir, Clevudină, emtricitabină (Emtriva®), ribavirină, lamivudină (Epivir-HBV®), fosfazidă, famciclovir, SNC-019754, FMCA, fuzolină, AGX-1009 și metacavir, precum și inhibitorii HBV DNA-polimerazei selectați din AR-II-04-26 și HS-10234;
- 45 (3) Imunomodulatorii selectați din grupul constituit din rintatolimod, hidroclorură de imidol, ingaron, dermaVir, plaquenil (hidroxicloroquină), proleukină, hidroxiuree, micofenolat mofetil (MPA) și derivatul său de ester, micofenolat mofetil (MMF), WF-10, ribavirină, IL-12, polimer polietileneimina (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, BMS-936559 și IR-103, precum și imunomodulatorii selectați din INO-9112, polimer polietileneimina (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, RO-7011785, RO-6871765 și IR-103;
- 50 (4) Modulatorii receptorului 7 de tip toll selectați din grupul constituit din GS-9620, GSK-2245035, imiquimod, resiquimod, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, TMX-30X, TMX-202 RG-7863 și RG-7795;
- 55 (5) Modulatorii receptorului 8 de tip toll selectați din grupul constituit din motolimod, resiquimod, 3M-051, 3M-052, MCT-465, IMO-4200, VTX-763, VTX-1463;
- (6) Modulatorii receptorului 3 de tip toll selectați din grupul constituit din rintatolimod, poli-ICLC, MCT-465, MCT-475, Riboxxon, Riboxxim și ND-1.1;
- 60 (7) Liganzii receptorului interferonului alfa selectați din grupul constituit din interferonul alfa-2b (Intron A®), interferonul pegilat alfa-2a (Pegasys®), interferonul alfa 1b (Hapgen®), Veldona,

- Infradure, Roferon-A, YPEG-interferon alfa-2a (YPEG-rhIFNalpha-2a), P-1101, Algeron, Alfaron, Ingaron (interferonul gama), rSIFN-co (interferonul supercompusului recombinant), Ypeginterferon alfa-2b (YPEG-rhIFNalpha-2b), MOR-22, peginterferonul alfa-2b (PEG-Intron®), Bioferon, Novaferon, Inmutag (Inferon), Multiferon®, interferon alfa-n1(Humoferon®), interferon beta-1a (Avonex®), Shaferon, interferon alfa-2b (AXXO), Alfaferonă, interferon alfa-2b (BioGeneric Pharma), interferon-alfa 2 (CJ), Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-B, BLAUFERON-A, Intermax Alpha, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B PDferon-B, interferon alfa-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronure, PegiHep, interferon alfa 2b (Zydus-Cadila), Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, interferon alfa-2b (Amega), interferon alfa-2b (Virchow),
- 10 peginterferonul alfa-2b (Amega), Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferon alfa-2b (Changchun Institute of Biological Products), Anterferon, Shanferon, Layfferon, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Pegstat, rHSA-IFN alfa-2b și Interapo (Interapa);
- (8) Inhibitorii hialuronidazei selectați din grupul constituit din astodimer;
- (9) Modulatorii IL-10;
- 15 (10) Inhibitorii HBsAg selectați din grupul constituit din HBF-0259, PBHBV-001, PBHBV-2-15, PBHBV-2-1, REP 9AC, REP-9C și REP 9AC', precum și inhibitorii HBsAg selectați din REP-9, REP-2139, REP-2139-Ca, REP-2165, REP-2055, REP-2163, REP-2165, REP-2053, REP-2031 și REP-006 și REP-9AC'
- (11) Modulatorii receptorului 9 de tip toll selectați din CYT003, precum și modulatorii receptorului 9
- 20 de tip Toll selectați din CYT-003, IMO-2055, IMO-2125, IMO-3100, IMO-8400, IMO-9200, agatolimod, DIMS-9054, DV-1179, AZD-1419, MGN-1703, și CYT-003-QbG10;
- (12) Inhibitorii de ciclofilină selectați din grupul constituit din OCB-030, SCY-635 și NVP-018;
- (13) Vaccinurile profilactice HBV selectate din grupul constituit din Hexaxim, Heplisav, Mosquirix, vaccinul DTwP-HBV, Bio-Hep-B, D/T/P/HBV/M (LBVP-0101; LBVW-0101), vaccinul DTwP-
- 25 Hepb-Hib-IPV, Heberpenta L, DTwP-HepB-Hib, V-419, CVI-HBV-001, Tetrabhay, vaccinul profilactic împotriva hepatitei B (Advax Super D), Hepatrol-07, GSK-223192A, Engerix B®, vaccinul împotriva hepatitei B recombinante (intramuscular, Kangtai Biological Products), vaccinul împotriva hepatitei B recombinante (levură polimorfă Hansenal, intramuscular, Hualan Biological Engineering), Bimmugen, Euforavac, Eutravac, anrix-DTaP-IPV-Hep B, Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-
- 30 Hib, Pentabio Vaksin DTP-HB-Hib, Comvac 4, Twinrix, Euvax-B, Tritanrix HB, Infanrix Hep B, Comvax, vaccinul DTP-Hib-HBV, vaccinul DTP-HBV, Yi Tai, Heberbiovac HB, Trivac HB, GerVax, vaccinul DTwP-Hep B-Hib, Bilive, Hepavac-Gene, SUPERVAX, Comvac5, Shanvac-B, Hebsulin, Recombivax HB, Revac B mcf, Revac B+, Fendrix, DTwP-HepB-Hib, DNA-001, Shan6, vaccinul rhHBsAG și vaccinul DTaP-rHB-Hib;
- 35 (14) Vaccinurile terapeutice selectate din grupul constituit din complexul HBsAG-HBIG, Bio-Hep-B, NASVAC, abi-HB (intravenos), ABX-203, Tetrabhay, GX-110E, GS-4774, vaccinul cu peptide (epsilonPA-44), Hepatrol-07, NASVAC (NASTERAP), IMP-321, BEVAC, Revac B mcf, Revac B+, MGN-1333, KW-2, CVI-HBV-002, AltraHepB, VGX-6200, FP-02, TG-1050, NU-500, HBVax, vaccinul im/TriGrid/antigen, vaccinul Mega-CD40L-adjuvant, HepB-v, NO-1800, vaccinul terapeutic recombinant bazat pe VLP (infecția cu HBV, VLP Biotech), AdTG-17909, AdTG-17910 AdTG-
- 40 18202, ChronVac-B și Lm HBV, precum și vaccinurile terapeutice HBV selectate din FP-02.2 și RG7944 (INO-1800);
- (15) Inhibitorul de intrare virală HBV selectat din grupul constituit din Myrcludex B;
- (16) Oligonucleotida antisens care țintește mARN viral selectată din grupul constituit din ISIS-
- 45 HBVRx;
- (17) ARN-urile cu interferență scurtă (siARN) selectate din grupul constituit din TKM-HBV (TKM-HepB), ALN-HBV, SR-008, ddARNi și ARC-520;
- (18) Modulatorii endonucleazei selectați din grupul constituit din PGN-514;
- (19) Inhibitorii reductazei ribonucleotidului selectați din grupul constituit din Trimidox;
- 50 (20) Inhibitorii antigenului E al virusului hepatitei B selectați din grupul constituit din wogonină;
- (21) Anticorpul HBV care țintesc antigenii de suprafață ai virusului hepatitei B selectați din grupul constituit din GC-1102, XTL-17, XTL-19, XTL-001, KN-003 și etarpia cu anticorpi monoclonali complet umani (infecția cu virusul hepatitei B, Humabs BioMed), precum și anticorpul HBV care țintesc antigenii de suprafață ai virusului hepatitei B selectați din IV Hepabulin SN;
- 55 (22) Anticorpul HBV, inclusiv anticorpul monoclonal și anticorpul policlonal selectați din grupul constituit din Zutectra, Shang Sheng Gan Di, Uman Big (hepatita B hiperimună), Omri-Hep-B, Nabi-HB, Hepatect CP, HepaGam B, igantib, Niuliva, CT-P24, imunoglobulina hepatitei B (intravenos, pH4, infecția cu HBV, Shanghai RAAS Blood Products) și Fovepta (BT-088);
- (23) Antagoniștii chemokinei CCR2 selectați din grupul constituit din astodimer;
- 60 (24) Agoniștii timozinei selectați din grupul constituit din Timalfazină;

- (25) Citokinele selectate din grupul constituit din IL-7 recombinant, CYT-107, interleukină-2 (IL-2, Immunex); interleukina-2 umană recombinantă (Shenzhen Neptunus) și celmoleukina, precum și citokinele selectate din IL-15, IL-21, IL-24;
- 5 (26) Inhibitorii nucleoproteinei (inhibitorii miezului de HBV sau ai proteinei capsid) selectați din grupul constituit din NVR-1221, NVR-3778, BAY 41-4109, mezilatul de morfotiadină și DVR-23;
- (27) Stimulatorii genei 1 retinoice acid inductibilă selectați din grupul constituit din SB-9200, SB-40, SB-44, ORI-7246, ORI-9350, ORI-7537, ORI-9020, ORI-9198 și ORI-7170;
- (28) Stimulatorii NOD2 selectați din grupul constituit din SB-9200;
- 10 (29) Alfa-1 pentru timozina recombinantă selectată din grupul constituit din NL-004 și alfa 1 de timozină PEGilată;
- (30) Inhibitorii replicării virusului hepatitei B selectați din grupul constituit din izotiafludină, IQP-HBV, RM-5038 și Xingantie;
- (31) Inhibitorii PI3K selectați din grupul constituit din idelalisib, AZD-8186, buparlisib, CLR-457, pictilisib, neratinib, rigosertib, rigosertib sodiu, EN-3342, TGR-1202, alpelisib, duvelisib, UCB-5857, taselisib, XL-765, gedatolisib, VS-5584, copanlisib, orotat CAI, perifozină, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, panulisib, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-040093, pilaralisib, BAY-1082439, mezilat de puqutinib, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, sonolisib, LY-3023414, SAR-260301 și CLR-1401;
- 15 (32) Inhibitorii cccADN selectați din grupul constituit din BSBI-25;
- (33) Inhibitorii PD-L1 selectați din grupul constituit din MEDI-0680, RG-7446, durvalumab, KY-1003, KD-033, MSB-0010718C, TSR-042, ALN-PDL, STI-A1014 și BMS-936559;
- 20 (34) Inhibitorii PD-1 selectați din grupul constituit din ofnivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, BGB-108 și mDX-400;
- (35) Inhibitorii BTK selectați din grupul constituit din ACP-196, dasatinib, ibrutinib, PRN-1008, SNS-062, ONO-4059, BGB-3111, MSC-2364447, X-022, spebrutinib, TP-4207, HM-71224, KBP-7536, AC-0025;
- 25 (36) Alte medicamente pentru tratarea HBV selectate din grupul constituit din gentiopiricină (gentiopicrozidă), nitazoxanidă, birinapant, NOV-205 (Molixan; BAM-205), Oligotidă, Mivotilat, Feron, levamizol, Ka Shu Ning, Alloferon, WS-007, Y-101 (Ti Fen Tai), rSIFN-co, PEG-IIFNm, KW-3, BP-Inter-014, acid oleanolic, HepB-nRNA, cTP-5 (rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, Hepbarna, IBPB-006IA, Hepuyinfen, DasKloster 0014-01, Jiangantai (Ganxikang), picrozidă, GA5 NM-HBV, DasKloster-0039, hepulantai, IMB-2613, TCM-800B și ZH-2N, precum și alte medicamente pentru tratarea HBV selectate din glutatiunul redus și RO-6864018; și
- 30 (37) Compușii dezvoltăți în US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences), US20090047249 (Gilead Sciences), US8722054 (Gilead Sciences), US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/02381 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (VentirxPharma), US20140275167(Novira therapeutics), US20130251673 (Novira therapeutics), US8513184 (Gilead Sciences), US20140030221 (Gilead Sciences), US20130344030 (Gilead Sciences), US20130344029 (Gilead Sciences), US20140343032 (Roche), WO2014037480(Roche), US20130267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), US20140330015 (Ono pharmaceutical), US20130079327 (Ono pharmaceutical) și US20130217880 (Ono pharmaceutical) și compușii dezvoltăți în US20100015178 (Incyte).
- 35
- 40
- 45

În lista de mai sus sunt incluși și:

- 50 (38) Inhibitorii IDO selectați din grupul constituit din epacadostat (INCB24360), F-001287, resminostat (4SC-201), SN-35837, NLG-919, GDC-0919 și indoximod;
- (39) Inhibitorii arginazei selectați din grupul constituit din CB-1158, C-201 și resminostat; și
- (40) Inhibitorii proteinei 4 asociate cu limfocitele T citotoxice (ipi4) selectați din grupul constituit din ipilumimab, belatacept, PSI-001, PRS-010, tremelimumab și JHL-1155.
- 55 În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu unul, doi, trei, patru sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu doi agenți terapeutici suplimentari. În alte variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu trei agenți terapeutici suplimentari. În alte variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu patru agenți terapeutici suplimentari. Un agent terapeutic suplimentar, cei doi, trei, patru sau mai mulți agenți
- 60

terapeutici suplimentari pot fi diferiți agenți terapeutici selectați din aceeași clasă de agenți terapeutici și/sau aceștia pot fi selectați din diferite clase de agenți terapeutici.

Intr-o anumită variantă de realizare, un compus al prezentei dezvăluiri sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un inhibitor al HBV DNA-polimerazei. În altă variantă specifică de realizare, un compus al prezentei dezvăluiri sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un inhibitor al HBV DNA-polimerazei și cel puțin un agent terapeutic suplimentar selectat din grupul constituit din: imunomodulatori, modulatori ai receptorului de tip toll (modulatorii TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 și TLR-13), liganzii receptorului interferonului alfa, inhibitorii de hialuronidază, IL-7 recombinant, inhibitorii HBsAg, compuși care țintesc HbcAg, inhibitorii ciclofilinei, vaccinurile terapeutice HBV, vaccinurile profilactice HBV, inhibitorii intrărilor virale HBV, inhibitorii NTCP, oligonucleotida antisens care țintește mARN viral, ARN-urile cu interferență scurtă (siARN), agenții de terapie a genelor miARN, modulatorii endonucleazei, inhibitorii reductazei ribonucleotidei, inhibitorii antigenului E al virusului hepatitei B, proteinele receptorului scavenger recombinant A (SRA), inhibitorii Src kinazei, inhibitorii HBx, inhibitorii cccADN, ARN-urile sintetice scurte în ac de păr (sshARN-urile), anticorpii HBV care includ anticorpii HBV care țintesc antigenii de suprafață ai virusului hepatitei B și anticorpii bispecfici și proteinele terapeutice „de tip anticorp” (precum DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivate Fab), antagoniștii chemokinelor CCR2, agoniștii timozinei, citokinele, inhibitorii nucleoproteinei (inhibitorii miezului de HBV sau ai proteinei capsid), stimulatorii genei 1 retinoice acid inductibilă, stimulatorii NOD2, stimulatorii NOD1, inhibitorii Arginazei-1, agoniștii STING, inhibitorii PI3K, activatorii beta receptorului de limfotoxină, inhibitorii receptorului 2B4 al celulelor Natural Killer, inhibitorii genei 3 de activare a limfocitelor, inhibitorii CD160, inhibitorii proteinei 4 asociate cu limfocitele T citotoxice, inhibitorii CD 137, inhibitorii membrului 1 al subfamiliei G a receptorului de tip lectină al celulei Killer, inhibitorii TIM-3, inhibitorii de atenuare a limfocitelor B și T, inhibitorii CD305, inhibitorii PD-1, inhibitorii PD-L1, interferonul PEG lambda, alfa-1 pentru timozina recombinantă, inhibitorii BTK, modulatori ai TIGIT, modulatori ai CD47, modulatori ai SIRpalfa, modulatori ai ICOS, modulatori ai CD27, modulatori ai CD70, modulatori ai OX40, modulatori ai NKG2D, modulatori ai Tim-4, modulatori ai B7-H4, modulatori ai B7-H3, modulatori ai NKG2A, modulatori ai GITR, modulatori ai CD160, modulatori ai HEVEM, modulatori ai CD161, modulatori ai Axl, modulatori ai Mer, modulatori ai Tyro, modificatorii sau editori de gene precum CRISPR (inclusiv CRISPR Cas9), nucleazele degetului de zinc sau nucleazele sintetice (TALEN-uri) și inhibitorii replicării virusului hepatitei B. În anumite variante de realizare, cel puțin un agent terapeutic suplimentar este selectat ulterior din inhibitorii secreției sau asamblării antigenului de suprafață al hepatitei B (HBsAg), anticorpii de tip TCR, modificatorii epigenetici cccADN, inhibitorii IAPs, mimetica SMAC și inhibitorii IDO.

În altă variantă specifică de realizare, un compus al prezentei dezvăluiri sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un inhibitor al HBV DNA-polimerazei și cel puțin un agent terapeutic suplimentar selectat din grupul constituit din: Inhibitorii intrărilor virale, inhibitorii NTCP, inhibitorii HBx, inhibitorii cccADN, anticorpii HBV care țintesc antigenii de suprafață ai virusului hepatitei B, ARN-urile cu interferență scurtă (siARN), agenții de terapie a genelor miARN, ARN-urile sintetice scurte în ac de păr (sshARN-urile) și inhibitorii nucleoproteinei (inhibitorii miezului de HBV sau ai proteinei capsid).

În altă variantă specifică de realizare, un compus al prezentei dezvăluiri sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un inhibitor al HBV DNA-polimerazei, unul sau doi agenți terapeutici suplimentari selectați din grupul constituit din: imunomodulatori, modulatori ai receptorului de tip toll (modulatori ai TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 și TLR-13), inhibitori ai HBsAg, vaccinuri terapeutice HBV, anticorpi HBV, inclusiv anticorpi HBV care țintesc antigenii de suprafață ai virusului hepatitei B și anticorpi bispecfici și proteine terapeutice „de tip anticorp” (precum DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivate Fab), inhibitori ai ciclofilinei, stimulatorii genei 1 retinoice acid inductibilă, inhibitori PD-1, inhibitori PD-L1, inhibitorii Arginazei-1, inhibitorii PI3K și stimulatorii NOD2 și unul sau doi agenți terapeutici suplimentari selectați din grupul constituit din: Inhibitorii intrărilor virale, inhibitorii NTCP, inhibitorii HBx, inhibitorii cccADN, anticorpii HBV care țintesc antigenii de suprafață ai virusului hepatitei B, ARN-urile cu interferență scurtă (siARN), agenții de terapie a genelor miARN, ARN-urile sintetice scurte în ac de păr (sshARN-urile) și inhibitorii nucleoproteinei (inhibitorii miezului de HBV sau ai proteinei capsid). În anumite variante de realizare, unul sau doi agenți terapeutici suplimentari sunt selectați ulterior din inhibitorii secreției sau asamblării antigenului de suprafață al hepatitei B (HBsAg), anticorpii de tip TCR și inhibitorii IDO.

Intr-o anumită variantă de realizare, un compus al prezentei dezvăluiri sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu unul, doi, trei, patru sau mai mulți agenți

terapeutici suplimentari selectați din adefovir (Hepsera®), fumaratul de tenofovir disoproxil + emtricitabină (TRUVADA®), fumaratul de tenofovir disoproxil (Viread®), entecavir (Baraclude®), lamivudină (Epivir-HBV®), tenofovir alafenamidă, tenofovir, tenofovir disoproxil, fumaratul de tenofovir alafenamidă, hemifumaratul de tenofovir alafenamidă, telbivudină (Tyzeka®), Clevudine®, emtricitabină (Emtriva®), peginterferonul alfa-2b (PEG-Intron®), Multiferon®, interferonul alfa 1b (Hapgen®), interferonul alfa-2b (Intron A®), interferonul alfa-2a pegilat (Pegasys®), interferonul alfa-n1 (Humoferon®), ribavirină, interferonul beta-1a (Avonex®), Bioferon, Ingaron, Inmutag (Inferon), Algeron, Roferon-A, Oligotidă, Zutectra, Shaferon, interferonul alfa-2b (AXXO), Alfaferon, interferonul alfa-2b (BioGeneric Pharma), Feron, interferon-alfa 2 (CJ), BEVAC, Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-B, BLAUFERON-A, Intermax Alfa, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, interferonul alfa-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, interferonul alfa 2b (Zydus-Cadila), Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, interferonul alfa-2b (Amega), interferonul alfa-2b (Virchow), peginterferonul alfa-2b (Amega), Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferonul alfa-2b (Changchun Institute of Biological Products), Anterferon, Shanferon, MOR-22, interleukina-2 (IL-2, Immunex), inteleukina-2 umană recombinantă (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Alloferon și celmoleukină

Intr-o anumită variantă de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu entecavir (Baraclude®), adefovir (Hepsera®), fumaratul de tenofovir disoproxil (Viread®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxil, fumaratul de tenofovir alafenamidă, hemifumaratul de tenofovir alafenamidă, telbivudină (Tyzeka®) sau lamivudină (Epivir-HBV®)

Intr-o anumită variantă de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu entecavir (Baraclude®), adefovir (Hepsera®), fumaratul de tenofovir disoproxil (Viread®), tenofovir alafenamida, hemifumaratul de tenofovir alafenamidă, telbivudină (Tyzeka®) sau lamivudină (Epivir-HBV®).

Intr-o anumită variantă de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un inhibitor PD-1. Intr-o anumită variantă de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un inhibitor PD-L1. Intr-o anumită variantă de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un inhibitor IDO. Într-o anumită variantă de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un inhibitor IDO și un inhibitor PD-1. Intr-o anumită variantă de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un inhibitor IDO și un inhibitor PD-L1. Intr-o anumită variantă de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un modulator TLR7, precum GS-9620.

Intr-o anumită variantă de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un modulator TLR7 și un inhibitor IDO. Într-o anumită variantă de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un modulator TLR7, precum GS-9620, și un inhibitor IDO, precum epacadostat.

Intr-o anumită variantă de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu (4-amino-2-butoxi-8-({3-[(pirolidină-1-yl)metil]fenil}metil)-7,8-dihidropteridină-6(5H)-unu) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Așa cum este utilizat în prezenta lucrare, GS-9620 (4-amino-2-butoxi-8-({3-[(pirolidină-1-yl)metil]fenil}metil)-7,8-dihidropteridină-6(5H)-unu) include sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia. J. Med. Chem., 2013, 56 (18), pp 7324-7333.

Intr-o anumită variantă de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un prim agent terapeutic suplimentar selectat din grupul constituit din: entecavir (Baraclude®), adefovir (Hepsera®), fumaratul de tenofovir disoproxil (Viread®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxil, fumaratul de tenofovir alafenamidă, hemifumaratul de tenofovir alafenamidă, telbivudină (Tyzeka®) sau lamivudină (Epivir-HBV®) și cel puțin un agent terapeutic suplimentar selectat din grupul constituit din imunomodulatori, modulatori ai receptorului de tip toll (modulatorii TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 și TLR-13), liganzii receptorului interferonului alfa, inhibitorii de hialuronidază, IL-7 recombinant, inhibitorii HBsAg, compuși care țintesc HbcAg, inhibitorii ciclofilinei, vaccinurile terapeutice HBV, vaccinurile profilactice HBV, inhibitorii intrărilor virale HBV, inhibitorii NTCP, oligonucleotida antisens care țintește mARN viral, ARN-urile cu interferență scurtă (siARN), agenții de terapie a genelor miARN, modulatorii endonucleazei, inhibitorii reductazei ribonucleotidei, inhibitorii antigenului E al virusului hepatitei B,

proteinele receptorului scavenger recombinant A (SRA), inhibitorii Src kinazei, inhibitorii HBx, inhibitorii cccADN, ARN-urile sintetice scurte în ac de păr (sshARN-urile), anticorpii HBV care includ anticorpii HBV care țintesc antigenii de suprafață ai virusului hepatitei B și anticorpii bispecifici și proteinele terapeutice „de tip anticorp” (precum DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivate Fab), antagoniștii chemokinelor CCR2, agoniștii timozinei, citokinele, inhibitorii nucleoproteinei (inhibitorii miezului de HBV sau ai proteinei capsid), stimulatorii genei 1 retinoice acid inductibilă, stimulatorii NOD2, stimulatorii NOD1, timozin alfa-1 recombinantă, inhibitorii Arginazei-1, agoniștii STING, inhibitorii PI3K, activatorii beta receptorului de limfotoxină, inhibitorii receptorului 2B4 al celulelor Natural Killer, inhibitorii genei 3 de activare a limfocitelor, inhibitorii CD160, inhibitorii proteinei 4 asociate cu limfocitele T citotoxice, inhibitorii CD137, inhibitorii membrului 1 al subfamiliei G a receptorului de tip lectină al celulei Killer, inhibitorii TIM-3, inhibitorii de atenuare a limfocitelor B și T, inhibitorii CD305, inhibitorii PD-1, inhibitorii PD-L1, interferonul PEG lambda, inhibitorii BTK, modulatori ai TIGIT, modulatori ai CD47, modulatori ai SIRpalfa, modulatori ai ICOS, modulatori ai CD27, modulatori ai CD70, modulatori ai OX40, modulatori ai NKG2D, modulatori ai Tim-4, modulatori ai B7-H4, modulatori ai B7-H3, modulatori ai NKG2A, modulatori ai GITR, modulatori ai CD160, modulatori ai HEVEM, modulatori ai CD161, modulatori ai Axl, modulatori ai Mer, modulatori ai Tyro, modificatori sau editori de gene precum CRISPR (inclusiv CRISPR Cas9), nucleazele degetului de zinc sau nucleazele sintetice (TALEN-uri) și inhibitorii replicării virusului hepatitei B. În anumite variante de realizare, cel puțin un agent terapeutic suplimentar este selectat ulterior din inhibitorii secreției sau asamblării antigenului de suprafață al hepatitei B (HBsAg), anticorpii de tip TCR, inhibitorii IDO, modificatorii epigenetici cccADN, inhibitorii IAPs și mimetici SMAC.

Intr-o anumită variantă de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un prim agent terapeutic suplimentar selectat din grupul constituit din: entecavir (Baraclude®), adefovir (Hepsera®), fumaratul de tenofovir disoproxil (Viread®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxil, fumaratul de tenofovir alafenamidă, hemifumaratul de tenofovir alafenamidă, telbivudină (Tyzeka®) sau lamivudină (Epivir-HBV®) și cel puțin un agent terapeutic suplimentar selectat din grupul constituit din peginterferonul alfa-2b (PEG-Intron®), Multiferon®, interferonul alfa 1b (Hapgen®), interferonul alfa-2b (Intron A®), interferonul alfa-2a pegilat (Pegasys®), interferonul alfa-n1 (Humoferon®), ribavirină, interferonul beta-1a (Avonex®), Bioferon, Ingaron, Inmutag (Inferon), Algeron, Roferon-A, Oligotidă, Zutectra, Shaferon, interferonul alfa-2b (AXXO), Alfaferon, interferonul alfa-2b (BioGeneric Pharma), Feron, interferon-alfa 2 (CJ), BEVAC, Laferonum, VIEG, BLAUFERON-B, BLAUFERON-A, Intermax Alfa, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, interferonul alfa-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronure, PegiHep, interferonul alfa 2b (Zydus-Cadila), Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, interferonul alfa-2b (Amega), interferonul alfa-2b (Virchow), peginterferonul alfa-2b (Amega), Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferonul alfa-2b (Changchun Institute of Biological Products), Anterferon, Shanferon, MOR-22, interleukina-2 (IL-2, Immunex), interleukina-2 umană recombinantă (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Alloferon și celmoleukină.

Intr-o anumită variantă de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un prim agent terapeutic suplimentar selectat din grupul constituit din: entecavir (Baraclude®), adefovir (Hepsera®), fumaratul de tenofovir disoproxil (Viread®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxil, fumaratul de tenofovir alafenamidă, hemifumaratul de tenofovir alafenamidă, telbivudină (Tyzeka®) sau lamivudină (Epivir-HBV®) și cel puțin un agent terapeutic suplimentar selectat din grupul constituit din inhibitorii intrărilor virale HBV, inhibitorii NTCP, inhibitorii HBx, inhibitorii cccADN, anticorpii HBV care țintesc antigenii de suprafață ai virusului hepatitei B, ARN-urile cu interferență scurtă (siARN), agenții de terapie a genelor miARN, ARN-urile sintetice scurte în ac de păr (sshARN-urile) și inhibitorii nucleoproteinei (inhibitorii miezului de HBV sau ai proteinei capsid).

Intr-o anumită variantă de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un prim agent terapeutic suplimentar selectat din grupul constituit din: entecavir (Baraclude®), adefovir (Hepsera®), fumaratul de tenofovir disoproxil (Viread®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxil, fumaratul de tenofovir alafenamidă, hemifumaratul de tenofovir alafenamidă, telbivudină (Tyzeka®) sau lamivudină (Epivir-HBV®), unul sau doi agenți terapeutici suplimentari selectați din grupul constituit din: imunomodulatori, modulatori ai receptorului de tip toll (modulatori ai TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 și TLR-13), inhibitori ai HBsAg, vaccinuri terapeutice HBV, anticorpi HBV, inclusiv anticorpi HBV care țintesc antigenii de suprafață ai virusului hepatitei B și anticorpi bispecifici și proteine terapeutice „de tip anticorp” (precum

DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivate Fab), inhibitori ai ciclofilinei, stimulatorii genei 1 retinoice acid inductibilă, inhibitori PD-1, inhibitori PD-L1, inhibitorii Arginazei-1, inhibitorii PI3K și stimulatorii NOD2 și unul sau doi agenți terapeutici suplimentari selectați din grupul constituit din: Inhibitorii intrărilor virale, inhibitorii NTCP, inhibitorii HBx, inhibitorii cccADN, anticorpii HBV care țintesc antigenii de suprafață ai virusului hepatitei B, ARN-urile cu interferență scurtă (siARN), agenții de terapie a genelor miARN, ARN-urile sintetice scurte în ac de păr (sshARN-urile) și inhibitorii nucleoproteinei (inhibitorii miezului de HBV sau ai proteinei capside). În anumite variante de realizare, unul sau doi agenți terapeutici suplimentari sunt selectați ulterior din inhibitorii secreției sau asamblării antigenului de suprafață al hepatitei B (HBsAg), anticorpii de tip TCR și inhibitorii IDO.

În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu 5-30 mg fumarat de tenofovir alafenamidă, hemifumarat de tenofovir anafenamidă sau tenofovir alafenamidă. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; sau 10-30 mg fumarat de tenofovir alafenamidă, hemifumarat de tenofovir anafenamidă sau tenofovir alafenamidă. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu 10 mg fumarat de tenofovir alafenamidă, hemifumarat de tenofovir anafenamidă sau tenofovir alafenamidă. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu 25 mg fumarat de tenofovir alafenamidă, hemifumarat de tenofovir anafenamidă sau tenofovir alafenamidă. Un compus al prezentei dezvoltării poate fi combinat cu agenții furnizați în prezenta lucrare în orice cantitate de dozare a compusului (de ex., între 50 mg și 500 mg de compus) la fel ca și când fiecare combinație de dozări ar fi listate în mod specific și individual. Un compus al prezentei dezvoltării poate fi combinat cu agenții furnizați în prezenta lucrare în orice cantitate de dozare a compusului (de ex. între aproximativ 1 mg și aproximativ 150 mg de compus) la fel ca și când fiecare combinație de dozări ar fi listate în mod specific și individual.

În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu 100-400 mg fumarat de tenofovir disoproxil, hemifumarat de tenofovir disoproxil sau tenofovir disoproxil. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu 100-150; 100-200; 100-250; 100-300; 100-350; 150-200; 150-250; 150-300; 150-350; 150-400; 200-250; 200-300; 200-350; 200-400; 250-350; 250-400; 350-400 sau 300-400 mg fumarat de tenofovir disoproxil, hemifumarat de tenofovir disoproxil sau tenofovir disoproxil. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu 300 mg fumarat de tenofovir disoproxil, hemifumarat de tenofovir disoproxil sau tenofovir disoproxil. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu 250 mg fumarat de tenofovir disoproxil, hemifumarat de tenofovir disoproxil sau tenofovir disoproxil. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu 150 mg fumarat de tenofovir disoproxil, hemifumarat de tenofovir disoproxil sau tenofovir disoproxil. Un compus al prezentei dezvoltării poate fi combinat cu agenții furnizați în prezenta lucrare în orice cantitate de dozare a compusului (de ex., între 50 mg și 500 mg de compus) la fel ca și când fiecare combinație de dozări ar fi listate în mod specific și individual. Un compus al prezentei dezvoltării poate fi combinat cu agenții furnizați în prezenta lucrare în orice cantitate de dozare a compusului (de ex., între aproximativ 1 mg și aproximativ 150 mg de compus) la fel ca și când fiecare combinație de dozări ar fi listate în mod specific și individual.

În prezenta lucrare este furnizat(ă) și un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și unul sau mai multe ingrediente active suplimentare pentru tratarea HBV, pentru utilizarea într-o metodă de tratare sau prevenire a HBV.

În prezenta lucrare este furnizat(ă) și un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizarea într-o metodă de tratare sau prevenire a HBV, în care compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este administrat(ă) simultan, separat sau secvențial cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari pentru tratarea HBV.

VII. TERAPIA COMBINATĂ PENTRU HCV

În anumite variante de realizare, în prezenta lucrare este dezvoltată o metodă pentru tratarea sau prevenirea unei infecții cu HCV la un om care are sau este supus riscului de a avea infecția, cuprinzând administrarea la om a unei cantități eficiente terapeutice a unui compus al prezentei dezvoltării sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia, în combinație cu o cantitate eficientă terapeutică a unuia sau mai multor (de ex., unu, doi, trei, unu sau doi sau între unu și trei) agenți

terapeutici suplimentari. Într-o variantă de realizare, în prezenta lucrare este dezvăluită o metodă pentru tratarea unei infecții cu HCV la un om care are sau este supus riscului de a avea infecția, cuprinzând administrarea la om a unei cantități eficiente terapeutic a unui compus al prezentei dezvăluiri sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia, în combinație cu o cantitate eficientă terapeutic a unuia sau mai multor (de ex., unu, doi, trei, unu sau doi sau între unu și trei) agenți terapeutici suplimentari.

În anumite variante de realizare, în prezenta lucrare este dezvăluită o metodă pentru tratarea unei infecții cu HCV, cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic a unui compus al prezentei dezvăluiri sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia, în combinație cu o cantitate eficientă terapeutic a unuia sau mai multor agenți terapeutici suplimentari care sunt adecvați pentru tratarea unei infecții cu HCV.

În variantele de utilizare de mai sus, agentul terapeutic suplimentar poate fi un agent anti-HCV. De exemplu, în unele variante de realizare, agentul terapeutic suplimentar este selectat din grupul constituit din interferoni, ribavirină sau analogii săi, inhibitorii proteazei HCV NS3, inhibitorii proteazei HCV NS4, inhibitorii proteazei HCV NS3/NS4, inhibitorii alfa-glucozidazei, hepatoprotectori, inhibitorii nucleozidei sau ai nucleotidei polimerazei HCV NS5B, inhibitorii non-nucleozidei polimerazei HCV NS5B, inhibitorii HCV NS5A, agonistii TLR-7, inhibitorii ciclofilinei, inhibitorii HCV IRES și potențiatorii farmacocinetici, compuși precum cei dezvăluiți în US2010/0310512, US2013/0102525 și WO2013/185093 sau combinații ale acestora.

În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvăluiri este formulat ca tabletă, care poate conține opțional unul sau mai mulți alți compuși utili pentru tratarea HCV. În anumite variante de realizare, tableta poate conține un alt ingredient activ pentru tratarea HCV, precum interferoni, ribavirină sau analogii săi, inhibitorii proteazei HCV NS3, inhibitorii proteazei HCV NS4, inhibitorii proteazei HCV NS3/NS4, inhibitorii alfa-glucozidazei, hepatoprotectori, inhibitorii nucleozidei sau ai nucleotidei polimerazei HCV NS5B, inhibitorii non-nucleozidei polimerazei HCV NS5B, inhibitorii HCV NS5A, agonistii TLR-7, inhibitorii ciclofilinei, inhibitorii HCV IRES și potențiatorii farmacocinetici sau combinații ale acestora.

În anumite variante de realizare, astfel de tablete sunt adecvate pentru dozarea o dată pe zi.

În anumite variante de realizare, agentul terapeutic suplimentar este selectat dintr-unul sau mai multe dintre:

(1) Interferonii selectați din grupul constituit din rIFN-alfa 2b pegilat (PEG-Intron), rIFN-alfa 2a pegilat (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferonul alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfaferone, Multiferon, subalin), interferonul alfacon-1 (Infergen), interferonul alfa-n1 (Wellferon), interferonul alfa-n3 (Alferon), interferon-beta (Avonex, DL-8234), interferon-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferonul alfa-2b (Albupharm), IFN alpha XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferonul alfa-2b glicozilat (AVI-005), PEG-Infergen, interferonul lambda pegilat (PEGylated IL-29) sau belerofonul, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, alfa IFN de consens, infergen, rebif, IFN-beta pegilat, interferonul alfa oral, feron, reafon, intermax alfa, r-IFN-beta și infergen + analogii de actimuneribavirină și ribavirină, de ex., rebetol, copegus, VX-497 și viramidină (taribavirină);

(2) Ribavirina și analogii săi selectați din grupul constituit din ribavirină (Rebetol, Copegus) și taribavirină (Viramidină);

(3) Inhibitorii NS5A selectați din grupul constituit din Compusul A.1 (descriș mai jos), Compusul A.2 (descriș mai jos), Compusul A.3 (descriș mai jos), ABT-267, Compusul A.4 (descriș mai jos), JNJ-47910382, daclatasvir (BMS-790052), ABT-267, Samatasvir, MK-8742, MK-8404, EDP-239, IDX-719, PPI-668, GSK-2336805, ACH-3102, A-831, A-689, AZD-2836 (A-831), AZD-7295 (A-689) și BMS-790052;

(4) Inhibitorii polimerazei NS5B selectați din grupul constituit din sofosbuvir (GS-7977), Compusul A.5 (descriș mai jos), Compusul A.6 (descriș mai jos), ABT-333, Compusul A.7 (descriș mai jos), ABT-072, Compusul A.8 (descriș mai jos), tegobuvir (GS-9190), GS-9669, TMC647055, ABT-333, ABT-072, setrobuvir (ANA-598), IDX-21437, filibuvir (PF-868554), VX-222, IDX-375, IDX-184, IDX-102, BI-207127, valopicitabină (NM-283), PSI-6130 (R1656), PSI-7851, BCX-4678, nesbuvir (HCV-796), BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, GSK625433, XTL-2125, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, A848837, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, BMS-791325, BILB-1941, AL-335, AL-516 și ACH-3422;

(5) Inhibitorii proteazei (NS3, NS3-NS4) selectați din grupul constituit din Compusul A.9, Compusul A.10, Compusul A.11, ABT-450, Compusul A.12 (descriș mai jos), simeprevir (TMC-435), boceprevir (SCH-503034), narlaprevir (SCH-900518), vaniprevir (MK-7009), MK-5172, danoprevir (ITMN-191), sovalprevir (ACH-1625), neceprevir (ACH-2684), Telaprevir (VX-950), VX-813, VX-

500, faldaprevir (BI-201335), asunaprevir (BMS-650032), BMS-605339, VBY-376, PHX-1766, YH5531, BILN-2065 și BILN-2061;

(6) Inhibitorii alfa-glucozidazei 1 selectați din grupul constituit din celgosivir (MX-3253), Miglitol și UT-231B;

5 (7) Hepatoprotectorii selectați din grupul constituit din emericasan (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), silibilină și MitoQ;

(8) Agoniștii TLR-7 selectați din grupul constituit din imiquimod, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025) și SM-360320;

(9) Inhibitorii de ciclofilină selectați din grupul constituit din DEBIO-025, SCY-635 și NIM811;

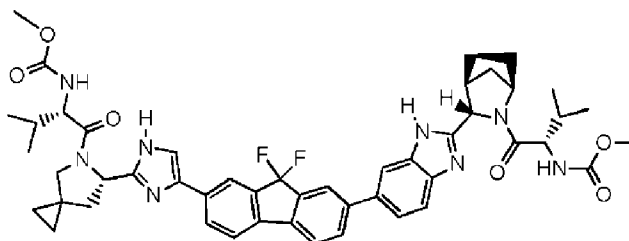
10 (10) Inhibitorii HCV IRES selectați din grupul constituit din MCI-067;

(11) Potențiatorii farmacocinetici selectați din grupul constituit din BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 și roxitromicină; și

(12) Alți agenți anti-HCV selectați din grupul constituit din timozin alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanid (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), GS-

15 9525, KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacină, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanid, VX-497 (merimepodib) NIM811, derivate din benzimidazol, derivate din benzo-1,2,4-tiadiazină și derivate din fenilalanină;

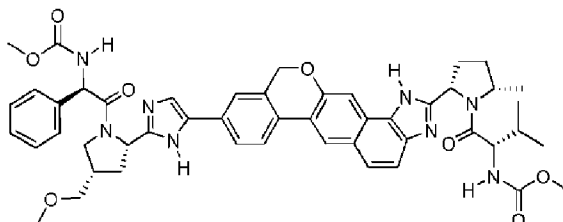
20 Compusul A.1 este un inhibitor al proteinei HCV NS5A și este reprezentat de următoarea structură chimică:



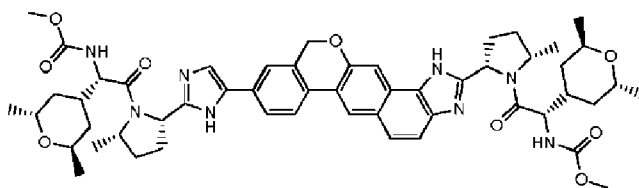
(a se vedea, de ex., . Publicația S.U.A. cu Nr. 20100310512 A1).

Compusul A.2 este un inhibitor NS5A și este reprezentat de următoarea structură chimică:

25

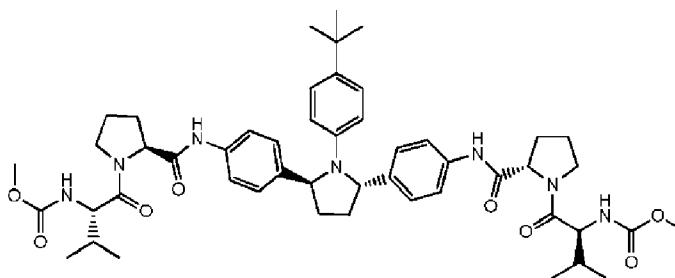


Compusul A.3 este un inhibitor NS5A și este reprezentat de următoarea structură chimică:



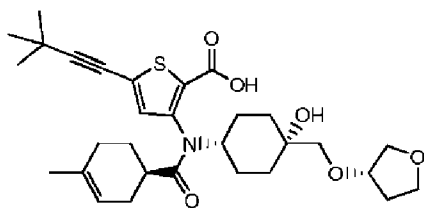
30

Compusul A.4 este un inhibitor NS5A și este reprezentat de următoarea structură chimică:



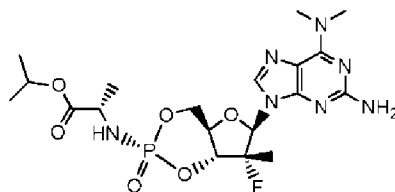
(a se vedea Publicația S.U.A. cu Nr. 2013/0102525 și referințele din aceasta.)

Compusul A.5 este un inhibitor NS5A al polimerazei de deget II și este reprezentat de următoarea structură chimică:



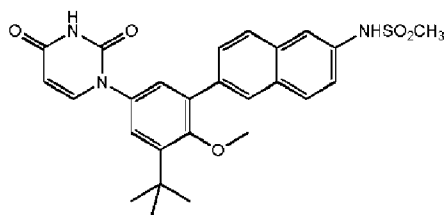
5

Compusul A.6 este un precursor al substanței active pentru inhibitorul nucleotidei conceput să inhibe replicarea ARN-ului viral prin polimeraza HCV NS5B și este reprezentat de următoarea structură chimică:



10

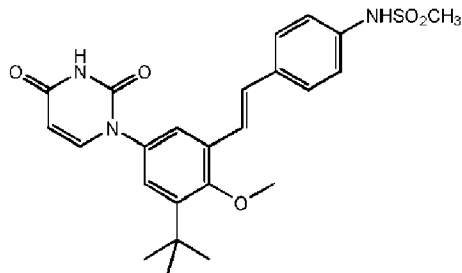
Compusul A.7 este un inhibitor al HCV-polimerazei și este reprezentat de următoarea structură:



15

(a se vedea Publicația S.U.A. cu Nr. 2013/0102525 și referințele din aceasta).

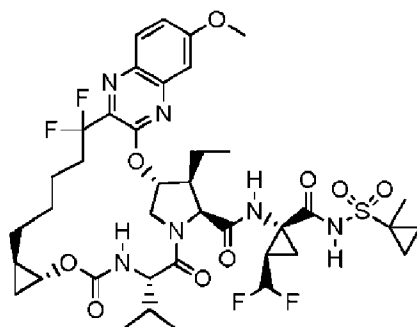
Compusul A.8 este un inhibitor al HCV-polimerazei și este reprezentat de următoarea structură:



20

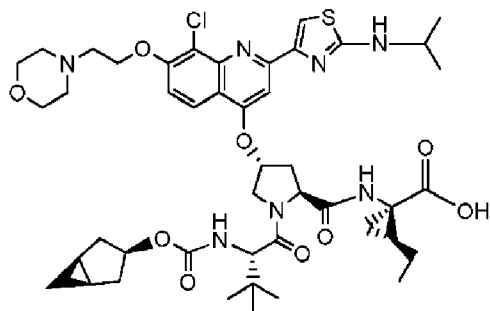
(a se vedea Publicația S.U.A. cu Nr. 2013/0102525 și referințele din aceasta).

Compusul A.9 este un inhibitor al HCV-proteazei și este reprezentat de următoarea structură chimică:

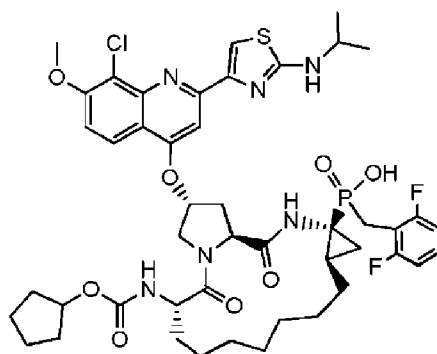


25

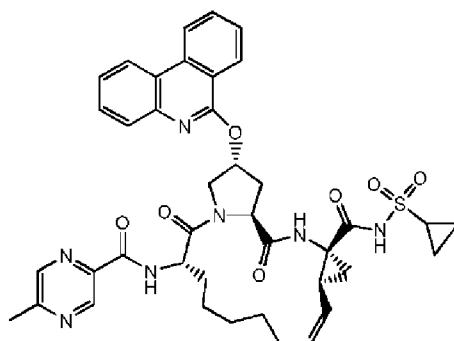
Compusul A.10 este un inhibitor al HCV-proteazei și este reprezentat de următoarea structură chimică:



5 Compusul A.11 este un inhibitor al HCV-proteazei și este reprezentat de următoarea structură chimică:

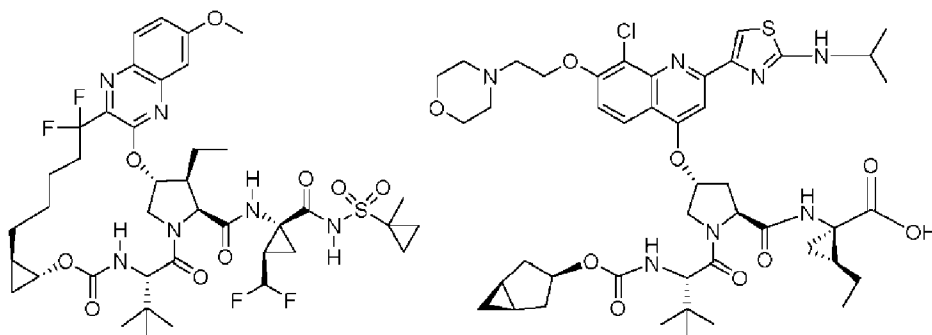


10 Compusul A. 12 este un inhibitor al HCV-proteazei și este reprezentat de următoarea structură chimică:

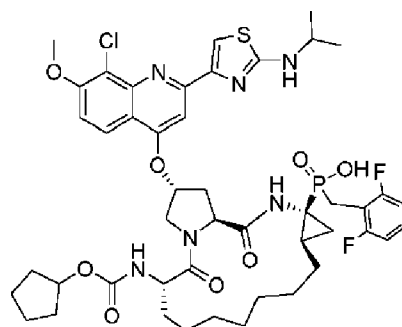


(a se vedea Publicația S.U.A. cu Nr. 2013/0102525 și referințele din aceasta).

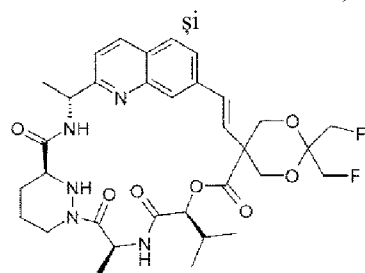
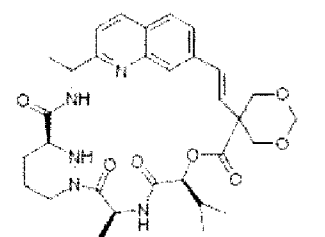
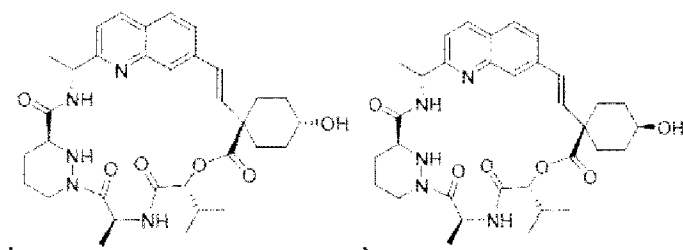
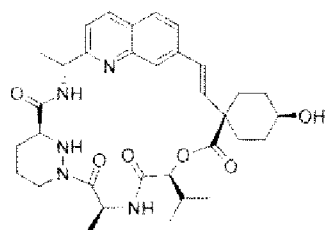
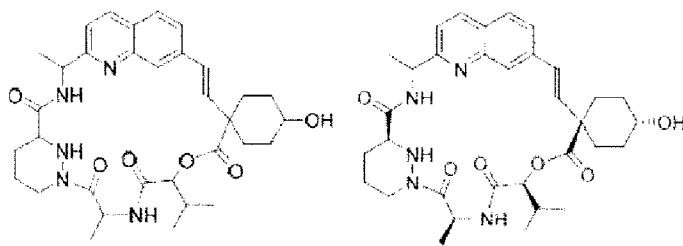
15 Într-o variantă de realizare, agentul terapeutic suplimentar utilizat în combinație cu compozițiile farmaceutice descrise în prezenta lucrare este un inhibitor al proteazei HCV NS3. Exemplele nelimitative includ următoarele:



și



În altă variantă de realizare, agentul terapeutic suplimentar utilizat în combinație cu compozițiile farmaceutice descrise în prezenta lucrare este un inhibitor al ciclofilinei, incluzând, de exemplu, un inhibitor al ciclofilinei dezvăluit în WO2013/185093. Exemplele nelimitative, în plus față de cele enumerate mai sus, includ următoarele:



și stereoizomeri și amestecuri ale respectivilor stereoizomeri.

Intr-o anumită variantă de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un inhibitor al polimerazei HCV NS5B. Într-o anumită variantă de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un inhibitor al polimerazei HCV NS5B și un inhibitor al HCV NS5A. În altă variantă specifică de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un inhibitor al polimerazei HCV NS5B, un inhibitor al proteazei HCV NS3 și un inhibitor al HCV NS5A. În altă variantă specifică de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un inhibitor al polimerazei HCV NS5B, un inhibitor al proteazei HCV NS4 și un inhibitor al HCV NS5A. În altă variantă specifică de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un inhibitor al polimerazei HCV NS3/NS4 și un inhibitor al HCV NS5A. În altă variantă specifică de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un inhibitor al polimerazei HCV NS3 și un inhibitor al HCV NS5A. În altă variantă specifică de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un inhibitor al polimerazei HCV NS4 și un inhibitor al HCV NS5A. În altă variantă specifică de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un inhibitor al polimerazei HCV NS3/NS4 și un inhibitor al HCV NS5A. În altă variantă specifică de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un inhibitor al polimerazei HCV NS3, un potențiator farmacocinetic și un inhibitor al HCV NS5A. În altă variantă specifică de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un inhibitor al polimerazei HCV NS4, un potențiator farmacocinetic și un inhibitor al HCV NS5A. În altă variantă specifică de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un inhibitor al polimerazei HCV NS3/NS4, un potențiator farmacocinetic și un inhibitor al HCV NS5A.

Intr-o anumită variantă de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu unu, doi, trei, patru sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari selectați din simeprevir, MK-8742, MK-8408, MK-5172, ABT-450, ABT-267, ABT-333, sofosbuvir, sofosbuvir + ledipasvir, sofosbuvir + GS-5816, sofosbuvir + GS-9857 + ledipasvir, ABT-450 + ABT-267 + ritonavir, ABT-450 + ABT-267 + ribavirină + ritonavir, ABT-450 + ABT-267 + ribavirină + ABT-333 + ritonavir, ABT-530 + ABT-493, MK-8742 + MK-5172, MK-8408 + MK-3682 + MK-5172, MK-8742 + MK-3682 + MK-5172, daclatasvir, interferon, interferon pegilat, ribavirină, samatasvir, MK-3682, ACH-3422, AL-335, IDX-21437, IDX-21459, tegobuvir, setrobuvir, valopicitabină, boceprevir, narlaprevir, vaniprevir, danoprevir, sozaprevir, neceprevir, telaprevir, faldaprevir, asunaprevir, ledipasvir, GS-5816, GS-9857, ACH-3102, ACH-3422 + ACH-3102, ACH-3422 + sozaprevir + ACH-3102, asunaprevir, asunaprevir + daclatasvir, AL-516 și vedroprevir.

În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este co-administrat(ă) cu simeprevir. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este co-administrat(ă) cu MK-8742 sau MK-8408. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este co-administrat(ă) cu MK-5172. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este co-administrat(ă) cu ABT-450, ABT-267 sau ABT-333. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este co-administrat(ă) cu Viekirat (combinație între ABT-450, ABT-267 și ritonavir). În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este co-administrat(ă) cu daclatasvir. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este co-administrat(ă) cu sofosbuvir. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este co-administrat(ă) cu Harvoni (sofosbuvir + ledipasvir). În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este co-administrat(ă) cu sofosbuvir și GS-5816. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este co-administrat(ă) cu sofosbuvir + GS-9857 + ledipasvir. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este co-administrat(ă) cu ABT-450 + ABT-267 + ribavirină + ritonavir. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este co-administrat(ă) cu ABT-450 + ABT-267 + ribavirină + ABT-333 + ritonavir. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este co-administrat(ă) cu ABT-530 + ABT-493. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este co-administrat(ă) cu MK-8408 + MK-3682 + MK-5172. În anumite

variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este co-administrat(ă) cu MK-8742 + MK-5172. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este co-administrat(ă) cu MK-3682. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este co-administrat(ă) cu ACH-3422. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este co-administrat(ă) cu AL-335. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este co-administrat(ă) cu ACH-3422 + ACH-3102. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este co-administrat(ă) cu ACH-3422 + sovaldin + ACH-3102. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este co-administrat(ă) cu GS-5816. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este co-administrat(ă) cu GS-9857. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este co-administrat(ă) cu IDX-21459. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este co-administrat(ă) cu boceprevir. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este co-administrat(ă) cu ledipasvir. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este co-administrat(ă) cu AL-516.

În diverse metode, Compusul A.1 este administrat într-o cantitate cuprinsă între aproximativ 10 mg/zi și aproximativ 200 mg/zi. De exemplu, cantitatea de Compus A.1 poate fi de aproximativ 30 mg/zi, de aproximativ 45 mg/zi, de aproximativ 60 mg/zi, de aproximativ 90 mg/zi, de aproximativ 120 mg/zi, de aproximativ 135 mg/zi, de aproximativ 150 mg/zi, de aproximativ 180 mg/zi. În unele metode, Compusul A.1 este administrat la aproximativ 90 mg/zi. În diverse metode, Compusul A.2 este administrat într-o cantitate cuprinsă între aproximativ 50 mg/zi și aproximativ 800 mg/zi. De exemplu, cantitatea de Compus A.2 poate fi de aproximativ 100 mg/zi, de aproximativ 200 mg/zi sau de aproximativ 400 mg/zi. În unele metode, cantitatea de Compus A.3 este între aproximativ 10 mg/zi și aproximativ 200 mg/zi. De exemplu, cantitatea de Compus A.3 poate fi de aproximativ 25 mg/zi, de aproximativ 50 mg/zi, de aproximativ 75 mg/zi sau de aproximativ 100 mg/zi.

În diverse metode, sofosbuvir este administrat într-o cantitate cuprinsă între aproximativ 10 mg/zi și aproximativ 1000 mg/zi. De exemplu, cantitatea de sofosbuvir poate fi de aproximativ 100 mg/zi, de aproximativ 200 mg/zi, de aproximativ 300 mg/zi, de aproximativ 400 mg/zi, de aproximativ 500 mg/zi, de aproximativ 600 mg/zi, de aproximativ 700 mg/zi, de aproximativ 800 mg/zi. În unele metode, sofosbuvir este administrat la aproximativ 400 mg/zi.

În prezenta lucrare este furnizat(ă) și un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari pentru tratarea HCV, pentru utilizarea într-o metodă de tratare sau prevenire a HCV.

În prezenta lucrare este furnizat(ă) și un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizarea într-o metodă de tratare sau prevenire a HCV, în care compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este administrat(ă) simultan, separat sau secvențial cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari pentru tratarea HCV.

VIII. TERAPIA COMBINATĂ PENTRU HIV

În anumite variante de realizare, în prezenta lucrare este dezvoltată o metodă pentru tratarea sau prevenirea unei infecții cu HIV la un om care are sau este supus riscului de a avea infecția, cuprinzând administrarea la om a unei cantități eficiente terapeutic a unui compus al prezentei dezvoltării sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia, în combinație cu o cantitate eficientă terapeutic a unuia sau mai multor (de ex., unu, doi, trei, unu sau doi sau între unu și trei) agenți terapeutici suplimentari. Într-o variantă de realizare, în prezenta lucrare este dezvoltată o metodă pentru tratarea unei infecții cu HIV la un om care are sau este supus riscului de a avea infecția, cuprinzând administrarea la om a unei cantități eficiente terapeutic a unui compus al prezentei dezvoltării sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia, în combinație cu o cantitate eficientă terapeutic a unuia sau mai multor (de ex., unu, doi, trei, unu sau doi sau între unu și trei) agenți terapeutici suplimentari.

În anumite variante de realizare, în prezenta lucrare este dezvoltată o metodă pentru tratarea unei infecții cu HIV, cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic a unui compus al prezentei dezvoltării sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia, în combinație cu o cantitate eficientă terapeutic a unuia sau mai multor agenți terapeutici suplimentari care sunt adecvați pentru tratarea unei infecții cu HIV. În anumite variante de realizare, unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari includ, de exemplu, unu, doi, trei, patru, unu sau doi, între unu și trei sau între unu și patru agenți terapeutici suplimentari.

În variantele de utilizare de mai sus, agentul terapeutic suplimentar poate fi un agent anti-HIV. De exemplu, în unele variante de realizare, agentul terapeutic suplimentar este selectat din grupul constituit din inhibitorii proteazei HIV, inhibitorii non-nucleozidei HIV sau inhibitorii non-nucleotidei transcriptazei inverse, inhibitorii nucleozidei sau ai nucleotidei HIV ai transcriptazei inverse, inhibitorii integrazei HIV, inhibitorii integrazei situsului non-catalitic (sau alosteric) HIV, inhibitorii intrărilor HIV (de ex.: inhibitorii CCR5, inhibitorii gp41 (respectiv, inhibitorii de fuziune) și inhibitorii de atașare CD4), inhibitorii CXCR4, inhibitorii gp120, inhibitorii G6PD și NADH-oxidazei, vaccinurile HIV, inhibitorii maturării HIV, agenții de inversare a latenței (de ex., inhibitorii histon decetilazei, inhibitorii proteazomului, activatorii proteinkinazei C (PKC) și inhibitorii BRD4), compuși care ținesc capsida HIV („inhibitorii de capsidă”; de ex., inhibitorii polimerizării capsidei sau compuși care întrerup capsida, inhibitorii nucleocapsidei HIV p7 (NCp7), inhibitorii proteinei capside HIV p24), potențiatorii farmacocinetici, terapiile imuno-bazate (de ex., modulatorii Pd-1, modulatorii Pd-L1, modulatorii receptorilor de tip toll, agonistii IL-15), anticorpii HIV, anticorpii bispecfici și proteinele terapeutice „de tip anticorp” (de ex., DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivate Fab), inclusiv cele care ținesc HIV gp120 sau gp41, medicamentele combinate pentru HIV, inhibitorii de proteină a matricei HIV p17, antagoniștii IL-13, modulatorii peptidil-prolil cis-trans izomerazei A, inhibitorii proteindisulfidizomerazei, antagoniștii receptorului Complementului C5a, inhibitorul ADN metiltransferazei, modulatorii de gene HIV vif, inhibitorii factorului de infectivitate virală cu HIV-1, inhibitorii proteinei TAT, modulatorii HIV-1 Nef, modulatorii Hck tirozin kinazei, inhibitorii kinazei-3 cu moștenire mixtă (MLK-3), inhibitorii de episod HIV-1, inhibitorii proteinei Rev, antagoniștii Integrin, inhibitorii nucleoproteinei, modulatorii factorului de episod, modulatorii domeniului COMM care conține proteina 1, inhibitorii HIV ribonucleazei H, modulatorii retrociclizei, inhibitorii CDK-9, inhibitorii nonintegrinei dendritice de captare a ICAM-3, inhibitorii proteinei HIV GAG, inhibitorii proteinei HIV POL, modulatorii complementari ai factorului H, inhibitorii ubiquitin ligazei, inhibitorii dezoxicitidinkinazei, inhibitorii kinazei ciclin-dependente, stimulatorii proprotein convertazei PC9, inhibitorii ARN-helicazei DDX3X ATP-dependente, inhibitorii complexului de inițiere a vaccinării prin transcriptază inversă, inhibitorii PI3K, compuși precum cei dezvăluți în WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Universitatea din Pennsylvania), WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), US20140221380 (Japan Tobacco), US20140221378 (Japan Tobacco), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO2012/003497 (Gilead Sciences), WO2014/100323 (Gilead Sciences), WO2012/145728 (Gilead Sciences), WO2013/159064 (Gilead Sciences) și WO 2012/003498 (Gilead Sciences) și WO 2013/006792 (Pharma Resources) și alte medicamente pentru tratarea HIV și combinații ale acestora. În unele variante de realizare, agentul terapeutic suplimentar este selectat ulterior din grupul constituit din antagoniștii Vif dimerizării și terapia genelor HIV.

În anumite variante de realizare, agentul terapeutic suplimentar este selectat din grupul constituit din inhibitorii proteazei HIV, inhibitorii non-nucleozidei HIV sau inhibitorii non-nucleotidei transcriptazei inverse, inhibitorii nucleozidei sau ai nucleotidei HIV ai transcriptazei inverse, inhibitorii integrazei HIV, inhibitorii integrazei situsului non-catalitic (sau alosteric) HIV, potențiatorii farmacocinetici și combinații ale acestora.

În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvăluiri este formulat ca tabletă, care poate conține opțional unul sau mai mulți alți compuși utili pentru tratarea HIV. În anumite variante de realizare, tableta poate conține un alt ingredient activ pentru tratarea HIV, precum inhibitorii proteazei HIV, inhibitorii non-nucleozidei HIV sau inhibitorii non-nucleotidei transcriptazei inverse, inhibitorii nucleozidei sau ai nucleotidei HIV ai transcriptazei inverse, inhibitorii integrazei HIV, inhibitorii integrazei situsului non-catalitic (sau alosteric) HIV, potențiatorii farmacocinetici și combinații ale acestora.

În anumite variante de realizare, astfel de tablete sunt adecvate pentru dozarea o dată pe zi.

În anumite variante de realizare, agentul terapeutic suplimentar este selectat dintr-unul sau mai multe dintre:

(1) Medicamentele combinate selectate din grupul constituit din ATRIPLA® (efavirenz+fumarat de tenofovir disoproxil +emtricitabină), COMPLERA® (EVIPLERA®, rilpivirină+fumarat de tenofovir disoproxil+emtricitabină), STRIBILD® (elvitegravir+cobicistat+fumarat de tenofovir disoproxil + emtricitabină), dolutegravir + sulfat de abacavir +lamivudină, TRIUMEQ® (dolutegravir + abacavir + lamivudină), lamivudină + nevirapină + zidovudină, dolutegravir+rilpivirină, sulfat de atazanavir + cobicistat, darunavir + cobicistat, efavirenz + lamivudină + fumarat de tenofovir disoproxil, hemifumarat de tenofovir alafenamidă + emtricitabină + cobicistat + elvitegravir, Vacc-4x + romidepsin, darunavir + hemifumarat de tenofovir alafenamidă + emtricitabină + cobicistat, APH-0812, raltegravir + lamivudină, KALETRA® (ALUVIA®, lopinavir+ritonavir), sulfat de atazanavir + ritonavir, COMBIVIR® (zidovudină+lamivudină, AZT+3TC), EPZICOM® (Livexa®, sulfat de

abacavir +lamivudină, ABC+3TC), TRIZIVIR® (sulfat de abacavir +zidovudină+lamivudină, ABC+AZT+3TC), TRUVADA® (fumarat de tenofovir disoproxil+emtricitabină, TDF+FTC), tenofovir + lamivudină și lamivudină + fumarat de tenofovir disoproxil, precum și medicamente combinate selectate din dolutegravir+hipoclorură de rilpivirină, atazanavir + cobicistat, hemifumarat de tenofovir alafenamidă + emtricitabină, tenofovir alafenamidă + emtricitabină, hemifumarat de tenofovir alafenamidă + emtricitabină + rilpivirină, tenofovir alafenamidă + emtricitabină + rilpivirină, doravirină + lamivudină + fumarat de tenofovir disoproxil, doravirină + lamivudină + tenofovir disoproxil;

(2) Inhibitorii proteazei HIV selectați din grupul constituit din amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, calciu de fosamprenavir, indinavir, sulfat de indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, mezilat de nelfinavir, saquinavir, mezilat de saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100) și TMC-310911;

(3) Inhibitorii non-nucleozidei HIV sau inhibitorii non-nucleotidei transcriptazei inverse, selectați din grupul constituit din delavirdină, mezilat de delavirdină, nevirapină, etravirină, dapivirină, doravirină, rilpivirină, efavirenz, KM-023, VM-1500, lentinan și AIC-292;

(4) Inhibitorii nucleozidei sau ai nucleotidei HIV ai transcriptazei inverse, selectați din grupul constituit din VIDEX® și VIDEX® EC (didanozină, ddl), zidovudină, emtricitabină, didanozină, stavudină, zalcitabină, lamivudină, censavudină, abacavir, sulfat de abacavir, amdoxovir, elvucitabină, alovudină, fosfazidă, fozivudin tidoxil, apricitabină, amdoxovir , KP-1461, fosalvudin tidoxil, tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarat de tenofovir disoproxil, hemifumarat de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă, hemifumarat de tenofovir alafenamidă, fumarat de tenofovir alafenamidă, adefovir, adefovir dipivoxil și festinavir;

(5) Inhibitorii integrazei HIV selectați din grupul constituit din curcumină, derivate ale curcuminei, acid cicoric, derivate ale acidului cicoric, acidul 3,5-dicafeoilquinic, derivate ale acidului 3,5-dicafeoilquinic, acidul aurintricarboxilic, derivate ale acidului aurintricarboxilic, fenetilesterul acidului cafeic, derivate ale fenetilesterului acidului cafeic, tirfostină, derivate ale tirfostinei, quercetină, derivate ale quercetinei, raltegravir, elvitegravir, dolutegravir și cabotegravir, precum și inhibitorii integrazei HIV selectați din JTK-351;

(6) Inhibitorii integrazei situsului non-catalitic (sau alosteric) HIV (NCINI), selectați din grupul constituit din CX-05168, CX-05045 și CX-14442;

(7) Inhibitorii HIV gp41 selectați din grupul constituit din enfuvirtidă, sifuvirtidă și albuvirtidă;

(8) Inhibitorii intrărilor HIV selectați din grupul constituit din cenicriviroc;

(9) Inhibitorii HIV gp120 selectați din grupul constituit din Radha-108 (Receptol) și BMS-663068;

(10) Inhibitorii CCR5 selectați din grupul constituit din aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, Adaptavir (RAP-101), TBR-220 (TAK-220), nifeviroc (TD-0232), TD-0680, și vMIP (Haimipu);

(11) Inhibitorii de atașare CD4 selectați din grupul constituit din ibalizumab;

(12) Inhibitorii CXCR4 selectați din grupul constituit din plerixafor, ALT-1188, vMIP și Haimipu;

(13) Potențiatorii farmacocinetici selectați din grupul constituit din cobicistat și ritonavir;

(14) Terapiile imuno-bazate selectate din grupul constituit din dermaVir, interleukina-7, plaquenil (hidroxicloroquină), proleukină (aldesleukină, IL-2), interferonul alfa, interferonul alfa-2b, interferonul alfa-n3, interferonul alfa pegilat, interferonul gama, hidroxiuree, mofetil micofenolat (MPA) și derivatul său din ester pentru mofetil micofenolat (MMF), WF-10, ribavirină, IL-2, IL-12, polietileneimina de polimer (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, modulatorii receptorilor de tip toll (TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 și TLR-13), rintatolimod și IR-103;

(15) Vaccinurile HIV selectate din grupul constituit din vaccinurile cu peptide, vaccinurile cu proteine ale subunității recombinante, vaccinurile cu vectori activi, vaccinurile ADN, vaccinurile cu particule de tip virus (vaccinul cu pseudovirion), vaccinurile cu peptide derivate din CD4, combinațiile de vaccinuri, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), PEP-6409, Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirusul recombinant-5 pentru ADN multiclad (rAd5), Pennvax-G, VRC-HIV MAB060-00-AB, AVX-101, vaccinul Tat Oyi, AVX-201, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vaccinurile poli-ICLC adjuvante, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), AGS-004, gp140[delta]V2.TV1+ MF-59, vaccinul rVSVIN HIV-1 gag, vaccinul SeV-Gag, AT-20, DNK-4, Ad35-GRIN/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, Vichrepol, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, ThV-01, TUTI-16, VGX-3300, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C + Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, TL-01, SAV-001, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, ETV-01 și DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), precum și vaccinurile HIV selectate din vaccinul gp120 HIV-

1 cu monomeri ai subtipului C (Novartis), HIV-TriMix-mRNA, MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401 și rcAd26.MOS1.HIV-Env;

(16) Anticorpuri HIV, anticorpuri bispecifice și proteinele terapeutice „de tip anticorp” (precum DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivate Fab), inclusiv BMS-936559, TMB-360 și cei care țintesc HIV gp120 sau gp41, selectați din grupul constituit din bavituximab, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (ipilimumab), VRC01, A32, 7B2, 10E8 și VRC07, precum și anticorpuri HIV precum VRC-07-523;

(17) agenții de inversare a latenței selectați din grupul constituit din inhibitorii histon deacetilazei precum Romidepsin, vorinostat, panobinostat; inhibitorii proteazomului precum Velcade; activatorii proteinkinazei C (PKC) precum Indolactam, Prostratin, Ingenol B și DAG-lactone, Ionomycină, GSK-343, PMA, SAHA, inhibitorii BRD4, IL-15, JQ1, disulfiram și amfotericină B;

(18) Inhibitorii nucleocapsidei HIV p7 (NCp7) selectați din grupul constituit din azodicarbonamidă;

(19) Inhibitorii maturării HIV selectați din grupul constituit din BMS-955176 și GSK-2838232;

(20) Inhibitorii PI3K selectați din grupul constituit din idelalisib, AZD-8186, buparlisib, CLR-457, pictilisib, neratinib, rigosertib, rigosertib sodiu, EN-3342, TGR-1202, alpelisib, duvelisib, UCB-5857, taselisib, XL-765, gedatolisib, VS-5584, copanlisib, orotat CAI, perifozină, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, panulisib, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-040093, pilaralisib, BAY-1082439, mezilat de puquitinib, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, sonolisib, LY-3023414, SAR-260301 și CLR-1401;

(21) compuși dezvoltati în WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Universitatea Pennsylvania), US20140221380 (Japan Tobacco), US20140221378 (Japan Tobacco), WO 2013/006792 (Pharma Resources), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO2012/003497 (Gilead Sciences), WO2014/100323 (Gilead Sciences), WO2012/145728 (Gilead Sciences), WO2013/159064 (Gilead Sciences) și WO 2012/003498 (Gilead Sciences); și

(22) alte medicamente pentru tratarea HIV selectate din grupul constituit din BanLec, MK-8507, AG-1105, TR-452, MK-8591, REP 9, CYT-107, alisporivir, NOV-205, IND-02, metenkefalina, PGN-007, Acemannan, Gamimune, Prolastin, acidul 1,5-dicafeoilquinic, BIT-225, RPI-MN, VSSP, Hiviral, IMO-3100, SB-728-T, RPI-MN, VIR-576, HGTV-43, MK-1376, rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ, terapia genelor MazF, BlockAide, ABX-464, SCY-635, naltrexon și PA-1050040 (PA-040); și alte medicamente pentru tratarea HIV selectate din terapia genelor AAV-eCD4-Ig, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, deferipron și HS-10234.

În anumite variante de realizare, agentul terapeutic suplimentar este un compus dezvoltat în US 2014-0221356 (Gilead Sciences, Inc.), de exemplu (2R,5S,13aR)-N-(2,4-difluorobenzil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepină-10-carboxamidă, (2S,5R,13aS)-N-(2,4-difluorobenzil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepină-10-carboxamidă, (1S,4R,12aR)-N-(2,4-difluorobenzil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazină-9-carboxamidă, (1R,4S,12aR)-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazină-9-carboxamidă, (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepini-10-carboxamidă și (1R,4S,12aR)-N-(2,4-difluorobenzil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazină-9-carboxamidă, US2015-0018298 (Gilead Sciences, Inc.) și US2015-0018359 (Gilead Sciences, Inc.),

În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu unul, doi, trei, patru sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu doi agenți terapeutici suplimentari. În alte variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu trei agenți terapeutici suplimentari. În alte variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu patru agenți terapeutici suplimentari. Un agent terapeutic suplimentar, cei doi, trei, patru sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari pot fi diferiți agenți terapeutici selectați din aceeași clasă de agenți terapeutici și/sau aceștia pot fi selectați din diferite clase de agenți terapeutici.

Într-o variantă specifică de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un inhibitor al nucleozidei sau al nucleotidei HIV al transcriptazei inverse și un inhibitor al non-nucleozidei HIV al transcriptazei inverse. În altă

variantă specifică de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un inhibitor al nucleozidei sau al nucleotidei HIV al transcriptazei inverse și un compus care inhibă proteaza HIV. În altă variantă de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un inhibitor al nucleozidei sau al nucleotidei HIV al transcriptazei inverse, un inhibitor al non-nucleozidei HIV al transcriptazei inverse și un compus care inhibă proteaza HIV. Într-o variantă suplimentară de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un inhibitor al nucleozidei sau al nucleotidei HIV al transcriptazei inverse, un inhibitor al non-nucleozidei HIV al transcriptazei inverse și un potențiator farmacocinetic. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari selectați din inhibitorul nucleozidei HIV al transcriptazei inverse, un inhibitor al integrazii și un potențiator farmacocinetic. În altă variantă de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu doi inhibitori ai nucleozidei sau ai nucleotidei HIV ai transcriptazei inverse.

Într-o anumită variantă de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu unu, doi, trei, patru sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari selectați din Triumeq® (dolutegravir+abacavir +lamivudină), dolutegravir + sulfat de abacavir + lamivudină, raltegravir, Truvada® (fumarat de tenofovir disoproxil +emtricitabină, TDF+FTC), maraviroc, enfuvirtidă , Epzicom® (Livexa®, sulfat de abacavir +lamivudină, ABC+3TC), Trizivir® (sulfat de abacavir +zidovudină+lamivudină, ABC+AZT+3TC), adefovir, adefovir dipivoxil, Stribild® (elvitegravir+cobicistat+fumarat de tenofovir disoproxil +emtricitabină), rilpivirină, hidroclorură de rilpivirină, Complera® (Eviplera®, rilpivirină+fumarat de tenofovir disoproxil +emtricitabină), Cobicistat, Atripla® (efavirenz+fumarat de tenofovir disoproxil +emtricitabină), atazanavir, sulfat de atazanavir, dolutegravir, elvitegravir, Aluvia® (Kaletra®, lopinavir+ritonavir), ritonavir, emtricitabină, sulfat de atazanavir + ritonavir, darunavir, lamivudină, Prolastin, fosamprenavir, calciu de fosamprenavir, efavirenz, Combivir® (zidovudină+lamivudină, AZT+3TC), etravirină, nelfinavir, mezilat de nelfinavir, interferon, didanozină, stavudină, indinavir, sulfat de indinavir, tenofovir + lamivudină, zidovudină, nevirapină, saquinavir, mezilat de saquinavir, aldesleukină, zalcitabină, tipranavir, amprenavir, delavirdină, mezilat de delavirdină, Radha-108 (Receptol), Hlviral, lamivudină + fumarat de tenofovir disoproxil, efavirenz + lamivudină + fumarat de tenofovir disoproxil, fosfazidă, lamivudină + nevirapină + zidovudină, abacavir, sulfat de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, fumaratul de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă și hemifumaratul de tenofovir alafenamidă. În anumite variante de realizare, agentul terapeutic suplimentar, cei doi, trei, patru sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari sunt selectați ulterior din raltegravir + lamivudină, sulfat de atazanavir + cobicistat, atazanavir + cobicistat, darunavir + cobicistat, darunavir + cobicistat, sulfat de atazanavir + cobicistat, atazanavir + cobicistat.

Într-o anumită variantă de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu unul, doi, trei, patru sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari selectați din Triumeq® (dolutegravir+abacavir +lamivudină), dolutegravir + sulfat de abacavir + lamivudină, raltegravir, Truvada® (fumarat de tenofovir disoproxil +emtricitabină, TDF+FTC), maraviroc, enfuvirtidă , Epzicom® (Livexa®, sulfat de abacavir +lamivudină, ABC+3TC), Trizivir® (sulfat de abacavir +zidovudină+lamivudină, ABC+AZT+3TC), adefovir, adefovir dipivoxil, Stribild® (elvitegravir+cobicistat+fumarat de tenofovir disoproxil +emtricitabină), rilpivirină, hidroclorură de rilpivirină, Complera® (Eviplera®, rilpivirină+fumarat de tenofovir disoproxil +emtricitabină), Cobicistat, Atripla® (efavirenz+fumarat de tenofovir disoproxil +emtricitabină), atazanavir, sulfat de atazanavir, dolutegravir, elvitegravir, Aluvia® (Kaletra®, lopinavir+ritonavir), ritonavir, emtricitabină, sulfat de atazanavir + ritonavir, darunavir, lamivudină, Prolastin, fosamprenavir, calciu de fosamprenavir, efavirenz, Combivir® (zidovudină+lamivudină, AZT+3TC), etravirină, nelfinavir, mezilat de nelfinavir, interferon, didanozină, stavudină, indinavir, sulfat de indinavir, tenofovir + lamivudină, zidovudină, nevirapină, saquinavir, mezilat de saquinavir, aldesleukină, zalcitabină, tipranavir, amprenavir, delavirdină, mezilat de delavirdină, Radha-108 (Receptol), Hlviral, lamivudină + fumarat de tenofovir disoproxil, efavirenz + lamivudină + fumarat de tenofovir disoproxil, fosfazidă, lamivudină + nevirapină + zidovudină, (2R,5S,13aR)-N-(2,4-difluorobenzil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepină-10-carboxamidă, (2S,5R,13aS)-N-(2,4-difluorobenzil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepină-10-carboxamidă, (1S,4R,12aR)-N-(2,4-difluorobenzil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazină-9-carboxamidă, (1R,4S,12aR)-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazină-9-carboxamidă, (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-

metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepini-10-carboxamidă și (1R,4S,12aR)-N-(2,4-difluorobenzil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazină-9-carboxamidă, abacavir, sulfat de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarat de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă și hemifumarat de tenofovir alafenamidă.

Intr-o anumită variantă de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu sulfat de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarat de tenofovir disoproxil, hemifumarat de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă sau hemifumarat de tenofovir alafenamidă.

Intr-o anumită variantă de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarat de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă sau hemifumarat de tenofovir alafenamidă.

Intr-o anumită variantă de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un prim agent terapeutic suplimentar selectat din grupul constituit din: sulfat de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarat de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă și hemifumarat de tenofovir alafenamidă și un al doilea agent terapeutic suplimentar selectat din grupul constituit din emtricitabină și lamivudină.

Intr-o anumită variantă de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu un prim agent terapeutic suplimentar selectat din grupul constituit din: tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarat de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă și hemifumarat de tenofovir alafenamidă și un al doilea agent terapeutic suplimentar, în care cel de-al doilea agent terapeutic suplimentar este emtricitabină.

În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu 5-30 mg fumarat de tenofovir alafenamidă, hemifumarat de tenofovir alafenamidă sau tenofovir alafenamidă și 200 mg emtricitabină. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; sau 10-30 mg fumarat de tenofovir alafenamidă, hemifumarat de tenofovir alafenamidă sau tenofovir alafenamidă și 200 mg emtricitabină. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu 10 mg fumarat de tenofovir alafenamidă, hemifumarat de tenofovir alafenamidă sau tenofovir alafenamidă și 200 mg emtricitabină. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu 25 mg fumarat de tenofovir alafenamidă, hemifumarat de tenofovir alafenamidă sau tenofovir alafenamidă și 200 mg emtricitabină. Un compus al prezentei dezvoltării poate fi combinat cu agenții furnizați în prezenta lucrare în orice cantitate de dozare a compusului (de ex., între 1 mg și 500 mg de compus) la fel ca și când fiecare combinație de dozări ar fi listate în mod specific și individual.

În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu 200-400 mg fumarat de tenofovir disoproxil, hemifumarat de tenofovir disoproxil sau tenofovir disoproxil și 200 mg emtricitabină. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu 200-250; 200-300; 200-350; 250-350; 250-400; 350-400; 300-400; sau 250-400 mg fumarat de tenofovir disoproxil, hemifumarat de tenofovir disoproxil sau tenofovir disoproxil și 200 mg emtricitabină. În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu 300 mg fumarat de tenofovir disoproxil, hemifumarat de tenofovir disoproxil sau tenofovir disoproxil și 200 mg emtricitabină. Un compus al prezentei dezvoltării poate fi combinat cu agenții furnizați în prezenta lucrare în orice cantitate de dozare a compusului (de ex., între 50 mg și 500 mg de compus) la fel ca și când fiecare combinație de dozări ar fi listate în mod specific și individual. Un compus al prezentei dezvoltării poate fi combinat cu agenții furnizați în prezenta lucrare în orice cantitate de dozare a compusului (de ex. între aproximativ 1 mg și aproximativ 150 mg de compus) la fel ca și când fiecare combinație de dozări ar fi listate în mod specific și individual.

În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu (2R,5S,13aR)-N-(2,4-difluorobenzil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepină-10-carboxamidă, (2S,5R,13aS)-N-(2,4-difluorobenzil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepină-10-carboxamidă, (1S,4R,12aR)-N-(2,4-difluorobenzil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazină-9-carboxamidă, (1R,4S,12aR)-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazină-9-carboxamidă, (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepini-10-carboxamidă sau (1R,4S,12aR)-N-(2,4-

difluorobenzil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazină-9-carboxamidă.

În prezenta lucrare este furnizat(ă) și un compus al prezentei dezvoltări sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari pentru tratarea HIV, pentru utilizarea într-o metodă de tratare sau prevenire a HIV.

În prezenta lucrare este furnizat(ă) și un compus al prezentei dezvoltări sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizarea într-o metodă de tratare sau prevenire a HIV, în care compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este administrat(ă) simultan, separat sau secvențial cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari pentru tratarea HIV.

În anumite variante de realizare, în prezenta lucrare este dezvoltată o metodă pentru tratarea tulburărilor hiperproliferante precum cancerul la om, cuprinzând administrarea la om a unei cantități eficiente terapeutic a unui compus al prezentei dezvoltări sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia, în combinație cu o cantitate eficientă terapeutic a unuia sau mai multor (de ex., unu, doi, trei, unu sau doi sau între unu și trei) agenți terapeutici suplimentari. Într-o variantă de realizare, în prezenta lucrare este dezvoltată o metodă pentru tratarea tulburărilor hiperproliferante precum cancerul la om, cuprinzând administrarea la om a unei cantități eficiente terapeutic a unui compus al prezentei dezvoltări sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia, în combinație cu o cantitate eficientă terapeutic a unuia sau mai multor (de ex., unu, doi, trei, unu sau doi sau între unu și trei) agenți terapeutici suplimentari.

IX. TERAPIA COMBINATĂ PENTRU CANCER

În anumite variante de realizare, în prezenta lucrare este dezvoltată o metodă pentru tratarea tulburărilor hiperproliferante precum cancerul, cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic a unui compus al prezentei dezvoltări sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia, în combinație cu o cantitate eficientă terapeutic a unuia sau mai multor agenți terapeutici suplimentari care sunt adecvați pentru tratarea tulburărilor hiperproliferante precum cancerul.

În variantele de utilizare de mai sus, agentul terapeutic suplimentar poate fi un agent anti-cancer. De exemplu, în unele variante de realizare, agentul terapeutic suplimentar este selectat din grupul constituit din agenți chimioterapeutici, agenți imunoterapeutici, agenți radioterapeutici, agenți anti-neoplazici, agenți anti-hormonali, agenți anti-angiogeni, agenți anti-fibrotici, anticorpi terapeutici, inhibitori ai tirozinkinazei, inhibitori JAK, inhibitori Hedgehog, inhibitori HDAC, inhibitori ai receptorului domeniului discoidinei (DDR), inhibitori MMP9, inhibitori LOXL, inhibitori ASK1, inhibitori PI3K, inhibitori BTK, inhibitori SYK, inhibitori mTOR, inhibitori AKT, inhibitori ai Mitogen sau ai kinazei reglate extracelular (MEK), blocați ai Raf kinazelor (rafk), inhibitori CDK, inhibitori JNK, inhibitori MAPK, inhibitori Raf, inhibitori ROCK, inhibitori Tie2, inhibitori de semnalare ai Mio-inozitolului, blocați ai fosfolipazei C, anticorpi anti-CD19, anticorpi anti-CD20, anticorpi anti-MN-14, anticorpi Anti-TRAIL DR4 și DR5, anticorpi anti-CD74, vaccinuri pentru cancer bazate pe compoziția genetică a tumorii unui pacient individual, inhibitori IDH1, inhibitori BRD4, inhibitori TPL2; inhibitori A2B; inhibitori TBK1; inhibitori IKK; inhibitori BCR, agenți care inhibă traiectoria RAS/RAF/ERK, modulatori ai proteinkinazei C (PKC), modulatori ai receptorilor factorului de creștere precum receptorul factorului de creștere epidermică (EGFr), receptorul factorului de creștere derivat din trombocite (PDGFr), erbB2, erbB4, ret, receptorul factorului de creștere endotelială vasculară (VEGFr), tirozinkinaza cu domeniile de omologie ale factorului de tip imunoglobulină și de creștere epidermică (TIE-2), receptorul factorului de creștere a insulinei-I (IGFI), factorul de stimulare a coloniilor macrofage (cfms), BTK, ckit, cmet, receptori factorului de creștere a fibroblastelor (FGF), receptori Trk (TrkA, TrkB și TrkC), receptori efrinei (eph) și protooncogenul RET, modulatorii tirozinkinazelor, inclusiv cSrc, Lck, Fyn, Yes, cAbl, FAK (kinaza de adeziune focală) și Bcr-Abl, modulatorii kinazelor familiei PKB, modulatorii kinazelor beta-receptorului TGF, inhibitorii oncogenului Ras, inclusiv inhibitorii farnesiltransferazei, geranil-geranil transferaza și proteazele CAAX, oligonucleotidele antisens, ribozimele, inhibitorii proteinelor din familia Bcl-2, inhibitorii proteazomului, inhibitorii proteinei HSP90 pentru șocurile termice, medicamente combinate și imunoterapie și alte medicamente pentru tratarea tulburărilor hiperproliferante precum cancerul și combinații ale acestora.

În anumite variante de realizare, un compus al prezentei dezvoltări este formulat ca tabletă, care poate conține opțional unul sau mai mulți alți compuși utili pentru tratarea cancerului. În anumite variante de realizare, tableta poate conține un alt ingredient activ pentru tratarea cancerului, precum agenți chimioterapeutici, agenți imunoterapeutici, agenți radioterapeutici, agenți anti-neoplazici, agenți anti-fibrotici, agenți anti-hormonali, agenți anti-angiogeni, inhibitori ai tirozinkinazei, inhibitori JAK, inhibitori Hedgehog, inhibitori HDAC, inhibitori ai receptorului domeniului discoidinei (DDR),

inhibitori MMP9, inhibitori LOXL, inhibitori ASK1, inhibitori PI3K, inhibitori BTK, inhibitori SYK, inhibitori mTOR, inhibitori AKT, inhibitori ai Mitogen sau ai kinazei reglate extracelular (MEK), blocanți ai Raf kinazelor (rafk), inhibitori CDK, inhibitori JNK, inhibitori MAPK, inhibitori Raf, inhibitori ROCK, inhibitori Tie2, inhibitori de semnalare ai Mio-inozitolului, blocanți ai fosfolipazei C, inhibitori IDH1, inhibitori BRD4, inhibitori TPL2; inhibitori A2B; inhibitori TBK1; inhibitori IKK; inhibitori BCR, agenți care inhibă traiectoria RAS/RAF/ERK, modulatori ai proteinkinazei C (PKC), modulatori ai receptorilor factorului de creștere precum receptorul factorului de creștere epidermică (EGFr), receptorul factorului de creștere derivat din trombocite (PDGFr), erbB2, erbB4, ret, receptorul factorului de creștere endotelială vasculară (VEGFr), tirozinaza cu domenii de omologie ale factorului de tip imunoglobulină și de creștere epidermică (TIE-2), receptorul factorului de creștere a insulinei-I (IGFI), factorul de stimulare a coloniilor macrofage (cfms), BTK, ckit, cmet, receptorii factorului de creștere a fibroblastelor (FGF), receptorii Trk (TrkA, TrkB și TrkC), receptorii efrinei (eph) și protooncogenul RET, modulatorii tirozinazelor, inclusiv cSrc, Lck, Fyn, Yes, cAbl, FAK (kinaza de adeziune focală) și Bcr-Abl, modulatorii kinazelor familiei PKB, modulatorii kinazelor beta-receptorului TGF, inhibitori oncogenului Ras, inclusiv inhibitori farnesiltransferazei, geranil-geranil transferaza și proteazele CAAX, oligonucleotidele antisens, ribozimele, inhibitori proteinelor din familia Bcl-2, inhibitori proteazomului, inhibitori proteinei HSP90 pentru șocurile termice, medicamente combinate și imunoterapie și alte medicamente pentru tratarea tulburărilor hiperproliferante precum cancerul și combinații ale acestora.

În anumite variante de realizare, astfel de tablete sunt adecvate pentru dozarea o dată pe zi. In anumite variante de realizare, agentul terapeutic suplimentar este selectat dintr-unul sau mai multe dintre:

(1) Agenți chimioterapeutici selectați din grupul constituit din: anti-metaboliți/agenți anti-cancer, precum analogi de pirimidină (floxuridină, capecitabină și citarabină); analogi purini, antagoniști folați și inhibitori asociați, agenți antiproliferanți/antimitotici, inclusiv produși naturali precum alcaloidul vinca (vinblastină, vincristină) și microtubul precum taxan (paclitaxel, docetaxel), vinblastină, nocodazol, epotiloni și navelbină, epidipodofilotoxine (etoposidă, teniposidă); agenți care lezează ADN-ul (actinomicină, amsacrină, busulfan, carboplatină, clorambucil, cisplatină, ciclofosfamidă, Citoxan, dactinomycină, daunorubicină, doxorubicină, epirubicină, ifosfamidă, melfalan, merclarehtamină, mitomicină, mitoxantron, nitrosouree, procarbazine, taxol, taxoter, teniposidă, etoposidă, trietilenetiofosforamidă); antibiotice precum dactinomycină (actinomicină D), daunorubicină, doxorubicină (adriamicină), idarubicină, antraciline, mitoxantron, bleomicine, plicamicină (mitramicină) și mitomicină; enzime (L-asparaginază care metabolizează sistemic L-asparagina și privează celulele care nu au capacitatea de a sintetiza propria asparagină); agenți antitrombocitari; agenți alchilanți antiproliferanți/antimitotici precum ciclofosfamidă și analogii muștarurilor de azot, melfalan, clorambucil) și (hexametilmelamină și tiotepă), nitrosouree de alchil (BCNU) și analogi, streptozocină, trazene-dacarbazină (DTIC); antimetaboliți antiproliferanți/antimitotici precum analogii acidului folic (metotrexat); complecși de coordonare a platinei (cisplatină, oxiloplatină, carboplatină), procarbazine, hidroxiuree, mitotan, aminoglutetimidă; hormoni, analogi ai hormonilor (estrogen, tamoxifen, goserelină, bicalutamidă, nilutamidă) și inhibitori de aromatază (letrozol, anastrozol); anticoagulanți (heparină, săruri sintetice de heparină și alți inhibitori ai trombinei); agenți fibrinolitici (precum activatorul plasminogenului de țesut, streptokinaza și urokinaza), aspirină, dipiridamol, ticlopidină, clopidogrel; agenți antimigrare; agenți antisecreție (breveldin); agenți imunosupresori tacrolimus, sirolimus azatioprină, micofenolat; compuși (TNP-470, genisteină) și inhibitori ai factorului de creștere (inhibitori ai factorului de creștere endotelială vasculară, inhibitori ai factorului de creștere a fibroblastelor); blocantul receptorului angiotensinei, donatorii oxidului azotic; oligonucleotidele ansens; inhibitori ciclului celular și inductori de diferențiere (tretinoină); inhibitori, inhibitori ai topoizomerazei (doxorubicină (adriamicină), daunorubicină, dactinomycină, eniposidă, epirubicină, idarubicină, irinotecan și mitoxantron, topotecan, irinotecan), corticosteroizi (cortizon, dexametazon, hidroclortizon, metilprednizolon, prednizon și prednizolon); inhibitori kinazei transducției de semnal a factorului de creștere; inductori de disfuncții, toxine precum toxina holerei, ricin, exotoxina pseudomonelor, toxina adenilat ciclazei Bordetella pertussis sau toxina difteriei și activatorii caspazei, cromatină, agenți alchilanți precum tiotepa și ciclofosfamidă (Citoxan, Endoxan, Endoxana, Ciclostin), alchilsulfonați precum busulfan, improsulfan și piposulfan; aziridine precum benzodopa, carboquonă, meturedopa și uredopa; emilumine și memilamelamine inclusiv alfretamină, trietilenemelamină, trietilenefosforamidă, trietilenetiofosforamidă și trimetilolomelamină; acetogenine (în special bulatacină și bulatacinonă); o camptotecină (inclusiv topotecanul analog sintetic); briostatina; calistatina; CC-1065 (inclusiv analogii săi sintetici de adozelesină, carzelesină și bizelesină); criptoficine (în special criptoficina 1 și criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (inclusiv analogii sintetici, KW-2189 și CBI-TMI); eleuterobină; pancratistatină; o sarcodictină; spongistatină;

- muștaruri de azot precum clorambucil, clornafazină, colofosfamidă, estramustină, ifosfamidă, mecloretamină, hidroclorura oxidului de mecloretamină, melfalan, novembichină, fenesterină, prednimustină, trofosfamidă, muștar de uracil; nitrosouree precum carmustină, clorozotocină, foremustină, lomustină, nimustină, ranimustină; antibiotice precum antibiotice de enediină (de ex., calicheamicină, în special calicheamicină gammaII și calicheamicină phiII, a se vedea, de ex., Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl, 33:183-186 (1994); dinemicină, inclusiv dinemicină A; bisfosfonați, precum clodronat; o esperamicină; precum și cromofor de neocarzinostatină și cromoforii aferenți antibioticului de enediină a cromoproteinei), aclacinomizine, actinomycină, autramycină, azaserină, bleomicine, cactinomycină, carabycină, carbinomicină, carzinofilină, cromomicine, dactinomycină, daunorubicină, detorubicină, 6-diazo-5-oxo-L-norleucină, doxorubicină (inclusiv morfolino-doxorubicină, cianomorfolino-doxorubicină, 2-pirolino-doxorubicină, doxorubicină lipozomală PEGilată și dezoxidoxorubicină), epirubicină, esorubicină, idarubicină, marcelomicină, mitomicine precum mitomicină C, acid micofenolic, nogalamycină, olivomicine, peplomicină, potfiomicină, puromycină, quelamicină, rodorubicină, streptonigrină, streptozocină, tubercidină, ubenimex, zinostatină, zorubicină; antimetaboliți precum metotrexat și 5-fluorouracil (5-FU); analogi de acid folic precum demopterină, metotrexat, pteropterină, trimetrexat; analogi purini precum fludarabină, 6-mercaptopurină, tiamiprină, tioguanină; analogi ai pirimidinei precum ancitabină, azacitidină, 6-azauridină, carmofur, didezoxiuridină, doxifluridină, enocitabină, floxuridină; androgeni precum calusteron, propionat de dromostanolon, epitiostanol, mepitiostan, testolacton; anti-adrenale precum aminoglutetimidă, mitotan, trilostan; soluție de regenerare a acidului folic precum acid frolinic; aceglaton; glicozidă de aldofosfamidă; acid aminolevulinic; eniluracil; amsacrină; hestrabucil; bisantren; edatraxat; defofamină; demecolcină; diaziqonă; elformtină; acetat de eliptin; un epotilon; etoglucidă; azotat de galiu; hidroxiuree; lentinan; leucovorină; lonidamină; maitansinoide precum maitansină și ansamitocine; mitoguazonă; mitoxantron; mopidamol; nitracrină; pentostatin; fenamet; pirarubicină; losoxantron; fluoropirimidină; acid folinic; acid podofilinic; 2-etilhidrazidă; procarbazină; PSK(r); razoxan; rizoxină; sizofiran; spirogermaniu; acid tenuazonic; triaziqonă; 2,2',2"-tricUorotriemilamină; tricoteceni (în special toxina T-2, veracurină A, roridină A și anguidină); uretan; vindesină; dacarbazină; manomustină; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitozină; arabinozidă ("Ara-C"); ciclofosfamidă; tiopeta; taxoizi, paclitaxel (Taxol) și docetaxel (Taxotere); clorambucil; gemcitabină (Gemzar); 6-tioguanină; mercaptopurină; metotrexat; analogi ai platinei precum cisplatină și carboplatină; platină; ifosfamidă; mitoxantron; vancristină; vinorelbină (Navelbină); novantron; teniposidă; edatrexat; daunomicină; aminopterina; xeolod; ibandronat; CPT-11; inhibitorul topoizomerazei RFS 2000; difluorometilornitină (DMFO); retinoizi precum acidul retinoic; capecitabina și FOLFIRI (fluorouracil, leucovorină și irinotecan);
- (2) Agenți anti-hormonali selectați din grupul constituit din: anti-estrogeni și modulatorii selectivi ai receptorului de estrogeni (SERM-uri), inclusiv, de exemplu, tamoxifen (inclusiv Nolvadex), raloxifen, droloxifen, 4-hidroxitamoxifen, trioxifen, keoxifen, LY1117018, onapriston și toremifen; inhibitori ai aromatazei enzimelor, care reglează producția de estrogeni din glandele adrenale, cum ar fi, de exemplu, 4(5)-imidazoli, aminoglutetimidă, acetat de megestrol, exemestan, formestan, fadrozol, vorozol, letrozol și anastrozol și anti-androgeni precum flutamidă, nilutamidă, bicalutamidă, leuprolidă și goserelin;
- (3) Agenți anti-angiogenici selectați din grupul constituit din: acidul retinoid și derivatele acestuia, 2-metoxiestradiol, ANGIOSTATINĂ, ENDOSTATINĂ, suramină, squalamină, inhibitorii tisulari ai metaloproteinazei-1, inhibitorii tisulari ai metaloproteinazei-2, inhibitorul-1 de activare pentru plasminogen, inhibitorul-2 de activare pentru plasminogen, inhibitorii derivați din cartilaje, paclitaxel (nab-paclitaxel), factorul de trombocite 4, sulfatul de protamină (clupeină), derivatele din chitina sulfată (preparate din carapacea *Chionoecetes opilio*), complexul peptidoglican de polizaharide sulfatate (sp-pg), staurosporină, modulatori ai metabolismului de matrice, inclusiv, de exemplu, analogii de prolină ((1-azetidină-2-acid carboxilic (LACA), cishidroxiprolină, d,I-3,4-dehidroprolină, tiaprolină, fumaratul .alfa.-dipiridil, beta-aminopropionitril, 4-propil-5-(4-piridinil)-2(3h)-oxazon; metotrexat, mitoxantron, heparină, interferoni, serul macroglobulinei 2, chimp-3, chimostatin, tetradecasulfatul de beta-ciclodextrină, eponemicină; fumagillină, timalatul de sodiu auriu, d-penicilamină (CDPT), serul beta-1-anticolagenazei, alfa-2-antiplasmina, bisantren, disodiul de lobenzarită, disodiul n-2-carboxifenil-4-acid cloroantronic sau „CCA”, talidomidă; steroid angiostatic, cargboxinaminolmidazol; inhibitorii metaloproteinazei precum BB94, anticorpi, preferabil anticorpii monoclonali impotriva acestor factori de creștere angiogenici: beta-FGF, alfa-FGF, FGF-5, izoforme VEGF, VEGF-C, HGF/SF, Ang-1/Ang-2 și compuşii dezvoltăți în Ferrara N. and Alitalo, K. "Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors" (1999) Nature Medicine 5:1359-1364;
- (4) Agenții anti-fibrotici selectați din grupul constituit din: beta-aminopropionitril (BAPN), aminele primare care reacționează cu grupul de carbonili ai situsului activ al lizil oxidazelor și în special cele care produc, după legarea la carbonil, un produs stabilizat prin rezonanță, cum ar fi aminele primare:

emilenemamină, hidrazină, fenilhidrazină și derivatele acestora, semicarbazidă și derivatele din uree, aminonitrili, cum ar fi beta-aminopropionitril (BAPN) sau 2-nitroetilamină, haloaminele nesaturate sau saturate, cum ar fi 2-bromo-etilamină, 2-cloroetilamină, 2-trifluoroetilamină, 3-bromopropilamină, p-halobenzilamine, lactona de selenohomocisteină, agenții de chelare a cuprului, inhibitori indirecti precum compuși care blochează derivatele aldehydei provenite din dezaminarea oxidativă a reziduurilor de lizil și hidrolizil prin lizil oxidaze, cum ar fi tiolamine, în special D-penicilamina sau analogii acesteia precum acidul 2-amino-5-mercapto-5-metilhexanoic, acidul D-2-amino-3-metil-3-((2-acetamidoetil)ditio)butanoic, acidul p-2-amino-3-metil-3-((2-aminoetil)ditio)butanoic, sulfuratul de sodiu-4-((p-1-dimetil-2-amino-2-carboxietil)ditio)butan, sulfanatul de 2-acetamidoetil-2-acetamidoetanetiol, trihidratul de sodiu-4-mercaptobutanefosfinat, compuși dezvăluiți în Brevetul S.U.A. Nr. 4,965,288, Brevetul S.U.A. Nr. 4,997,854, Brevetul S.U.A. Nr. 4,943,593, Brevetul S.U.A. Nr. 5,021,456; Brevetul S.U.A. Nr. 5,505,714; Brevetul S.U.A. Nr. 5,120,764; Brevetul S.U.A. Nr. 5,182,297; Brevetul S.U.A. Nr. 5,252,608 și Cerera de brevet S.U.A. Cu Nr. 2004/0248871;

(5) Anticorpii terapeutici selectați din grupul constituit din: abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, altumomab, amatuximab, anatumomab, arcitumomab, bavituximab, bectumomab, bevacizumab, bivatumab, blinatumomab, brentuximab, cantuzumab, catumaxomab, cetuximab, citatumumab, cixutumumab, clivatuzumab, conatumumab, daratumumab, drozitumab, duligotumab, dusigitumab, detumomab, dacetuzumab, dalotuzumab, ecomeximab, elotuzumab, ensituximab, ertumaxomab, etaracizumab, faretuzumab, ficlatuzumab, figitumumab, flantuzumab, futuximab, ganitumab, gemtuzumab, girentuximab, glembatumumab, ibritumomab, igovomab, imgatuzumab, indatuximab, inotuzumab, intetumumab, ipilimumab, iratumumab, labetuzumab, lexatumumab, lintuzumab, lorvotuzumab, lucatumumab, mapatumumab, matuzumab, milatumumab, minretumomab, mitumomab, moxetumomab, narnatumab, naptumomab, necitumumab, , nimotuzumab, nofetumomab, ocaratuzumab, ofatumumab, olaratumab, onartuzumab, oportuzumab, oregovomab, panitumumab, parsatumumab, patritumab, pemtumomab, pertuzumab, pintumomab, primumab, racotumomab, radretumab, rilotumumab, rituximab, robatumumab, satumomab, sibrotuzumab, siltuximab, simtuzumab , solitumab, tacatumumab, taplitumomab, tenatumomab, teprotumumab, tigatumumab, tositumomab, trastuzumab, tucotuzumab, ublituximab, veltuzumab, vorsetuzumab, votumumab, zalutumumab, alemtuzumab, veltuzumab, apolizumab, bevacizumab, epratuzumab, tositumomab, galiximab, ibritumomab, lumiliximab, milatumumab, obinutuzumab, ofatumumab, CC49 și 3F8, în care anticorpii pot fi etichetați sau combinați ulterior cu o particulă de radioizotop, precum indiu In 111, ytriu Y 90, iod I-131;

(6); Inhibitorii JAK selectați din grupul constituit din: ruxolitinib, fedratinib, tofacitinib, baricitinib, lestaurtinib, pacritinib, momelotinib, XL019, AZD1480, INCB039110, LY2784544, BMS911543 și NS018;

(7) Inhibitorii Hedgehog selectați din grupul constituit din: saridegib;

(8) Inhibitorii histon deacetilazei (HDAC) selectați din grupul constituit din: pracinostat, romidepsin, vorinostat și panobinostat;

(9) Inhibitorii tirozin kinazei selectați din grupul constituit din: lestaurtinib, gefitinib, erlotinib și sunitinib;

(10) Inhibitorii receptorului domeniului de discoidină (DDR) selectați din grupul constituit din: inhibitorii dezvăluiți în US2009/0142345, Ups2011/0287011, WO2013/027802, WO2013/034933 și Cererea S.U.A. provizorie cu Nr. 61/705,044;

(11) Inhibitorii MMP9 selectați din grupul constituit din: marimastat (BB-2516), cipemastat (Ro 32-3555) și inhibitorii descriși în WO2012/027721;

(12) Inhibitorii LOXL selectați din grupul constituit din: anticorpii descriși în WO2009/017833, anticorpii descriși în WO2009/017833, WO2009/035791 și WO/2011/097513;

(13) Inhibitorii ASK1 selectați din grupul constituit din: compuși descriși în WO2011/008709 și WO/2013/112741;

(14) Inhibitorii PI3K selectați din grupul constituit din: compuși descriși în Brevetul S.U.A. cu Nr. 7,932,260, Cerera S.U.A. provizorie cu Numerele 61/543,176; 61/581,528; 61/745,429; 61/745,437; and 61/835,333, PI3K II, TGR-1202, AMG-319, GSK2269557, X-339, X-414, RP5090, KAR4141, XL499, OXY111A, duvelisib, IPI-443, GSK2636771, BAY 10824391, TGX221, RG-7666, CUDC-907, PQR-309, DS-7423, panolisib, AZD-8186, CLR-457, pictilisib, neratinib, rigosertib, sodiu de rigosertib, EN-3342, UCB-5857, taselisib, INCB-040093, pilaralisib, BAY-1082439, mezilat de puquiritinib, XL-765, gedatolisib, VS-5584, copanlisib, CAI orotat, alpelisib, buparlisib, BAY 80-6946, BYL719, PX-866, RG7604, MLN1117, WX-037, AEZS-129, PA799, ZSTK474, RP-6530, AS252424, LY294002, TG100115, LY294002, BEZ235, XL147 (SAR245408), SAR-245409, GDC-0941, BKM120, CH5132799, XL756, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, sonolisib, GDC-0980, CLR-1401, perifozină și wortmannină;

(15) Inhibitorii BTK selectați din grupul constituit din: HM71224, ONO-4059 și CC-292;

(16) Inhibitorii SYK selectați din grupul constituit din tamatinib (R406), fostamatinib (R788), PRT062607, BAY-61-3606, NVP-QAB 205 AA, R112, R343 și compușii descriși în Brevetul S.U.A. cu Nr. 8,450,321;

(17) Inhibitorii mTOR selectați din grupul constituit din: temsirolimus, everolimus, ridaforolimus, deforolimus, OSI-027, AZD2014, CC-223, RAD001, LY294002, BEZ235, rapamicină, Ku-0063794 și PP242;

(18) Inhibitorii AKT selectați din grupul constituit din: perifozină, MK-2206, GDC-0068 și GSK795;

(19) Inhibitorii MEK selectați din grupul constituit din: trametinib, selumetinib, cobimetinib, MEK162, PD-325901, PD-035901, AZD6244 și CI-1040;

(20) Inhibitorii CDK selectați din grupul constituit din: AT-7519, alvocidib, palbociclib și SNS-032;

(21) Inhibitorii JNK selectați din grupul constituit din: CC-401;

(22) Inhibitorii MAPK selectați din grupul constituit din: VX-702, SB203580 și SB202190;

(23) Inhibitorii Raf selectați din grupul constituit din: PLX4720;

(24) Inhibitorii ROCK selectați din grupul constituit din: Rho-15;

(25) Inhibitorii Tie2 selectați din grupul constituit din: AMG-Tie2-1;

(26) Inhibitorii de semnalizare a Mio-inozitolului precum blocații fosfolipazei C și analogii de Mioinozitol descriși în Powis, G., and Kozikowski A., (1994) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed., Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, London;

(27) Inhibitorii proteinei din familia Bcl-2, selectați din grupul constituit din: ABT-263, ABT-199 și ABT-737;

(28) Inhibitorii IKK selectați din grupul constituit din: BMS-345541;

(29) Inhibitorii proteazomului selectați din grupul constituit din: bortezomib;

(30) Inhibitorii proteinkinazei C (PKC) selectați din grupul constituit din: briostatina 1 și enzastaurină;

(31) Inhibitorii proteinei HSP90 pentru șocurile termice, selectați din grupul constituit din: Geldanamycină;

(32) Medicamentele combinate selectate din grupul constituit din: FR (fludarabină, rituximab), FCR (fludarabină, ciclofosfamidă, rituximab), R-CHOP (rituximab plus CHOP), R-CVP (rituximab plus CVP), R-FCM (rituximab plus FCM), R-ICE (rituximab-ICE), CHOP (ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină, prednizon), CVP (ciclofosfamidă, vincristină și prednizon), FCM (fludarabină, ciclofosfamidă, mitoxantron), hyperCVAD (ciclofosfamidă hiperfracționată, vincristină, doxorubicină, dexametazon, metotrexat, citarabină), ICE (ifosfamidă, carboplatină și etoposidă), MCP (mitoxantron, clorambucil și prednizon) și R MCP (R MCP); și

(33) alte medicamente pentru tratarea cancerului, selectate din grupul constituit din aldesleukină, alvocidib, CHIR-12.12, ha20, tiuxetan, PRO131921, SGN-40, WT-1 vaccinul peptidei analogice, vaccinul peptidei WT1 126-134, HSPPC-96, GTOP-99 tumoare-derivat uman autolog (MyVax®), antineoplastonul AS2-1, antineoplastonul A10, globulina anti-timocită, beta aletina, trioxidul de arsen, amifostina, aminocamptotecina, lenalidomida, caspofungina clofarabina, ixabepilon, cladribina, clorambucil, Curcumina, vinorelbina, tipifarnib, tanespimicina, sildenafilcitratul, difitox de denileukină, simvastatina, epoetin alfa, fenretinida, filgrastim, mesna, mitoxantron, lenalidomida, fludarabina, mofetilul de micofenolat, nelarabina, octreotida, oxaliplatina, pegfilgrastim, interleukina-12 recombinantă, interleukina-11 recombinantă, ligandul flt3 recombinant, trombopoietina umană recombinantă, sargramostima, celulele Killer limfokină-activate, acizii grași omega-3, interferonul alfa recombinant, limfocitele alogene terapeutice și analogii ciclosporinei.

Intr-o anumită variantă de realizare, un compus al prezentei dezvoltării sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinat(ă) cu unu, doi, trei, patru sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari selectați din ibrutinib, aldesleukin, alvocidib, antineoplastonul AS2-1, antineoplastonul A10, globulina anti-timocită, trihidratul de amifostină, aminocamptotecina, trioxidul de arsen, beta aletina, ABT-263, ABT-199, ABT-737, BMS-345541, bortezomib, briostatina 1, busulfan, carboplatină, campat-1H, CC-5103, carmustina, acetatul de caspofungină, clofarabina, cisplatina, Cladribinea (Leustarin), Clorambucil (Leukeran), Curcumina, ciclosporina, Ciclofosfamidă (Cyloxan, Endoxan, Endoxana, Ciclostin), difitox de denileukină, dexametazon, DT PACE, docetaxel, dolastatin 10, Doxorubicina (Adriamycin®, Adriblastine), hidroclorura de doxorubicină, enzastaurina, epoetin alfa, etoposida, everolimus (RAD001), fenretinida, filgrastim, melfalan, mesna, flavopiridol, fludarabina (Fludara), Geldanamycin (17 AAG), ifosfamidă, hidroclorura de irinotecan, ixabepilon, lenalidomida (Revlimid®), celulele Killer limfokină-activate, melfalan, metotrexat, hidroclorura de mitoxantron, gadolinu de motexafină, mofetilul de micofenolat, nelarabina, oblimersen Obatoclax, oblimersen, acetatul de octreotidă, acizii grași omega-3, oxaliplatina, paclitaxel, PD0332991, hidroclorura de doxorubicină lipozomală PEGilată, pegfilgrastim, Pentstatin (Nipent), perifosina, Prednizon, Prednizon, selicilib, interferonul alfa recombinant, interleukina-12 recombinantă, interleukina-11 recombinantă, ligandul flt3 recombinant, trombopoietina umană recombinantă, rituximab, sargramostim, sildenafilcitratul, simvastatina, sirolimus, sulfoni de stilril,

tacrolimus, tanespimicina, temsirolimus, talidomida, limfocitele alogene terapeutice, tiotepa, tipifarnib, Vincristina, sulfatul de vincristină, ditartratul de vinorelbină, Vorinostat (SAHA), vorinostat, FR (fludarabină, rituximab), CHOP (ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, prednizpm), CVP (ciclofosamidă, vincristină și prednizon), FCM (fludarabină, ciclofosamidă, mitoxantron), FCR (fludarabină, ciclofosamidă, rituximab), hyperCVAD (ciclofosamidă hiperfracționată, vincristină, doxorubicină, dexametazon, metotrexat, citarabină), ICE (ifosfamidă, carboplatină și etoposidă), MCP (mitoxantron, clorambucil și prednizolon), R-CHOP (rituximab plus CHOP), R-CVP (rituximab plus CVP), R-FCM (rituximab plus FCM), R-ICE (rituximab-ICE) și R MCP (R MCP).

Oricare dintre metodele de tratament dezvoltate în prezenta lucrare poate fi utilizată pentru a trata cancerul la diversele stadii. Cu titlu de exemplu, stadiul cancerului include, dar nu este limitat la timpuriu, avansat, avansat local, în remisie, refractar, reapărut după remisie și progresiv.

În plus, subiectul poate fi un om care trece prin una sau mai multe terapii standard, cum ar fi chimioterapie, radioterapie, imunoterapie, chirurgie sau o combinație a acestora. În consecință, unul sau mai mulți agenți anti-cancer pot fi administrați înainte de, în timpul sau după administrarea chimioterapiei, a radioterapiei, a imunoterapiei, a chirurgiei sau a combinației dintre acestea.

Tratamentele terapeutice pot fi suplimentate sau combinate cu oricare dintre terapiile menționate mai sus cu transplant sau tratament cu celule stem. Un exemplu de abordare modificată este radioimunoterapia, în care un anticorp monoclonal este combinat cu o particulă de radioizotop, cum ar fi indiu In 111, ytriu Y 90, iod I-131. Exemplele de terapii combinate includ, dar nu sunt limitate la, iod-131 tositumomab (Bexxar®), Ytriu-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin®), Bexxar® cu CHOP.

Alte proceduri terapeutice includ transplantul de celule stem în sângele periferic, transplantul autolog de celule stem hematopoietice, transplantul autolog de măduvă osoasă, terapia cu anticorpi, terapia biologică, terapia cu inhibitorii de enzyime, iradierea totală a corpului, infuzia de celule stem, ablațiunea măduvei osoase cu suport de celule stem, transplantul de celule stem în sângele periferic tratat in vitro, transplantul de sânge din cordonul ombilical, tehnica imunienzimatică, studiul farmacologic, terapia cu raze gama cobalt-60 cu LET scăzut, bleomicina, chirurgia convențională, terapia cu radiații și transplantul de celule stem hematopoietice alogene non-mieloablative.

În prezenta lucrare este furnizat(ă) și un compus al prezentei dezvoltări sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari pentru tratarea cancerului, pentru utilizarea într-o metodă de tratare sau prevenire a cancerului.

În prezenta lucrare este furnizat(ă) și un compus al prezentei dezvoltări sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizarea într-o metodă de tratare a cancerului, în care compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este administrat(ă) simultan, separat sau secvențial cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari pentru tratarea cancerului.

X. KITURILE

Prezenta dezvoltare furnizează un kit cuprinzând un compus al prezentei dezvoltări sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Kitul poate conține suplimentar instrucțiuni de utilizare, *de ex.*, pentru modularea într-un receptor de tip toll (*de ex.* TLR-8), cum ar fi pentru utilizarea în tratarea unei boli, a unei tulburări sau a unei afecțiuni. În anumite variante de realizare, utilizarea este pentru tratarea HIV, HBV sau a infecției cu HCV. În anumite variante de realizare, utilizarea este pentru tratarea unei infecții cu HBV. Instrucțiunile de utilizare sunt în general instrucțiuni scrise, deși suporturile electronice de stocare (*de ex.*, discheta magnetică sau discul optic) care conțin instrucțiuni sunt de asemenea acceptabile.

Prezenta dezvoltare furnizează de asemenea un kit farmaceutic cuprinzând unul sau mai multe recipiente care cuprind un compus al prezentei dezvoltări sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Asociată opțional cu astfel de recipient(e) poate fi o notificare în forma prescrisă de o agenție guvernamentală care reglementează fabricarea, utilizarea sau comercializarea produselor farmaceutice, notificare care reflectă aprobarea din partea agenției pentru fabricarea, utilizarea sau comercializarea pentru administrarea la oameni. Fiecare componentă (dacă există mai mult de o componentă) poate fi ambalată în recipiente separate sau unele componente pot fi combinate într-un recipient acolo unde reactivitatea încrucișată și termenul de valabilitate permit acest lucru. Kiturile pot fi în forme de dozare unitare, pachete în vrac (*de ex.*, pachete multi-doză) sau doze subunitare. Kiturile pot include și doze unitare multiple ale compuşilor și instrucțiuni de utilizare și pot fi ambalate în cantități suficiente pentru depozitarea și utilizarea în farmacii (de ex., farmaciile din spitale și farmaciile cu laborator galenic).

XI. PREPARAREA COMPUSULUI

De asemenea, sunt furnizate articole de fabricație care cuprind o dozare unitară a compusului prezentei dezvoltări sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în ambalaje adecvate pentru utilizarea în metodele descrise în prezenta lucrare. Ambalajele adecvate sunt cunoscute în domeniu și includ, de exemplu, fiole, vase, ampule, bidoane, borcane, ambalaje flexibile și altele asemenea. Un articol de fabricație poate fi sterilizat și/sau sigilat suplimentar.

Variantele de realizare sunt de asemenea orientate spre procesele și produsele intermediare utile pentru prepararea compușilor subiectului sau a sărurilor acceptabile farmaceutic ale acestora..

Sunt disponibile numeroase referințe generale care oferă scheme și condiții sintetice chimice cunoscute în general și utile pentru sintetizarea compușilor dezvoltării (a se vedea, *de ex.*, Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7th edition, Wiley-Interscience, 2013.)

Compușii descriși în prezenta lucrare pot fi purificați prin orice mijloace cunoscute în domeniu, inclusiv mijloace cromatografice, cum ar fi cromatografia lichidă de înaltă performanță (HPLC), cromatografia de preparare cu strat subțire, cromatografia flash pe coloană și cromatografia cu schimb de ioni. Poate fi utilizată orice fază staționară adecvată, inclusiv fazele normale și inversate, precum și rășinile ionice. Cel mai obișnuit, compușii dezvoltării sunt purificați prin cromatografia pe gel de silice și/sau pe alumina. A se vedea, *de ex.*, Introduction to Modern Liquid Chromatography, 2nd ed., ed. L. R. Snyder and J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; și Thin Layer Chromatography, E. Stahl (ed.), Springer-Verlag, New York, 1969.

În timpul oricăruia dintre procesele pentru prepararea compușilor subiectului, ar putea fi necesar și/sau de dorit să se protejeze grupurile sensibile sau reactive pe oricare dintre moleculele vizate. Acest lucru poate fi realizat prin mijloacele grupurilor protectoare convenționale, conform descrierii din lucrările standard, cum ar fi T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 4th ed., Wiley, New York 2006. Grupurile protectoare pot fi eliminate la un stadiu ulterior convenabil, cu ajutorul metodelor cunoscute din domeniu.

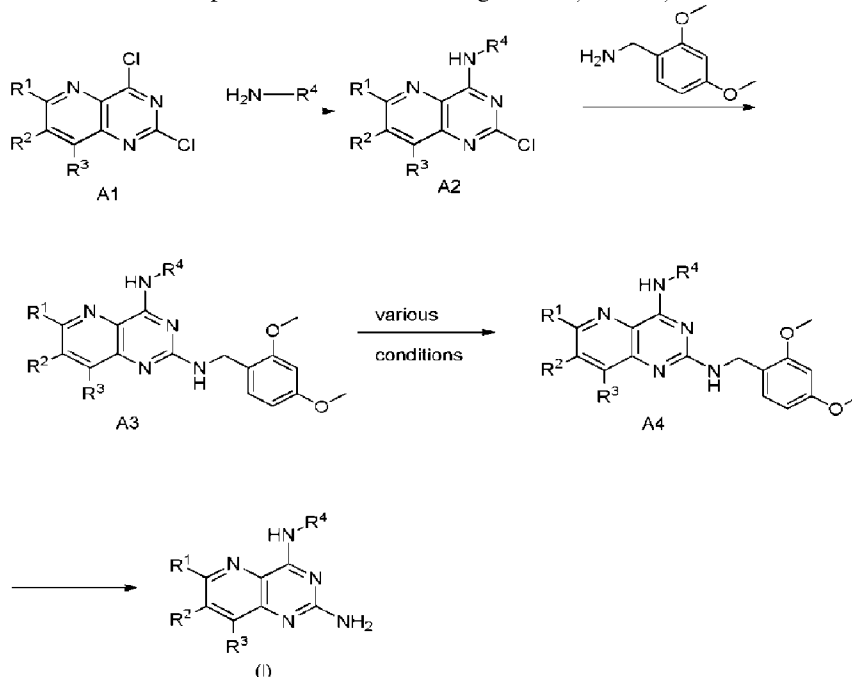
XII. EXEMPLE

Entitățile chimice exemplare utile în metodele variantelor de realizare vor fi acum descrise prin trimitere la schemele sintetice ilustrative pentru prepararea generală a acestora în prezenta lucrare și exemplele specifice care urmează. Artizanii vor recunoaște faptul că, pentru a obține diverșii compuși din prezenta lucrare, materialele de pornire vor fi selectate în mod adecvat astfel încât substituenții doriți în ultimă instanță să fie purtați prin schema de reacție cu sau fără protecție, după caz, pentru a genera produsul dorit. Alternativ, ar putea fi necesar sau de dorit să se utilizeze, în locul substituentului dorit în ultimă instanță, un grup adecvat care poate fi purtat prin schema de reacție și înlocuit după caz cu substituentul dorit. Mai mult, un expert în domeniu va recunoaște faptul că transformările indicate în schemele de mai jos pot fi efectuate în orice ordine care este compatibilă cu funcționalitatea grupurilor suspendate respective. Fiecare dintre reacțiile reprezentate în schemele generale este preferabil executată la o temperatură de la aproximativ 0 °C până la temperatura de reflux a solventului organic utilizat. Cu excepția cazului în care se specifică altfel, variabilele sunt cele definite mai sus cu trimitere la compușii prezentei dezvoltării.

Sintezele reprezentative ale compușilor prezentei dezvoltării sunt descrise în schemele de mai jos și în exemplele respective care urmează.

Schema I

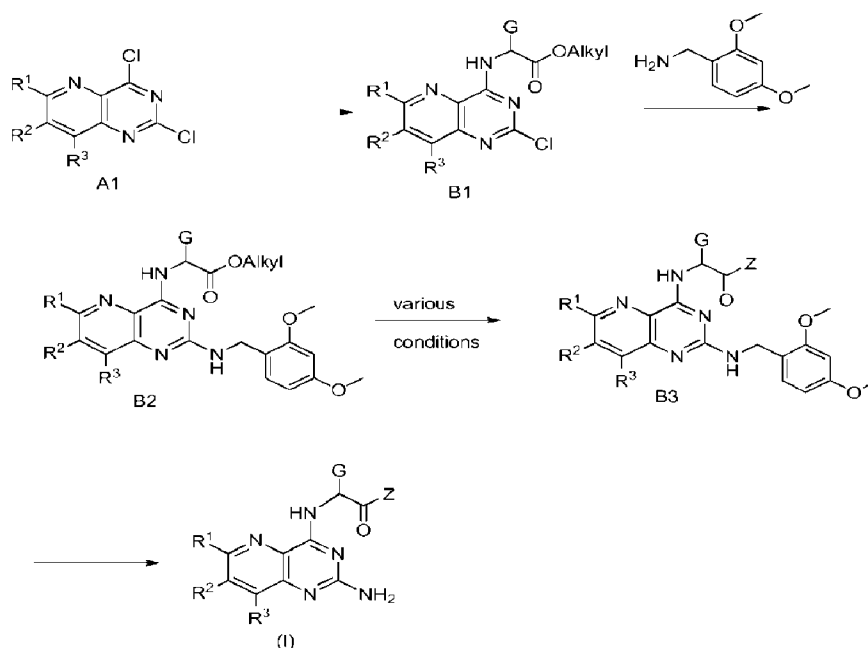
indică sinteza reprezentativă a compușilor din realizările conform invenției. Metodologia este compatibilă cu o varietate largă a funcționalităților



- 5 In Schema 1, compușii formulei A1 (unde R^1 , R^2 și R^3 sunt conform definiției din prezenta lucrare sau sunt derivate protejate în mod adecvat ale R^1 , R^2 și R^3) sunt convertiți în heterociclul 4-amino,2-clor corespondent prin reacția cu o amină nucleofilă în prezența unei baze adecvate (cum ar fi DIPEA) la temperatura camerei. Compusul formulei A2 este apoi tratat cu 2,4-dimetoxibenzilamină la temperatură ridicată, având drept rezultat o 2,4-diaminopirimidină a formulei A3. În cazurile în care
- 10 R^1 , R^2 și R^3 este un grupare chimică diversificabilă precum Cl sau Br, înlocuirea ulterioară a R^1 , R^2 și R^3 printr-o varietate de metode care includ cianurizarea, deplasarea aromatică nucleofilă și reacțiile de cuplare încrucișată catalizate cu metal precum cuplările Suzuki sunt efectuate pentru a furniza produsele formulei A4. Tratamentul cu un acid adecvat (precum acidul trifluoroacetic) duce la anumiți
- 15 compuși ai prezentei dezvoltări. Acolo unde este adecvat, alte grupări de plecare pot fi utilizate în locul grupării/grupărilor Cl a A1.

Schema 2

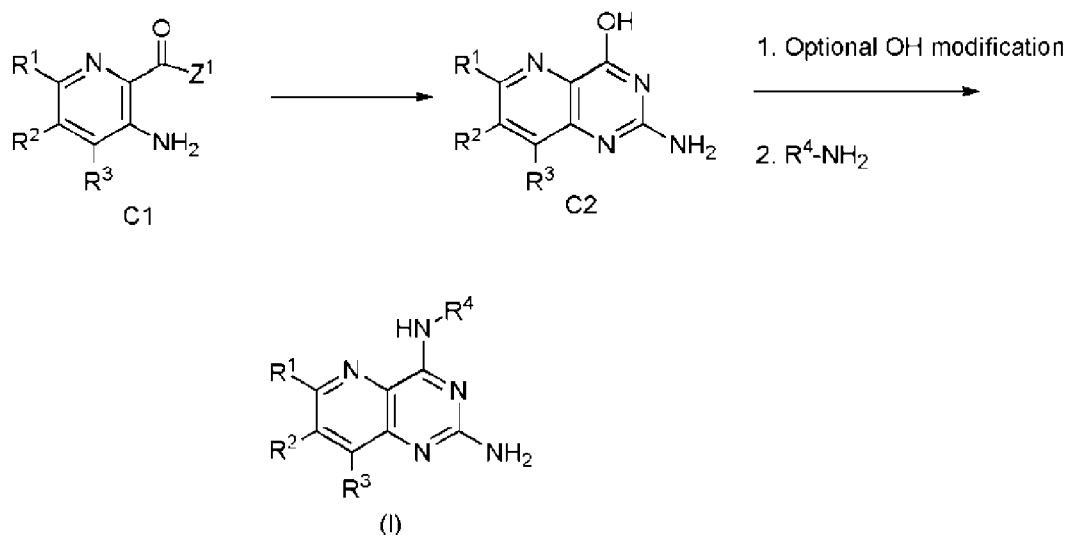
descrie calea generală care este utilizată pentru prepararea anumitor compuși ale prezentei dezvoltări



2,4-dicloropirido-pirimidinele formulei A1 (unde R^1 , R^2 și R^3 sunt conform definiției din prezenta lucrare sau sunt derivate protejate în mod adecvat ale R^1 , R^2 și R^3) sunt convertiți în heterociclul 4-amino,2-clor corespondent prin reacția cu un ester de aminoacid (precum metilesterul de L-norvalină) în prezența unei baze adecvate (cum ar fi DIPEA) la temperatura camerei, pentru a furniza un compus al formulei B1, unde G este o catenă laterală a aminoacidului. Compusul formulei B1 este apoi tratat cu 2,4-dimetoxibenzilamină într-un reactor cu microunde la o temperatură adecvată (cum ar fi de aproximativ 135 °C), având drept rezultat o 2,4-diaminopirimidină a formulei B3. Hidroliza grupului de esteri prin tratamentul cu o bază adecvată (cum ar fi KOH/THF apos) furnizează produsul formulei B3, unde Z este hidroxil. Reacția suplimentară a acidului carboxilic rezultat duce la modificarea Z prin formarea amidei HATU-promovată cu diverse amine. Îndepărtarea grupului protector cu un acid adecvat (cum ar fi acidul trifluoroacetic) la temperatura camerei duce apoi la anumiți compuși ai prezentei dezvoltări.

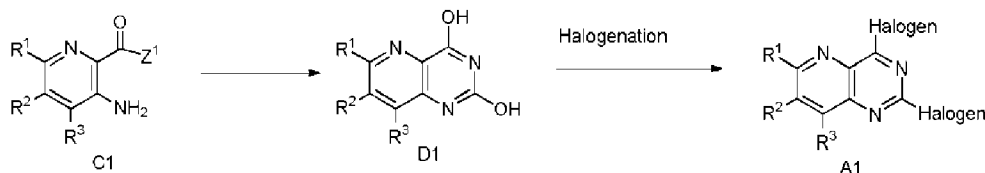
Schema 3

prezintă sinteza compușilor realizărilor conform invenției. Metodologia este compatibilă cu o largă varietate de funcționalități



O amidă a formulei C1 (unde R^1 , R^2 și R^3 sunt conform definiției din prezenta lucrare sau sunt derivate protejate în mod adecvat ale R^1 , R^2 și R^3 și Z^1 este NH^2 sau O-alkil) este convertită într-un compus al formulei C2, sub condiții de reacție adecvate. De exemplu, compusul formulei C1 este contactat cu hidrociorura de cloroforamidă în condiții adecvate pentru a furniza C2. Grupul de hidroxil poate fi modificat ulterior, de exemplu prin introducerea oricărui grup de părăsire adecvat, cum ar fi un grup de tosi, înainte de contactarea cu R^4-NH_2 . Alternativ, R^4-NH_2 poate fi cuplat direct la C2 în prezența unui agent de cuplare adecvat, de exemplu, reactivul BOP, în condiții adecvate.

Suplimentar, un compus al Formulei A1 (unde R^1 , R^2 și R^3 sunt conform definiției din prezenta lucrare sau sunt derivate protejate în mod adecvat ale R^1 , R^2 și R^3) poate fi preparat conform descrierii din schema de mai jos. Se înțelege că A1 poate fi modificat ulterior pentru a prepara compuși ai prezentei dezvoltări conform descrierii mai detaliate din prezenta lucrare,



Conform descrierii de mai sus, C1 este contactat cu un agent adecvat, cum ar fi trifosgen și dioxan, pentru a avea drept rezultat un compus al D1. Compusul D1 poate fi halogenat suplimentar în condiții adecvate, cum ar fi tratamentul cu $POCl_3$ și PCl_5 , pentru a furniza un compus al formulei A1.

În anumite cazuri, procesele de mai sus implică suplimentar etapa de formare a unei săruri a unui compus al prezentei dezvoltări. Variantele de realizare sunt îndreptate către celelalte procese descrise în prezenta lucrare; și către produsul preparat prin oricare dintre procesele descrise în prezenta lucrare.

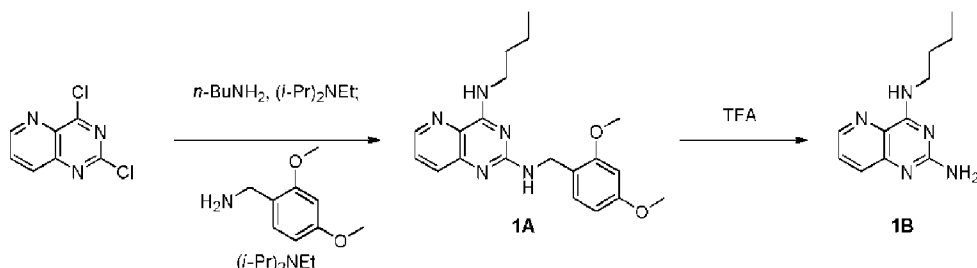
Cu excepția cazului în care se notează altfel, metodele și tehnicile prezentelor variante de realizare sunt în general efectuate conform metodelor convenționale bine cunoscute în domeniu și conform descrierii din diversele referințe generale și mai specifice care sunt citate și discutate pe parcursul prezentei specificații. A se vedea, *de ex.*, Loudon, Organic Chemistry, 5th edition, New York: Oxford University Press, 2009; Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7th edition, Wiley-Interscience, 2013.

Exemplele furnizate în prezenta lucrare descriu sinteza compușilor dezvoltăți în prezenta lucrare, precum și produsele intermediare utilizate pentru a prepara compușii. Se înțelege că etapele individuale descrise în prezenta lucrare pot fi combinate. Se înțelege și faptul că loturile separate ale unui compus pot fi combinate și apoi reportate în următoarea etapă sintetică. În Exemplele furnizate în prezenta lucrare, compușii 59, 61, 62, 65, 66, 80, 98, 101, 114, 116 și 117 sunt compuși ai invenției și ceilalți compuși sunt cu titlu de referință.

În următoarea descriere a Exemplelor, sunt descrise variante de realizare specifice. Aceste variante de realizare sunt descrise în suficiente detalii pentru a le permite experților în domeniu să practice anumite variante de realizare ale prezentei dezvoltări. Alte variante de realizare pot fi utilizate și pot fi logice și alte modificări pot fi efectuate fără abaterea de la obiectul dezvoltării. Prin urmare, descrierea următoare nu are intenția de a limita obiectul prezentei dezvoltări.

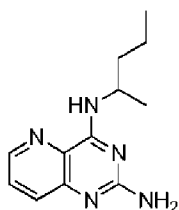
Metodele furnizează în general un enantiomer sau un diastereomer al produsului dorit, deși stereochemia sau a diastereomerului nu a fost determinată în toate cazurile. Când stereochemia stereocentrului specific al enantiomerului sau al diastereomerului nu este determinată, compusul este desenat fără ilustrarea niciunei stereochemii la respectivul stereocentru, deși compusul poate fi substanțial enantiomeric sau diastereomeric pur.

Exemplul 1



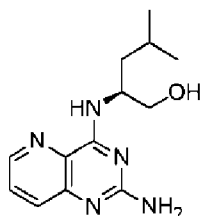
Sinteza *N*⁴-butil-*N*²-(2,4-dimetoxibenzil)pirido[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamină (1A): La o soluție de 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidină (CAS# 39551-54-7, furnizată de Astatech, Inc.) (50 mg, 0,25 mmol) în THF (2 mL) au fost adăugate butan-1-amină (0,03 mL, 0,28 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (0,13 mL, 0,75 mmol). După agitare la temperatura camerei pentru 30 de minute, 2,4-dimetoxibenzilamină (0,19 mL, 1,25 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (0,13 mL, 0,75 mmol) au fost adăugați și amestecul a fost încălzit la 100 °C. După 16 ore, reacția a fost răcită la temperatura camerei, diluată cu etilacetat, spălată cu apă și soluție salină, uscată peste Na₂SO₄ și concentrată *in vacuo*. Produsul (1A) a fost obținut după cromatografia flash. MS (*m/z*): 368,14 [*M*+*H*]⁺.

Sinteza *N*⁴-butilpirido[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamină (1B): 1A a fost dizolvat în acid trifluoroacetic (3 mL). După 30 de minute, reacția a fost diluată cu apă și metanol. După 60 de minute, amestecul a fost concentrat *in vacuo*. Reziduul a fost apoi co-evaporat cu metanol de trei ori și filtrat în metanol pentru a permite produsului indicat în titlul brevetului 1B ca sare a acidului trifluoroacetic. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,59 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 3,66 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,78 - 1,62 (m, 2H), 1,43 (dq, *J* = 14,7, 7,4 Hz, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). MS (*m/z*): 218,10 [*M*+*H*]⁺. ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,6.

Exemplul 2**2B**

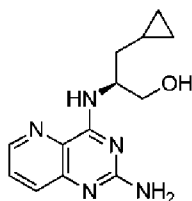
5 **Sinteza N²-(2,4-dimetoxibenzil)-N⁴-(pentan-2-il)pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diamină (2A):** 2A a fost sintetizat urmând procedura descrisă mai sus pentru prepararea 1A, înlocuind butan-1-amina cu 2-aminopentan. MS (*m/z*) 382,17 [M+H]⁺.

10 **Sinteza N⁴-(pentan-2-il)pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diamină (2B):** 2B a fost preparat urmând procedura descrisă pentru ca 1B să producă compusul indicat în titlul brevetului (2B) ca sarea TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,61 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,60 - 4,46 (m, 1H), 1,74 (dtd, *J* = 13,5, 8,3, 6,7 Hz, 1H), 1,68 - 1,55 (m, 1H), 1,44 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,32 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). MS (*m/z*) 232,11 [M+H]⁺. ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,5

15 **Exemplul 3****3B**

20 **Sinteza (S)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilpentan-1-ol (3A):** 3A a fost sintetizat urmând procedura de mai sus pentru 1A, înlocuind butan-1-amina cu (S)-(+)-leucinol. MS (*m/z*) 412,19 [M+H]⁺.

25 **Sinteza (S)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metilheptan-1-ol (3B):** 3B a fost sintetizat cu ajutorul procedurii descrise mai sus pentru ca prepararea 1B să producă compusul indicat în titlul brevetului (3B) ca sarea TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,62 (dd, *J* = 4,4, 1,3 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,74 - 4,58 (m, 1H), 3,71 (h, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,76 - 1,58 (m, 2H), 1,52 (tq, *J* = 10,6, 3,5 Hz, 1H), 0,98 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H). MS (*m/z*) 262,15 [M+H]⁺. ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,6

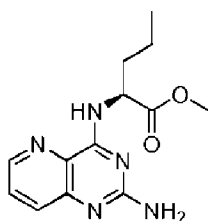
Exemplul 4**4B**

30 **Sinteza (S)-3-ciclopropil-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)propan-1-ol (4A):** 4A a fost preparat urmând procedura de mai sus pentru prepararea 1A, înlocuind butan-1-amina cu sarea HCl de (2S)-2-amino-3-ciclopropilpropan-1-ol. MS (*m/z*) 410,20 [M+H]⁺

35 **Sinteza (S)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-3-ciclopropilpropan-1-ol (4B):** 4B a fost sintetizat urmând procedura descrisă mai sus pentru ca 1B să producă compusul indicat în titlul brevetului (4B) ca sarea TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,62 (dd, *J* = 4,4, 1,3 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,63 (dq, *J* = 7,3, 5,5 Hz, 1H), 3,81 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 1,65 (h, *J* = 7,1 Hz, 2H), 0,78 (dddd, *J* = 15,0, 10,1, 5,1, 2,1

Hz, 1H), 0,45 (dddd, $J = 11,1, 9,4, 7,9, 4,6$ Hz, 2H), 0,19 - 0,07 (m, 2H). MS (m/z) 260,15 $[M+H]^+$. ^{19}F NMR (377 MHz, metanol- d_4) δ -77,6

Exemplul 5

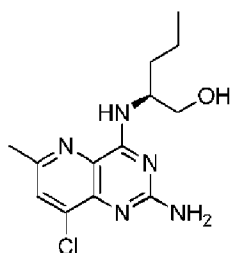


5B

Sinteza (S)-metil 2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2- d]pirimidin-4-il)amino)pentanoat (5A): 5A a fost preparat urmand procedura de mai sus pentru 1A, inlocuind butan-1-amina cu (S)-metil 2-aminopentanoat. MS (m/z) 426,19 $[M+H]^+$.

Sinteza (S)-metil 2-((2-aminopirido[3,2- d]pirimidin-4-il)amino)pentanoat (5B): 5B a fost preparat urmând procedura descrisă mai sus pentru ca 1B să producă compusul indicat în titlul brevetului (5B) ca sarea TFA a acestuia. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,66 (dd, $J = 4,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 8,5, 4,4$ Hz, 1H), 5,02 (dd, $J = 8,7, 5,3$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,13 - 1,92 (m, 2H), 1,56 - 1,39 (m, 2H), 0,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). MS (m/z) 276,13 $[M+H]^+$. ^{19}F NMR (377 MHz, metanol- d_4) δ -77,8.

Exemplul 6

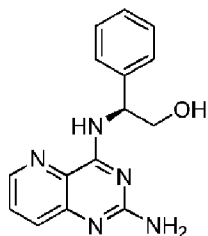


6B

Sinteza (S)-2-((8-chloro-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-metilpirido[3,2- d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (6A): 6A a fost preparat urmând procedura descrisă mai sus pentru 1A, inlocuind butan-1-amina cu (S)-metil 2-aminopentanoat și începând în schimb de la 2,4,8-tricloro-6-metilpirido[3,2- d]pirimidină în loc de 2,4-dicloropirido[3,2- d]pirimidină. MS (m/z) 446,20 $[M+H]^+$.

Sinteza (S)-2-((2-amino-8-chloro-6-metilpirido[3,2- d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (6B): 6B a fost preparat urmând procedura descrisă mai sus pentru ca 1B să producă compusul indicat în titlul brevetului (6B) ca sarea TFA a acestuia. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,84 (s, 1H), 4,55 (ddd, $J = 12,6, 7,2, 5,2$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 5,3$ Hz, 3H), 1,79 - 1,67 (m, 3H), 1,51 - 1,35 (m, 3H), 0,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 4H). MS (m/z) 296,18 $[M+H]^+$. ^{19}F NMR (377 MHz, metanol- d_4) δ -77,6.

Exemplul 7

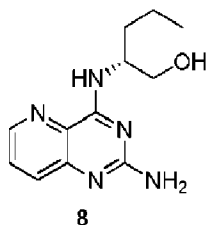


7

Compusul 7, (S)-2-((2-aminopirido[3,2- d]pirimidin-4-il)amino)-2-feniletanol, a fost preparat urmand procedura pentru compusul 1B raportată mai sus, înlocuind în schimb butan-1-amina cu (S)-2-amino-2-feniletanol pentru a genera compusul indicat în titlul brevetului (7) ca sarea TFA a acestuia. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,68 (dd, $J = 4,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz,

1H), 7,77 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 5,57 (dd, J = 7,4, 4,8 Hz, 1H), 4,12 - 3,93 (m, 2H). ¹⁹F NMR (376 MHz, metanol-d₄) δ -77,7. MS (*m/z*) 282,1 [M+H]⁺.

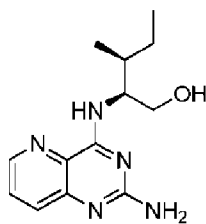
5 Exemplul 8



10 Compusul **8**, (*R*)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol, a fost preparat urmand procedura pentru sinteza compusului **1B** raportată mai sus, înlocuind în schimb butan-1-amina cu (*R*)-2-aminopentan-1-ol pentru a genera compusul indicat în titlul brevetului (**8**) ca sarea TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,64 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,55 (dq, J = 7,4, 5,4 Hz, 1H), 3,78 - 3,69 (m, 2H), 1,77 - 1,65 (m, 2H), 1,52 - 1,36 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, metanol-d₄) δ -77,56.

15 MS (*m/z*) 248,1 [M+H]⁺.

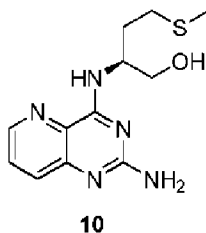
Exemplul 9



20 Compusul **9**, (2*S*,3*S*)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilpentan, a fost preparat urmand procedura pentru compusul **1B** raportată mai sus, înlocuind în schimb butan-1-amina cu (2*S*,3*S*)-2-amino-3-metilpentan pentru a genera compusul indicat în titlul brevetului (**9**) ca sarea TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,64 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,39 (dt, J = 8,1, 5,0 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 1,97 - 1,82 (m, 1H), 1,58 (dddd, J = 16,8, 11,2, 7,6, 3,8 Hz, 1H), 1,33 - 1,16 (m, 2H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, metanol-d₄) δ -77,71. MS (*m/z*) 262,1 [M+H]⁺.

25

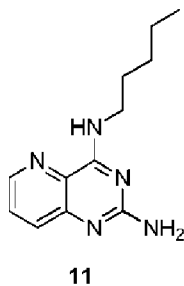
Exemplul 10



30 Compusul **10**, (*S*)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-4-(metiltio)butan-1-ol, a fost preparat urmand procedura în 2 pași pentru compusul **1B** raportată mai sus, înlocuind butan-1-amina cu (*S*)-2-amino-4-(metiltio)butan-1-ol pentru a genera compusul indicat în titlul brevetului (**10**) ca sarea TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,64 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,66 (dq, J = 8,1, 5,4 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,65 - 2,52 (m, 2H), 2,11 - 1,98 (m, 5H). ¹⁹F NMR (376 MHz, metanol-d₄) δ -77,63. MS (*m/z*) 280,1 [M+H]⁺.

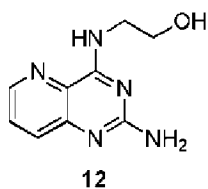
35

40 Exemplul 11



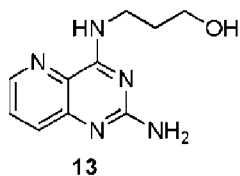
Compusul **11**, *N*⁴-penilpirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diamină, a fost preparat urmand procedura pentru compusul **1B** raportată mai sus, înlocuind în schimb butan-1-amina cu n-pentilamină pentru a genera compusul indicat în titlul brevetului (**11**) ca sarea TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,62 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 7,8, 6,8 Hz, 2H), 1,80 - 1,66 (m, 2H), 1,49 - 1,32 (m, 4H), 0,99 - 0,85 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, metanol-d₄) δ -77,58. MS (*m/z*) 232,1 [M+H]⁺.

Exemplul 12



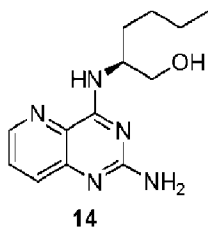
Compusul **12**, 2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)etanol, a fost preparat urmand procedura pentru compusul **1B** raportată mai sus, înlocuind în schimb butan-1-amina cu etanolamină pentru a genera compusul indicat în titlul brevetului (**12**) ca sarea TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,64 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 1H), 7,88 - 7,72 (m, 2H), 3,82 (d, J = 2,3 Hz, 4H), ¹⁹F NMR (376 MHz, metanol-d₄) δ -77,58. MS (*m/z*) 206,0 [M+H]⁺.

Exemplul 13



Compusul **13**, 3-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)propan-1-ol, a fost preparat urmand procedura în 2 pași pentru compusul **1B** raportată mai sus, înlocuind în schimb butan-1-amina cu propanolamină pentru a genera compusul indicat în titlul brevetului (**13**) ca sarea TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,62 (td, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,87 - 7,70 (m, 2H), 3,80 (dt, J = 11,7, 6,8 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,00 - 1,88 (m, 2H). ¹⁹F NMR (376 MHz, metanol-d₄) δ -77,58. MS (*m/z*) 220,1 [M+H]⁺.

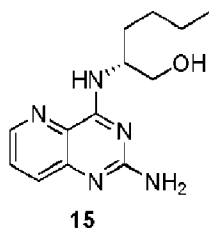
Exemplul 14



Compusul **14**, (*S*)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol, a fost preparat urmând procedura pentru compusul **1B** raportată mai sus, înlocuind în schimb butan-1-amina cu (*S*)-2-aminohexan-1-ol pentru a genera compusul indicat în titlul brevetului (**14**) ca sarea TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,63 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,53 (dq, J = 8,6, 5,4 Hz, 1H), 3,79 - 3,68 (m, 2H), 1,87 - 1,61 (m, 2H), 1,52

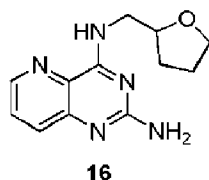
- 1,31 (m, 4H), 1,01 - 0,85 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, metanol- d_4) δ -77,63. MS (m/z) 262,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 15



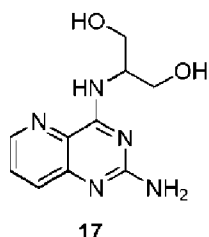
Compusul **15**, (R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol, a fost preparat urmând procedura pentru compusul **1B** raportată mai sus, înlocuind în schimb butan-1-amina cu (R)-2-aminohexan-1-ol pentru a genera compusul indicat în titlul brevetului (**15**) ca sarea TFA a acestuia. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,66 - 8,59 (m, 1H), 7,84 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,77 (td, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 4,59 - 4,42 (m, 1H), 3,81 - 3,68 (m, 2H), 1,90 - 1,65 (m, 2H), 1,49 - 1,35 (m, 4H), 1,03 - 0,82 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, metanol- d_4) δ -77,60. MS (m/z) 262,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 16



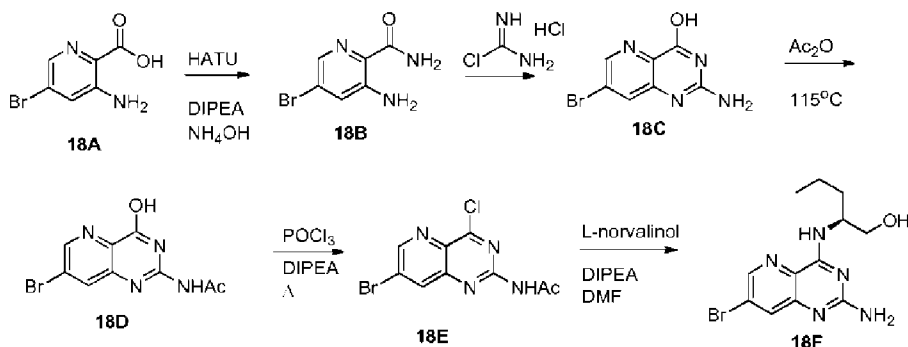
Compusul **16**, N^4 -(((tetrahydrofuran-2-il)metil)pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diamină, a fost preparat urmând procedura pentru compusul **1B** raportată mai sus, înlocuind în schimb butan-1-amina cu ((tetrahydrofuran-2-il)-metanamină pentru a genera compusul indicat în titlul brevetului (**16**) ca sarea TFA a acestuia. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,62 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,24 (qd, J = 6,8, 4,8 Hz, 1H), 3,93 (dt, J = 8,3, 6,5 Hz, 1H), 3,84 - 3,68 (m, 3H), 2,16 - 1,82 (m, 3H), 1,71 (ddt, J = 11,6, 8,0, 6,5 Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, metanol- d_4) δ -77,50. MS (m/z) 246,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 17



Compusul **17**, 2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)propan-1,3-diol, a fost preparat urmând procedura pentru compusul **1B** raportată mai sus, înlocuind în schimb butan-1-amina cu 2-aminopropan-1,3-diol pentru a genera compusul indicat în titlul brevetului (**17**) ca sarea TFA a acestuia. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,64 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,54 (p, J = 5,5 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 5,5 Hz, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, metanol- d_4) δ -77,66. MS (m/z) 236,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 18



Sinteza 3-amino-5-bromopicolinamidă (18B): La o soluție de acid 3-amino-5-bromopicolinic 18A (300 mg, 1,38 mmol, 1 echiv.) în DMF (11 mL, 0,1 M) a fost adăugat HATU (598 mg, 1,57 mmol, 1,1 echiv.) urmat de DIPEA (0,48 mL, 2,76 mmol, 2 echiv.) și hidroxid de amoniu (0,8 mL, 5,55 mmol, 4 echiv.). S-a permis agitarea amestecului peste noapte. A fost adăugată apă (50 mL) și amestecul a fost apoi extras cu EtOAc (de 3 ori). Stratul organic a fost separat, uscat peste Na_2SO_4 , filtrat și concentrat sub presiune redusă. Produsul (18B) a fost obținut după cromatografia flash. MS (m/z): 216,8 [M+H]⁺

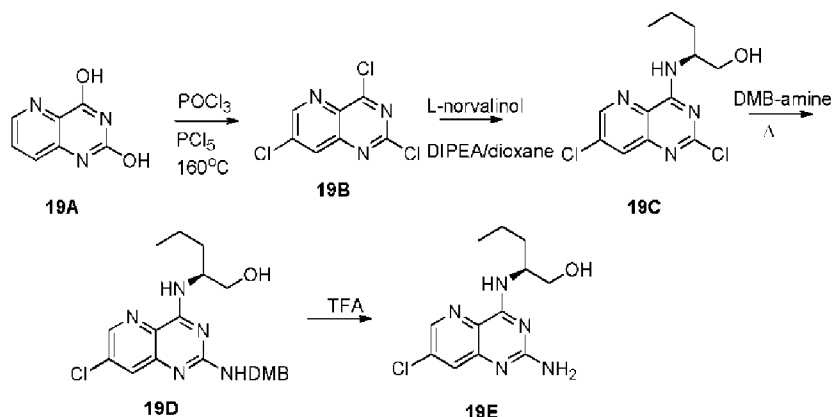
Sinteza 2-amino-7-bromopirido[3,2-d]pirimidin-4-ol (18C): La un balon conținând 3-amino-5-bromopicolinamidă (18B) (205 mg, 0,1 mmol, 1 echiv.) a fost adăugată hidroclorură de cloroforamide (140 mg, 1,3 echiv.). Amestecul a fost încălzit la 165 °C peste noapte. S-a permis răcirea acestuia la temperatura camerei, apoi a fost filtrat și spălat cu apă și etiler. S-a permis uscarea cu aer a rezidului pentru a furniza 2-amino-7-bromopirido[3,2-d]pirimidin-4-ol (18C), care a fost utilizat fără purificare suplimentară. MS (m/z): 239,9 [M+H]⁺

Sinteza N-(7-bromo-4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-2-il)acetamidă (18D): La un balon conținând 2-amino-7-bromopirido[3,2-d]pirimidin-4-ol (18C) (155 mg, 0,64 mmol, 1 echiv.) a fost adăugată anhidridă acetică (3 mL). Amestecul a fost încălzit la 115 °C pentru 4 ore. Acesta a fost concentrat sub presiune redusă. A fost filtrat și spălat cu dietiler și hexan și s-a permis uscarea cu aer a acestuia pentru a obține N-(7-bromo-4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-2-il)acetamidă (18D). MS (m/z): 282,9 [M+H]⁺

Sinteza N-(7-bromo-4-cloropirido[3,2-d]pirimidin-2-il)acetamidă (18E): Într-o soluție de N-(7-bromo-4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-2-il)acetamidă (18D) (200 mg, 0,71 mmol, 1 echiv.) a fost adăugat acetonitril (2 mL) și POCl_3 (1 mL) urmat de DIPEA (0,12 mL, 0,71 mmol, 1 echiv.). Amestecul a fost supus refluxului pentru 6 ore. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă. La acesta a fost adăugată apă (20 mL), apoi a fost extras cu EtOAc (de 3 ori). Stratul organic a fost separat, uscat peste Na_2SO_4 , filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a permite produsului indicat în titlul brevetului N-(7-bromo-4-cloropirido[3,2-d]pirimidin-2-il)acetamidă (18E). MS (m/z): 298,9 [M+H]⁺

Sinteza (S)-2-((2-amino-7-bromopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (18F): La o soluție de N-(7-bromo-4-cloropirido[3,2-d]pirimidin-2-il)acetamidă (18E) (215 mg, 0,71 mmol, 1 echiv.) a fost adăugat DMF (1,5 mL) urmat de DIPEA (0,38 mL, 2,1 mmol, 3 echiv.) și (S)-(+)-2-Amino-1-pentanol (55 mg, 3,6 mmol, 5 echiv.). S-a permis agitarea reacției peste noapte. Acesta a fost concentrat sub presiune redusă și purificat prin HPLC de fază inversă pentru a furniza compusul indicat în titlul brevetului (18F) ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 8,5, 5,4 Hz, 1H), 3,65 - 3,53 (m, 3H), 1,67 - 1,49 (m, 3H), 1,41 - 1,24 (m, 3H), 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 5H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CD₃OD) δ -77,52. MS (m/z): 368,2 [M+H]⁺

Exemplul 19



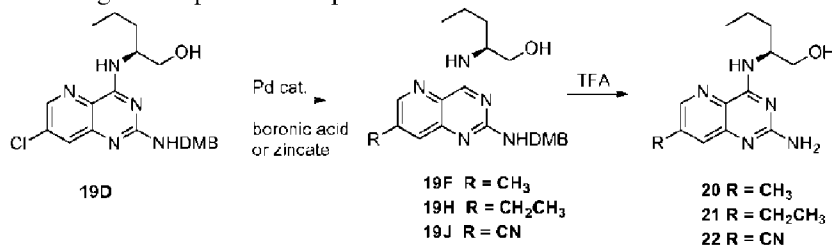
Sinteza 2,4,7-tricloropirido[3,2-d]pirimidină (19B): Intr-o fiolă cu microunde a fost adăugat pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diol (19A) (200 mg, 1,2 mmol, 1 echiv.), este adăugat POCl₃ (2,5 mL) și PCl₅ (1,53 g, 7,4 mmol, 6 echiv.). Amestecul a fost încălzit la 160 °C pentru 3 ore într-un reactor cu microunde. Amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă și partiționat între EtOAc și H₂O. Straturile organice au fost separate, uscate și înlăturate *in vacuo*. Reziduul purificat prin cromatografia pe coloană pe silice pentru a furniza compusul indicat în titlul brevetului. MS (m/z): 236,6 [M+H]⁺.

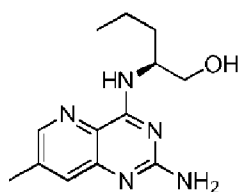
Sinteza (S)-2-((2,7-dicloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (19C): La o soluție de 2,4,7-tricloropirido-bromo7-cloropirido[3,2-d]pirimidină (19B) (160 mg, 0,68 mmol, 1 echiv.) a fost adăugat dioxan (4 ml) urmat de DIPEA (0,18 mL, 1,2 mmol, 1,5 echiv.) și (S)-(+)-2-Amino-1-pentanol (85 mg, 0,82 mmol, 1,1 echiv.). S-a permis agitarea reacției timp de o oră. A fost concentrată sub presiune redusă și utilizată ca atare pentru a furniza compusul indicat în titlul brevetului. MS (m/z): 301,1 [M+H]⁺.

Sinteza (S)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (19D): La o soluție de (R)-2-((2,7-dicloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (19C) (206 mg, 0,68 mmol, 1 echiv.) a fost adăugat dioxan (4 ml) urmat de DIPEA (0,24 mL, 1,4 mmol, 2 echiv.) și 2,4-dimetoxibenzilamină (0,30 mL, 2,0 mmol, 3 echiv.). S-a permis încălzirea reacției la 120 °C peste noapte. Amestecul reacției a fost partiționat între EtOAc și H₂O. Straturile organice au fost separate, uscate și înlăturate *in vacuo*. Reziduul purificat prin cromatografia pe coloană pe silice pentru a furniza compusul indicat în titlul brevetului. MS (m/z): 432,2 [M+H]⁺.

Sinteza (S)-2-((2-amino-7-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (19E): Intr-o soluție de (S)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (19D) (35 mg, 0,08 mmol, 1 echiv.) a fost adăugat DCM (2 mL) și TFA (0,5 mL). După 3 ore, amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă și purificat prin HPLC de fază inversă pentru a furniza compusul indicat în titlul brevetului (19E) ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 8,6, 5,3 Hz, 1H), 3,93 - 3,74 (m, 2H), 3,71 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 1,77 - 1,57 (m, 2H), 1,50 - 1,36 (m, 1H), 1,28 (s, 2H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 4H). ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-d₄) δ - 77,59 (d, J = 80,2 Hz). MS (m/z): 282,1 [M+H]⁺.

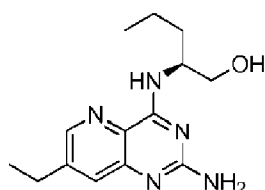
Schema generală pentru Exemplele 20-22



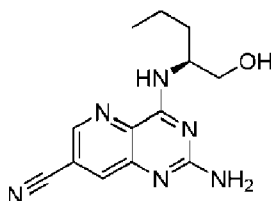
Exemplul 20**20**

5 **Sinteza** **(S)-2-((2-((2,4-dimethoxybenzyl)amino)-7-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (19F):** Intr-o fiolă conținând (S)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimethoxybenzyl)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (**19D**) (25 mg, 0,06 mmol, 1 echiv.) a fost adăugat acid metilboronic (8 mg, 0,14 mmol, 2;5 echiv.), fosfat de potasiu tribazic (37 mg, 0,17 mmol, 3 echiv.), paladium(0)-tetrakis(trifenilfosfină) (7 mg, 0,006 mmol, 0,1 echiv.)
10 împreună cu dioxan (2 mL) și apă (2 mL). Amestecul a fost încălzit la 150 °C pentru 1 oră într-un reactor cu microunde. Amestecul reacției a fost partiționat între EtOAc și H₂O. Straturile organice au fost separate, uscate și înlăturate *in vacuo* pentru a furniza compusul indicat în titlul brevetului care a fost utilizat direct. MS (m/z): 474,3 [M+H].⁺

15 **Sinteza (S)-2-((2-amino-7-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (20):** Intr-o fiolă conținând 19F a fost adăugat THF (2 mL), apă (2 mL) urmat de 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinonă (26 mg, 20,11 mmol, 2 echiv.) După ce a fost agitat peste noapte, amestecul reacției a fost partiționat între EtOAc și H₂O. Straturile organice au fost separate, uscate și înlăturate *in vacuo*. Purificarea a fost efectuată cu ajutorul cromatografiei pe coloană flash pentru a furniza compusul indicat în titlul brevetului (20). ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,35 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,54 - 4,34 (m, 1H), 3,70 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 1,84 - 1,61 (m, 2H), 1,56 - 1,35 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (m/z): 262,1 [M+H].⁺

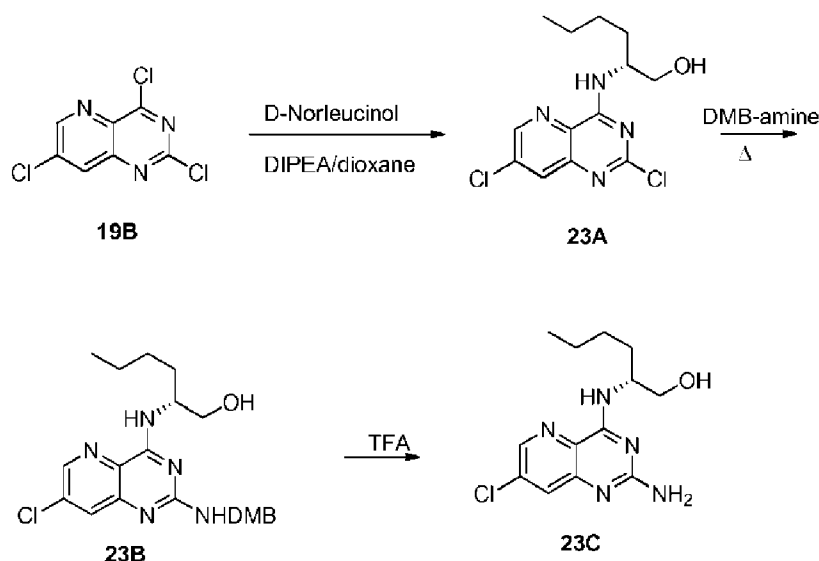
Exemplul 21**21**

25 **Sinteza (S)-2-((2-amino-7-etilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (21)** a fost preparată conform procedurii utilizate pentru 20, utilizând în schimb acid etilboronic în locul acidului metilboronic. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,65 - 8,30 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,61 - 4,38 (m, 1H), 3,80 - 3,64 (m, 2H), 2,84 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,71 (td, J = 8,3, 6,5, 2,2 Hz, 2H), 1,43 (dddd, J = 12,4, 7,4, 5,1, 2,5 Hz, 2H), 1,39 - 1,23 (m, 4H), 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (m/z): 276,2 [M+H].⁺

Exemplul 22**22**

35 **Sinteza** **(S)-2-amino-4-((1-hidroxi-pent-2-il)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-7-carbonitril (22)** a fost preparată conform procedurii în două etape utilizate pentru 20, utilizând în schimb Zn(CN)₂ în locul acidului metilboronic. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,93 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 2,95 - 2,68 (m, 3H), 0,76 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 0,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 0,02 (t, J = 7,4 Hz, 4H). MS (m/z): 273,3 [M+H].⁺

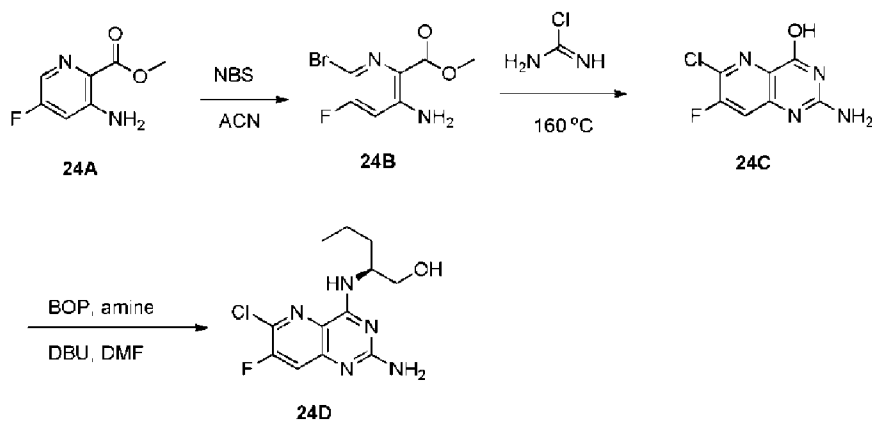
40

Exemplul 23

Sinteza (R)-2-((2,7-dicloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (23A): La o soluție de 2,4,7-tricloropirido-bromo7-cloropirido[3,2-d]pirimidină (19B)(45 mg, 0,19 mmol, 1 echiv.) a fost adăugat dioxan (4 ml) urmat de DIPEA (41 μ L, 0,23 mmol, 1,2 echiv.) și (R)-(-)-2-Amino-1-hexanol 97% (24,7 mg, 0,21 mmol, 1,1 echiv.). S-a permis agitarea reacției timp de o oră. A fost concentrată sub presiune redusă și utilizată ca atare pentru a furniza compusul indicat în titlul brevetului. MS (m/z): 316,2 [M+H].⁺

Sinteza (R)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (23B): La o soluție de (R)-2-((2,7-dicloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (23A) (60 mg, 0,19 mmol, 1 echiv.) a fost adăugat dioxan (4 ml) urmat de DIPEA (68 μ L, 0,38 mmol, 2 echiv.) și 2,4-demetoxibenzilamină (85 mL, 3,0 mmol, 3 echiv.). S-a permis încălzirea reacției la 120 °C peste noapte. Amestecul reacției a fost partiționat între EtOAc și H₂O. Straturile organice au fost separate, uscate și înlăturate *in vacuo*. Reziduul purificat prin cromatografia pe coloană pe silice pentru a furniza compusul indicat în titlul brevetului. MS (m/z): 446,9 [M+H].⁺

Sinteza (R)-2-((2-amino-7-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (23C): La o soluție de (R)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (20B) (50 mg, 0,11 mmol, 1 echiv.) a fost adăugat DCM (2 mL) și TFA (0,5 mL). După 3 ore, amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă și purificat prin HPLC de fază inversă pentru a furniza compusul indicat în titlul brevetului (23C) ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,60 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,58 - 4,44 (m, 1H), 3,79 - 3,63 (m, 3H), 1,86 - 1,61 (m, 2H), 1,52 - 1,24 (m, 5H), 1,01 - 0,79 (m, 4H). ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-d₄) δ -77,61. MS (m/z): 296,2 [M+H].⁺

Exemplul 24

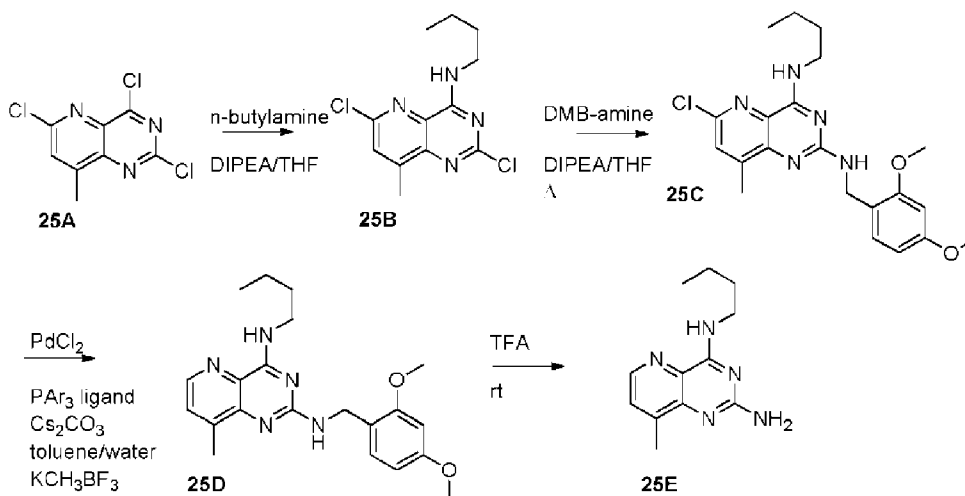
Sinteza metil 3-amino-6-bromo-5-fluoropicolinat (24B): La o soluție de metil 3-amino-5-fluoropicolinat (24A) (270 mg, 0,22 mmol, 1 echiv.) a fost adăugat acetonitril (5 mL) și *N*-bromosuccinimidă (310 mg, 0,24 mmol, 1,1 echiv.). S-a permis agitarea reacției la temperatura camerei peste noapte. Amestecul reacției a fost partiționat între EtOAc și H₂O. Straturile organice au fost separate, uscate și înlăturate *in vacuo*. Reziduul purificat prin cromatografia pe coloană pe silice pentru a furniza compusul indicat în titlul brevetului. MS (m/z): 250,2 [M+H].⁺

Sinteza 2-amino-6-cloro-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-ol (24C):

La un balon conținând metil 3-amino-6-bromo-5-fluoropicolinat (24B) (200 mg, 0,80 mmol, 1 echiv.) a fost adăugată hidroclorură de cloroformamadină (185 mg, 1,61 mmol, 2 echiv.). Amestecul a fost încălzit la 165 °C peste noapte. S-a permis răcirea acestuia la temperatura camerei, apoi a fost filtrat și spălat cu apă și etileter. S-a permis uscarea la aer a reziduului pentru a furniza compusul indicat în titlul brevetului (24C). Aproximativ 25% din produs este produsul secundar corespondent 2-amino-6-bromo-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-ol. Materialul a fost utilizat fără purificare suplimentară. MS (m/z): 260,0 [M+H].⁺

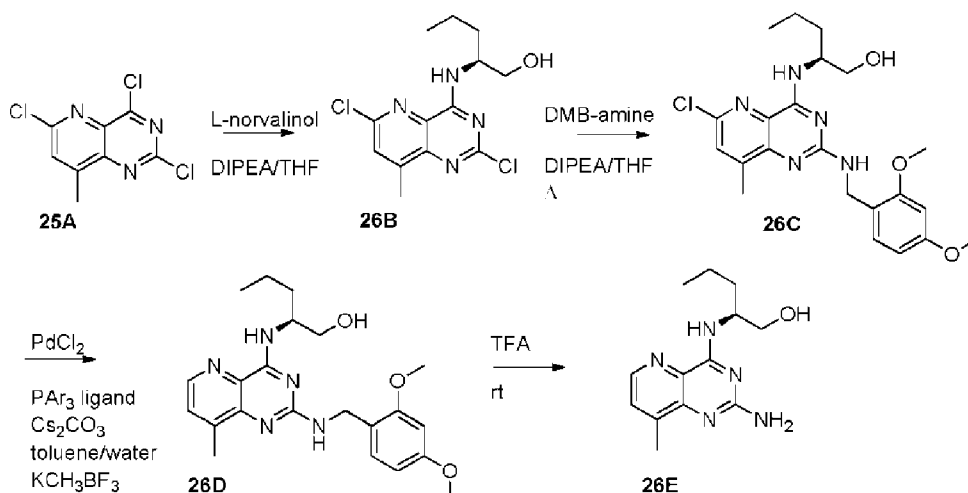
Sinteza sintezei de 2-amino-6-cloro-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-ol (24D): La un balon de 2-amino-6-cloro-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-ol (24C) (50 mg, 0,23 mmol, 1 echiv.) este adăugat hexafluorofosfat de (Benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfoniu 97% (Reactiv BOP) (123 mg, 0,28 mmol, 1,2 echiv.), (*S*)-(+)-2-Amino-1-pentanol, 97% (48 mg, 0,47 mmol, 2 echiv.) și DBU (105 μL, 0,70 mmol, 3 echiv.) și DMF (3 mL). S-a permis agitarea amestecului la temperatura camerei peste noapte și a fost purificat prin HPLC de fază inversă pentru a furniza compusul indicat în titlul brevetului (24D) ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,86 - 7,63 (m, 1H), 4,64 - 4,47 (m, 1H), 3,72 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 1,82 - 1,61 (m, 3H), 1,56 - 1,35 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-*d*₄) δ - 77,54, -110,63 (d, *J* = 8,2 Hz). MS (m/z): 300,2 [M+H].⁺

Exemplul 25

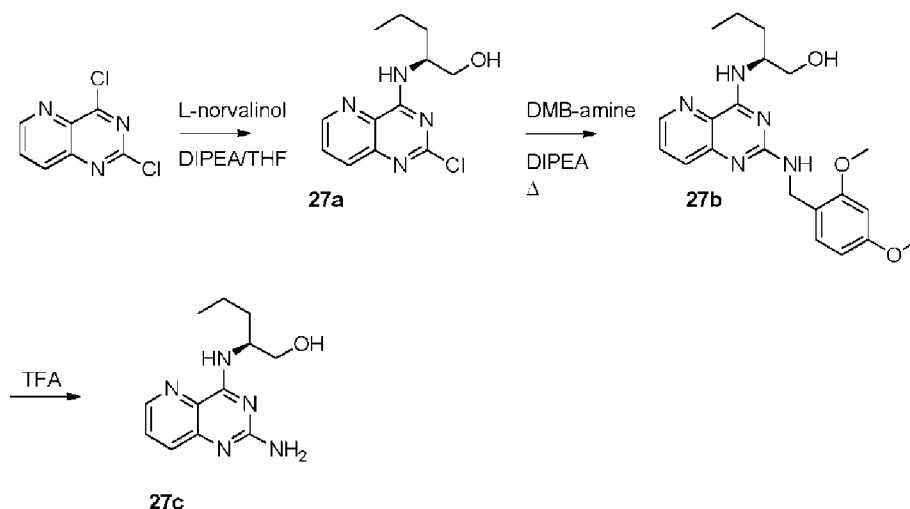


Sinteza *N*⁴-butil-8-metilpirido[3,2-d]pirimidine-2,4-diamină (25E).

Începând de la intermediarul 25A, tratamentul cu 1,05 echiv. de butan-1-amină în THF/DIPEA la temperatura camerei a generat 25B, care a fost concentrat într-un reziduu și reportat direct. Încălzirea cu exces de 2,4-dimetoxibenzilamină în THF/DIPEA a dus la compusul 25C, cu caracteristica MS (m/z): 416,2 [M+H].⁺ Urmând procedura raportată de Hasnik et. al în Synthesis, 2009, 1309-1317, în locul 6-metilării așteptate prin trifluoroborat de metil de potasiu, protonoliza complexului de heteroaril-Pd intermediar a condus în principal la izolarea 25D și în cele din urmă la *N*⁴-butil-8-metilpirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diamină 25E în momentul tratamentului 25D cu exces de TFA și purificarea finală prin HPLC pentru a furniza compusul indicat în titlul brevetului (25E) ca sarea TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,48 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,67 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,75 - 1,68 (m, 2H), 1,46 - 1,35 (m, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,6. MS (m/z): 232,1 [M+H].⁺

Exemplul 26

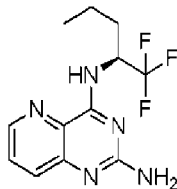
- 5 **Sinteza (S)-2-((2-amino-8-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (26E):** Incepand de la intermediarul 25A și urmând secvența sintetică raportată mai sus pentru sinteza 25E, da utilizand in schimb L-norvalinol in loc de butan-1-amină, a fost obținut 26E ca sarea TFA a acestuia. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,50 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 7,63 (dq, $J=4,5, 0,8$ Hz, 1H), 4,60 - 4,49 (m, 1H), 3,78 - 3,70 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,81 - 1,64 (m, 2H), 1,52 - 1,34 (m, 2H), 0,97
- 10 (t, $J=7,3$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, metanol- d_4) δ -77,7. MS (m/z): 262,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemplul 27

- 15 **Sinteza (S)-2-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (27C):** La o soluție de 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidină (160 mg, 0,68 mmol, 1 echiv.) a fost adăugat THF (4 ml) urmat de DIPEA (0,18 mL, 1,2 mmol, 1,5 echiv.) și (S)-(+)-2-amino-1-pentanol (85 mg, 0,82 mmol, 1,1 echiv.). S-a permis agitarea reacției pentru 1 oră. Reacția a fost concentrată sub presiune redusă și utilizată ca atare pentru a furniza 27A. MS (m/z): 267,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 20 **Sinteza (S)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (27B):** La o soluție de (S)-2-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (19C) (206 mg, 0,68 mmol, 1 echiv.) a fost adăugat THF (4 ml) urmat de DIPEA (0,24 mL, 1,4 mmol, 2 echiv.) și 2,4-dimetoxibenzilamină (0,30 mL, 2,0 mmol, 3 echiv.). Reacția a fost încălzită la 135 °C cu ajutorul unui reactor cu microunde pentru 30 minute. Amestecul reacției a fost partiționat între EtOAc și H_2O .
- 25 Straturile organice au fost separate, uscate și înlăturate *in vacuo*. Reziduul a fost purificat prin cromatografia pe coloană pe silice pentru a furniza 27B. MS (m/z): 398,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 30 **Sinteza (S)-2-((2-amino-[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (27C):** Intr-o soluție de (S)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (27B) (35 mg, 0,08 mmol, 1 echiv.) a fost adăugat DCM (2 mL) și TFA (0,5 mL). După 3 ore, amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă și purificat prin HPLC de fază inversă pentru a furniza compusul

indicat în titlul brevetului (27C) ca sare TFA a acestuia. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,65 (dd, $J = 4,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,85 - 7,73 (m, 2H), 4,55 (s, 1H), 3,76 - 3,70 (m, 2H), 1,77 - 1,66 (m, 2H), 1,44 (td, $J = 7,3, 4,2$ Hz, 2H), 0,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, metanol- d_4) δ -77,6. MS (m/z): 248,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

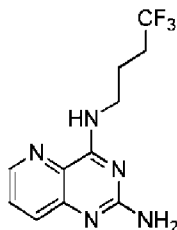
5

Exemplul 28

28

Urmând procedura generală descrisă mai sus pentru sinteza 1B, 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidină, a avut loc reacția acesteia în schimb cu 1,1 echiv. de (*S*)-1,1,1-trifluoropentan-2-amină în loc de 1-butan-amină și apoi a fost trecută prin reacțiile raportate mai sus în Exemplul 1 pentru a furniza (*S*)-*N*⁴-(1,1,1-trifluoropentan-2-il)pirido[3,2-*d*]pirimidină-2,4-diamină (**28**). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,87 (s, 1H), 8,67 (dd, $J = 4,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,95 - 7,81 (m, 2H), 5,13 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 2,21 - 2,10 (m, 1H), 1,74 (dd, $J = 12,1, 7,1$ Hz, 1H), 1,44 - 1,36 (m, 1H), 1,27 (dq, $J = 13,7, 7,1$ Hz, 1H), 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, metanol- d_4) δ -73,9, -74,1. MS (m/z): 286,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Exemplul 29

29

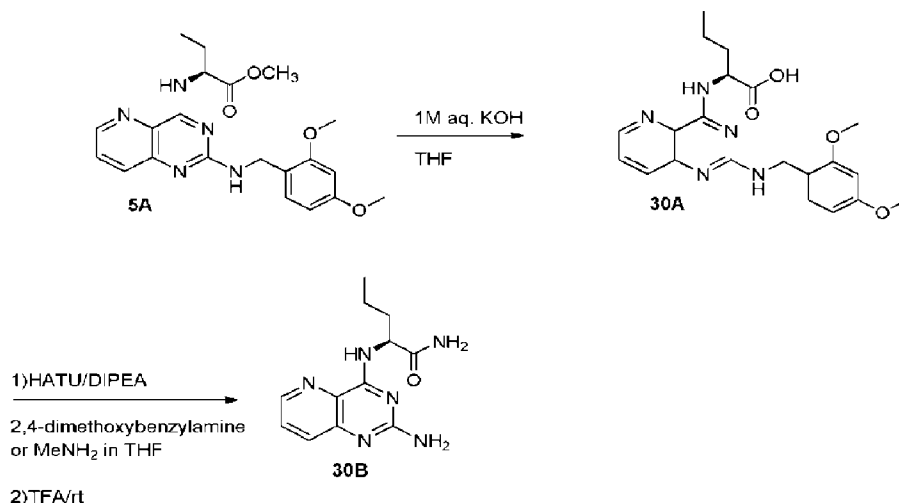
20

Urmând procedura generală descrisă mai sus pentru sinteza 1B, 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidină, a avut loc reacția acesteia în schimb cu 1,1 echiv. de 4,4,4-trifluorobutilamină în loc de 1-butan-amină și apoi a fost trecută prin reacțiile raportate mai sus pentru Exemplul 1 pentru a furniza *N*⁴-(4,4,4-trifluorobutil)pirido[3,2-*d*]pirimidină-2,4-diamină (**29**) după purificarea HPLC ca sare TFA a acestuia. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,74 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,63 (dd, $J = 4,4, 1,4$ Hz, 1H), 8,18 - 7,50 (m, 2H), 3,62 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,39 - 2,27 (m, 1H), 1,93 - 1,84 (m, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, metanol- d_4) δ -65,5, 75,6. MS (m/z): 272,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

25

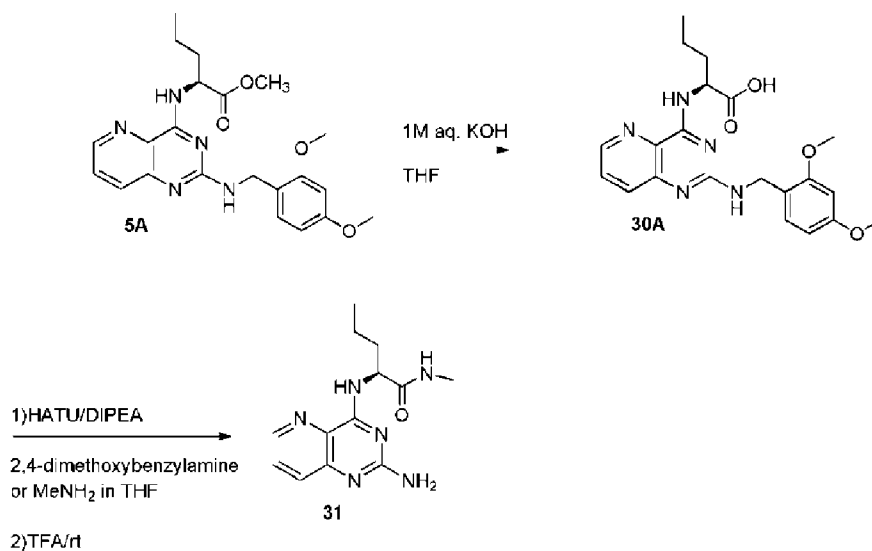
Exemplul 30

30

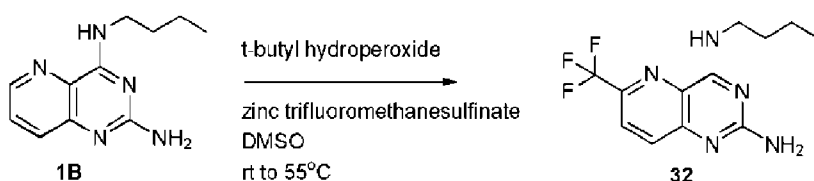


- 5 **Sinteza (S)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentanamidă (30B).** Inceput de la 50 mg de compus intermediar 5A descris anterior mai sus. Tratamentul cu 1 echiv. KOH ap. în THF/MEOH (4mL) pentru 1 oră a generat, în momentul îndepărtării solvenului, intermediarul 30A, MS (m/z): 399,1 [M+H]⁺. 30A a fost tratat cu 1,5 echiv. HATU și 3 echiv. DIPEA în 2 mL DMF, cu stingere prin exces de 2,4-dimetoxibenzilamină (DMB) pentru a furniza amida intermediară. După îndepărtarea globală a DMB prin tratamentul cu TFA, purificarea Hplc a rezidului de produs a furnizat compusul 30B indicat în titlul brevetului ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,67 (ddd, *J* = 9,2, 4,3, 1,5 Hz, 1H), 7,89 - 7,73 (m, 2H), 4,00 - 3,59 (m, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,22 - 1,79 (m, 2H), 1,48 (tt, *J* = 9,8, 7,4 Hz, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,6. MS (m/z): 261,1 [M+H]⁺.

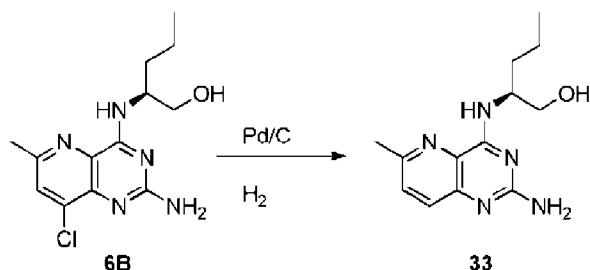
15 **Exemplul 31**



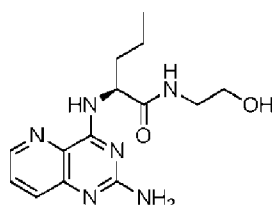
- 20 **Sinteza (S)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-*N* metilpentanamidă (31).** 50 mg de 30A au fost tratate cu 1,5 echiv. HATU și 3 echiv. DIPEA în 2 mL DMF, cu stingere cu 1,0 M metilamină în THF pentru a furniza metilamida intermediară. După îndepărtarea standard a DMB prin tratamentul cu TFA, purificarea Hplc a rezidului de produs a furnizat compusul 31 indicat în titlul brevetului ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,68 (dd, *J* = 4,3, 1,5 Hz, 1H), 7,89 - 7,76 (m, 2H), 4,85 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,08 - 1,85 (m, 2H), 1,45 (dddd, *J* = 16,5, 13,8, 11,5, 7,4 Hz, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,9. MS (m/z): 275,1 [M+H]⁺

Exemplul 32

Sinteza N⁴-butil-6-(trifluorometil)pirido[3,2-d]pirimidină-2,4-diamină (32). Începând de la 10 mg de compus 1B, sinteza care este raportată în Exemplul 1 și urmată de chimia descrisă de Yining et al. în *PNAS*, 2011, 108, 14411, 1B a fost încălzit la 55°C în DMSO în prezența a 10 echivalenți de sulfonat trifluorometan de zinc și a 10 echiv. de t-butilhidroperoxid 70% soluție ap. După 24 ore, amestecul reacției a fost injectat direct în HPLC pentru purificarea finală, pentru a furniza compusul indicat în titlul brevetului (32) ca are TFA corespondentă. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,15 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 3,82 - 3,56 (m, 2H), 1,83 - 1,61 (m, 2H), 1,58 - 1,31 (m, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-*d*₄) δ - 69,0 , -77,6. MS (*m/z*): 286,1 [M+H]⁺.

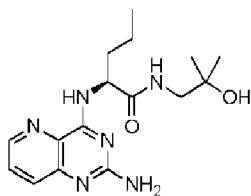
Exemplul 33

Sinteza (S)-2-((2-amino-6-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (33). 50 mg de compus 6B, (0,11 mmol, 1 echiv) în 10 mL (1:1 EtOH/EtOAc) au fost supuse reacției cu 28 mg 5% Pd/C la 70 °C sub 1 atm. H₂. După o noapte, reacția a fost filtrată pentru a îndepărta catalistul și produsul a fost supus cromatografiei pe gel de silice, cu eluare la 25% MeOH/75% EtOAc pentru a furniza compusul indicat în titlul brevetului (33) ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,54 (ddd, *J* = 12,4, 7,3, 5,2 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,73 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,44 (ddt, *J* = 14,6, 7,4, 4,2 Hz, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,7. MS (*m/z*) 262,14 [M+H]⁺.

Exemplul 34

Sinteza (S)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2-hidroxiethyl)pentanamidă (34): Compusul indicat în titlul brevetului a fost sintetizat într-un mod similar la **30B**, după cum s-a raportat în Exemplul 30, înlocuind în schimb amoniul metanolic cu etanolamină pentru a furniza compusul indicat în titlul brevetului (34) ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,68 (dd, *J* = 4,3, 1,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,27 - 3,22 (m, 2H), 2,11 - 1,90 (m, 3H), 1,70 - 1,40 (m, 5H), 1,00 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,5. MS (*m/z*) 305,21 [M+H]⁺.

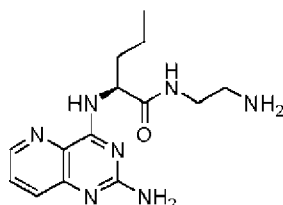
Exemplul 35



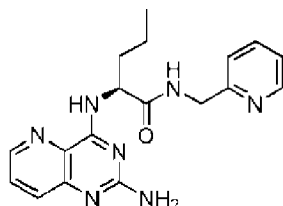
35

Sinteza**(S)-2-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-N-(2-hidroxi-2-****metilpropil)pentanamidă (35):** Compusul (35) a fost sintetizat într-un mod similar la **30B**, după

cum s-a raportat în Exemplul 30, înlocuind în schimb amoniul metanolic cu 1-amino-2-metil-2-

propanol pentru a furniza compusul indicat în titlul brevetului (35) ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR(400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,67 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* =8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,84 - 4,78 (m, 1H), 3,61 (td, *J* = 5,9, 5,5, 1,5 Hz, 2H), 2,09 - 1,85 (m, 2H), 1,48(dddd, *J* = 18,0, 13,7, 9,7, 7,3 Hz, 2H), 1,29 (s, 6H), 0,99 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz,metanol-*d*₄) δ -77,5. MS (*m/z*) 333,25 [M+H]⁺**Exemplul 36**

36

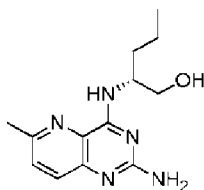
Sinteza (S)-N-(2-aminoetil)-2-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)pentanamidă**(36):** Compusul **36** a fost sintetizat într-un mod similar la **30B**, înlocuind în schimb amoniul metanoliccu *N*-Boc-etilendiamină. Deprotejarea globală cu TFA a furnizat compusul indicat în titlul brevetului(36) ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,68 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,88(dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 4,92 (dd, *J* = 8,6, 5,1 Hz, 1H), 3,56 (ddd, *J* =13,9, 12,8, 6,7 Hz, 1H), 3,45 (dt, *J* = 14,3, 6,1 Hz, 1H), 3,08 (hept, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,13 - 2,00 (m,1H), 2,00 - 1,85 (m, 1H), 1,55 - 1,41 (m, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,6. MS (*m/z*) 304,05 [M+H]⁺.**Exemplul 37**

37

Sinteza**(S)-2-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-N-(piridin-2-****ilmetil)pentanamidă (37):** Compusul **37** a fost sintetizat într-un mod similar la **30B**, înlocuind în

schimb amoniul metanolic cu 2-picolilamină pentru a furniza compusul indicat în titlul brevetului (37)

ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,69 (dd, *J* = 4,4, 1,5 Hz, 1H), 8,65 - 8,62(m, 1H), 8,22 (td, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H),7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 7,5, 5,7 Hz, 1H), 4,93 (dd, *J* = 8,8, 5,2 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H),2,13 - 1,94 (m, 3H), 1,57 - 1,40 (m, 3H), 1,00 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-*d*₄) δ-77,8. MS (*m/z*) 352,04 [M+H]⁺.**Exemplul 38**



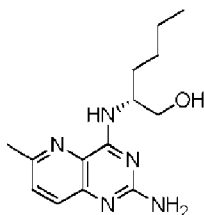
38C

Sinteza **(R)-2-((8-cloro-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (38A):** 38A a fost sintetizat într-un mod similar la 6A, înlocuind în schimb (*S*)-norvalinol cu (*R*)-2-aminopentanol și 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidină cu 2,4,8-tricloro-6-metilpirido[3,2-*d*]pirimidină. MS (*m/z*) 446,24 [M+H]⁺.

Sinteza **(R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (38B):** 38B a fost sintetizat într-un mod similar la 6B. MS (*m/z*) 412,22 [M+H]⁺.

Sinteza **(R)-2-((2-amino-6-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (38C):** Compusul 38C a fost sintetizat într-un mod similar la 33, furnizând compusul (38C) ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,69 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,49 (qd, *J* = 7,9, 6,9, 4,1 Hz, 1H), 3,71 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,68 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,44 -1,33 (m, 2H), 0,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,3. MS (*m/z*) 262,15 [M+H]⁺.

Exemplul 39



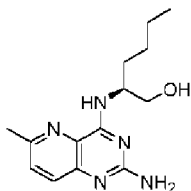
39C

Sinteza **(R)-2-((8-cloro-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (39A):** 39A a fost sintetizat într-un mod similar la 1A, înlocuind în schimb butan-1-amina cu (*R*)-2-aminohexanol și 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidină cu 2,4,8-tricloro-6-metilpirido[3,2-*d*]pirimidină. MS (*m/z*) 460,21 [M+H]⁺.

Sinteza **(R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (39B):** 39B a fost sintetizat într-un mod similar la 33. MS (*m/z*) 426,24 [M+H]⁺.

Sinteza **(R)-2-((2-amino-6-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (39C):** Compusul 39C a fost sintetizat într-un mod similar la 1B, furnizând compusul (39C) ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,50 (dt, *J* = 8,4, 5,2 Hz, 1H), 3,73 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,80 - 1,67 (m, 2H), 1,44 -1,32 (m, 5H), 0,93 - 0,86 (m, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,3. MS (*m/z*) 276,17 [M+H]⁺.

Exemplul 40



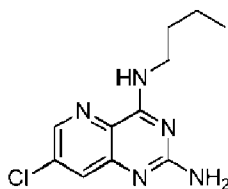
40C

Sinteza **(S)-2-((8-cloro-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (40A):** 40A a fost sintetizat într-un mod similar la 1A, înlocuind butan-1-amina cu (*S*)-2-aminohexanol și 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidină cu 2,4,8-tricloro-6-metilpirido[3,2-*d*]pirimidină. MS (*m/z*) 460,26 [M+H]⁺.

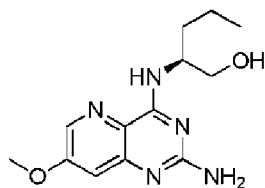
Sinteza **(S)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (40b):** 40b a fost sintetizat într-un mod similar la 33. MS (*m/z*) 426,24 [M+H]⁺.

Sinteza**(S)-2-((2-amino-6-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol**

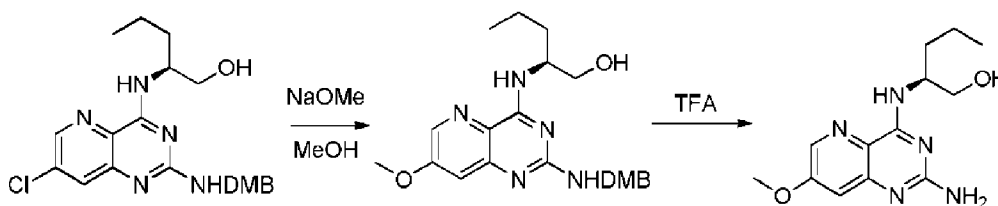
(40C): Compusul 40 a fost sintetizat într-un mod similar la 1B, furnizând compusul (40C) ca sare TFA a acestuia. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,51 (dq, J = 8,5, 6,1, 5,4 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,84 -1,65 (m, 3H), 1,38 (qd, J = 8,0, 6,4, 2,9 Hz, 5H), 0,95 - 0,87 (m, 4H). ^{19}F NMR (377 MHz, metanol- d_4) δ -77,6. MS (m/z) 276,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 41**41**

N^4 -butyl-7-cloropirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diamină (41). Compusul 41 a fost sintetizat urmând procedura de mai sus pentru prepararea 19E, supunând în schimb intermediarul 19B la reacția cu 1-butan-amină și continuând cu secvența raportată pentru a genera compusul indicat în titlul brevetului (41) ca sare TFA după purificarea finală cu HPLC. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,56 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,66 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,76 - 1,64 (m, 2H), 1,59 (s, 0H), 1,43 (dq, J = 14,7, 7,4 Hz, 2H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, metanol- d_4) δ -77,55. MS (m/z) 252,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 42**42B**

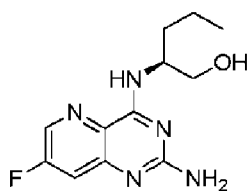
(S)-2-((2-amino-7-metoxipirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (42B) a fost preparat conform următoarei scheme:

**19D****42A****42B**

(S)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-7-metoxipirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (42A): Într-o fiolă conținând (S)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (19D) (50 mg, 0,11 mmol, 1 echiv.) a fost adăugat NaOMe (65 μL , 1,1 mmol, 10 echiv.) și metanol (2 mL). Amestecul a fost încălzit la 150 $^{\circ}\text{C}$ pentru 30 min. într-un reactor cu microunde. Amestecul reacției a fost partiționat între EtOAc și H_2O . Stratul organic a fost separat, uscat și înlăturat *in vacuo*. Reziduul a fost purificat prin cromatografia pe coloană pe silice pentru a furniza compusul indicat în titlul brevetului. MS (m/z): 428,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

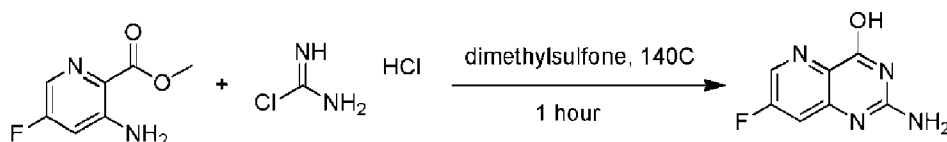
Compusul 42B a fost sintetizat prin tratamentul cu TFA al 42A pentru a genera compusul indicat în titlul brevetului (42B) ca sare TFA după purificarea finală cu HPLC. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,32 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,57 - 4,45 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 1,80 - 1,63 (m, 2H), 1,50 - 1,39 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, metanol- d_4) δ -77,52. MS (m/z) 278,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 43

**43C**

Sinteza (S)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (43C):

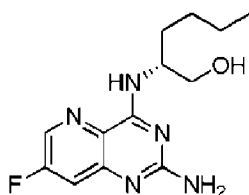
5

**43A****43B**

Metil 3-amino-5-fluoropicolinat (43A) (830 mg, 4,88 mmol), hidroclorură de cloroformamidină (1121,64 mg, 9,76 mmol), dimetilsulfon (4592,09 mg, 48,78 mmol) și o bară de agitare au fost încărcate într-un tub etanș sub presiune și încălzite la 160 °C pentru 1 oră. În această perioadă, s-a permis răcirea reacției, au fost adăugați 50 mL și soluția a fost agitată cu încălzire pentru 30 de minute. Precipitatele au fost filtrate și soluția-mamă a fost purificată prin HPLC de fază inversă utilizând ACN / H₂O cu 0,1 % TFA ca eluent pe o coloană Hydro-RP cu un gradient de 2 până la 5 % ACN. Solvenții au fost îndepărtați sub presiune redusă și reziduul a fost azeotropat de 2x cu metanol, de 2x cu DCM înainte de sonicarea în eter. Precipitatele au fost filtrate și uscate cu aer pentru a permite 210 mg (23,9%) din 2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-ol (43B) ca solid alb. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 10,1, 2,5 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -75,15 , -119,96. MS (*m/z*) 181,0 [M+H]⁺.

Compusul 43C a fost sintetizat printr-o cuplare promovată BOP-CI a 43B cu (S)-norvalinol, care a furnizat compusul indicat în titlul brevetului (43C) ca sare TFA a acestuia după purificarea finală cu HPLC. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,56 (dq, J = 12,7, 6,4, 6,0 Hz, 1H), 3,80 - 3,69 (m, 2H), 1,78 (ddd, J = 18,8, 11,4, 3,7 Hz, 2H), 1,53 - 1,33 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-d₄) δ -77,64 , -118,17 (d, J = 8,8 Hz). MS (*m/z*) 266,2 [M+H]⁺.

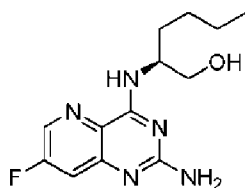
Exemplul 44

**44**

(R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol

(44). Compusul 44 a fost sintetizat urmand procedura de mai sus pentru prepararea 43C, supunand în schimb intermediarul 43B la reacția cu (R)-norleucinol și continuând cu secvența raportată mai sus pentru a genera compusul indicat în titlul brevetului (44) ca sare TFA după purificarea finală cu HPLC. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,53 (dq, J = 8,7, 5,6 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,52 - 1,28 (m, 4H), 1,04 - 0,82 (m, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-d₄) δ -77,60, -118,13 (d, J = 8,6 Hz). MS (*m/z*) 280,2 [M+H]⁺.

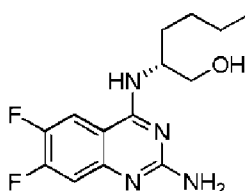
Exemplul 45

**45**

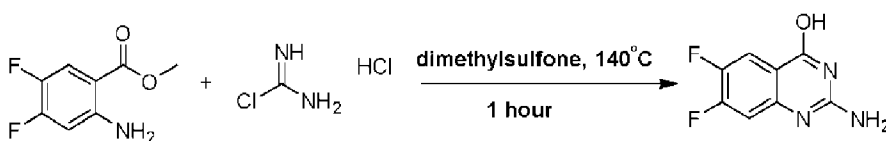
(*S*)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol

(45). Compusul **45** a fost sintetizat urmand procedura de mai sus pentru prepararea **43C**, supunand in schimb intermediarul **43B** la reactia cu (*S*)-norleucinol și continuând cu secvența raportată mai sus pentru a genera compusul indicat in titlul brevetului (**45**) ca sare TFA după purificarea finală cu HPLC. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,53 (dq, J = 8,7, 5,6 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,52 - 1,28 (m, 4H), 1,04 - 0,82 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, metanol- d_4) δ -77,60 , -118,13 (d, J = 8,6 Hz). MS (m/z) 280,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Exemplul 46

**46C**

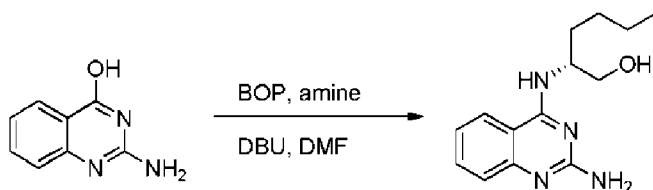
Sinteza (*R*)-2-((2-amino-6,7-difluoroquinazolin-4-il)amino)hexan-1-ol (**46C**):

**46A****46B**

2-amino-6,7-difluoroquinazolin-4-ol (**46B**) a fost sintetizat urmand procedura de mai sus pentru prepararea **43B**, supunand in schimb intermediarul **46A** la reactie, în locul **43A** și continuând cu secvența raportată mai sus pentru a genera compusul indicat în titlul brevetului (**46C**) ca sare TFA după purificarea finală cu HPLC. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,83 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 1H), 7,19 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74,93, -128,78, -144,35, MS (m/z) 198,0 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Compusul (**46C**) a fost sintetizat printr-o cuplare promovată BOP-CI a **46B** cu (*R*)-norleucinol, care a furnizat compusul indicat în titlul brevetului (**46C**) ca sare TFA a acestuia după purificarea finală cu HPLC. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,29 (dd, J = 11,0, 7,9 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 10,6, 6,8 Hz, 1H), 4,67 - 4,53 (m, 1H), 3,80 - 3,59 (m, 2H), 1,77 - 1,63 (m, 2H), 1,49 - 1,30 (m, 4H), 0,91 (td, J = 7,0, 6,3, 2,2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, metanol- d_4) δ -77,71 , -127,97 (ddd, J = 21,5, 10,6, 7,9 Hz), -142,27 (ddd, J = 21,4, 11,0, 6,9 Hz). MS (m/z) 297,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

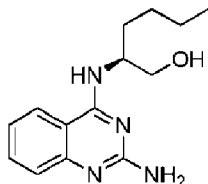
Exemplul 47

**47A****47B**

(*R*)-2-((2-aminoquinazolin-4-il)amino)hexan-1-ol (**47B**) a fost sintetizat printr-o cuplare

promovată BOP-CI a **47A** cu (*R*)-norleucinol, care a furnizat compusul indicat în titlul brevetului (**47B**) ca sare TFA a acestuia după purificarea finală cu HPLC. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,22 (ddd, $J = 8,3, 1,3, 0,6$ Hz, 1H), 7,78 (ddd, $J = 8,4, 7,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,50 - 7,33 (m, 2H), 4,71 - 4,56 (m, 1H), 3,80 - 3,61 (m, 2H), 1,81 - 1,64 (m, 2H), 1,47 - 1,31 (m, 4H), 0,92 (h, $J = 3,2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, metanol- d_4) δ -77,69. MS (m/z) 261,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

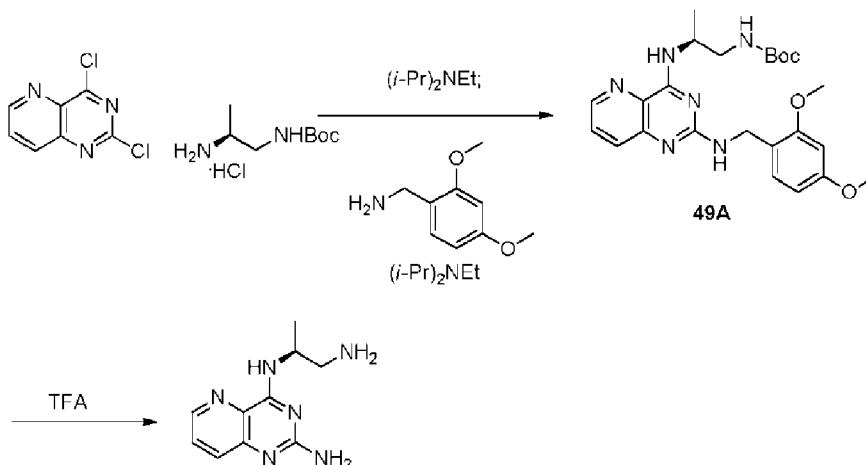
Exemplul 48



48

Sinteza (*S*)-2-((2-aminoquinazolin-4-yl)amino)hexan-1-ol (**48**) a fost preparată într-un mod similar cu **47B**, utilizând în schimb (*S*)-norleucinol în loc de (*R*)-norleucinol. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,22 (ddd, $J = 8,3, 1,3, 0,6$ Hz, 1H), 7,78 (ddd, $J = 8,4, 7,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,50 - 7,33 (m, 2H), 4,71 - 4,56 (m, 1H), 3,80 - 3,61 (m, 2H), 1,81 - 1,64 (m, 2H), 1,47 - 1,31 (m, 4H), 0,92 (h, $J = 3,2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, metanol- d_4) δ -77,69. MS (m/z) 261,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

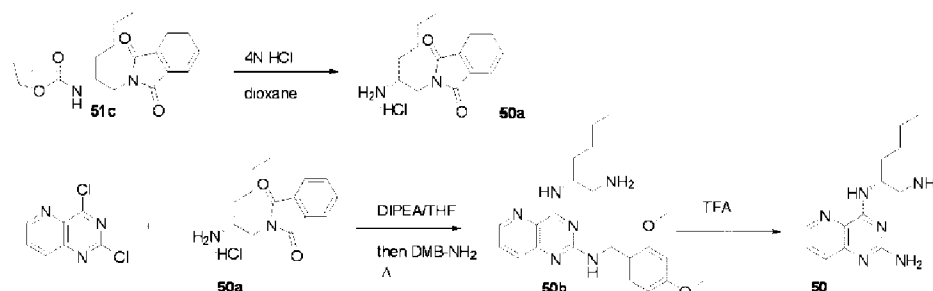
Exemplul 49



49

Sinteza (*S*)-*tert*-butil (2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)propil)carbamate (**49A**). O soluție de 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidin (100 mg, 0,5 mmol) în THF (2 mL), a fost tratată cu (*S*)-*tert*-butil (2-aminopropil)carbamate hidrocilorură butan-1-amină (CAS# 959833-70-6, Fluorochem Ltd. UK), (0,03 mL, 0,56 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (0,25 mL, 1,15 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei pentru 30 de minute, 2,4-dimetoxibenzilamină (0,19 mL, 1,25 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (0,13 mL, 0,75 mmol) au fost adăugați și amestecul a fost încălzit la 100 °C. După 16 ore, reacția a fost răcită la temperatura camerei, diluată cu EtOAc, spălată cu apă și soluție salină, uscată peste Na_2SO_4 , filtrată și concentrată *in vacuo*. Reziduul rezultat a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0-100% EtOAc în hexani pentru a furniza, după îndepărtarea straturilor volatile *in vacuo*, compusul 49A. LCMS (m/z): 469,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

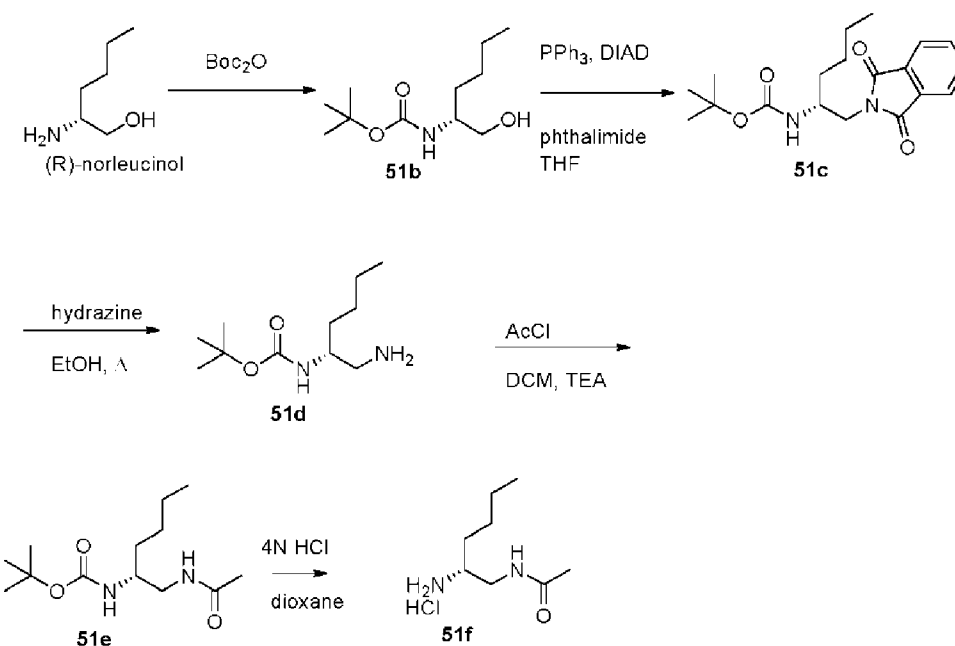
Sinteza (*S*)-*N*⁴-(1-aminopropan-2-il)pirido[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamină (**49**). 49A (50 mg, 0,11 mmol) a fost dizolvat în TFA (3 mL). După 30 de minute, reacția a fost diluată cu apă și metanol. După 60 de minute, amestecul a fost concentrat *in vacuo*. Reziduul a fost apoi dizolvat în metanol și filtrat pentru a furniza, după îndepărtarea straturilor volatile *in vacuo*, compusul 49 ca sare TFA a acestuia. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,67 (ddd, $J = 9,0, 4,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,85 - 7,68 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 3,34 (d, 2H), 1,39 (d, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, metanol- d_4) δ -77,8. LCMS (m/z): 219,03 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0,29$ min. (metoda LC/MS HPLC B).

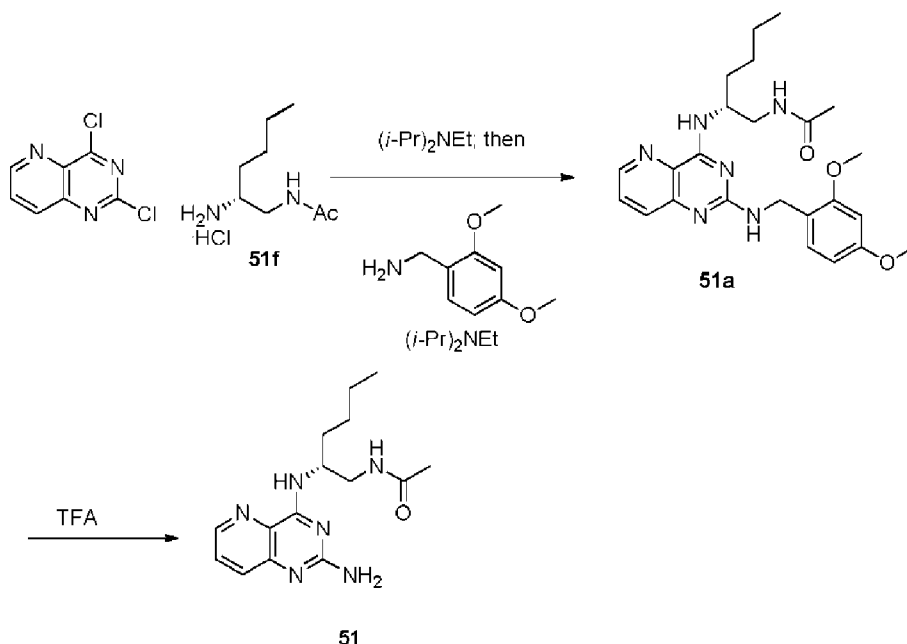
Exemplul 50

Sinteza (R)-2-(2-aminohexil)isoindoline-1,3-hidroclorura de dionă (50a). La ftalimidă 51c (180 mg, 0,53 mmol) a fost adăugat 4N HCl în dioxan (20 mL). Reacția a fost agitată la temperatura camerei pentru 6 ore și apoi straturile volatile au fost îndepărtate *in vacuo* pentru a furniza 50a brut, care a fost trecut direct la pasul următor fără purificare suplimentară. LCMS (m/z): 246,93 [M+H]⁺.

Sinteza (R)-metil 2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexanoat (50b). O soluție de 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidină (100 mg, 0,5 mmol) în THF (2 mL) a fost tratată cu 50a, (150 mg, 0,53 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (0,25 mL, 1,15 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei pentru 30 de minute, 2,4-dimetoxibenzilamină (0,38 mL, 2,5 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (0,13 mL, 0,75 mmol) au fost adăugați și amestecul a fost încălzit la 125°C. După 24 ore, reacția a fost răcită la temperatura camerei, diluată cu EtOAc (50 mL), spălată cu apă (25 mL), soluție salină (25 mL), uscată peste Na₂SO₄, filtrată și concentrată *in vacuo*. Reziduul rezultat a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0-100% EtOAc în hexani pentru a oferi, după îndepărtarea straturilor volatile *in vacuo*, compusul 50b.

Sinteza (R)-N⁴-(1-aminohexan-2-il)pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diamină (50). 50b (15 mg, 0,04 mmol) a fost dizolvat în TFA (3 mL). După 60 minute, amestecul a fost concentrat într-un reziduu *in vacuo*, urmat de co-evaporarea cu MeOH, pentru a furniza compusul indicat în titlul brevetului 50 ca sare bis-TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,68 (m, 1H), 7,81 - 7,83 (m, 2H), 4,89 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 1,92 - 1,79 (m, 2H), 1,55-1,48 (m, 4H), 0,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), ¹⁹F NMR (377 MHz, MeOH-*d*₄) δ -77,9. LCMS (m/z): 261,14 [M+H]⁺; t_R = 0,30 min.

Exemplul 51



(*R*)-norleucinol (0,5 g, 4,3 mmol) a fost tratat cu Boc₂O (1,2 echiv, 5,2 mmol) și exces de *N,N*-diizopropiletilamină în DCM (20 mL). Amestecul reacției a fost agitat pentru 3 ore și apoi filtrat printr-un dop din gel de silice. Îndepărtarea straturilor volatile a furnizat **51b** ca reziduu brut care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (*m/z*): 218,23 [*M*+*H*]⁺.

Compusul **51b** (0,7 g, 3,22 mmol) a fost supus reacției cu PPh₃ (1,1 g, 3,9 mmol), flalimidă (573 mg, 3,9 mmol) și DIAD (810 mg, 4,0 mmol) în THF (30 mL). Amestecul a fost agitat pentru 3 ore și apoi partiționat între EtOAc (200 mL) și apă (200 mL). Stratul organic a fost separat, spălat cu soluție salină (100 mL), uscat peste Na₂SO₄, filtrate și concentrate *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0-100% EtOAc în hexani pentru a furniza **51c**. LCMS (*m/z*): 347,24 [*M*+*H*]⁺.

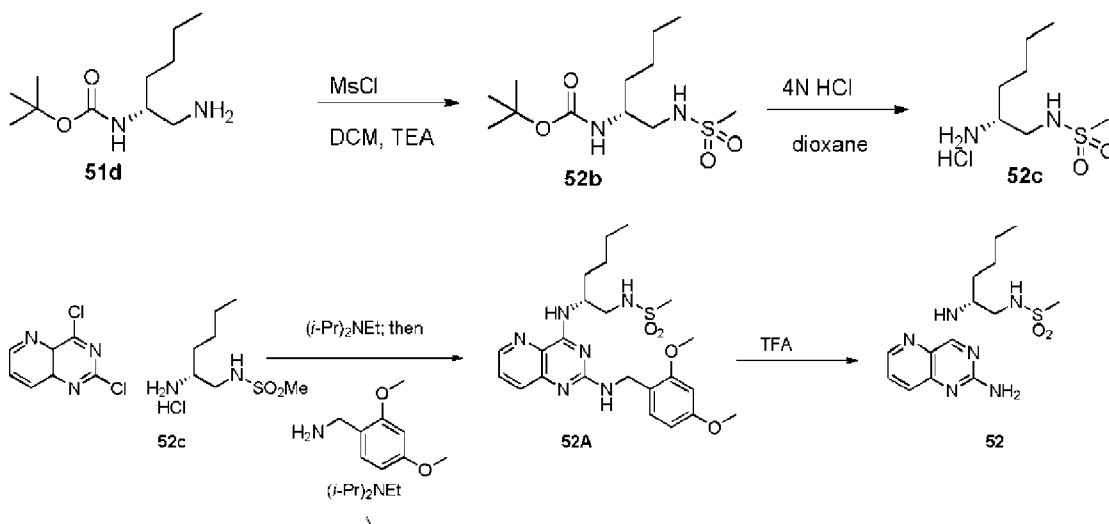
Imida **51c** (300 mg, 0,87 mmol) a fost tratată cu exces de hidrat de hidrazină (0,2 mL, 6,25 mmol) în EtOH (30 mL) și supus refluxului pentru 16 ore. Amestecul a fost concentrat *in vacuo* pentru a furniza intermediarul **51d** ca reziduu brut care a fost trecut direct mai departe. Intermediarul **51d** (0,87 mmol) a fost dizolvat în DCM (10 mL) și tratat cu AcCl (0,1 mL, 1,2 mmol), urmat de TEA (0,26 mL, 1,8 mmol). Amestecul a fost agitat pentru 3 ore și apoi reacția a fost diluată cu DCM (50 mL). Amestecul a fost apoi spălat cu apă (50 mL), soluție salină (50 mL), uscat peste Na₂SO₄, filtrat și apoi concentrat sub presiune redusă pentru a furniza **51e**. LCMS (*m/z*): 259,21 [*M*+*H*]⁺.

Intermediarul **51e** (0,3 g) a fost tratat cu 4N HCl în dioxani (20 mL) și agitat pentru 4 ore la temperatura camerei. Straturile volatile au fost îndepărtate *in vacuo* pentru a furniza hidrociorura **51f** care a fost utilizată fără purificare suplimentară. LCMS (*m/z*): 159,45 [*M*+*H*]⁺.

Sinteza (R)-N-(2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexil)acetamidă (51a**).** O soluție de 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidină (100 mg, 0,5 mmol) în THF (2 mL) a fost tratată cu **51f**, (200 mg, 0,53 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (0,25 mL, 1,15 mmol). După ce amestecul a fost agitat pentru 30 de minute, 2,4-dimetoxibenzilamină (0,38 mL, 2,5 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (0,13 mL, 0,75 mmol) au fost adăugați și amestecul a fost încălzit la 115°C. După ce a fost încălzită timp de 16 ore, reacția a fost răcită la temperatura camerei, diluată cu EtOAc (100 mL), spălată cu apă (100 mL), soluție salină (100 mL), uscată peste Na₂SO₄, filtrată și concentrată *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei flash pe gel de silice prin eluarea cu 0-100% EtOAc în hexani pentru a furniza **51a**. LCMS (*m/z*): 453,33 [*M*+*H*]⁺.

Sinteza (R)-N-(2-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexil)acetamidă (51**).** **51a** (60 mg, 0,133 mmol) a fost dizolvat în TFA (3 mL). După 60 de minute, amestecul a fost concentrat *in vacuo*. Reziduul a fost absorbit în MeOH, filtrat și concentrat *in vacuo* pentru a furniza compusul **51** indicat în titlul brevetului ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) 8,65 (dd, *J* = 4,3, 1,5 Hz, 1H), 7,86 - 7,73 (m, 2H), 4,68 - 4,55 (m, 4H), 3,59 (dd, *J* = 13,9, 4,3 Hz, 4H), 3,34 - 3,23 (m, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,78 - 1,67 (m, 2H), 1,39 (ddd, *J* = 7,7, 5,1, 2,4 Hz, 4H), 0,91 (ddt, *J* = 8,3, 4,7, 3,0 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, MeOH-*d*₄) δ -77,7. LCMS (*m/z*): 303,15 [*M*+*H*]⁺; *t*_R = 0,68 min. (metoda LC/MS HPLC B).

Exemplul 52



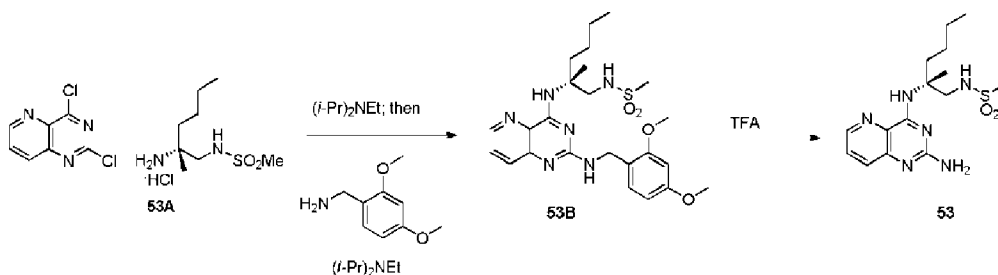
Intermediarul **51d** protejat prin *N*-Boc (188 mg, 0,87 mmol) a fost dizolvat în DCM (10 mL) și tratat cu clorură de metansulfonil (0,78 μ L, 114 mg, 1 mmol) și TEA (0,26 mL, 1,8 mmol). După 3 ore, EtOAc (100 mL) a fost adăugat și amestecul rezultat a fost spălat cu apă (100 mL), soluție salină (100 mL), uscat peste Na_2SO_4 , filtrat și concentrat *in vacuo* pentru a furniza **52b**. LCMS (m/z): 295,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

În urma sintezei **51f** din **51e**, intermediarul **52b** (0,87 mmol) a fost convertit în sare de hidroclorură brută **52c** care a fost apoi trecut mai departe fără purificare.

Sinteza (R)-N-(2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexil)metanesulfonamidă (52A). O soluție de 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidină (50 mg, 0,25 mmol) în THF (2 mL) a fost tratată cu **52c**, crud (85 mg, 0,43 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (0,25 mL, 1,15 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei pentru 30 de minute, 2,4-dimetoxibenzilamină (0,19 mL, 1,25 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (0,13 mL, 0,75 mmol) au fost adăugați și amestecul a fost încălzit la 115°C. După 16 ore, reacția a fost răcită la temperatura camerei, diluată cu EtOAc (100 mL), spălată cu apă deionizată (100 mL), soluție salină (100 mL), uscată peste Na_2SO_4 , filtrată și concentrată *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice cu eluare cu 0-100% EtOAc în hexani pentru a furniza **52A**. LCMS (m/z): 489,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Sinteza (R)-N-(2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexil)metanesulfonamidă (52). **52A** (30 mg, 0,06 mmol) a fost dizolvat în TFA (3 mL). După 60 de minute, amestecul a fost concentrat *in vacuo*. Reziduul a fost apoi diluat cu MeOH, filtrat și concentrat *in vacuo* pentru a permite produsul **52** indicat în titlul brevetului ca sare TFA a acestuia. ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8,65 (dd, $J = 4,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,5, 4,4$ Hz, 1H), 4,58 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,52 - 3,26 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,75 (dd, $J = 9,6, 4,0$ Hz, 2H), 1,39 (td, $J = 8,5, 7,6, 3,5$ Hz, 4H), 0,91 (m, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ -77,7. LCMS (m/z): 339,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0,83$ min. (metoda LC/MS HPLC B).

Exemplul 53

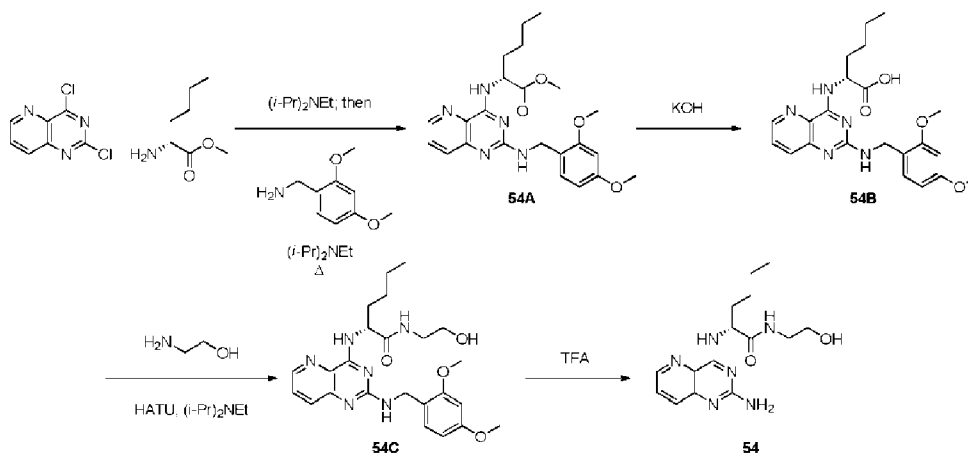


Compusul **61C** (0,22 g, 0,69 mmol) a fost mezilat urmand procedura pentru formarea **61D**, dar înlocuind în schimb clorura de acetil cu clorură de metansulfonil (0,06 mL, 0,8 mmol) pentru a oferi o generare cantitativă a intermediarului mezilat corespondent. Sulfonamida rezultată a fost apoi supusă la hidrogenarea Pd/C urmată de îndepărtarea *N*-BOC, conform descrierii din prepararea **61E** din **61D** pentru a oferi produsul brut **53A** ca sare clorhidrică a acestuia. LCMS (m/z): 209,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Sinteza (R)-N-(2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexil)metanesulfonamidă (53B). O soluție de 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidină (100 mg, 0,5 mmol) în THF (4 mL) a fost tratată cu **53A** crud (0,69 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (0,5 mL, 2,3 mmol). După încălzire la 75 °C pentru 4 ore, 2,4-dimetoxibenzilamină (0,4 mL, 2,5 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină suplimentară (0,26 mL, 1,5 mmol) au fost adăugați și amestecul a fost încălzit la 115°C. După 16 ore, reacția a fost răcită la temperatura camerei, diluată cu EtOAc (100 mL), spălată cu apă deionizată (100 mL), soluție salină (100 mL), uscată peste Na₂SO₄, filtrată și concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0-100% EtOAc pentru a produce **53B**. LCMS (*m/z*): 503,28 [M+H]⁺.

Sinteza (R)-N-(2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexil)metansulfonamidă (53). **53B** (75 mg, 0,15 mmol) a fost dizolvat în TFA (3 mL). După 60 de minute, amestecul a fost concentrat *in vacuo*. Reziduul a fost dizolvat în MeOH, filtrat și straturile volatile au fost îndepărtate *in vacuo* pentru a permite produsul **53** indicat în titlul brevetului ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,63 (dd, *J* = 4,3, 1,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 3,78 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,82 (dd, *J* = 9,6, 4,0 Hz, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,37 (td, *J* = 8,4, 7,5, 3,4 Hz, 4H), 0,93 (m, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, MeOH-*d*₄) δ -77,6. LCMS (*m/z*): 353,18 [M+H]⁺; t_R = 0,83 min. (metoda LC/MS HPLC B).

Exemplul 54



Sinteza (R)-metil 2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexanoat (54A). La o soluție de 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidină (CAS# 39551-54-7, furnizată de Astatech, Inc.) (500 mg, 2,5 mmol) în THF (10 mL) au fost adăugate hidroclorură de metilester de D-norleucină (454 mg, 2,5 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (0,13 mL, 7,5 mmol). După agitare la temperatura camerei pentru 30 de minute, 2,4-dimetoxibenzilamină (1,9 mL, 12,5 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (1,3 mL, 7,5 mmol) au fost adăugați și amestecul a fost încălzit la 100 °C. După 16 ore, reacția a fost răcită la temperatura camerei, diluată cu EtOAc (100 mL), spălată cu apă (100 mL), soluție salină (100 mL), uscată peste Na₂SO₄, filtrată și concentrată *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu hexani-EtOAc pentru a furniza **54A**. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,33 (dd, *J* = 4,2, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,41 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 4,88 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,88 (dq, *J* = 14,8, 7,6 Hz, 1H), 1,40 (dddd, *J* = 26,8, 15,8, 6,9, 2,6 Hz, 5H), 0,91 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). LCMS (*m/z*): 440,49 [M+H]⁺; t_R = 0,77 min. la metoda LC/MS A.

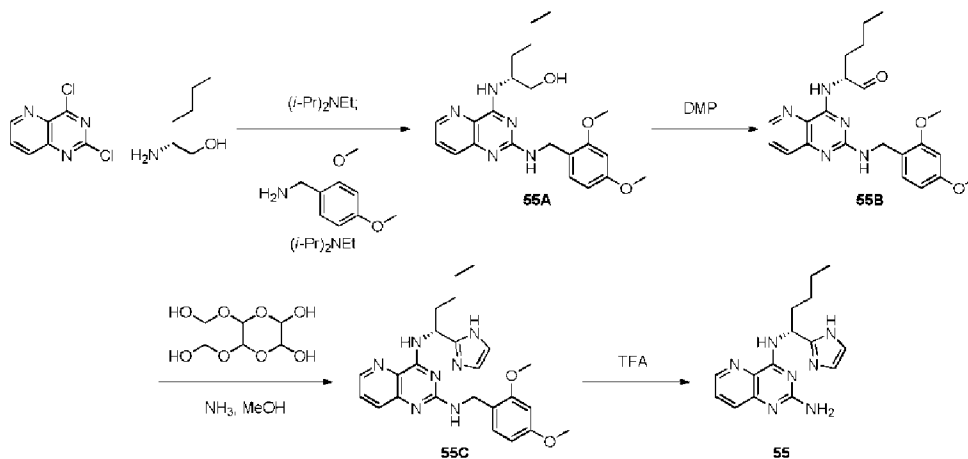
Sinteza acidului (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexanoic (54B). La o soluție de **54A** (750,7 mg, 1,71 mL) în THF (3,6 mL) și MeOH (3,6 mL) a fost adăugat 1N KOH_(ap.) (3,6 mL). După 4 ore, reacția a fost neutralizată la pH 7 utilizând 1M HCl_(ap.). Concentrația amestecului *in vacuo* a permis produsul brut **54B**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,34 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,53 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 1,90 (s, 2H), 1,30 (s, 4H), 0,84 (s, 3H). LCMS (*m/z*): 426,16 [M+H]⁺; t_R = 0,67 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2-hidroxiethyl)hexanamidă (54C). La o soluție de **54B** brut (50 mg, 0,12 mmol), *N,N*-diizopropiletilamină (0,15 mL, 0,86 mmol), și 2-aminoetanol (0,05 mL, 0,59 mmol) în NMP (12 mL) a fost adăugat HATU (96 mg, 0,25 mmol). După 16 ore, amestecul a fost supus la HPLC de pregătire

(Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; 10% acetonitril ap. - 70% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.) pentru a permite **54C** ca sare TFA a acestuia. LCMS (m/z): 469,23 $[M+H]^+$; t_R = 0,70 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza**(R)-2-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-N-(2-**

hidroxietil)hexanamidă (54). La **54C** (10 mg, 0,02 mmol) a fost adăugat TFA (3 mL). După 4 ore, MeOH (2 mL) și apă (2 mL) au fost adăugate la amestec. După 16 ore, amestecul a fost concentrat *in vacuo* și co-evaporat cu MeOH de trei ori. Reziduul a fost supus la HPLC de pregătire (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; 10% acetonitril ap. - 60% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.) pentru a produce **54** ca sare TFA. 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,68 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,81 (dd, J = 8,2, 5,7 Hz, 1H), 3,66 - 3,56 (m, 2H), 3,43 - 3,32 (m, 2H), 2,12 - 1,90 (m, 2H), 1,49 - 1,36 (m, 4H), 0,98 - 0,89 (m, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, MeOH- d_4) δ -77,83. LCMS (m/z): 319,23 $[M+H]^+$; t_R = 0,49 min. la metoda LC/MS A.

Exemplul 55**Sinteza (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexan-**

1-ol (55A). La o soluție de 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidină (500 mg, 2,5 mmol) în THF (15 mL) a fost adăugat (*R*)-norleucinol (293 mg, 2,5 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (1,3 mL, 7,5 mmol). După agitare la temperatura camerei pentru 30 de minute, 2,4-dimetoxibenzilamină (1,9 mL, 12,5 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (1,3 mL, 7,5 mmol) au fost adăugați și amestecul a fost încălzit la 100 °C. După 16 ore, reacția a fost răcită la temperatura camerei, diluată cu EtOAc (100 mL), spălată cu apă (100 mL), soluție salină (100 mL), uscată peste Na₂SO₄, filtrată și concentrată *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu hexani-EtOAc pentru a produce **55A**. 1H NMR (400 MHz, cloroform- d) δ 8,32 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,49 - 6,37 (m, 3H), 4,60 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 3,86 (s, 5H), 3,79 (s, 5H), 1,55 (s, 2H), 1,45 - 1,33 (m, 6H), 0,91 (t, J = 7,0 Hz, 4H). LCMS (m/z): 412,20 $[M+H]^+$; t_R = 0,89 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza**(R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-**

il)amino)hexanal (55B). La o soluție de **55A** (100 mg, 0,24 mmol) în DCM (5 mL) la 0 °C a fost adăugat periodinan Dess-Martin (248 mg, 0,58 mmol). Reacția a fost încălzită la temperatura camerei și agitată pentru 24 ore. Reacția a fost diluată cu DCM (5 mL) și apoi stinsă cu un amestec de Na₂S₂O_{3(ap.)} sat. (5 mL) și NaHCO_{3(ap.)} sat. (5 mL). Stratul organic a fost separat și stratul apos a fost extras cu DCM (2 x 10 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție salină (100 mL), uscate peste Na₂SO₄, și concentrate *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu hexani-EtOAc pentru a produce **55B**. LCMS (m/z): 410,19 $[M+H]^+$; t_R = 0,97 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza**(R)-N⁴-(1-(1H-imidazol-2-il)pentil)-N²-(2,4-dimetoxibenzil)pirido[3,2-**

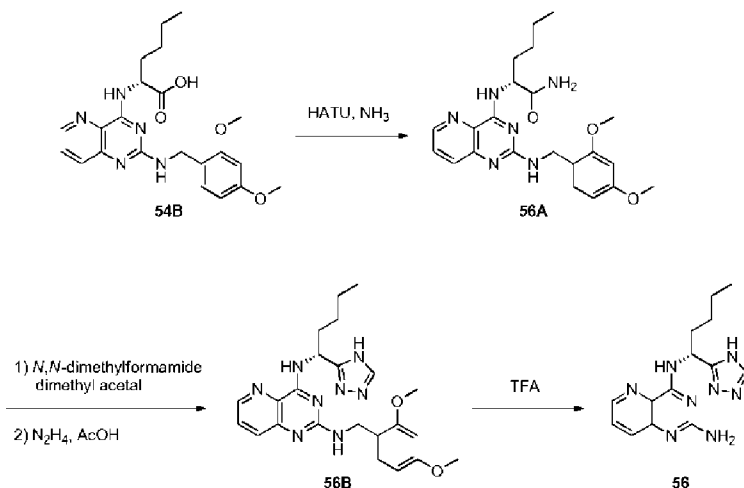
***d*]pirimidin-2,4-diamină (55C).** La o soluție de **55B** (50 mg, 0,12 mmol) în MeOH (2 mL) a fost adăugat dihidrat de trimmer giloxal (12 mg, 0,06 mg) și amoniu în MeOH (2M, 0,28 mL, 0,55 mmol). După 24 de ore, au fost adăugați dihidratul suplimentar al trimerului de giloxal (12 mg, 0,06 mg) și amoniul în MeOH (2M, 0,28 mL, 0,55 mmol). După 18 ore, amestecul a fost concentrat *in vacuo*. Reziduul a fost diluat cu apă (10 mL), și extras cu EtOAc (4 x 10 mL). Straturile organice combinate au fost uscate peste Na₂SO₄, filtrate și concentrate *in vacuo* pentru a permite **55C** brut. LCMS (m/z): 448,15 $[M+H]^+$; t_R = 0,62 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza**(R)-N⁴-(1-(1H-imidazol-2-il)pentil)pirido[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamină**

(55). La **55C** (50 mg, 0,11 mmol) a fost adăugat TFA (2 mL). După 90 de minute, MeOH (2 mL) și

apă (2 mL) au fost adăugate la amestec. După 16 ore, amestecul a fost concentrat *in vacuo* și co-evaporat cu MeOH (x 3). Reziduul a fost supus la HPLC de pregătire (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; 10% acetonitril ap. - 60% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.) pentru a produce **55** ca sare TFA. ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,70 (dd, $J = 4,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,5, 4,4$ Hz, 1H), 7,52 (s, 2H), 5,92 - 5,71 (m, 1H), 2,30 (td, $J = 9,3, 8,7, 4,3$ Hz, 2H), 1,64 - 1,34 (m, 4H), 0,95 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), ^{19}F NMR (377 MHz, MeOH- d_4) δ -77,73. LCMS (m/z): 298,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0,46$ min. la metoda LC/MS A.

Exemplul 56



Sinteza

(R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2- d]pirimidin-4-il)amino)hexanamidă (56A). La o soluție de **54B** brut (50 mg, 0,12 mmol), N,N -diizopropiletilamină (0,1 mL, 0,57 mmol), și amoniu în dioxan (0,5 M, 1,2 mL, 0,59 mmol) în NMP (6 mL) a fost adăugat HATU (174 mg, 0,46 mmol). După 4 ore, amestecul a fost supus la HPLC de pregătire (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; 10% acetonitril ap. - 70% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.) pentru a permite **56A** ca sare TFA. LCMS (m/z): 425,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0,69$ min. la metoda LC/MS A.

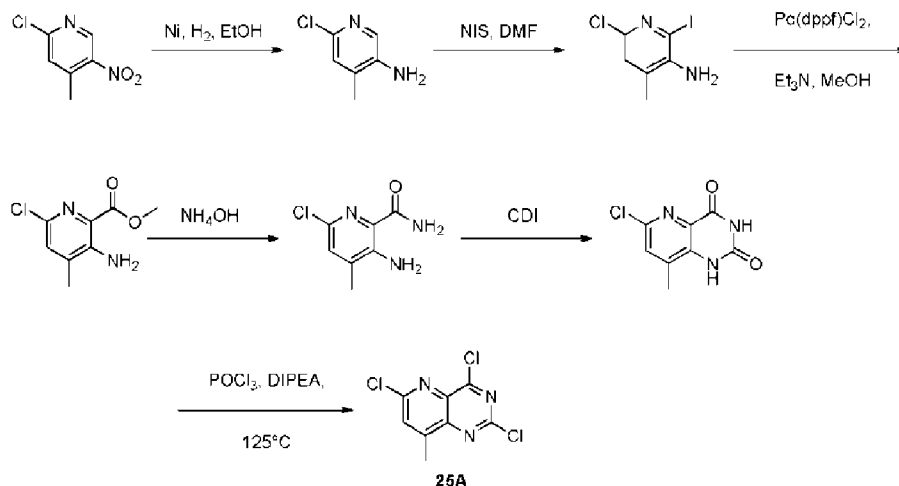
Sinteza

(R)- N^4 -(1-(4H-1,2,4-triazol-3-il)pentil)- N^2 -(2,4-dimetoxibenzil)pirido[3,2- d]pirimidin-2,4-diamină (56B). Un amestec de **56A** (70 mg, 0,17 mmol) și N,N -dimetilacetal de dimetilformamidă (2 mL, 16 mmol) a fost încălzit la 120 °C. După 2 ore, amestecul a fost răcit la temperatura camerei și concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost dizolvat în AcOH (2 mL) și tratat cu monohidrat de hidrazină (0,02 mL, 0,42 mmol). Amestecul a fost încălzit la 90 °C pentru 24 ore. Amestecul a fost concentrat *in vacuo* pentru a permite **56B** crud care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (m/z): 449,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0,83$ min. la metoda LC/MS A.

Sinteza

(R)- N^4 -(1-(4H-1,2,4-triazol-3-il)pentil)pirido[3,2- d]pirimidin-2,4-diamină (56). La **56B** crud a fost adăugat TFA (3 mL). După 60 minute, amestecul a fost concentrat *in vacuo* și reziduul a fost diluat cu MeOH (3,5 mL) și apă (3,5 mL). După 90 min., amestecul a fost concentrat și apoi supus la HPLC de pregătire (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; 10% acetonitril ap. - 60% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.) pentru a permite **56** ca sare TFA. ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,67 (dd, $J = 4,4, 1,4$ Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,86 (dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 8,5, 4,4$ Hz, 1H), 5,72 (dd, $J = 8,4, 6,3$ Hz, 1H), 2,30 - 2,09 (m, 2H), 1,49 - 1,34 (m, 4H), 0,96 - 0,89 (m, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, MeOH- d_4) δ -77,98. LCMS (m/z): 299,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0,62$ min. la metoda LC/MS A.

Exemplul 57



2-cloro-4-metil-5-nitropiridină (10,0 g, 57,8 mmol) a fost dizolvată în EtOH (100 mL) și a fost adăugat nichel Raney (3 g). Amestecul reacției a fost agitat sub H₂ peste noapte. Amestecul a fost filtrat, concentrat sub vid și spălat cu eter de țitei/EtOAc = 5:1 (50 mL) pentru a oferi 6-cloro-4-metilpiridin-3-amină brută.

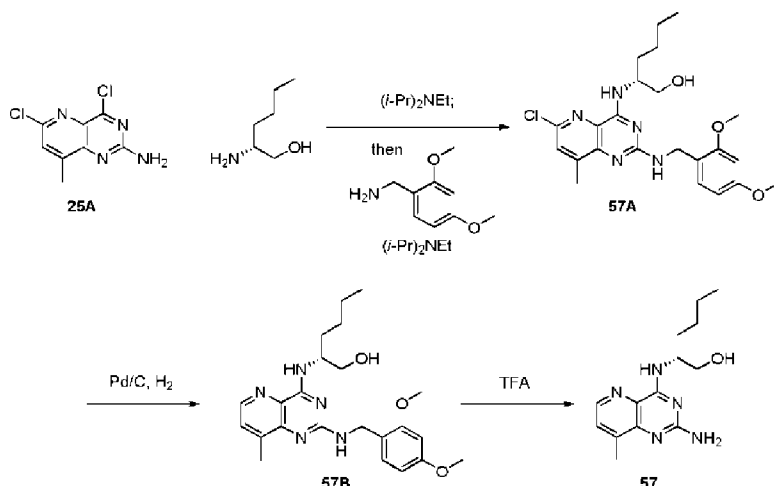
6-cloro-4-metilpiridină-3-amină (22,0 g, 154,9 mmol) a fost dizolvată în DMF (150 mL) și tratată cu NIS (41,8 g, 185,9 mmol). Amestecul reacției a fost agitat peste noapte, apoi a fost adăugată apă (200 mL) și amestecul a fost extras cu EtOAc (3 x 200 mL). Straturile organice combinate au fost concentrate *in vacuo* și amestecul a fost supus la cromatografia flash pe gel de silice cu eluare cu Et₂O-EtOAc pentru a oferi 6-cloro-2-iodo-4-metilpiridin-3-amină. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 7,11 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,15 (s, 3H) ppm.

La o soluție de 6-cloro-2-iodo-4-metilpiridin-3-amină (30,0 g, 111,7 mmol) în MeOH (200 mL) a fost adăugat Pd(dppf)Cl₂ (4,09 g, 5,5 mmol), Et₃N (45,1 g, 447 mmol) și amestecul reacției a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Reziduul a fost supus la cromatografia pe gel de silice cu eluare cu Et₂O-EtOAc pentru a oferi 6-cloro-2-iodo-4-metilpiridin-3-amină. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 7,33 (d, *J* = 0,8, 1H), 6,74 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,18 (d, *J* = 0,4, 3H) ppm.

La o soluție de 6-cloro-2-iodo-4-metilpiridin-3-amină (18,8 g, 94 mmol) în NH₄OH (180 mL) a fost adăugat MeOH (10 mL) și amestecul reacției a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul a fost filtrat, și spălat cu solide colectate cu eter de țitei/EtOAc (5:1, 50 mL) pentru a permite 3-amino-6-cloro-4-metilpicolinamidă. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 7,76 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 2,15 (s, 3H) ppm.

A soluție de 3-amino-6-cloro-4-metilpicolinamidă (10 g, 54,1 mmol) și CDI (8,02 g; 27,02 mmol) în 1,4-dioxan (200 mL) a fost agitată la 110 °C pentru 30 minute. Amestecul a fost filtrat și solidele colectate au fost spălate cu EtOAc (30 mL). Straturile organice au fost concentrate *in vacuo* pentru a oferi 6-cloro-8-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionă. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,70 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 2,76 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H) ppm.

Sinteza 2,4,6-tricloro-8-metilpirido[3,2-*d*]pirimidină (25A). O soluție de 6-cloro-8-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionă (32 g, 151,6 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (50 mL) în POCl₃ (320 mL) a fost agitată la 125 °C peste noapte. Amestecul a fost concentrat *in vacuo* și reziduul a fost supus la cromatografia flash pe gel de silice cu eluare cu Et₂O-EtOAc pentru a oferi **25A**. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,70 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 2,76 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H) ppm.

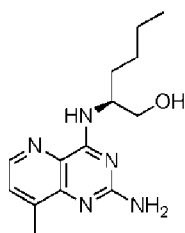


Sinteza (R)-2-((6-cloro-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-8-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (57A). La o soluție de **25A** (50 mg, 0,20 mmol) în THF (15 mL) a fost adăugat D-norleucinol (24 mg, 0,20 mmol) și N,N -diizopropiletilamină (1,1 mL, 6,0 mmol). După agitare la temperatura camerei pentru 30 de minute, 2,4-dimetoxibenzilamină (0,2 mL, 1,1 mmol) și N,N -diizopropiletilamină suplimentară (0,26 mL, 1,5 mmol) au fost adăugați și amestecul a fost încălzit la 100 °C. După 16 ore, reacția a fost răcită la temperatura camerei, diluată cu EtOAc (100 mL), spălată cu apă (100 mL), soluție salină (100 mL), uscată peste Na_2SO_4 , filtrată și concentrată *in vacuo*. Reziduul brut a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu hexani-EtOAc pentru a furniza **57A**. ^1H NMR (400 MHz, cloroform- d) δ 7,30 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,75 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,41 (dd, $J = 8,2, 2,4$ Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,57 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,85 (s, 4H), 3,81 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 3,79 (s, 4H), 3,68 (q, $J = 7,7, 7,2$ Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,72 - 1,60 (m, 3H), 1,46 - 1,30 (m, 5H), 0,95 - 0,86 (m, 4H). LCMS (m/z): 460,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 1,26$ min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-8-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (57B). O soluție de **57A** (35 mg, 0,08 mmol) în EtOAc (4 mL) și EtOH (4 mL) a fost purtată cu Ar și apoi a fost adăugat Pd/C (Degussa 10 wt%, 25 mg). Amestecul a fost apoi purtat cu H_2 și încălzit la 70 °C. După 1 oră, reacția a fost răcită, purtată cu Ar, filtrată prin celit și celitul a fost clătit cu EtOAc. Straturile organice au fost concentrate *in vacuo* și reziduul a fost supus la cromatografia pe gel de silice cu eluare cu EtOAc-MeOH pentru a permite **57B**. LCMS (m/z): 426,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 1,18$ min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-((2-amino-8-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (57). La **57B** (21 mg, 0,05 mmol) a fost adăugat TFA (3 mL). După 60 de minute, MeOH (5 mL) și apă (5 mL) au fost adăugate la amestec. După 4 ore, amestecul reacției a fost concentrat *in vacuo* și co-evaporat cu MeOH (x 3). Reziduul a fost supus la HPLC de pregătire (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; 10% acetonitril ap. - 70% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.) pentru a furniza **57** ca sare TFA. ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,50 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 4,6, 1,0$ Hz, 1H), 4,53 (dq, $J = 8,6, 5,2$ Hz, 1H), 3,74 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 2,53 (d, $J = 0,8$ Hz, 4H), 1,83 - 1,64 (m, 3H), 1,45 - 1,33 (m, 5H), 0,97 - 0,87 (m, 4H). ^{19}F NMR (377 MHz, MeOH- d_4) δ -77,78. LCMS (m/z): 276,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0,88$ min. la metoda LC/MS A.

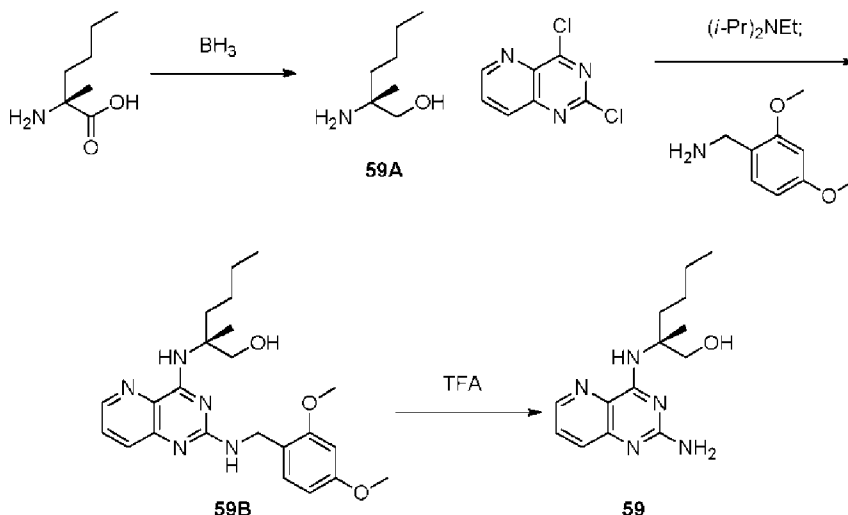
Exemplul 58



Sinteza (S)-2-((2-amino-8-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol(58). **58** a fost sintetizat într-o procedură cu 3 pași similară celei descrise pentru Exemplul **57**, înlocuind în schimb D-norleucinol cu L-norleucinol (24 mg, 0,204 mmol), permițând **58** ca sare TFA. ^1H NMR

(400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,48 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 4,6, 1,0 Hz, 1H), 4,52 (dq, J = 8,7, 5,4 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,52 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,86 - 1,61 (m, 3H), 1,47 - 1,32 (m, 5H), 0,95 - 0,86 (m, 4H). ^{19}F NMR (377 MHz, MeOH- d_4) δ -77,64. LCMS (m/z): 276,17 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; t_{R} = 0,88 min. la metoda LC/MS A.

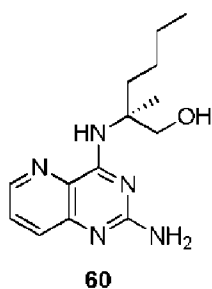
5

Exemplul 59

Sinteza (R)-2-amino-2-metilhexan-1-ol (59A). La hidrociorura acidului (2R)-2-amino-2-metilhexanoic (250 mg, 1,4 mmol, furnizată de Astatech) în THF (5 mL) a fost adăugată picătură cu picătură soluția complexului boran-tetrahidrofuran în THF (1M, 5.5 mL) în 5 minute. După 24 de ore, reacția a fost stinsă cu MeOH (1 mL) și *concentrată in vacuo*. Reziduul a fost diluat cu DCM, filtrat și concentrat *in vacuo* pentru a permite 59A brut care a fost trecut mai departe direct la pasul următor. LCMS (m/z): 131,92 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; t_{R} = 0,58 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol (59B). La o soluție de 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidină (50 mg, 0,25 mmol) în THF (10 mL) a fost adăugat 59A (50 mg, 0,38 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (0,13 mL, 0,75 mmol). După agitare la 80 °C pentru 18 ore, 2,4-dimetoxibenzilamină (0,19 mL, 1,25 mmol) a fost adăugată și amestecul a fost încălzit la 100 °C. După 18 ore, reacția a fost răcită la temperatura camerei, diluată cu EtOAc, spălată cu apă și soluție salină, uscată peste Na_2SO_4 , apoi filtrată și concentrată *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu hexani-EtOAc pentru a furniza 59B. LCMS (m/z): 426,21 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; t_{R} = 0,91 min. la metoda LC/MS A.

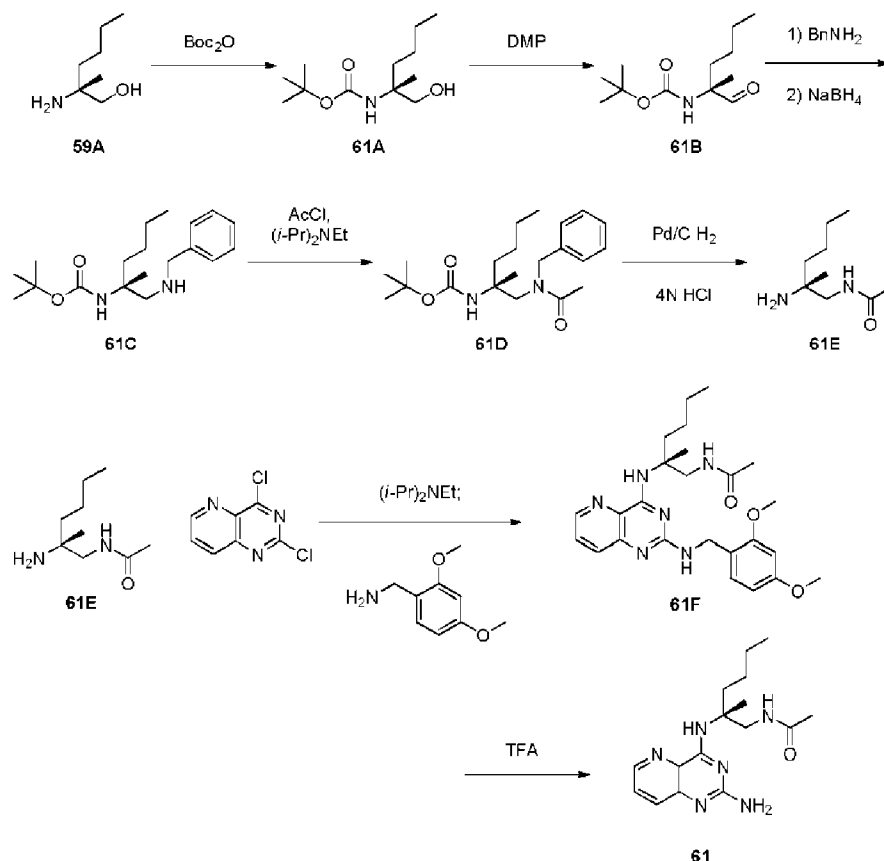
Sinteza (R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol (59). La 59B a fost adăugat TFA (3 mL). După 2 ore, amestecul a fost *concentrat in vacuo*. Reziduul a fost supus la HPLC de pregătire (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; 10% acetonitril ap. - 70% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.) pentru a furniza 59 ca sare TFA. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,62 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,18 - 2,03 (m, 1H), 1,99 - 1,86 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,41 - 1,30 (m, 4H), 0,92 (t, J = 6,9 Hz, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, MeOH- d_4) δ -77,98. LCMS (m/z): 276,13 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; t_{R} = 0,65 min. la metoda LC/MS A.

Exemplul 60

Sinteza (S)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilheptan-1-ol (60). Compusul 60 a fost sintetizat într-o procedură similară celei raportate pentru 59, înlocuind hidrociorura acidului (2R)-2-amino-2-metilhexanoic cu hidrociorura acidului (2S)-2-amino-2-

metilhexanoic (250 mg, 1,38 mmol, furnizată de Astatech, Inc.). Purificarea finală cu HPLC de pregătire (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; 10% acetonitril ap. - 70% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.) a furnizat **60** ca sare TFA. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,63 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,19 - 2,04 (m, 1H), 2,01 - 1,88 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,50 - 1,29 (m, 4H), 0,93 (t, J = 6,9 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, MeOH- d_4) δ -77,98. LCMS (m/z): 276,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_{R} = 0,65 min. la metoda LC/MS A.

Exemplul 61



Sinteza (R)-tert-butil (1-hidroxi-2-metilhexan-2-il)carbamat (61A). La o soluție de **59A** (1 g, 7,6 mmol) în THF (35 mL) a fost adăugat $\text{NaHCO}_3(\text{ap.})$ sat. (35 mL), urmat de di-*tert*-butil dicarbonat (3,33 g, 15,24 mmol). După 24 ore, solvenții organici au fost îndepărtați *in vacuo*. Suspensia apoasă rezultată a fost diluată cu apă (50 mL), extrasă cu EtOAc (100 mL), spălată cu soluție salină (10 mL), uscată peste Na_2SO_4 și concentrată *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice cu ajutorul unui ELSD cu eluare cu hexani-EtOAc pentru a furniza **61A**. LCMS (m/z): 231,61 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_{R} = 1,09 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-tert-butil (2-metil-1-oxohexan-2-il)carbamat (61B). La o soluție de **61A** (2,1 g, 9,0 mmol) în DCM (100 mL) a fost adăugat periodinan Dess-Martin (5,7 g, 14 mmol). După 2 ore, reacția a fost stinsă cu $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3(\text{aq.})$ (75 mL). Amestecul a fost separat și straturile apos a fost extras cu DCM (100 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (100 mL) și soluție salină (100 mL), uscate peste Na_2SO_4 , apoi filtrate și concentrate *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice cu ajutorul unui ELSD cu eluare cu hexani-EtOAc pentru a furniza **61B**. LCMS (m/z): 173,75 $[\text{M}+\text{H}-(\text{t-Bu})]^+$; t_{R} = 1,18 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-tert-butil (1-(benzilamino)-2-metilhexan-2-il)carbamat (61C). La o soluție de **61B** (1,9 g, 8,4 mmol) în MeOH uscat (50 mL) a fost adăugată benzilamină (1,0 mL, 8,35 mmol). După 18 ore, hidrobiorura de sodiu (500 mg, 13 mmol) a fost adăugată puțin câte puțin. La 60 de minute, amestecul a fost concentrat *in vacuo*. Reziduul rezultat a fost dizolvat în EtOAc (50 mL), spălat cu 1M $\text{NaOH}(\text{aq.})$ (50 mL), 10% soluție ap. salină Rochelle (50 mL, solid furnizat de Sigma-Aldrich) și soluție salină (50 mL), uscat peste Na_2SO_4 , apoi filtrat și concentrat *in vacuo* pentru a permite **61C**. LCMS (m/z): 321,03 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_{R} = 0,94 min. la metoda LC/MS A.

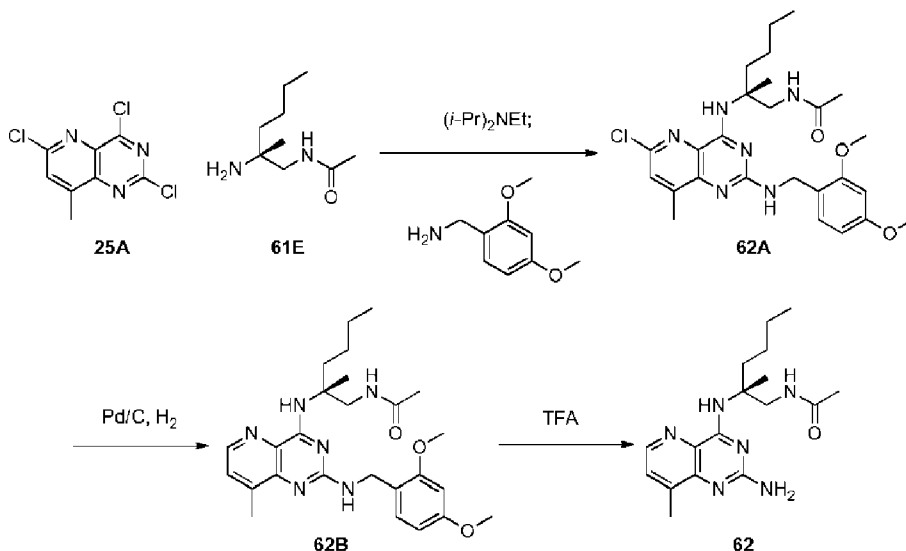
Sinteza (R)-tert-butil (1-(N-benzilacetamido)-2-metilhexan-2-il)carbamat (61D). La o soluție de **61C** (2,2 g, 6,9 mmol) în THF (50 mL) a fost adăugată *N,N*-diizopropiletilamină (2,4 mL, 14 mmol), urmată de clorură de acetil (0,75 mL, 11 mmol). După 60 de minute, amestecul a fost diluat cu EtOAc (150 mL), spălat cu NaHCO_{3(aq)} (100 mL) sat. și soluție salină (100 mL), uscată peste Na₂SO₄, apoi filtrată și concentrată *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu hexani-EtOAc pentru a furniza **61D**. LCMS (*m/z*): 362,82 [M+H]⁺; t_R = 1,32 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-N-(2-amino-2-metilhexil)acetamidă (61E). La o soluție de **61D** (2,0 g, 5,4 mmol) în EtOH (55 mL) și o soluție de acid clorhidric în dioxan (4M, 2 mL) a fost purjată cu Ar, a fost adăugată hidroxid de paladiu pe carbon (20 wt%, 2,0 g). Amestecul a fost purjat cu H₂ și încălzit la 60 °C. După 24 h, amestecul reacției a fost filtrat prin celit, clătit cu EtOAc și concentrat *in vacuo* pentru a permite **61E** ca sare HCl. LCMS (*m/z*): 172,92 [M+H]⁺; t_R = 0,50 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-N-(2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexil)acetamidă (61F). La o soluție de 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidină (30 mg, 0,15 mmol) în THF (10 mL) a fost adăugat **61E** (25 mg, 0,15 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (0,08 mL, 0,44 mmol). După agitare la 80 °C pentru 18 ore, 2,4-dimetoxibenzilamină (0,1 mL, 0,73 mmol) a fost adăugată și amestecul încălzit la 100 °C. După 18 ore, reacția a fost răcită la temperatura camerei, diluată cu EtOAc, spălată cu apă și soluție salină, uscată peste Na₂SO₄ și concentrată *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu EtOAc-MeOH pentru a furniza **61F**. LCMS (*m/z*): 467,24 [M+H]⁺; t_R = 1,02 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-N-(2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexil)acetamidă (61). La **61F** (33 mg, 0,07 mmol) a fost adăugat TFA (3 mL). După 60 minute, amestecul a fost concentrat *in vacuo* și co-evaporat cu MeOH (x 3). Reziduul a fost suspendat în MeOH, filtrat și concentrat *in vacuo* pentru a furniza **61** ca sare TFA. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,63 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,57 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 2,25 - 2,12 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,95 - 1,86 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,41 - 1,32 (m, 4H), 0,95 - 0,90 (m, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, MeOH-*d*₄) δ -77,77. LCMS (*m/z*): 317,24 [M+H]⁺; t_R = 0,71 min. la metoda LC/MS A.

Exemplul 62



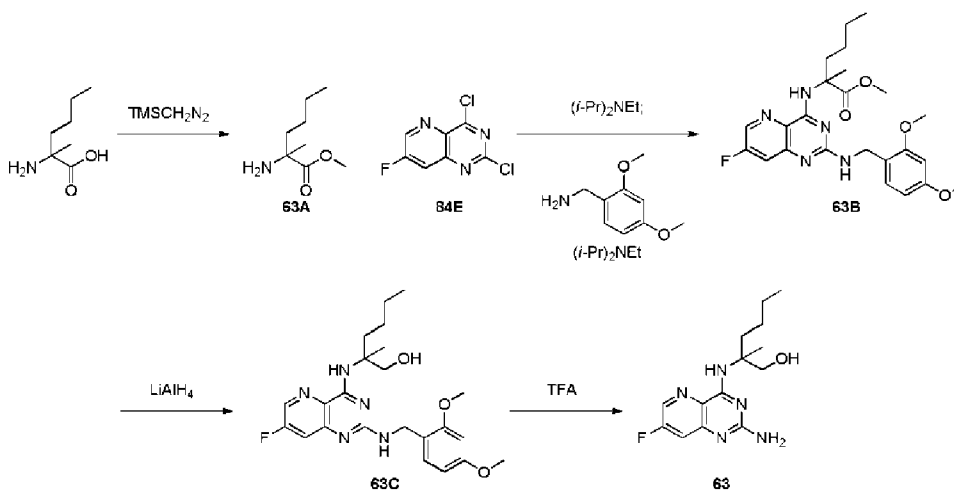
Sinteza (R)-N-(2-((6-cloro-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-8-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexil)acetamidă (62A). La o soluție de **25A** (37 mg, 0,15 mmol) în THF (5 mL) a fost adăugat **61E** (25 mg, 0,15 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (0,4 mL, 0,43 mmol). După agitare la 80 °C pentru 18 ore, 2,4-dimetoxibenzilamină (0,1 mL, 0,63 mmol) a fost adăugată și amestecul a fost încălzit la 100 °C. După 18 ore, reacția a fost răcită la temperatura camerei, diluată cu EtOAc, spălată cu apă (50 mL) și soluție salină (50 mL), uscată peste Na₂SO₄, apoi filtrată și concentrată *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu hexani-EtOAc pentru a furniza **62A** (49 mg, 75%). LCMS (*m/z*): 515,17 [M+H]⁺; t_R = 0,86 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-N-(2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-8-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexil)acetamidă (62B). La o soluție de **62A** (49 mg, 0,1 mmol) în EtOAc (4 mL) și

EtOH (4 mL) care a fost purjată cu Ar, a fost adăugat Pd/C (Degussa 10 wt%, 25 mg). Amestecul a fost apoi purjată cu H₂ și încălzit la 70 °C. După 1 oră, reacția a fost lăsată să se răcească, a fost purjată cu Ar, filtrată prin celit, clătită cu EtOAc (50 mL) și *concentrată in vacuo* pentru a furniza **62B** (46 mg, 100%). LCMS (*m/z*): 481,25 [M+H]⁺; t_R = 1,10 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-((2-amino-8-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (62). La **62B** (46 mg, 0,1 mmol) a fost adăugat TFA (3 mL). După 18 ore, amestecul reacției a fost *concentrat in vacuo* și co-evaporat cu MeOH (3 x 10 mL). Reziduul a fost suspendat în 10 mL MeOH, filtrat și *concentrat in vacuo* pentru a furniza **62** ca sare TFA. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,48 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 4,7, 1,0 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,56 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 2,52 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 2,18 (ddd, *J* = 13,5, 11,3, 4,5 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,89 (ddd, *J* = 13,5, 11,6, 4,8 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,42 - 1,31 (m, 5H), 0,96 - 0,89 (m, 4H). ¹⁹F NMR (377 MHz, MeOH-*d*₄) δ -77,85. LCMS (*m/z*): 331,16 [M+H]⁺; t_R = 0,79 min. la metoda LC/MS A.

Exemplul 63



Sinteza metil 2-amino-2-metilhexanoat (63A). La un amestec de hidroclorură a acidului (2R)-2-amino-2-metilhexanoic (50 mg, 0,28 mmol) și de hidroclorură a acidului (2S)-2-amino-2-metilhexanoic (50 mg, 0,28 mmol) în MeOH (5,0 mL) a fost adăugat picătură cu picătură (trimetilsilil) diazometan în hexani (2 M, 0,41 mL, 0,83 mmol). După 6 ore, reacția a fost stinsă cu AcOH (100 μL). Amestecul a fost *concentrat in vacuo* pentru a furniza **63A** care a fost utilizat fără izolare suplimentară. LCMS (*m/z*): 159,91 [M+H]⁺; t_R = 0,57 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza metil 2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexanoat (63B). La o soluție de **84E** (120 mg, 0,55 mmol) în THF (5 mL) au fost adăugați **63A** (88 mg, 0,55 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (0,3 mL, 1,7 mmol). După agitarea la 80 °C pentru 18 de ore, reacția a fost răcită la temperatura camerei, diluată cu EtOAc (50 mL), spălată cu apă (50 mL) și soluție salină (50 mL), uscată peste Na₂SO₄, apoi filtrată și *concentrată in vacuo*. Reziduul brut a fost apoi diluat cu THF (10 mL) și au fost adăugate 2,4-dimetoxibenzilamină (0,4 mL, 2,6 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (0,3 mL, 1,7 mmol). După agitarea la 100 °C pentru 18 ore, reacția a fost răcită la temperatura camerei, diluată cu EtOAc (50 mL), spălată cu apă și soluție salină, uscată peste Na₂SO₄, apoi filtrată și *concentrată in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu hexani-EtOAc pentru a furniza **63B**. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,1 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 2H), 6,46 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,41 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 4,54 (dd, *J* = 6,2, 2,7 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,27 - 2,16 (m, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,34 - 1,23 (m, 5H), 0,88 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, cloroform-*d*) δ -121,51 (d, *J* = 422,9 Hz). LCMS (*m/z*): 472,21 [M+H]⁺; t_R = 0,91 min. la metoda LC/MS A.

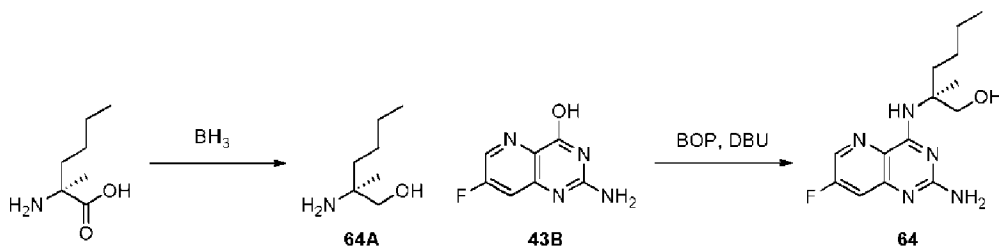
Sinteza 2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol (63C). La o soluție de **63B** (104 mg, 0,22 mmol) în THF (5 mL) a fost adăugată hidrura de litiu și aluminiu în Et₂O (2M, 0,30 mL, 0,60 mmol). După 5 ore, reacția a fost stinsă cu H₂O (1 mL) și 2M NaOH_(aq) și apoi filtrată. Soluția-mamă a fost apoi diluată cu EtOAc (30 mL), spălată cu soluție salină Rochelle (25 mL), H₂O (25 mL) și soluție salină (25 mL), uscată peste Na₂SO₄, apoi filtrată și *concentrată in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu hexani-EtOAc pentru a furniza **63C**. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,1 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 4,57 - 4,52 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 4H), 3,75 (s, 2H), 1,92 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 1,74 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H),

1,40 - 1,37 (m, 3H), 1,32 (td, $J = 13,4, 12,4, 6,3$ Hz, 4H), 0,91 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, cloroform- d) δ -121,34. LCMS (m/z): 444,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}} = 0,94$ min. la metoda LC/MS A.

Sinteza 2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2- d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol (63).

La **63C** (22 mg, 0,05 mmol) a fost adăugat TFA (3 mL). După 30 de minute, amestecul reacției a fost diluat cu MeOH (5 mL). După agitarea pentru 18 ore, amestecul a fost filtrat și *concentrat in vacuo*. Co-evaporarea cu MeOH (x3) a furnizat **63** ca sare TFA. ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,53 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,70 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,09 (ddd, $J = 13,9, 10,9, 5,3$ Hz, 1H), 1,96 - 1,86 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,42 - 1,28 (m, 6H), 0,95 - 0,87 (m, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, MeOH- d_4) δ -77,47, -118,23 (d, $J = 8,6$ Hz). LCMS (m/z): 294,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}} = 0,68$ min. la metoda LC/MS A.

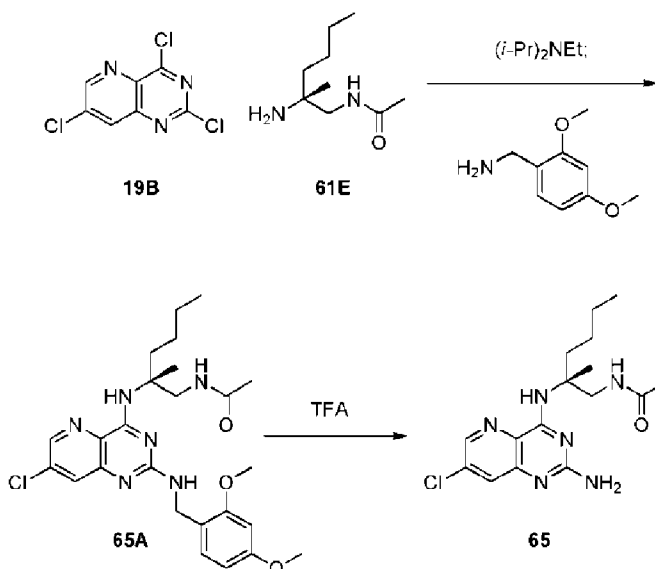
Exemplul 64



Sinteza (S)-2-amino-2-metilhexan-1-ol (64A). La hidroclorura acidului (2S)-2-amino-2-metilhexanoic (250 mg, 1,4 mmol, furnizată de Astatech) în THF (5 mL) a fost adăugată picătură cu picătură soluția complexului boran-tetrahidrofuran în THF (1M, 5,5 mL) în 5 minute. După 24 de ore, reacția a fost stinsă cu MeOH (1 mL) și *concentrată in vacuo*. Reziduul a fost absorbit în DCM (10 mL), filtrat și *concentrat in vacuo* pentru a furniza **64A** brut. LCMS (m/z): 131,92 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}} = 0,57$ min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (S)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2- d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol (64). La o soluție de **43B** (140 mg, 78 mmol) și **64A** (125 mg, 0,95 mmol) în NMP (7,5 mL), a fost adăugat DBU (0,35 mL, 2,4 mmol), urmat de BOP (419 mg, 0,95 mmol). După 16 ore, amestecul reacției a fost supus la HPLC de preg. (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% acetonitril ap. - 50% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.) pentru a furniza, după îndepărtarea straturilor volatile in vacuo, **64** ca sare TFA. ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,55 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 3,97 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,71 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,09 (ddd, $J = 13,9, 10,8, 5,2$ Hz, 1H), 1,92 (ddd, $J = 13,6, 10,9, 5,4$ Hz, 1H), 1,54 (s, 4H), 1,40 - 1,31 (m, 5H), 1,00 - 0,85 (m, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, MeOH- d_4) δ -77,62, -118,22 (d, $J = 8,7$ Hz). LCMS (m/z) 294,09 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}} = 0,79$ min. la metoda LC/MS A.

Exemplul 65

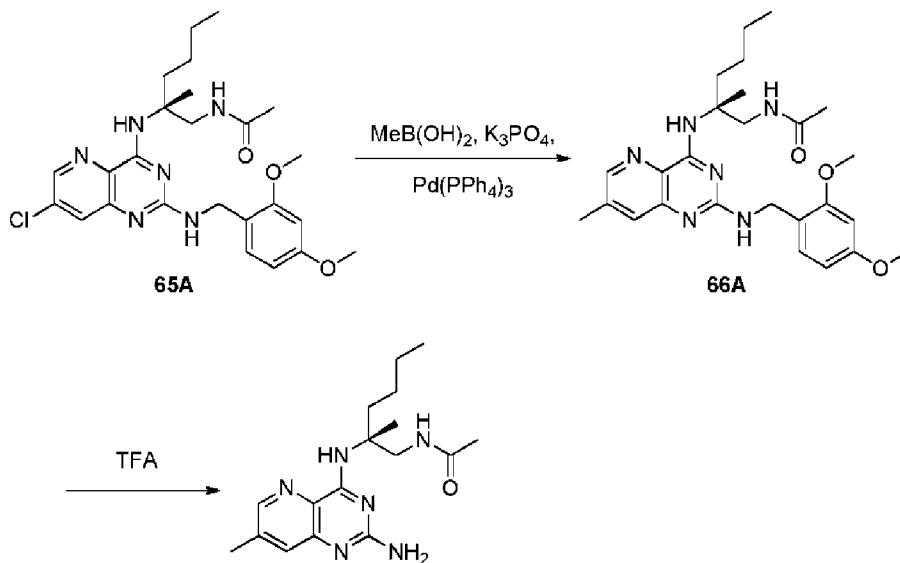


Sinteza (R)-N-(2-((2-amino-7-cloropirido[3,2- d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexil)acetamidă (65A). La o soluție de **19B** (112 mg, 0,48 mmol) în THF (5 mL) a fost adăugat

61E (100 mg, 0,48 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (0,25 mL, 1,4 mmol). După agitare la 80 °C pentru 18 ore, 2,4-dimetoxibenzilamină (0,75 mL, 5,0 mmol) a fost adăugată și amestecul a fost încălzit la 100 °C. După 18 ore, reacția a fost răcită la temperatura camerei, diluată cu EtOAc (50 mL), spălată cu apă (50 mL) și soluție salină (50 mL), uscată peste Na₂SO₄, apoi filtrată și *concentrată in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu hexani-EtOAc pentru a furniza **65A** LCMS (*m/z*): 509,30 [M+H]⁺; t_R = 0,89 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza

(*R*)-*N*-(2-((2-amino-7-cloropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexil)acetamidă (65**).** La **65A** (21 mg, 0,04 mmol) a fost adăugat TFA (3 mL). După 30 minute, amestecul reacției a fost *concentrat in vacuo* și reziduul a fost co-evaporat cu MeOH (10 mL x 3). Reziduul rezultat a fost suspendat în MeOH (10 mL), filtrat și *concentrat in vacuo* pentru a furniza **65** ca sare TFA. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,59 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,52 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 2,22 - 2,10 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,95 - 1,87 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,34 (dd, *J* = 7,5, 3,9 Hz, 5H), 0,94 - 0,89 (m, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, MeOH-*d*₄) δ -77,91. LCMS (*m/z*): 351,29 [M+H]⁺; t_R = 0,69 min. la metoda LC/MS A.

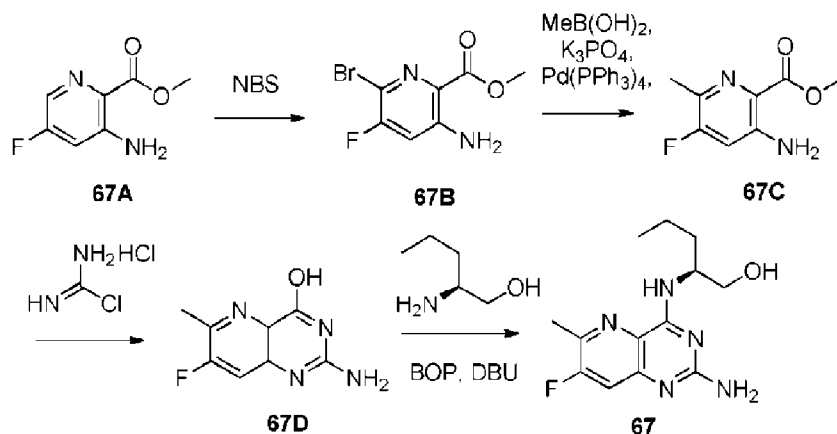
Exemplul 66**66****Sinteza**

(*R*)-*N*-(2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-7-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexil)acetamidă (66A**).** La **65A** (128 mg, 0,26 mmol) în 1,4-dioxan (10 mL) și apă (10 mL) a fost adăugat acid metilboronic (61 mg, 1,0 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladium(0) (51 mg, 0,05 mmol), și fosfat de potasiu tribazic (163 mg, 0,77 mmol). Amestecul reacției a fost încălzit la 150 °C într-un reactor cu microunde pentru 30 minute. Amestecul reacției a fost diluat cu apă (50 mL), și extras cu EtOAc (3 x 25 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (50 mL) și soluție salină (50 mL), uscate peste Na₂SO₄, și *concentrate in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu EtOAc-MeOH pentru a furniza **66A**. LCMS (*m/z*): 481,30 [M+H]⁺; t_R = 0,89 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza

(*R*)-*N*-(2-((2-amino-7-metilpirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexil)acetamidă (66**).** La **66A** (54 mg, 0,11 mmol) a fost adăugat TFA (3 mL). După 60 minute, amestecul reacției a fost *concentrat in vacuo* și co-evaporat cu MeOH (10 mL x 3). Reziduul rezultat a fost suspendat în MeOH (10 mL), filtrat și *concentrat in vacuo* pentru a furniza **66** ca sare TFA. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,48 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 3,94 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,57 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,17 (ddd, *J* = 13,4, 11,4, 4,7 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,88 (ddd, *J* = 16,1, 8,9, 4,4 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,39 - 1,29 (m, 4H), 0,97 - 0,86 (m, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, MeOH-*d*₄) δ -77,86. LCMS (*m/z*): 331,34 [M+H]⁺; t_R = 0,93 min. la metoda LC/MS A.

Exemplul 67



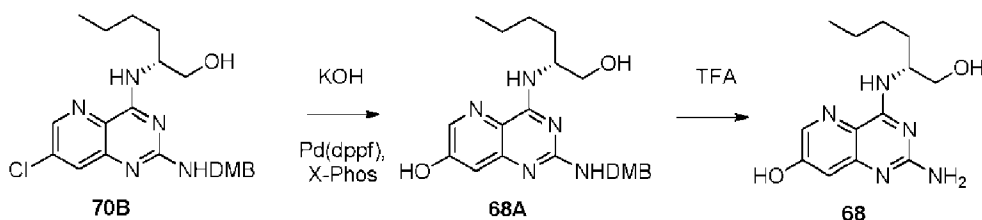
Sinteza metil 3-amino-6-bromo-5-fluoropicolinat (67B). La o soluție de metil 3-amino-5-fluoropicolinat **67A** (270 mg, 2 mmol, 1,0 echiv., furnizat de Astatech, Inc.) în acetonitril (2 mL, 0,1M soluție) a fost adăugat NBS (311 mg, 2,2 mmol, 1,1 echiv.) în 2 minute la temperatura camerei. După 18 ore, reacția a fost stinsă cu apă (50 mL) și amestecul a fost extras cu EtOAc (50 mL), spălat cu apă (50 mL) și soluție salină (50 mL), apoi uscat peste Na₂SO₄, filtrat și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe coloană de silice prin eluarea cu 0% până la 100% EtOAc în hexani pentru a furniza **67B**. LCMS (m/z): 250,1 [M+H]⁺; t_R = 0,71 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza metil 3-amino-5-fluoro-6-metilpicolinat (67C). Metil 3-amino-6-bromo-5-fluoropicolinat **67B** (50 mg, 0,2 mmol, 1 echiv.) într-o fiolă cu microunde a fost tratat cu dioxan (2 mL) și apă (2 mL), împreună cu acid metilboronic (36,05 mg, 0,06 mmol, 3 echiv.), fosfat de potasiu tribazic (85,23 mg, 0,4 mmol, 2 echiv.) și paladiu(0) tetrakis(trifenilfosfină) (46,4 mg, 0,04 mmol, 0,2 echiv.). Amestecul a fost încălzit la 120 °C pentru 20 min. și amestecul reacției a fost partiționat între EtOAc (20 mL) și H₂O (20 mL). Straturile organice au fost combinate, uscate peste MgSO₄ apoi filtrate și straturile volatile au fost îndepărtate *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0-100% EtOAc în hexani pentru a furniza **67C**. LCMS (m/z): 184,88 [M+H]⁺; t_R = 0,54 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza 2-amino-7-fluoro-6-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4-ol (67D). Un balon care conține metil 3-amino-5-fluoro-6-metilpicolinat **67C** (95 mg, 0,52 mmol) a fost tratat cu hidrociorură de cloroformamidină (118 mg, 1,03 mmol, furnizată de Oakwood Scientific, Inc.). Amestecul a fost încălzit la 160 °C peste noapte. Amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei, diluat cu EtOAc (100 mL), filtrat și apoi solidele au fost colectate cu apă (50 mL) și dietileter (50 mL). Solidul a fost lăsat să se usuce la aer pentru a furniza **67D** care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (m/z): 195,03 [M+H]⁺; t_R = 0,31 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (S)-2-((2-amino-7-fluoro-6-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pentan-1-ol (67). La un balon care conține 2-amino-7-fluoro-6-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4-ol **67D** (5 mg, 0,026 mmol) a fost adăugat DMF (2 mL) împreună cu 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en soluție 1M în THF (0,01 mL, 0,08 mmol), hexafluorofosfat de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfoniu (22,78 mg, 0,05 mmol) și (S)-(+)-2-amino-1-pentanol, (10,63 mg, 0,1 mmol). S-a permis agitarea reacției peste noapte și apoi a fost supusă la HPLC (între 10% și 70% MeCN în apă cu 0,1% TFA utilizând o coloană Hydro-RP) pentru a furniza, după îndepărtarea straturilor volatile *in vacuo*, **67** ca sare TFA a acestuia.; t_R = 0,57 min. la metoda LC/MS A. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,52 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,73 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,61 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 1,71 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,49 - 1,37 (m, 1H), 1,29 (s, 5H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, MeOH-d₄) δ -77,42; LCMS (m/z): 280,1 [M+H]⁺

Exemplul 68

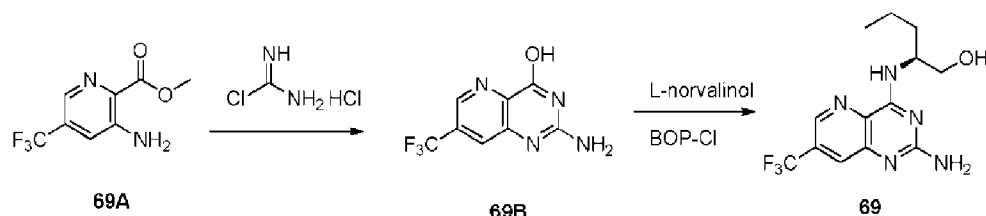


Sinteza (R)-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-4-((1-hidroxihexan-2-il)amino)pirido[3,2-

d]pirimidin-7-ol (68A). Într-o fiolă cu microunde care conține (R)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol **70B** (22 mg, 0,049 mmol, 1 echiv.) au fost adăugați 2-(diciohexilfosfino)-2',4',6'-triizopropilbifenil (2,35 mg, 0,01 mmol), tris(dibenzilideneacetona)dipaladiu(0) (0,9 mg, 0,005 mmol, 20 mol%) împreună cu dioxan (2,5 mL) și KOH_(aq) (1 mL, 0,08M). Amestecul a fost încălzit la 150 °C pentru 30 min. într-un reactor cu microunde. Amestecul reacției a fost partiționat între EtOAc (50 ml) și H₂O (50 mL). Stratul organic a fost separat, uscat peste MgSO₄, filtrat și *concentrat in vacuo*. Materialul brut **68A** a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (*m/z*): 428,2 [M+H]⁺; t_R = 0,78 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-amino-4-((1-hidroxihexan-2-il)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-7-ol (68). O soluție de (R)-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-4-((1-hidroxihexan-2-il)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-7-ol **68A** (21 mg, 0,05 mmol, 1 echiv..) în DCM (2 mL) a fost tratată cu TFA (0,5 mL). După 3 ore, amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost supus la HPLC de fază inversă (între 10% și 70% MeCN în apă cu 0,1% TFA cu ajutorul unei coloane Hydro-RP) pentru a furniza, după colectarea fracției de produs și îndepărtarea straturilor volatile *in vacuo*, **68** ca sarea TFA a acestuia. LCMS (*m/z*): 278,3 [M+H]⁺; t_R = 0,55 min, la metoda LC/MS A. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,61 - 8,34 (m, 1H), 8,19 - 7,98 (m, 1H), 4,39 (ddd, *J* = 18,0, 9,2, 5,3 Hz, 2H), 3,77 (dt, *J* = 8,3, 6,5 Hz, 1H), 1,74 - 1,50 (m, 6H), 1,34 - 1,09 (m, 10H), 0,79 (tt, *J* = 6,9, 1,3 Hz, 6H), 0,59 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H). ¹⁹F NMR (377 MHz, MeOH-*d*₄) δ -77,55

Exemplul 69

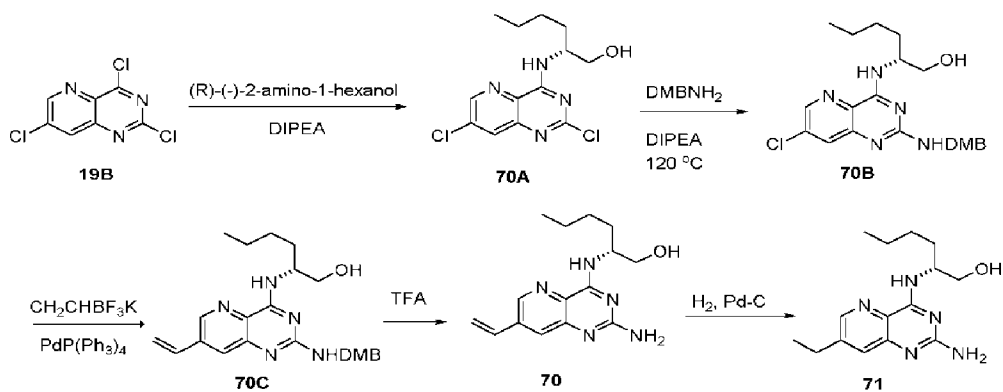


Sinteza 2-amino-7-(trifluorometil)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ol (69B). Metil 3-amino-5-(trifluorometil)picolinatul **69A** (300 mg, 0,001 mol, 1 echiv., furnizat de J&W Pharmed, LLC) a fost tratat cu hidroclorură de cloroformamidină (390 mg, 0,003 mmol, 2,5 echiv.) și dimetilsulfon (1,28 g, 0,014 mol, 10 echiv.). Amestecul a fost încălzit la 200 °C peste noapte. Amestecul reacției a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei, filtrat și apoi spălat cu apă (50 mL) și dietileter (50 mL). Reziduul a fost lăsat să se usuce la aer pentru a furniza **69B** care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (*m/z*): 231 [M+H]⁺; t_R = 0,48 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (S)-2-((2-amino-7-(trifluorometil)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol(69). 2-amino-7-(trifluorometil)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ol, **69B** (100 mg, 0,44 mmol, 1 echiv.) a fost tratat cu 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en soluție 1M în THF (0,19 mL, 1,3 mmol, 3 echiv.). A fost adăugat hexafluorofosfat de (Benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfoniu (249,83 mg, 0,56 mmol, 1,3 echiv.), urmat de (S)-(+)-2-Amino-1-pentanol (112,06 mg, 1,09 mmol, 2,5 echiv.) și (5 mL). După 16 ore, amestecul reacției a fost diluat cu apă (5 mL) și supus la HPLC de fază inversă (între 10% și 70% MeCN în apă cu 0,1% TFA cu ajutorul unei coloane Hydro-RP) pentru a furniza, după ce fracțiile de produs au fost colectate și straturile volatile *înlăturate in vacuo*, **69** ca sarea TFA a acestuia. LCMS (*m/z*): 316,16 [M+H]⁺; t_R = 0,59 min, la metoda LC/MS A. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,94 - 8,53 (m, 1H), 8,01 (dd, *J* = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 4,45 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,71 - 3,54 (m, 2H), 3,42 - 3,24 (m, 2H), 2,72 - 2,55 (m, 2H), 1,59 (td, *J* = 8,2, 6,6 Hz, 3H), 1,37 - 1,20 (m, 2H), 0,85 (t, *J* = 7,3 Hz, 4H). ¹⁹F NMR (377 MHz, MeOH-*d*₄) δ -64,83, -77,69.

Exemplul 70 & Exemplul 71

86



Sinteza (R)-2-((2,7-dicloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (70A). O soluție de 2,4,7-tricloropirido[3,2-d]pirimidină **19B** (250 mg, 1,06 mmol, 1 echiv.) în dioxan (4 mL) a fost tratată cu *N,N*-diizopropiletilamină (0,22 mL, 1,2 mmol, 1,5 echiv.) și (*R*)-(-)-2-amino-1-hexanol (312,38 mg, 3,02 mmol, 2,5 echiv.). S-a permis agitarea reacției pentru 1 oră și produsul care s-a format, **70A**, a fost trecut mai departe direct în următoarea reacție fără izolare.

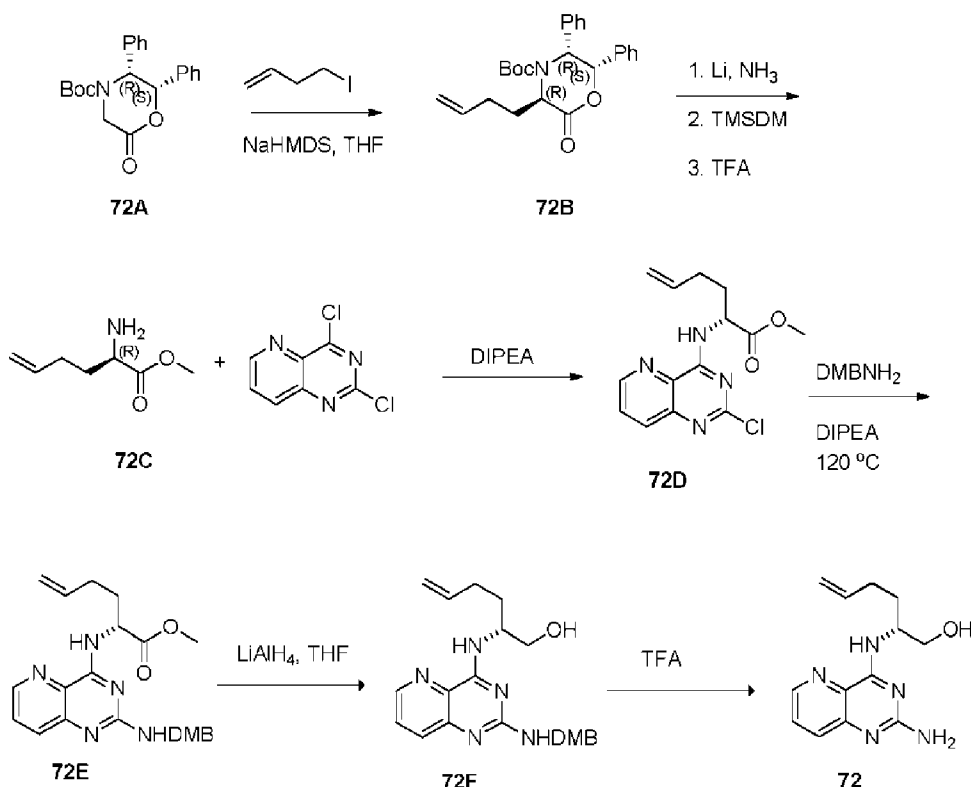
Sinteza (R)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (70B). Soluția de (*R*)-2-((2,7-dicloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol **70A** (315 mg, 1,06 mmol, 1 echiv.), preparată conform descrierii, a fost tratată cu dioxan (4 mL) urmat de *N,N*-diizopropiletilamină (0,38 mL, 2 mmol, 2 echiv.) și 2,4-dimetoxibenzilamină (0,47 mL, 3,1 mmol, 3 echiv.). Reacția a fost încălzită la 120 °C peste noapte. Amestecul reacției a fost partiționat între EtOAc (50 mL) și H₂O (50 mL). Stratul organic a fost separat, uscat peste Na₂SO₄, apoi filtrat și *concentrat in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0% până la 100% EtOAc în hexani pentru a furniza compusul **80E** indicat în titlul brevetului. LCMS (*m/z*): 446,9 [M+H]⁺; *t_R* = 0,78 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-7-vinilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (70C). O fiolă cu microunde conținând (*R*)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol **70B** (50 mg, 0,11 mmol, 1 echiv.) a fost tratată cu viniltrifluorborat de potasiu (26,59 mg, 0,28 mmol, 2,5 echiv.), fosfat de potasiu tribazic (71,4 mg, 0,34 mmol, 3 echiv.), paladium(0)-tetrakis(trifenilfosfină) (25,91 mg, 0,02 mmol, 0,2 echiv.), dioxan (2,0 mL) și apă (2 mL). Amestecul a fost încălzit la 150 °C pentru 60 min. într-un reactor cu microunde. Amestecul reacției a fost partiționat între EtOAc (50 mL) și H₂O (50 mL). Stratul organic a fost separat, uscat peste Na₂SO₄, filtrat și *concentrat in vacuo* pentru a furniza materialul brut **70C** care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (*m/z*): 438,27 [M+H]⁺; *t_R* = 0,82 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-((2-amino-7-vinilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (70). O soluție de (*R*)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-7-vinilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol, **70C** (49 mg, 0,08 mmol, 1 echiv.) în DCM (2 mL) a fost tratată cu TFA (0,5 mL). După 3 ore, amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost supus la HPLC de fază inversă (între 10% și 70% MeCN în apă cu 0,1% TFA cu ajutorul unei coloane Hydro-RP) pentru a furniza, după ce fracțiile de produs au fost colectate și îndepărtarea straturilor volatile *in vacuo*, **70** ca sarea TFA a acestuia. LCMS (*m/z*): 288,17 [M+H]⁺; *t_R* = 0,61 min, la metoda LC/MS A. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,61 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 1H), 6,80 (dd, *J* = 17,7, 11,1 Hz, 1H), 6,05 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H), 5,54 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 4,47 - 4,31 (m, 1H), 3,71 - 3,51 (m, 2H), 1,77 - 1,47 (m, 2H), 1,35 - 1,16 (m, 5H), 0,93 - 0,71 (m, 4H). ¹⁹F NMR (377 MHz, MeOH-*d*₄) δ -77,60.

Sinteza (R)-2-((2-amino-7-etilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (71). (*R*)-2-((2-amino-7-vinilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol, **70** (25 mg, 0,09 mmol, 1 echiv.) a fost tratat cu Pd/C (Degussa 10 wt%, 50 mg) și EtOH (5 mL) și amestecul a fost agitat sub hidrogen. După mai multe ore, solidul a fost filtrat și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost supus la HPLC de fază inversă (între 10% și 50% MeCN în apă cu 0,1% TFA cu ajutorul unei coloane Gemini C18) pentru a furniza, după ce fracțiile de produs au fost colectate și îndepărtarea straturilor volatile *in vacuo*, **71** ca sarea TFA a acestuia. LCMS (*m/z*): 290,42 [M+H]⁺; *t_R* = 0,70 min, la metoda LC/MS A. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,60 - 8,42 (m, 1H), 7,63 (td, *J* = 1,6, 0,9 Hz, 1H), 4,61 - 4,44 (m, 1H), 3,82 - 3,63 (m, 2H), 2,85 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,84 - 1,64 (m, 3H), 1,46 - 1,15 (m, 9H), 0,97 - 0,81 (m, 4H). ¹⁹F NMR (377 MHz, MeOH-*d*₄) δ -77,47.

Exemplul 72



Sinteza (3R,5R,6S)-tert-butyl3-(but-3-en-1-il)-2-oxo-5,6-difenilmorfoline-4-carboxilat (72B). Incepand cu o soluție agitată de (2S,3R)-tert-butyl 6-oxo-2,3-difenilmorfolin-4-carboxilat **72A** (1500 mg, 4 mmol, 1 echiv., furnizat de Sigma-Aldrich) și 4-iodobuten (3862,41 mg, 0,02 mol, 5 echiv., furnizat de Sigma-Aldrich) în THF anhidru (24 mL) și HMPA (2,5 mL), răcit la -78 °C, 1M amidă de bis(trimetilsilil) de sodiu a fost adăugat în THF (6,37 mL, 6,37 mmol, 1,5 echiv.) picătură cu picătură sub argon. După 10 min., amestecul reacției a fost agitat la -40 °C pentru 4 ore. Reacția a fost stinsă cu EtOAc și turnată într-un amestec de EtOAc (50 mL) și o soluție apoasă de 1M NH₄Cl (50 mL). Stratul organic a fost separat, spălat cu apă (50 mL) și soluție salină (50 mL), uscat peste Na₂SO₄, filtrat și straturile volatile au fost îndepărtate in vacuo pentru a oferi un reziduu. Reziduu a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0% până la 100% EtOAc în hexani pentru a permite compusul **72B** indicat în titlul brevetului. LCMS (m/z): 307,98 [M+H-Boc]⁺; t_R = 1,28 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-metil 2-aminohept-5-enoat (72C). Un balon cu 2 gaturi care conține litu (91,98 mg, 13,25 mmol, 15 echiv.) a fost răcit la -40 °C înainte ca amoniul lichid (15 mL) să fie adăugat în balon prin condensare cu ajutorul unui aparat cu deget rece. Apoi a fost adăugat intermediarul **72B** (360 mg, 0,88 mmol, 1 echiv.) în THF (2 mL). Reacția a fost menținută la -40 °C pentru 1 oră și apoi stinsă lent cu NH₄Cl solution (5 mL), perioadă după care a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei. Reacția a fost apoi diluată cu dietileter (50 mL) și apă (50 mL) și stratul de dietileter a fost separat. La stratul apos a fost adăugat 1 N HCl până la pH 5, urmat de extragerea cu EtOAc (50 mL). Fiecare dintre straturile organice a fost spălat separat cu NH₄Cl saturat (50 mL) și apoi combinat, uscat peste MgSO₄, filtrat și concentrat in vacuo. DCM (10 mL) a fost adăugat la reziduu, urmat de MeOH (1 mL), (trimetilsilil)diazometan (2,0M soluție în hexani) (0,29 mL, 2,20 mmol, 12 echiv.). După ce a fost agitată pentru 1 oră, reacția a fost concentrată sub presiune redusă. Reziduu brut a fost tratat cu DCM (5 mL) și TFA (5 mL). După ce a fost agitată pentru 2 ore, reacția a fost concentrată sub presiune redusă. Amestecul a fost agitat pentru 2 ore și apoi concentrat sub presiune redusă pentru a furniza **74C** brut care a fost utilizat fără purificare suplimentară.

Sinteza (R)-2-((2,7-dicloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)heptan-1-ol (72D). O soluție de 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidină (110 mg, 0,55 mmol, 1,1 echiv.) în dioxan (4 mL) a fost tratată cu N,N-diizopropiletilamină (0,14 mL, 0,9 mmol, 2 echiv.) și apoi (R)-metil 2-aminopent-4-enoatul **72C** (112 mg, 0,46 mmol, 1 echiv.). S-a permis agitarea reacției pentru 1 oră pentru a furniza **72D** care a fost utilizat direct în soluție. LCMS (m/z): 307,80 [M+H]⁺; t_R = 1,09 min. la metoda LC/MS A.

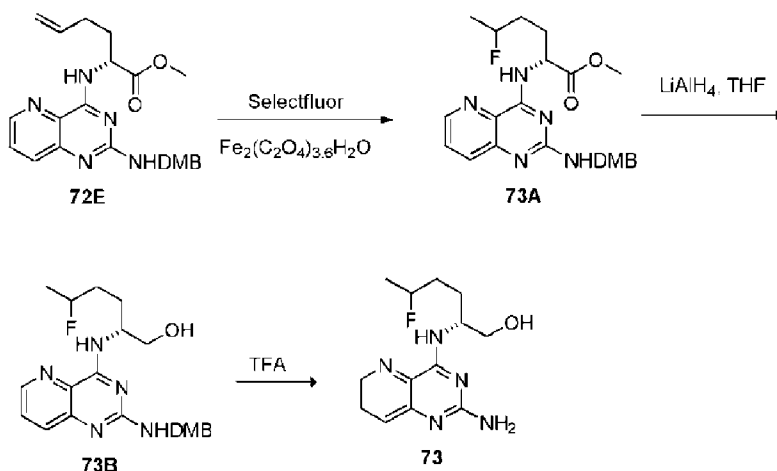
Sinteza (R)-metil-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hept-5-enoat (72E). Soluția de brută care conține (R)-2-((2,7-dicloropirido[3,2-d]pirimidin-

4-il)amino)hexan-1-ol **72D** (128 mg, 0,42 mmol, 1 echiv.) a fost tratată cu *N,N*-diizopropiletilamină suplimentară (0,15 mL, 0,84 mmol, 2 echiv.) și apoi cu 2,4-dimetoxibenzilamină (0,47 mL, 0,85 mmol, 2 echiv.). Reacția a fost încălzită la 120 °C peste noapte. Amestecul reacției a fost apoi partiționat între EtOAc (50 mL) și H₂O (50 mL). Stratul organic a fost separat, uscat peste Na₂SO₄, filtrat și apoi *concentrat in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0% până la 100% EtOAc în hexani pentru a furniza compusul **72E** indicat în titlul brevetului. LCMS (m/z): 438,52 [M+H]⁺; t_R = 0,91 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-en-1-ol (72F). (R)-metil 2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hex-5-enoat **72E** (43 mg, 0,1 mmol, 1 echiv.) a fost dizolvat în THF (5 mL) și a fost adăugată 1M hidrură de litium și aluminu în dietileter (0,29 mL, 0,29 mmol, 3 echiv.). Amestecul reacției a fost agitat la temperatura camerei pentru 2. Amestecul reacției a fost stins cu apă (50 mL) și extrasă cu EtOAc (50 mL). Stratul organic a fost uscat peste Na₂SO₄, filtrat și apoi *concentrat in vacuo*. Reziduul brut **72F** (40 mg) a fost apoi utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (m/z): 410,52 [M+H]⁺; t_R = 0,85 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hex-5-en-1-ol (72). (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hex-5-en-1-ol **72F** (40 mg, 0,09 mmol, 1 echiv.) a fost tratat cu DCM (2 mL) și TFA (0,5 mL). După 3 ore, amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă și a fost supus la HPLC de fază inversă (între 10% și 70% MeCN în apă cu 0,1% TFA cu ajutorul unei coloane Hydro-RP) pentru a furniza, după colectarea fracțiilor de produs și îndepărtarea straturilor volatile in vacuo, **72** ca sarea TFA a acestuia. LCMS (m/z): 260,14 [M+H]⁺; t_R = 0,58 min, la metoda LC/MS A. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,66 (ddd, *J* = 10,3, 4,2, 1,5 Hz, 1H), 7,94 - 7,65 (m, 2H), 5,86 (ddt, *J* = 16,9, 10,3, 6,7 Hz, 1H), 5,15 - 4,90 (m, 2H), 4,63 - 4,43 (m, 1H), 2,29 - 2,06 (m, 2H), 2,00 - 1,71 (m, 2H). ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,31, -77,69.

Exemplul 73



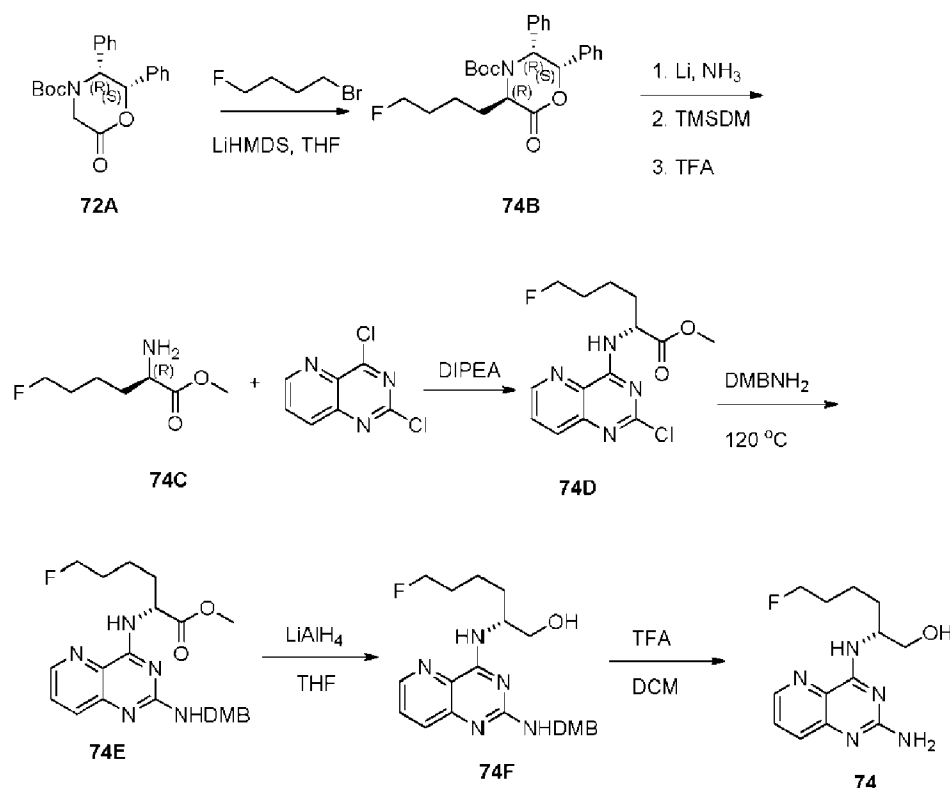
Sinteza (2R)-metil 2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-fluorohexanoat (73A). Hexahidratul oxalat de fier(III) (172 mg, 0,36 mmol, 2 echiv.) a fost agitat în apă (10 mL) până s-a dizolvat complet (de obicei 1-2 ore). Soluția galbenă limpede a fost răcită la 0 °C și degazeificată pentru 10 min. Selectfluor (126 mg, 0,36 mmol, 2 echiv.) și MeCN (5 mL) au fost adăugate la amestecul reacției. O soluție de (R)-metil 2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hex-5-enoat **72E** (78 mg, 0,18 mmol, 1 echiv.) în MeCN (5 mL) a fost adăugată la amestecul reacției urmată de hidroborură de sodiu (23,6 mg, 0,62 mmol, 3,5 echiv.) la 0 °C. După 2 min., amestecul reacției a fost tratat cu o porțiune suplimentară de NaBH₄ (24 mg, 0,62 mmol, 3,5 echiv.). Amestecul rezultat a fost agitat pentru 30 min. și apoi stins prin adăugarea de 28-30% NH₄OH apos (4 mL). Amestecul a fost extras cu 10% MeOH în CH₂Cl₂ și stratul organic a fost uscat peste Na₂SO₄, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0% până la 100% EtOAc în hexani pentru a furniza **73A**. LCMS (m/z): 458,63 [M+H]⁺; t_R = 0,91 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-fluorohexan-1-ol (73B). (2R)-metil 2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-fluorohexanoat **73A** (43 mg, 0,1 mmol, 1 echiv.) a fost testat cu THF (5 mL) și 1M de

hidrură de litiu și aluminiu în eter (0,29 mL, 0,29 mmol, 3 echiv.). S-a permis agitarea amestecului reacției la temperatura camerei pentru 2 ore. Amestecul reacției a fost stins cu apă (50 mL) și extrasă cu EtOAc (50 mL). Straturile organice au fost combinate, uscate peste Na₂SO₄ și concentrate *in vacuo*. Materialul brut **73B** a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (m/z): 430,19 [M+H]⁺; t_R = 0,82 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (2R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-fluorohexan-1-ol (73). (2R)-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-fluorohexan-1-ol **73B** (40 mg, 0,09 mmol, 1 echiv.) a fost tratat cu DCM (2 mL) și TFA (0,5 mL). După 3 ore, amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost supus la HPLC de fază inversă (între 10% și 70% MeCN în apă cu 0,1% TFA cu ajutorul unei coloane Hydro-RP) pentru a furniza, după colectarea fracțiilor de produs și îndepărtarea straturilor volatile *in vacuo*, **73** ca sarea TFA a acestuia. LCMS (m/z): 280,12 [M+H]⁺; t_R = 0,59 min, la metoda LC/MS A. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,64 (dd, *J* = 4,3, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 4,63 - 4,50 (m, 1H), 4,47 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,35 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 1,89 - 1,61 (m, 4H), 1,60 - 1,39 (m, 2H). ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,66, - 220,85 (ddd, *J* = 47,6, 25,5, 22,1 Hz).

Exemplul 74



Sinteza (3R,5R,6S)-tert-butil 3-(4-fluorobutil)-2-oxo-5,6-difenilmorfoline-4-carboxilat (74B). O soluție agitată de (2S,3R)-tert-butil 6-oxo-2,3-difenilmorfolin-4-carboxilat **72A** (1000 mg, 2,8 mmol, 1 echiv.) și 1-bromo-4-fluorobutan (2,57 g, 13,5 mmol, 4,5 echiv., furnizată de Sigma-Aldrich) în THF anhidru (10 mL) și HMPA (1 mL) a fost răcită la -78 °C și tratată picătură cu picătură cu 1M bis(trimetilsilil) amidă de litiu în THF (4,2 mL, 4,2 mmol, 1,5 echiv.) sub argon. După 10 min., amestecul reacției a fost agitat la -40 °C pentru 4 ore. Reacția a fost stinsă cu EtOAc și turnată într-un amestec de EtOAc (50 mL) și o soluție apoasă de NH₄Cl (50 mL, 1 M). Stratul organic a fost separat și concentrat *in vacuo* pentru a furniza un reziduu brut care a fost supus la cromatografia pe gel de silice cu eluare cu 0% până la 100% EtOAc în hexani, pentru a permite compusul **74B** indicat în titlul brevetului LCMS (m/z): 328,9 [M+H-Boc]⁺; t_R = 1,38 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-metil 2-amino-6-fluorohexanoat (74C). Un balon cu 2 gaturi care conține litiu (170 mg, 24,5 mmol, 15 echiv.) a fost răcit la -40 °C înainte ce amoniul lichid (15 mL) să fie adăugat printr-un deget rece. La amestecul albastru adânc a fost adăugat (3R,5R,6S)-tert-butil 3-(4-fluorobutil)-2-oxo-5,6-difenilmorfolin-4-carboxilat **74B** (700 mg, 1,6 mmol, 1 echiv.). Amestecul reacției a fost menținut la această temperatură pentru 1 oră și apoi lăsat să se încălzească la temperatura camerei. Reacția a fost stinsă lent cu NH₄Cl soluție și diluată cu dietileter și stratul

organic a fost separat. Stratul apos a fost ajustat la pH 5 cu 1N HCl și a fost apoi extras cu EtOAc. Straturile organice au fost spălate cu NH₄Cl saturat, uscate peste MgSO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduurile organice au fost combinate și tratate cu DCM (10 mL) și MeOH (1 mL) împreună cu (trimetilsilil)diazometan (2,0M soluție în hexani, 0,50 mL, 3,2 mmol, 4 echiv.). După 1 oră, amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă. Materialul rezidului brut a fost tratat cu DCM (5 mL) și TFA (5 mL). Amestecul a fost agitat pentru 2 ore și apoi concentrat sub presiune redusă pentru a furniza **74C** brut care a fost utilizat fără purificare suplimentară.

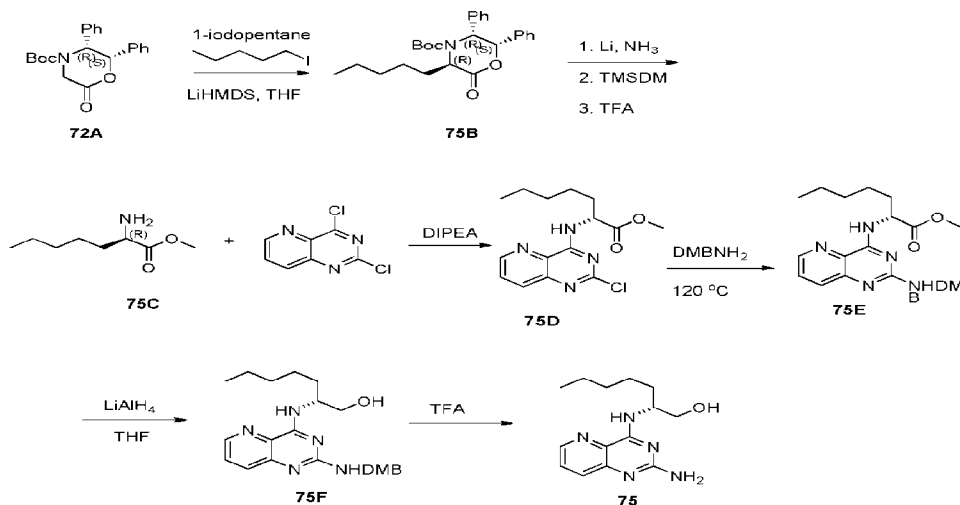
Sinteza (R)-metil 2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorohexanoat (74D). 2,4,-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (163 mg, 0,82 mmol, 1,1 echiv.) a fost dizolvată în dioxan (6 mL), *N,N*-diizopropiletilamină (0,53 mL, 2,9 mmol, 4 echiv.) și (R)-metil-2-amino-6-fluorohexanoat **74C** (205 mg, 0,74 mmol, 1 echiv.). Amestecul reacției a fost agitat pentru 1 oră și apoi amestecul **74D** a fost utilizat direct. LCMS (m/z): 326,80 [M+H]⁺; t_R = 1,04 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-metil 2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorohexanoat (74E). O soluție de (R)-metil 2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorohexanoat **74D** (243 mg, 0,74 mmol, 1 echiv.), preparată conform descrierii, a fost tratată cu 2,4-dimetoxibenzilamină (0,22 mL, 1,49 mmol, 2 echiv.). Reacția a fost încălzită la 120 °C peste noapte. Amestecul reacției a fost partiționat între EtOAc (50 mL) și H₂O (50 mL). Stratul organic a fost separat, uscat peste Na₂SO₄ și concentrat *in vacuo*. Rezidul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0% până la 100% EtOAc în hexani pentru a furniza **74E**. LCMS (m/z): 445,61 [M+H]⁺; t_R = 0,87 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (3R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorohexan-1-ol (74F). (R)-metil 2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorohexanoatul **74E** (236 mg, 0,52 mmol, 1 echiv.) a fost testat cu THF (5 mL) și 1M de hidruură de litiu și aluminiu în eter (1,5 mL, 1,54 mmol, 3 echiv.). Reacția a fost agitată la temperatura camerei. După 2 ore, reacția a fost stinsă cu apă (50 mL) și extrasă cu EtOAc (50 mL). Stratul organic a fost uscat peste Na₂SO₄ și concentrat *in vacuo*. Materialul brut **74F** a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (m/z): 430,52 [M+H]⁺; t_R = 0,79 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorohexan-1-ol (74). (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-6-fluorohexan-1-ol **74F** (80 mg, 0,18 mmol, 1 echiv.) a fost tratat cu DCM (2 mL) și TFA (0,5 mL). După 3 ore, amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă și a fost supus la HPLC de fază inversă (între 10% și 70% MeCN în apă cu 0,1% TFA cu ajutorul unei coloane Hydro-RP) pentru a furniza, după colectarea fracțiilor de produs și îndepărtarea straturilor volatile *in vacuo*, **74** ca sarea TFA a acestuia. LCMS (m/z): 280,15 [M+H]⁺; t_R = 0,56 min, la metoda LC/MS A. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,64 (dd, *J* = 4,3, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 4,63 - 4,50 (m, 1H), 4,47 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,35 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 1,89 - 1,61 (m, 4H), 1,60 - 1,39 (m, 2H). ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,66, -220,85 (ddd, *J* = 47,6, 25,5, 22,1 Hz).

Exemplul 75



Sinteza (3R,5R,6S)-tert-butyl 2-oxo-3-pentil-5,6-difenilmorfoline-4-carboxilat (75B). O soluție agitată de (2S,3R)-tert-butyl 6-oxo-2,3-difenilmorfolin-4-carboxilat **72A** (1000 mg, 2,8 mmol, 1 echiv., furnizat de Sigma-Aldrich) și 1-iodopentan (1,8 mL, 14,2 mmol, 5 echiv., furnizat de Sigma-

Aldrich) în THF anhidru (15 mL) și HMPA (1,5 mL), răcit la -78°C, a fost tratat picătură cu picătură cu 1M amidă de bis(trimetilsilil) de litu în THF (4,2 mL, 1,5 echiv.) sub argon. După 10 min., amestecul reacției a fost agitat la -40 °C pentru 4 ore. Amestecul reacției a fost stins cu EtOAc și turnat într-un amestec de EtOAc (50 mL) și o soluție apoasă de NH₄Cl (50 mL, 1 M). Stratul organic a fost separat și concentrat *in vacuo* pentru a furniza un reziduu brut care a fost supus la cromatografia pe gel de silice cu eluare cu 0% până la 100% EtOAc în hexani pentru a permite **74BB**. LCMS (m/z): 310,08 [M+H]⁺; t_R = 0,133 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-metil 2-aminoheptanoat (75C). Un balon cu 2 gaturi care conține litu (110 mg, 15,9 mmol, 15 echiv.) a fost răcit la -40 °C înainte ce amoniul lichid (15 mL) să fie adăugat printr-un deget rece. La amestecul albastru adânc a fost adăugat (3*R*,5*R*,6*S*)-*tert*-butil 2-oxo-3-pentil-5,6-difetilmorfolin-4-carboxilat **75B** (450 mg, 1,06 mmol, 1 echiv.). Reacția a fost menținută la această temperatură pentru 1 oră și apoi lăsată să se încălzească la temperatura camerei. Reacția a fost stinsă lent cu soluție de NH₄Cl (5 mL) și diluată cu eter (50 mL) și separată. La stratul apos a fost apou adăugat 1N HCl până la pH 5, care a fost apoi extras cu EtOAc (50 mL). Fiecare dintre straturile organice a fost apoi spălat separat cu NH₄Cl saturat, apoi combinat, uscat peste MgSO₄, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduu a fost tratat cu DCM (10 mL) și MeOH (1 mL) împreună cu (trimetilsilil)diazometan, 2,0M soluție în hexani (1,1 mL, 2,1 mmol, 4 echiv.). După 1 oră, reacția a fost concentrată sub presiune redusă și reziduu a fost dizolvat în DCM (5 mL) și TFA (5 mL). Amestecul a fost agitat pentru 2 ore și apoi concentrat sub presiune redusă pentru a permite **75C** brut care a fost utilizat fără purificare suplimentară.

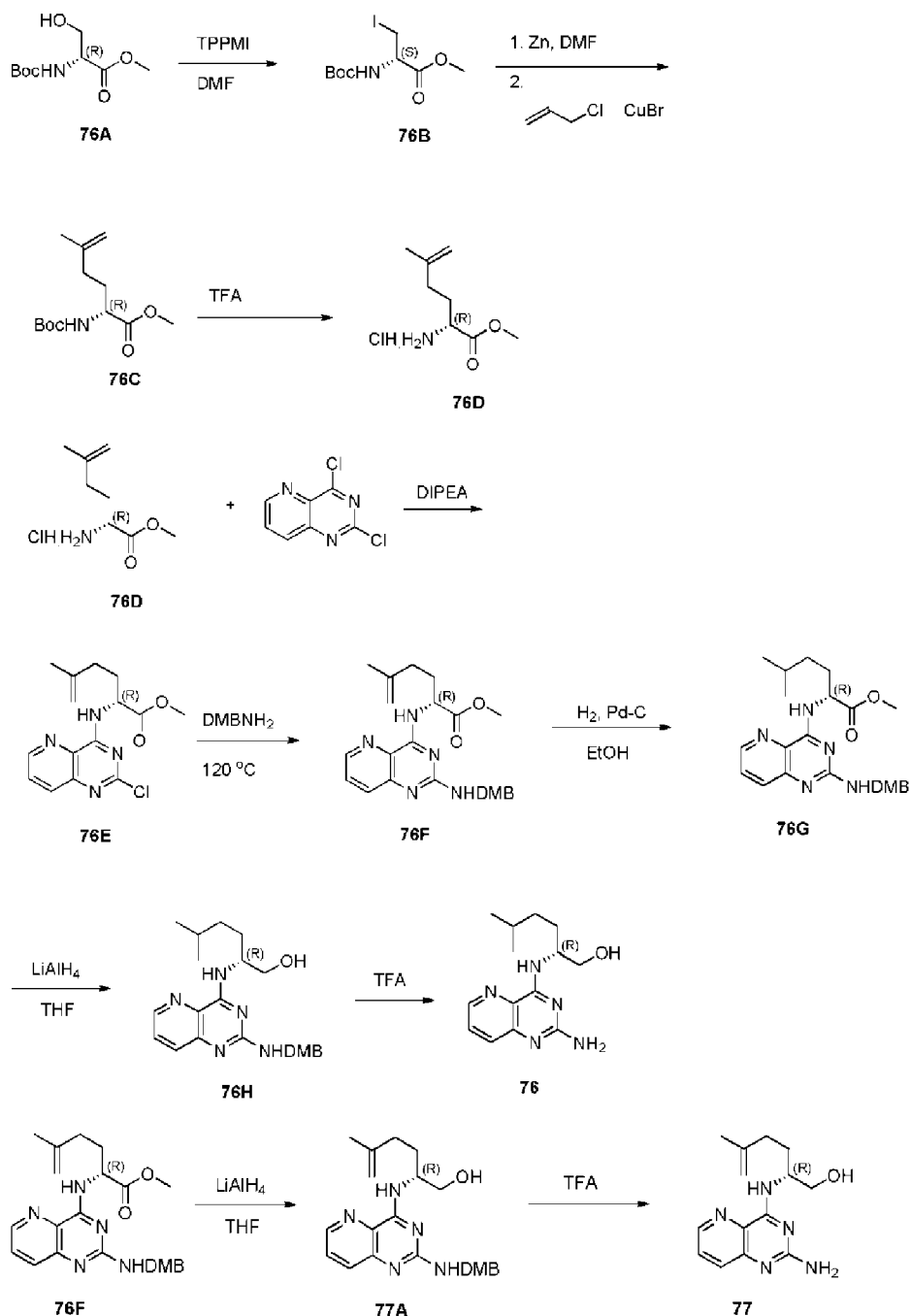
Sinteza (R)-metil 2-((2-cloropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)heptanoat (75D). O soluție de 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidină (89 mg, 0,44 mmol, 1,2 echiv.) în THF (5 mL) a fost tratată cu *N,N*-diizopropiletilamină (0,26 mL, 1,76 mmol, 4 echiv.) și (R)-metil 2-aminoheptanoatul **75C** (71 mg, 0,44 mmol, 1 echiv., sare TFA). Reacția a fost agitată pentru 1 oră și apoi amestecul care conține **75D** a fost utilizat fără purificare. LCMS (m/z): 323,8 [M+H]⁺; t_R = 1,32 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-metil 2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)heptanoat (75E). La soluția care conține (R)-metil 2-((2-cloropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)heptanoatul **75D** (120 mg, 0,37 mmol, 1 echiv.), preparată conform descrierii, a fost adăugată 2,4-dimetoxibenzilamină (0,17 mL, 1,1 mmol, 3 echiv.). Amestecul reacției a fost încălzit la 120 °C peste noapte. Amestecul reacției a fost partiționat între EtOAc (50 mL) și H₂O (50 mL). Stratul organic a fost separat, uscat și concentrat *in vacuo*. Reziduu a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0% până la 100% EtOAc în hexani pentru a furniza compusul **75E** indicat în titlul brevetului. LCMS (m/z): 454,6 [M+H]⁺; t_R = 1,02 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)heptan-1-ol (75F). (R)-metil 2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)heptanoatul **75E** (169 mg, 0,37 mmol, 1 echiv.) a fost dizolvat în THF (5 mL) și tratat cu 1M de hidru de litu și aluminiu în eter (1,1 mL, 1,1 mmol, 3 echiv.). Amestecul reacției a fost agitat la temperatura camerei. După 2 ore, reacția a fost stinsă cu apă și extrasă cu EtOAc. Straturile organice au fost separate, uscate și concentrate *in vacuo*. Produsul brut **75F** a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (m/z): 426,4 [M+H]⁺; t_R = 0,95 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)heptan-1-ol (75). (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)heptan-1-ol **75F** (20 mg, 0,05 mmol, 1 echiv.) a fost dizolvat în DCM (2 mL) și TFA (0,5 mL). După 3 ore, amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă și reziduu a fost supus la HPLC de fază inversă (între 10% și 70% MeCN în apă cu 0,1% TFA cu ajutorul unei coloane Hydro-RP) pentru a furniza, după colectarea fracțiilor de produs și îndepărtarea straturilor volatile *in vacuo*, **75** ca sarea TFA a acestuia. LCMS (m/z): 276,4 [M+H]⁺; t_R = 0,71 min, la metoda LC/MS A. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,65 (dd, *J* = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 7,92 - 7,66 (m, 2H), 4,66 - 4,43 (m, 1H), 3,73 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 1,81 - 1,57 (m, 2H), 1,51 - 1,20 (m, 9H), 0,89 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,55.

Exemplul 76 și Exemplul 77



Sinteza (*SR*)-metil 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-iodopropanoat (76B). (*R*)-metil 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiopropanoatul **76A** (6 g, 27,37 mmol, furnizat de Sigma-Aldrich) a fost tratat cu DMF (100 mL) și răcit la 0 °C înainte de a fi adăugată lent iodura de metiltrifenoxifosfoniu (16,1 g, 35,58 mmol, 1,3 echiv., furnizat de Sigma-Aldrich). Amestecul reacției a fost agitat peste noapte și solidul NaHCO₃ (14 g) și apa (100 mL) au fost adăugate la reacție. Amestecul reacției a fost agitat pentru 15 min. și apoi amestecul a fost extras cu hexani în dietileter, (1:1) (2 x 250 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu 0,5M NaOH soluție (3 x 75 mL) și NH₄Cl saturat (75 mL), uscate peste MgSO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a permite produsul brut **76B**. LCMS (m/z): 331,13 [M+H]⁺; t_R = 1,16 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (*R*)-metil 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metilhex-5-enoat (76C). A fost adăugat praf de zinc (2,4 g, 36,4 mmol, 4 echiv.) la iod (93 mg, 0,37 mmol, 0,04 echiv.) într-un balon cu trei gaturi și fundul rotund și încălzit în vid pentru 10 min. Balonul a fost spălat cu azot și evacuat de trei ori. (*S*)-metil 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-iodopropanoatul **76B** (3000 mg, 9,11 mmol) a fost dizolvat în DMF uscat (5 mL) și adăugat la suspensia apoasă de zinc la 0 °C. Amestecul reacției a fost agitat la temperatura camerei pentru 1 oră. Complexul de bromură-dimetilsulfură de cupru (I) (187,39 mg, 0,91 mmol, 0,1 echiv., furnizat de Sigma-Aldrich) a fost așezat într-un balon separat cu

trei gaturi și uscat ușor sub vacuum până când s-a observat o schimbare de culoare de la alb la verde. Au fost adăugați DMF uscat (4 mL) și 3-cloro-2-metilpropen (1,34 mL, 13,67 mmol, furnizat de Sigma-Aldrich) și reacția a fost răcită la -15 °C. Odată ce a fost finalizată inserția de zinc din prima etapă, agitarea a fost oprită și zincul a fost lăsat să se așeze. Supernatantul a fost îndepărtat prin seringă și adăugat picătură cu picătură la electrophil și amestecul cu catalist de Cu la -15 °C. Baia rece a fost îndepărtată și amestecul reacției a fost agitat la temperatura camerei pentru 2 zile. A fost adăugat EtOAc (100 mL), iar reacția a fost agitată pentru 15 min. Amestecul reacției a fost spălat cu 1M Na₂S₂O₃ (100 mL), apă (2 × 100 mL) și soluție salină (100 mL), uscată peste MgSO₄, filtrată și concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0% până la 100% EtOAc în hexan pentru a furniza **76C**. LCMS (m/z): 157,95 [M+H-Boc]⁺; t_R = 1,16 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-metil 2-amino-5-metilhex-5-enoat (76D). (R)-metil 2-((tert-butoxicarbonil)amino)heptanoatul **76C** (655 mg, 3 mmol) a fost tratat cu DCM (5 mL) și TFA (5 mL) și agitat pentru 2 ore. Amestecul a fost apoi concentrat sub presiune redusă pentru a furniza **76D** care a fost utilizat fără purificare suplimentară.

Sinteza (R)-metil 2-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilhex-5-enoat (76E). 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (466 mg, 2 mmol, 1 echiv.) a fost tratată cu THF (10 mL), urmată de *N,N*-diizopropiletilamină (1,66 mL, 9 mmol, 4 echiv.) și apoi de (R)-metil-2-amino-5-metilhex-5-enoatul **76D** (593 mg, 2 mmol, 1 echiv.). Amestecul reacției a fost agitat pentru 1 oră și apoi produsul **76E** a fost utilizat direct. LCMS (m/z): 321,2 [M+H]⁺; t_R = 1,19 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-metil 2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilhex-5-enoat (76F). Soluția de (R)-metil 2-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilhex-5-enoat **76E** (748 mg, 2 mmol, 1 echiv.), preparată conform descrierii, a fost tratată cu 2,4-dimetoxibenzilamină (0,69 mL, 5 mmol, 2 echiv.) și *N,N*-diizopropiletilamină (1,66 mL, 9 mmol, 4 echiv.). Amestecul reacției a fost încălzit la 120 °C peste noapte. Amestecul reacției a fost partiționat între EtOAc (50 mL) și H₂O (50 mL). Stratul organic a fost separat, uscat peste MgSO₄, și concentrat *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0% până la 100% EtOAc în hexan pentru a furniza compusul **76F** indicat în titlul brevetului (LCMS (m/z): 452,55 [M+H]⁺; t_R = 0,97 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-metil 2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilhexanoat (76G). (R)-metil 2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilhex-5-enoatul **76F** (35 mg, 0,08 mmol, 1 echiv.) a fost tratat cu Pd/C (50 mg) și EtOH (5 mL) și apoi agitat sub hidrogen. După 4 ore, solidul a fost îndepărtat prin filtrare și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul rezultat al **76G** a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (m/z): 454,24 [M+H]⁺; t_R = 1,06 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilhexan-1-ol (76H). (2R)-metil 2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilhexanoatul **76G** (32 mg, 0,37 mmol, 1 echiv.) a fost testat cu THF (5 mL) și 1M de hidruură de litiu și aluminiu în eter (0,2 mL, 0,2 mmol, 3 echiv.). Amestecul reacției a fost agitat pentru 2 ore și apoi stins cu apă (50 mL) și extrasă cu EtOAc (50 mL). Stratul organic a fost separat, uscat peste MgSO₄, și concentrat *in vacuo*. Materialul brut **76H** a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (m/z): 426,23 [M+H]⁺; t_R = 0,96 min. la metoda LC/MS A.

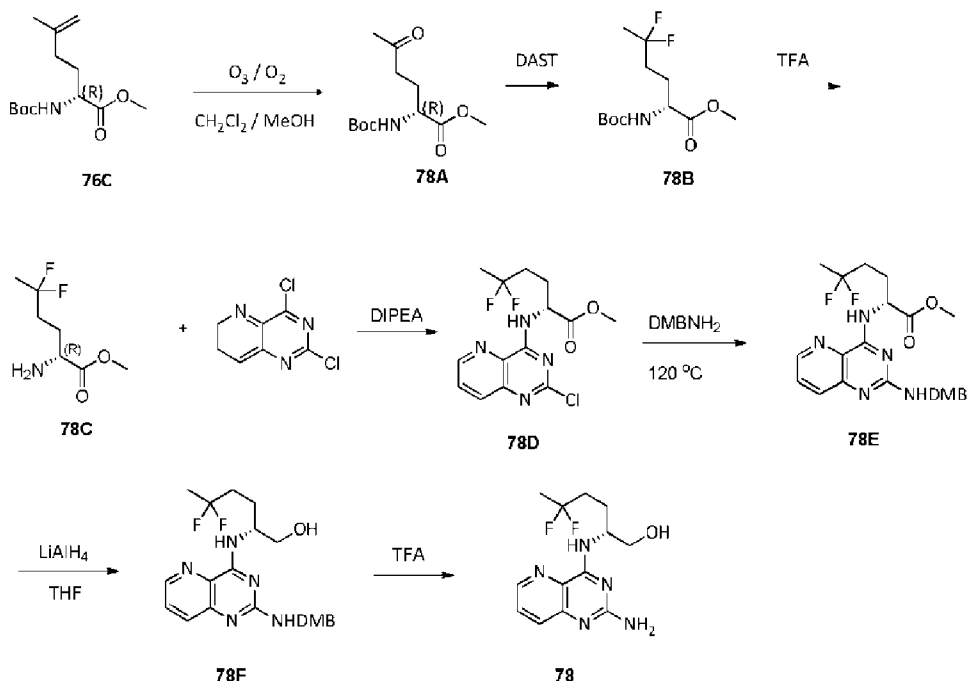
Sinteza (R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilhexan-1-ol. (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilhexan-1-ol (76). Compusul **76H** (25 mg, 0,05 mmol, 1 echiv.) a fost tratat cu DCM (2 mL) și TFA (0,5 mL). După 3 ore, amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă și a fost supus la HPLC de fază inversă (între 10% și 70% MeCN în apă cu 0,1% TFA cu ajutorul Hydro-RP) pentru a furniza, după colectarea fracțiilor de produs și îndepărtarea straturilor volatile *in vacuo*, **76**. LCMS (m/z): 276,13 [M+H]⁺; t_R = 0,70 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilhex-5-en-1-ol (77A). (2R)-metil 2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilhex-5-enoatul **76F** (40 mg, 90 mmol, 1 echiv.) a fost testat cu THF (5 mL) și 1M de hidruură de litiu și aluminiu în eter (0,27 mL, 0,27 mmol, 3 echiv.). Amestecul reacției a fost agitat pentru 2 ore și apoi stins cu apă (50 mL) și extrasă cu EtOAc (50 mL). Straturile organice au fost separate, uscate și concentrate *in vacuo* pentru a furniza un reziduu de **77A** care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (m/z): 424,20 [M+H]⁺; t_R = 0,88 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilhex-5-en-1-ol (77). **77A** (40 mg, 0,095 mmol, 1 echiv.) a fost tratat cu DCM (2 mL) și TFA (0,5 mL). După 3 ore, amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă și a fost supus la HPLC de fază inversă (între 10% și 70% MeCN în apă cu 0,1% TFA cu ajutorul unei coloane Hydro-RP) pentru a furniza, după

colectarea fracțiilor de produs și îndepărtarea straturilor volatile *in vacuo*, compusul indicat în titlul brevetului, **77**, ca sarea TFA a acestuia. LCMS (m/z): 274,43 $[M+H]^+$; $t_R = 0,65$ min, la metoda LC/MS A. 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,59 - 8,42 (m, 1H), 7,75 - 7,52 (m, 2H), 4,45 - 4,13 (m, 1H), 3,87 - 3,69 (m, 1H), 3,65 - 3,44 (m, 2H), 2,30 (dq, $J = 15,0, 7,1$ Hz, 1H), 2,01 - 1,73 (m, 2H), 1,68 - 1,41 (m, 4H), 1,26 - 1,05 (m, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, metanol- d_4) δ -77,52.

Exemplul 78



Sinteza (R)-metil 2-((tert-butoxicarbonil)amino)-5-oxohexanoat (78A). (R)-metil 2-((tert-butoxicarbonil)amino)-5-oxohexanoatul **76C** (775 mg, 3,01 mmol) a fost tratat cu DCM (20 mL) și MeOH (5 mL) înainte de a fi răcit la -78 °C. Ozonul a fost barbotat prin amestecul reacției. După 10 min., amestecul a fost stins cu dimetilsulfură (0,90 mL, 12 mmol, 4 echiv.) și lăsat să se încălzească la temperatura camerei. A fost adăugat EtOAc (100 mL), iar reacția a fost agitată pentru 15 min. Amestecul a fost spălat cu 1M $Na_2S_2O_3$ (100 mL), apă (2×100 mL) și soluție salină (100 mL) și uscat peste $MgSO_4$. Soluția organică a fost filtrată și concentrată sub presiune redusă și reziduul rezultat a fost supus la cromatografia pe gel de silice cu eluare cu 0% până la 100% EtOAc în hexan pentru a furniza **78A**. 1H NMR (400 MHz, cloroform- d) δ 5,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,33 - 4,20 (m, 1H), 3,73 (s, 4H), 2,63 - 2,42 (m, 3H), 2,14 (s, 4H), 2,12 - 2,05 (m, 1H), 1,94 - 1,81 (m, 1H), 1,42 (s, 13H).

Sinteza (R)-metil 2-((tert-butoxicarbonil)amino)-5,5-difluorohexanoat (78B). (R)-metil 2-((tert-butoxicarbonil)amino)-5-oxohexanoatul **78A** (235 mg, 0,91 mmol) a fost dizolvat în DCM (10 mL), apoi tratat cu DAST 95% (0,36 mL, 2,72 mmol). Reacția a fost agitată pentru 16 ore. Au fost adăugate EtOAc (50 mL) și soluție de $NaHCO_3$ (5 mL), iar reacția a fost agitată pentru 5 min. Amestecul reacției a fost spălat cu 1M $Na_2S_2O_3$ (100 mL), apă (2×100 mL) și soluție salină (100 mL) și uscat peste $MgSO_4$. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă și reziduul a fost supus la cromatografia pe gel de silice cu eluare cu 0% până la 100% EtOAc în hexani pentru a permite **78B**. 1H NMR (400 MHz, cloroform- d) δ 5,04 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,76 (s, 5H), 2,16 - 1,99 (m, 2H), 1,98 - 1,75 (m, 5H), 1,69 - 1,52 (m, 7H), 1,44 (s, 16H), 1,34 - 1,20 (m, 2H), 0,92 - 0,80 (m, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, cloroform- d) δ -92,14 (dq, $J = 50,1, 17,0$ Hz).

Sinteza (R)-metil 2-amino-5,5-difluorohexanoat (78C). (R)-metil 2-((tert-butoxicarbonil)amino)-5,5-difluorohexanoatul **78B** (36 mg, 0,13 mmol, 1 echiv.) a fost tratat cu DCM (2 mL) și TFA (0,5 mL). După 3 ore, amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă și produsul brut **78C** a fost utilizat fără purificare suplimentară.

Sinteza (R)-metil 2-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5,5-difluorohexanoat (78D). 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (33 mg, 0,16 mmol, 1,25 echiv.) a fost tratată cu THF (10 mL), urmată de *N,N*-diizopropiletilamină (0,18 mL, 1,0 mmol, 8 echiv.) și de (R)-metil-2-amino-5,5-difluorohexanoatul **78C** (36 mg, 0,13 mmol, 1 echiv.). Amestecul reacției a fost agitat pentru 1 oră

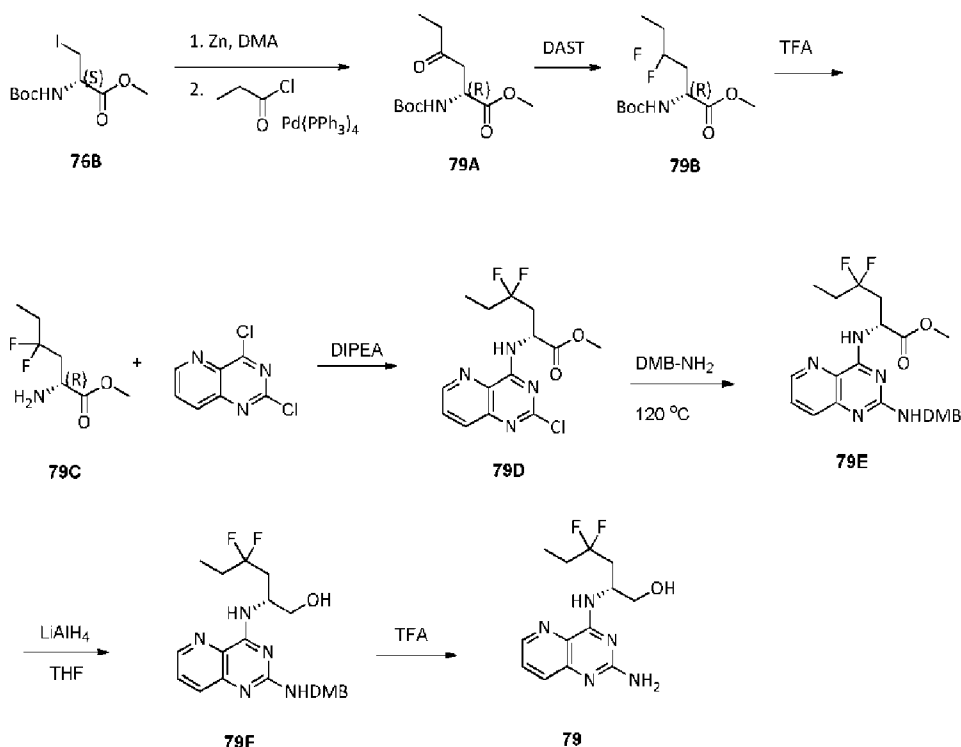
pentru a genera **78D** și apoi acest amestec a fost utilizat direct. LCMS (m/z): 345,13 [M+H]⁺; t_R = 1,08 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-metil 2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5,5-difluorohexanoat (78E). Soluția (R)-metil 2-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5,5-difluorohexanoatului **78D** (45 mg, 0,13 mmol, 1 echiv.) conform descrierii a fost tratată cu 2,4-dimetoxibenzilamină (0,077 mL, 0,52 mmol, 4 echiv.). Reacția a fost încălzită la 120 °C peste noapte. Amestecul reacției a fost partiționat între EtOAc (100 mL) și H₂O (100 mL). Straturile organice au fost separate, uscate și concentrate *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0% până la 100% EtOAc în hexan pentru a furniza compusul **78E** indicat în titlul brevetului. LCMS (m/z): 476,13 [M+H]⁺; t_R = 0,99 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (3R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5,5-difluorohexan-1-ol (78F). (R)-metil 2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5,5-difluorohexanoatul **78E** (26 mg, 0,055 mmol, 1 echiv.) a fost testat cu THF (5 mL) și 1M de hidruură de litiu și aluminiu în eter (0,2 mL, 0,2 mmol, 4 echiv.). Amestecul reacției a fost agitat la temperatura camerei pentru 2 ore și apoi reacția a fost stinsă cu apă (50 mL) și extrasă cu EtOAc (50 mL). Straturile organice au fost separate, uscate și concentrate *in vacuo*. Materialul brut **78E** a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (m/z): 448,12 [M+H]⁺; t_R = 0,91 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5,5-difluorohexan-1-ol (78). (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5,5-difluorohexan-1-ol **74F** (24 mg, 0,055 mmol, 1 echiv.) a fost tratat cu DCM (2 mL) și TFA (0,5 mL). După 3 ore, amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă și a fost supus la HPLC de fază inversă (între 10% și 70% MeCN în apă cu 0,1% TFA cu ajutorul Hydro-RP) pentru a furniza, după colectarea fracțiilor de produs și îndepărtarea straturilor volatile *in vacuo*, **78**. LCMS (m/z): 298,10 [M+H]⁺; t_R = 0,60 min, la metoda LC/MS A. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,66 (dd, *J* = 4,3, 1,5 Hz, 5H), 7,86 - 7,73 (m, 10H), 4,55 (dd, *J* = 9,0, 4,7 Hz, 5H), 4,30 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,76 (t, *J* = 5,1 Hz, 12H), 3,34 (s, 3H), 2,05 - 1,85 (m, 23H), 1,58 (t, *J* = 18,5 Hz, 17H), 1,41 - 1,26 (m, 17H), 1,14 (s, 1H), 0,96 - 0,88 (m, 4H), 0,87 (s, 2H). ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,67, -92,96 (p, *J* = 17,4 Hz).

Exemplul 79



Sinteza (R)-metil 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-oxohexanoat (79A). A fost adăugat praf de zinc (1,58 g, 24,3 mmol, 4 echiv.) la iod (61 mg, 0,24 mmol, 0,04 echiv.) într-un balon cu trei gaturi și fundul rotund și încălzit în vid pentru 10 min. Balonul a fost spălat cu azot și evacuat de trei ori. După răcire, a fost adăugați benzen (10 mL) și DMA (1 mL). 1,2-bromoetan (0,05 mL, 0,61 mmol) și clorotrimetilsilan (33,01 mg, 0,3 mmol) au fost apoi adăugați consecutiv și acest proces a fost repetat de trei ori pe parcursul a 1 oră. (*S*)-metil 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-iodopropanoatul **76B** (2400 mg, 0,6 mmol, 1 echiv.) a fost dizolvat în benzen (10 mL) și DMA (1 mL) și adăugat în suspensia apoasă de zinc. După aproximativ 1 oră, diclorura de paladiu (II) bis(trifenilfosfină), (106,62 mg, 0,025 echiv.) și Tetrakis(trifenilfosfină)paladiu (0) (175,68 mg, 0,025 echiv.) au fost adăugați, urmați de clorura de propionil (0,8 mL, 0,01 mol, 1,5 echiv.). Amestecul reacției a fost încălzit la 70 °C și agitat pentru 1 oră. A fost adăugat EtOAc (100 mL) și amestecul reacției a fost filtrat peste un tampon de celit. Filtratul a fost spălat cu apă (2 x 100 mL), soluție salină (100 mL), uscat peste MgSO₄, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0% până la 100% EtOAc în hexan pentru a permite **79A**. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 5,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,46 (dt, *J* = 8,7, 4,4 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,10 (dd, *J* = 18,0, 4,5 Hz, 1H), 2,89 (dd, *J* = 17,9, 4,4 Hz, 1H), 2,40 (qd, *J* = 7,3, 1,7 Hz, 2H), 1,40 (s, 10H), 1,01 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Sinteza (R)-metil 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4,4-difluorohexanoat (79B). (*R*)-metil 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-oxohexanoatul **79A** (475 mg, 1,8 mmol, 1 echiv.) a fost tratat cu DAST (0,97 mL, 7,3 mmol, 4 echiv.). Amestecul reacției a fost agitat pentru 16 ore. Au fost adăugate EtOAc (50 mL) și soluție de NaHCO₃ (5 mL), iar reacția a fost agitată pentru 5 min. Amestecul reacției a fost spălat cu 1M Na₂S₂O₃ (100 mL), apă (2 x 100 mL), soluție salină (100 mL), uscat peste MgSO₄, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0% până la 100% EtOAc în hexan pentru a permite **79B**. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 5,20 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,75 (d, *J* = 0,5 Hz, 5H), 3,35 - 3,17 (m, 2H), 3,11 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,52 - 2,27 (m, 3H), 1,89 (ddt, *J* = 24,1, 16,8, 7,5 Hz, 3H), 1,44 (d, *J* = 0,6 Hz, 15H), 1,23 - 1,13 (m, 4H), 1,00 (dt, *J* = 10,7, 7,5 Hz, 6H). ¹⁹F NMR (377 MHz, cloroform-*d*) δ 93,56 - -109,28 (m).

Sinteza (R)-metil 2-amino-5,5-difluorohexanoat. (R)-metil 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4,4-difluorohexanoatul (79C). Compusul **79B** (98 mg, 0,35 mmol, 1 echiv.) a fost tratat cu DCM (2 mL) și TFA (0,5 mL). După 3 ore, amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă și produsul brut **79C** ca sare TFA a acestuia a fost utilizat fără purificare suplimentară.

Sinteza (R)-metil 2-((2-cloropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-4,4-difluorohexanoat (79D). 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidina (80 mg, 0,39 mmol, 1 echiv.) a fost tratată cu THF (10 mL),

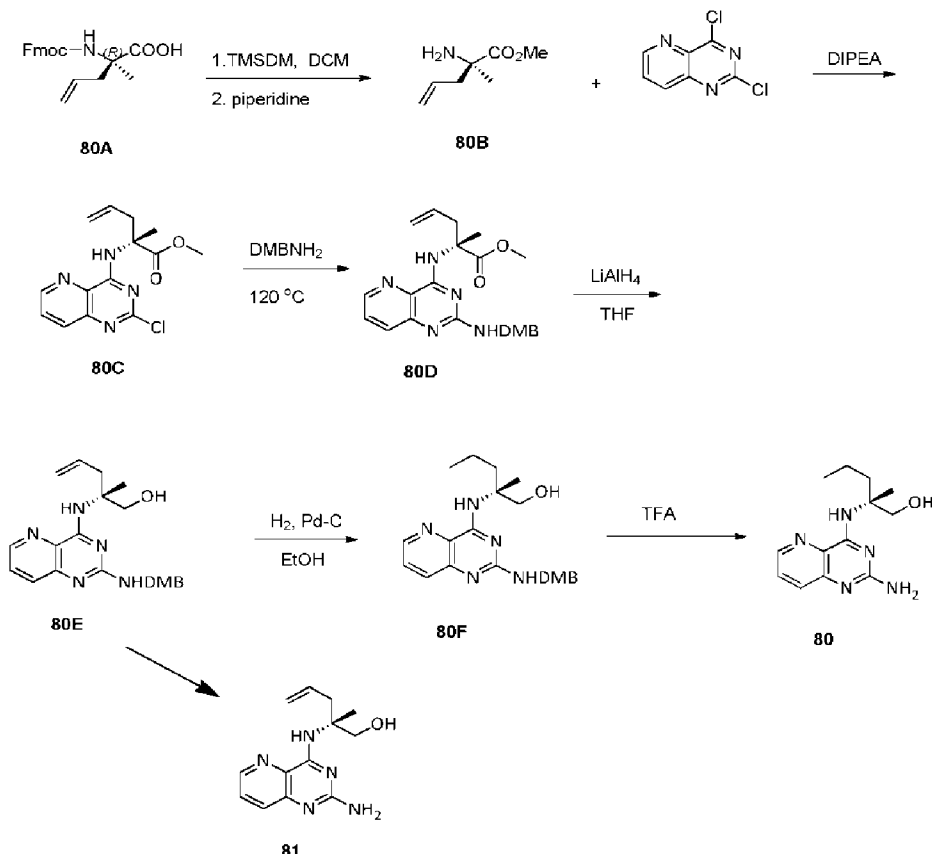
urmată de *N,N*-diizopropiletilamină (0,28 mL, 1,5 mmol, 4 echiv.) și apoi de (*R*)-metil-2-amino-5,5-difluorohexanoatul **79C** (110 mg, 0,39 mmol, 1 echiv.). Amestecul reacției a fost agitat pentru 1 oră pentru a forma **79D** și apoi această soluție a fost utilizată direct. LCMS (*m/z*): 345,11 [*M*+*H*]⁺; *t_R* = 1,09 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (*R*)-metil 2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-4,4-difluorohexanoat (79E**).** Soluția (*R*)-metil 2-((2-cloropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-5,5-difluorohexanoatul **79D** (45 mg, 0,13 mmol, 1 echiv.), preparată conform descrierii, a fost tratată cu 2,4-dimetoxibenzilamină (0,077 mL, 0,52 mmol, 4 echiv.). Reacția a fost încălzită la 120 °C peste noapte. Amestecul reacției a fost partiționat între EtOAc (50 mL) și H₂O (50 mL). Straturile organice au fost separate, uscate peste MgSO₄ și concentrate *in vacuo*. Reziduul a fost supus la cromatografia pe gel de silice cu eluare cu 0% până la 100% în hexan pentru a furniza **79E**. LCMS (*m/z*): 476,32 [*M*+*H*]⁺; *t_R* = 0,96 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (3*R*)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-4,4-difluorohexan-1-ol (79F**).** (*R*)-metil 2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-4,4-difluorohexanoatul **79E** (35 mg, 0,074 mmol, 1 echiv.) a fost testat cu THF (5 mL) și 1M de hidruură de litu și aluminiu în eter (0,29 mL, 0,29 mmol, 4 echiv.). Amestecul reacției a fost agitat pentru 2 ore și apoi reacția a fost stinsă cu apă (50 mL) și extrasă cu EtOAc (50 mL). Stratul organic a fost separat, uscat peste MgSO₄ și concentrat *in vacuo*. Materialul brut **79F** a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (*m/z*): 448,20 [*M*+*H*]⁺; *t_R* = 0,86 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (*R*)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-4,4-difluorohexan-1-ol (79**).** (*R*)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-4,4-difluorohexan-1-ol **79F** (24 mg, 0,055 mmol, 1 echiv.) a fost tratat cu DCM (2 mL) și TFA (0,5 mL). După 3 ore, amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă și a fost supus la HPLC de fază inversă (între 10% și 70% MeCN în apă cu 0,1% TFA cu ajutorul unei coloane Hydro-RP) pentru a furniza, după colectarea fracțiilor de produs și îndepărtarea straturilor volatile *in vacuo*, **79** ca sarea TFA a acestuia. LCMS (*m/z*): 298,11 [*M*+*H*]⁺; *t_R* = 0,63 min, la metoda LC/MS A. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,51 (dd, *J* = 4,3, 1,5 Hz, 1H), 7,77 - 7,54 (m, 2H), 3,60 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,37 - 2,11 (m, 2H), 1,93 - 1,69 (m, 2H), 0,87 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,80, -98,15, -105,45 (m).

Exemplul 80 și Exemplul 81



Sinteza (*R*)-metil 2-amino-2-metilpent-4-enoat (80B**).** Acidul (*R*)-2-(((9H-fluoren-9-

il)metoxi)carbonil)amino)-2-metilpent-4-enoic **80A** (1 g, 2,8 mmol, 1 echiv., furnizat de Okeanos Inc.) a fost tratat cu DCM (10 mL) și MeOH (1 mL) împreună cu (trimetilsilil)diazometan (2,0M soluție în hexani, 2,3 mL, 5,6 mmol, 2,5 echiv.). După 1 oră, amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă pentru a furniza un reziduu. Reziduul a fost tratat cu THF (10 mL), urmat de piperidină (0,56 mL, 0,006 mol, 2 echiv.). Amestecul a fost agitat pentru 2 ore și apoi concentrat sub presiune redusă pentru a furniza **80B** care a fost utilizat fără purificare suplimentară.

Sinteza (R)-metil 2-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpent-4-enoat (80C). 2,4,-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (540 mg, 2,71 mmol, 1 echiv.) a fost tratată cu dioxan (15 mL), urmată de *N,N*-diizopropiletilamină (1,9 mL, 10,8 mmol, 4 echiv.) și apoi de (R)-metil-2-amino-2-metilpent-4-enoatul **80B** (486 mg, 2,71 mmol, 1 echiv.). Amestecul reacției a fost agitat la 80 °C pentru 15 minute și apoi a fost adăugată mai multă 2,4,-dicloropirido[3,2-d]pirimidină (250 mg, 1,25 mmol). Amestecul a fost agitat la 80 °C peste noapte pentru a forma **80C** care a fost apoi utilizat direct. LCMS (m/z): 307,12 [M+H]⁺; t_R = 1,14 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-metil 2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpent-4-enoat (80D). Soluția (R)-metil 2-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpent-4-enoatul **80C** (45 mg, 0,13 mmol, 1 echiv.), preparată conform descrierii, a fost tratată cu 2,4-dimetoxibenzilamină (0,80 mL, 5,0 mmol, 2 echiv.). Reacția a fost încălzită la 120 °C peste noapte. Amestecul reacției a fost partiționat între EtOAc (50 mL) și H₂O (50 mL). Straturile organice au fost separate, uscate peste MgSO₄ și concentrate *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0% până la 100% EtOAc în hexan pentru a furniza **80D**. LCMS (m/z): 438,20 [M+H]⁺; t_R = 1,04 min. la metoda LC/MS A.

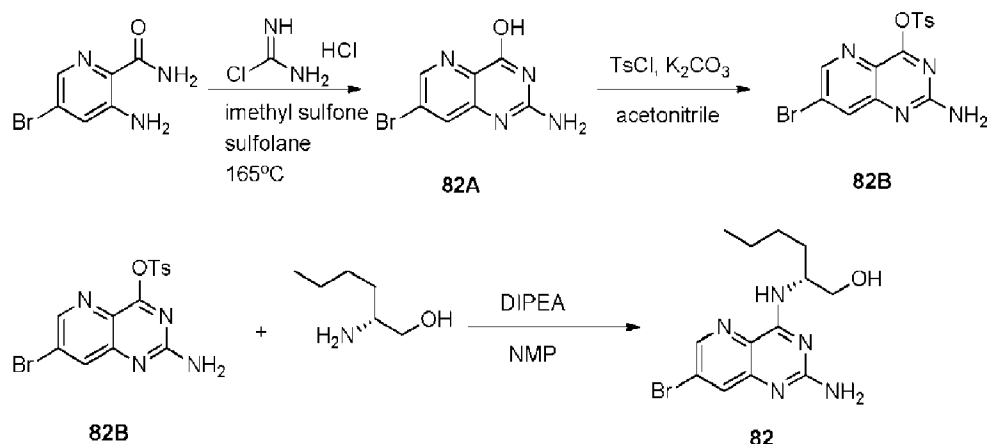
Sinteza (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpent-4-en-1-ol (80E). (2R)-metil 2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpent-4-enoatul **80D** (634 mg, 1,44 mmol, 1 echiv.) a fost testat cu THF (20 mL) și 1M de hidruură de litu și aluminiu în eter (3,6 mL, 3,62 mmol, 2,5 echiv.). Amestecul reacției a fost agitat pentru 2 ore și apoi reacția a fost stinsă cu apă (100 mL) și extrasă cu EtOAc (100 mL). Stratul organic a fost separat, uscat peste MgSO₄ și concentrat *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0% până la 100% EtOAc în hexan pentru a furniza **80E**. LCMS (m/z): 410,17 [M+H]⁺; t_R = 0,97 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpentan-1-ol (80F). (R)-metil 2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilhex-5-enoatul **80E** (35 mg, 0,09 mmol, 1 echiv.) a fost tratat cu Pd/C (60 mg) și EtOH (5 mL) și apoi agitat sub hidrogen. După 24 ore, solidul a fost filtrat și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul rezultat **80F** a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (m/z): 454,24 [M+H]⁺; t_R = 1,06 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (3R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpentan-1-ol (80). (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpentan-1-ol **80F** (35 mg, 0,09 mmol, 1 echiv.) a fost tratat cu DCM (2 mL) și TFA (0,5 mL). După 3 ore, amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă și a fost supus la HPLC de fază inversă (între 10% și 70% MeCN în apă cu 0,1% TFA cu ajutorul unei coloane Hydro-RP) pentru a furniza, după colectarea fracțiilor de produs și îndepărtarea straturilor volatile *in vacuo*, **80** ca sarea TFA a acestuia. LCMS (m/z): 262,13 [M+H]⁺; t_R = 0,64 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpentu-4-en-1-ol (81). (R)-metil 2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-metilhex-5-enoatul **80E** (40 mg, 0,10 mmol, 1 echiv.) a fost tratat cu DCM (2 mL) și TFA (0,5 mL). După 4 ore, amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă și a fost supus la HPLC de fază inversă (între 10% și 70% MeCN în apă cu 0,1% TFA cu ajutorul unei coloane Hydro-RP) pentru a furniza, după colectarea fracțiilor de produs și îndepărtarea straturilor volatile *in vacuo*, **81** ca sarea TFA a acestuia. LCMS (m/z): 260,10 [M+H]⁺; t_R = 0,63 min, la metoda LC/MS A. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,59 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 5,87 (ddt, *J* = 17,5, 10,1, 7,4 Hz, 1H), 5,33 - 4,94 (m, 2H), 3,94 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,97 - 2,76 (m, 1H), 2,70 (ddt, *J* = 13,9, 7,3, 1,2 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,56.

Exemplul 82

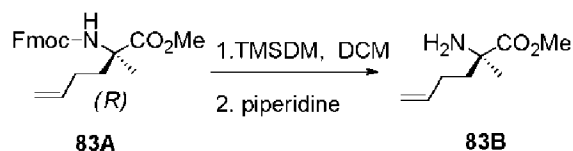


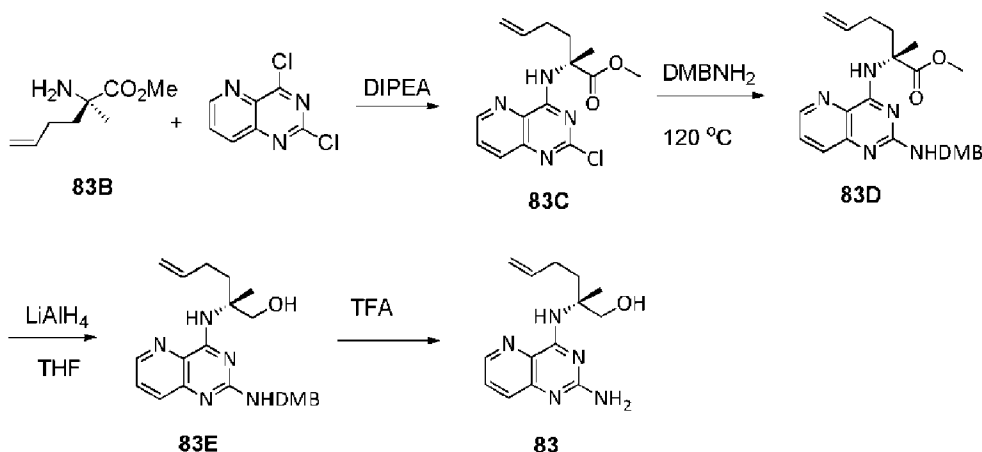
Sinteza 2-amino-7-bromopirido[3,2-d]pirimidin-4-ol (82A). Un amestec de 3-amino-5-bromopiridin-2-carboxamidă (3,0 g, 13,9 mmol, 1 echiv., furnizat de Combi-Blocks Inc.), hidrociorură de cloroformamidină (3192,9 mg, 27,8 mmol, 2 echiv.), metilsulfon (13,1 g, 139 mmol, 10 echiv.) în sulfolan (1 mL) într-un tub sigilat, a fost încălzit la 165°C. După 24 de ore, amestecul a fost diluat cu apă și apoi răcit la temperatura camerei. Reacția a fost ajustată la pH 12 utilizând NH₄OH și agitată pentru 20 minute. Precipitatele au fost apoi filtrate, clătite cu apă, hexani și eter și uscate într-un cuptor cu vid la 100 °C peste noapte pentru a permite **82A** care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (m/z): 242,92 [M+H]⁺; t_R = 0,55 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza 2-amino-7-bromopirido[3,2-d]pirimidin-4-il 4-metilbenzenesulfonat (82B). 2-amino-7-bromopirido[3,2-d]pirimidin-4-olul **82A** (1000 mg, 4,2 mmol, 1 echiv.) a fost tratat cu acetonitril (40 mL), urmat de carbonatul de potasiu (1433,4 mg, 10,37 mmol, 2,5 echiv.) și clorura de *p*-toluensulfonil (1186,38 mg, 6,22 mmol, 1,5 echiv.). Amestecul reacției a fost încălzit la 100 °C și agitat peste noapte. Amestecul a fost lăsat să se răcească și apoi a fost diluat cu EtOAc, spălat cu apă și NH₄Cl saturat. Stratul organic a fost uscat peste MgSO₄ și concentrat sub presiune redusă pentru a permite **82B** care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (m/z): 396,98 [M+H]⁺; t_R = 1,15 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-((2-amino-7-bromopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (82). 2-Amino-7-bromopirido[3,2-d]pirimidin-4-il 4-metilbenzenesulfonatul **82B** (50 mg, 0,13 mmol, 1 echiv.) a fost tratat cu acetonitril (5 mL), *N,N*-diizopropiletilamină (0,07 mL, 0,38 mmol, 3 echiv.) și (*R*)-(-)-2-amino-1-hexanol (44,48 mg, 0,38 mmol, 3 echiv.). După 16 ore, amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă și a fost supus la HPLC de fază inversă (între 10% și 70% MeCN în apă cu ajutorul unei coloane Hydro-RP) pentru a furniza, după colectarea fracțiilor de produs și îndepărtarea straturilor volatile *in vacuo*, **82** ca sarea TFA a acestuia. LCMS (m/z): 342,1 [M+H]⁺; t_R = 0,90 min, on LC/MS Method A, ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,69 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,52 (dq, *J* = 8,7, 5,5 Hz, 1H), 3,86 - 3,54 (m, 2H), 1,95 - 1,63 (m, 2H), 1,57 - 1,29 (m, 5H), 1,11 - 0,76 (m, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,42.

Exemplul 83





Sinteza (R)-metil 2-amino-2-metilhex-5-enoat (83B). (R)-metil-2-(((9H-fluoren-9-yl)metoxi)carbonil)amino)-2-metilhex-5-enoatul **83A** (2 g, 5,5 mmol, 1 echiv., furnizat de Okeanos Inc.) a fost tratat cu DCM (20 mL) și MeOH (4 mL) împreună cu (trimetilsilil)diazometan (2,0M soluție în hexani, 4,4 mL, 11,0 mmol, 2,5 echiv.). După 30 minute, amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă pentru a furniza un reziduu. Reziduu a fost tratat cu THF (33 mL), urmat de piperidină (1,9 mL, 0,02 mol, 3,5 echiv.). Amestecul a fost agitat pentru 3 zile și apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduu a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0% până la 20% MeOH în DCM pentru a furniza **83D**. LCMS (m/z): 157,91 [M+H]⁺; t_R = 0,59 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-metil 2-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhex-5-enoat (83C). 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (55 mg, 0,28 mmol, 1 echiv.) a fost tratată cu dioxan (15 mL), urmată de N,N-diizopropiletilamină (0,25 mL, 1,4 mmol, 4 echiv.) și apoi de (R)-metil-2-amino-2-metilhex-5-enoatul **83B** (47,6 mg, 0,30 mmol, 1 echiv.). Amestecul a fost agitat la 80 °C peste noapte pentru a forma **83C** care a fost apoi utilizat direct. LCMS (m/z): 321,14 [M+H]⁺; t_R = 1,21 min. la metoda LC/MS A.

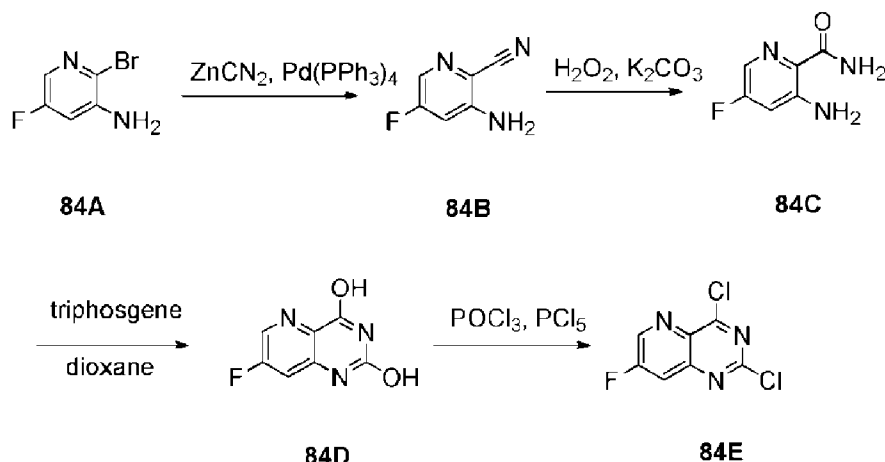
Sinteza (R)-metil 2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhex-5-enoat (83D). Soluția (R)-metil 2-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhex-5-enoatul **83C**, preparată conform descrierii, a fost tratată cu 2,4-dimetoxibenzilamină (0,10 mL, 0,69 mmol, 2,5 echiv.). Reacția a fost încălzită la 120 °C peste noapte. Amestecul reacției a fost partiționat între EtOAc (50 mL) și H₂O (50 mL). Straturile organice au fost separate, uscate peste MgSO₄ și concentrate *in vacuo*. Reziduu a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0% până la 100% EtOAc în hexan pentru a furniza **83D**. LCMS (m/z): 452,21 [M+H]⁺; t_R = 1,22 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhex-5-en-1-ol (83E). (2R)-metil 2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-fluorohexanoatul **83D** (25 mg, 0,06 mmol, 1 echiv.) a fost testat cu THF (20 mL) și 1M de hidru de litiu și aluminu în eter (0,14 mL, 0,14 mmol, 2,5 echiv.). Amestecul reacției a fost agitat pentru 2 ore și apoi reacția a fost stinsă cu apă (100 mL) și extrasă cu EtOAc (100 mL). Stratul organic a fost separat, uscat peste MgSO₄ și concentrat *in vacuo* pentru a furniza **83E** care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (m/z): 424,14 [M+H]⁺; t_R = 1,12 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhex-5-en-1-ol (83). (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhex-5-en-1-ol **83E** (23 mg, 0,05 mmol, 1 echiv.) a fost tratat cu DCM (2 mL) și TFA (0,5 mL). După 3 ore, amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă și a fost supus la HPLC de fază inversă (între 10% și 70% MeCN în apă cu 0,1% TFA cu ajutorul unei coloane Hydro-RP) pentru a furniza, după colectarea fracțiilor de produs și îndepărtarea straturilor volatile *in vacuo*, **83** (10 mg, 65%) ca sarea TFA a acestuia. LCMS (m/z): 274,7 [M+H]⁺; t_R = 0,73 min, la metoda LC/MS A. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,01 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,33 - 8,09 (m, 2H), 6,23 (ddt, J = 16,4, 11,0, 5,8 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,26 - 4,03 (m, 2H), 2,57 (ddd, J = 29,2, 14,7, 8,4 Hz, 3H), 2,42 (dq, J = 10,9, 6,9 Hz, 1H), 1,96 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-d₄) δ -77,19 (d, J = 144,5 Hz).

Exemplul 84

Sinteza Compusului Intermediar 84E



Sinteza 3-amino-5-fluoropicolinonitril (84B). 3-Amino-2-bromo-5-fluoropiridina **84A** (25 g, 131 mmol, Astatech Chemical, Inc) a fost tratată cu ZnCN_2 (16,9 g, 1,1 echiv., 144 mmol), $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (11,3 g, 0,075 echiv., 9,8 mmol) și DMF (200 mL) și apoi încălzită la 115 °C. După 6 ore, amestecul reacției a fost lăsat să se răcească și apoi a fost concentrat sub presiune redusă la un solid. Solidul a fost spălat cu EtOAc (2 x 100 mL). Straturile organice au fost combinate și spălate cu apă (3 x 100 mL), soluție de NH_4Cl saturat (100 mL), uscate peste MgSO_4 , filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a furniza **84B** care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (m/z): 138,87 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0,59$ min. la metoda LC/MS A.

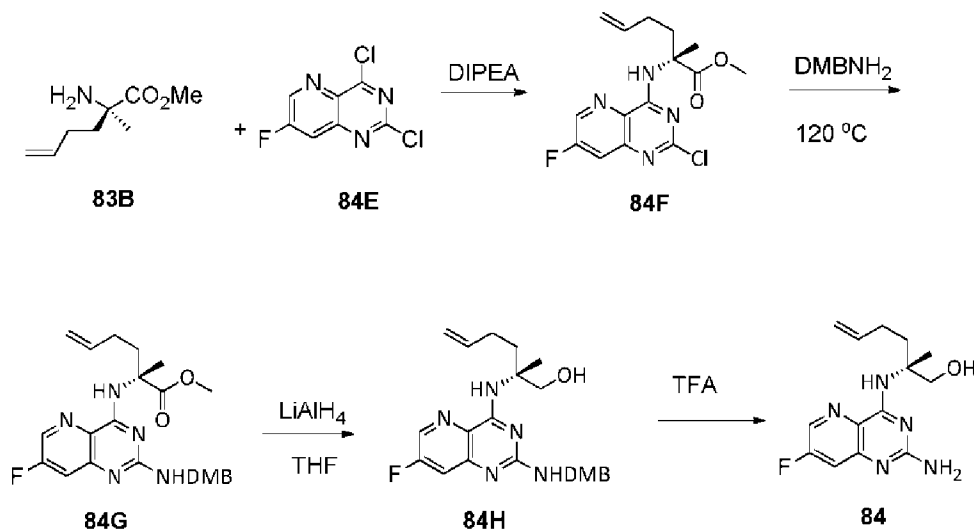
Sinteza 3-amino-5-fluoropicolinamidă (84C). Compusul **84B** (2,6 g, 19,0 mmol, 1 echiv.) a fost tratat cu DMSO (10 mL) și răcit la 0 °C înainte de a fi adăugat K_2CO_3 (524 mg, 0,2 echiv., 3,8 mmol). H_2O_2 (2,3 mL, 1,2 echiv., 22,8 mmol, 30% apă) a fost apoi adăugat lent. Baia de răcire a fost îndepărtată și reacția a fost agitată pentru 1 oră. Amestecul reacției a fost diluat cu apă (100 mL) și extras cu EtOAc (3 x 100). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (3 x 500) și soluție de NH_4Cl saturat (500 mL), uscate peste MgSO_4 , filtrate și concentrate sub presiune redusă. Materialul brut **84C** a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (m/z): 155,87 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0,62$ min. la metoda LC/MS A.

Următoarea procedură a fost adaptată din De Jonghe, WO 2006/1359931.

Sinteza 7-fluoropirido[3,2-d]pirimidină-2,4-diol (84D). Carboxamida **84C** (1 g, 1 echiv., 6,4 mmol) a fost tratată cu trifosgenă (1,9 g, 1,0 echiv., 6,4 mmol) și dioxan (20 mL). Amestecul reacției a fost încălzit la 110 °C pentru 30 min. Amestecul reacției a fost lăsat să se răcească și a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul de solid brut a fost spălat cu DCM și dietileter și lăsat să se usuce la aer pentru a furniza **84D**. LCMS (m/z): 181,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0,62$ min. la metoda LC/MS A.

Sinteza 2,4-dicloro-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidină (84E). Diona **84D** (13,7 g, 75,6 mmol, 1 echiv.) a fost tratată cu pentaclorură de fosfor (63,0 g, 302,6 mmol, 4 echiv.) și oxiclurură de fosfor (V) (141 mL, 20 echiv.) și încălzită la 110 °C sub un condensator de reflux pentru 8 ore. Amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă și azeotropat cu toluen. Solidul rezultat a fost tratat cu EtOAc (500 mL) și apă cu gheață (500 mL). Stratul organic a fost separat și spălat cu soluție de NaHCO_3 saturat (500 mL), apă (500 mL) și NH_4Cl saturat (500 mL). Soluția organică a fost uscată peste MgSO_4 filtrată și concentrată sub presiune redusă pentru a furniza produsul brut **84E**. LCMS (m/z): 213,9 $[\text{M}+\text{H}+2(\text{OMe})-2\text{Cl}]^+$; $t_R = 0,82$ min, la metoda LC/MS A. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 9,01 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 7,9, 2,7 Hz, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, cloroform-d) δ -111,79 (d, J = 7,9 Hz).

Sinteza Compusului 84



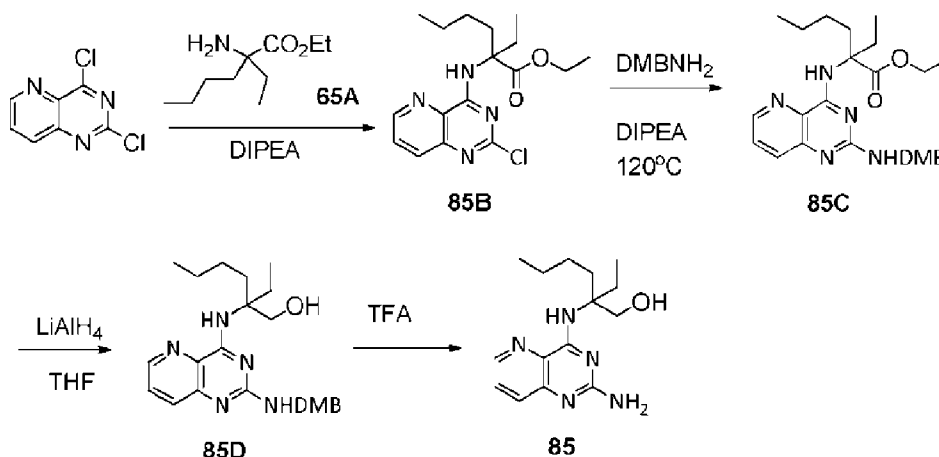
Sinteza (R)-metil 2-((2-cloro-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhex-5-enoat (84F). 2,4-dicloro-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidina **84E** (75 mg, 0,34 mmol, 1 echiv.) a fost tratată cu dioxan (15 ml), urmată de *N,N*-diizopropiletilamină (0,31 mL, 1,7 mmol, 5 echiv.) și apoi de (*R*)-metil-2-amino-2-metilhex-5-enoatul **83B** (59,5 mg, 0,38 mmol, 1 echiv.). Amestecul a fost agitat la 80 °C peste noapte pentru a forma **84F** în soluție, care a fost apoi utilizat direct. LCMS (*m/z*): 339,1 [*M*+*H*]⁺; *t_R* = 1,23 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-metil 2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhex-5-enoat (84G). Soluția (*R*)-metil 2-((2-cloro-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhex-5-enoatul **84F**, preparată conform descrierii, a fost tratată cu 2,4-dimetoxibenzilamină (0,10 mL, 0,69 mmol, 2,5 echiv.). Reacția a fost încălzită la 120 °C peste noapte. Amestecul reacției a fost partiționat între EtOAc (50 mL) și H₂O (50 mL). Straturile organice au fost separate, uscate peste MgSO₄ și concentrate *in vacuo*. Reziduul a fost supus la cromatografia pe gel de silice cu eluare cu 0% până la 100% în hexan pentru a furniza **84G**. LCMS (*m/z*): 470,25 [*M*+*H*]⁺; *t_R* = 1,12 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhex-5-en-1-ol (84H). (*R*)-metil 2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-5-fluorohexanoatul **83G** (85 mg, 0,18 mmol, 1 echiv.) a fost testat cu THF (5 mL) și 1M de hidruură de litiu și aluminiu în eter (0,54 mL, 0,54 mmol, 3 echiv.). Amestecul reacției a fost agitat pentru 2 ore și apoi reacția a fost stinsă cu apă (100 mL) și extrasă cu EtOAc (100 mL). Stratul organic a fost separat, uscat peste MgSO₄ și concentrat *in vacuo* pentru a furniza **84E** care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (*m/z*): 442,16 [*M*+*H*]⁺; *t_R* = 1,07 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhex-5-en-1-ol (84). (*R*)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhex-5-en-1-ol **84H** (35 mg, 0,08 mmol, 1 echiv.) a fost tratat cu DCM (2 mL) și TFA (0,5 mL). După 3 ore, amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă și a fost supus la HPLC de fază inversă (între 10% și 70% MeCN în apă cu 0,1% TFA cu ajutorul unei coloane Hydro-RP) pentru a furniza, după colectarea fracțiilor de produs și îndepărtarea straturilor volatile *in vacuo*, ca sarea TFA a acestuia. LCMS (*m/z*): 292,13 [*M*+*H*]⁺; *t_R* = 0,62 min, la metoda LC/MS A. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,55 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 5,83 (ddt, *J* = 16,6, 10,2, 6,2 Hz, 1H), 5,02 (dq, *J* = 17,1, 1,5 Hz, 1H), 4,92 (ddt, *J* = 10,2, 2,1, 1,1 Hz, 8H), 4,08 - 3,88 (m, 1H), 3,69 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,34 -1,90 (m, 4H), 1,56 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,54, -118,17 (dd, *J* = 8,8, 4,3 Hz).

Exemplul 85



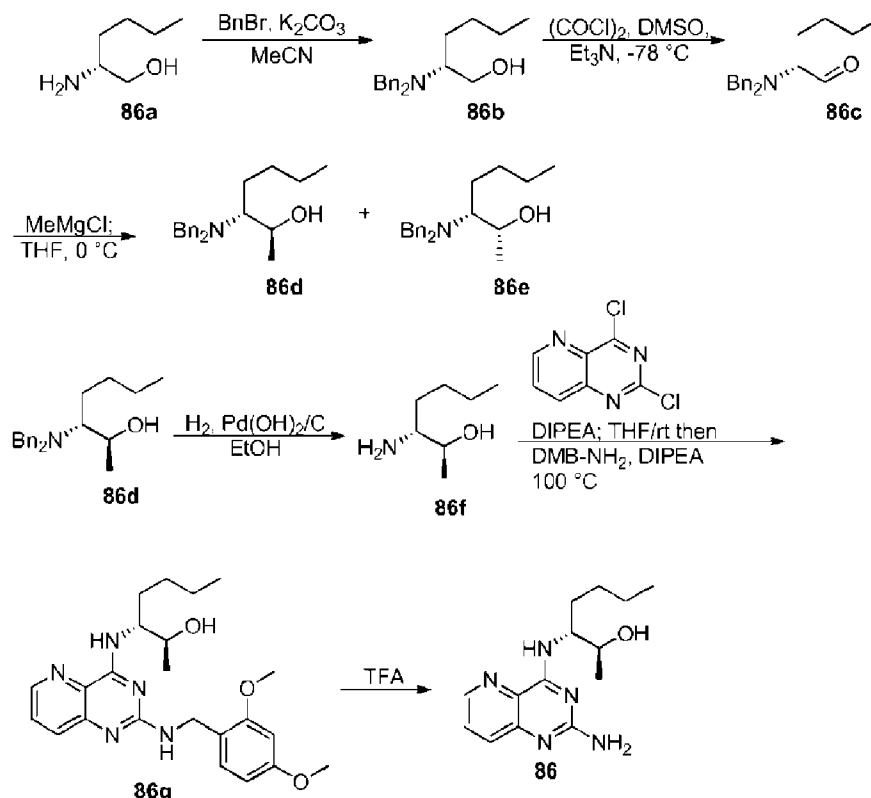
Sinteza etil 2-((2-cloropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-etilhexanoat (85B). 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidina (1068 mg, 5,34 mmol, 1 echiv.) a fost tratată cu dioxan (10 ml), urmată de *N,N*-diizopropiletilamină (5,7 mL, 32,0 mmol, 6 echiv.) și apoi de etilesterul acidului 2-amino-2-etilhexanoic **85A** (1000 mg, 5,34 mmol, 1 echiv., furnizat de J&W Pharmed, LLC). Amestecul a fost agitat la 80 °C peste noapte. Amestecul reacției a fost partiționat între EtOAc (50 mL) și H₂O (50 mL). Straturile organice au fost separate, uscate peste MgSO₄ și concentrate *in vacuo* pentru a permite **85B** care a fost apoi utilizat direct. LCMS (*m/z*): 351,23 [*M*+*H*]⁺; *t_R* = 1,43 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza etil 2-((2-((2,4-dietilbenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-etilhexanoat (85C). Etil 2-((2-cloropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-etilhexanoatul **85B**, preparat conform descrierii, a fost tratat cu dioxan (10 mL), *N,N*-diizopropiletilamină (1,7 mL, 9,5 mmol, 3 echiv.) și 2,4-dimetoxibenzilamină (0,94 mL, 6,3 mmol, 2 echiv.). Reacția a fost încălzită la 120 °C peste noapte. Amestecul reacției a fost partiționat între EtOAc (50 mL) și H₂O (50 mL). Straturile organice au fost separate, uscate peste MgSO₄ și concentrate *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0% până la 100% EtOAc în hexan pentru a furniza **85C**. LCMS (*m/z*): 482,27 [*M*+*H*]⁺; *t_R* = 1,02 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza 2-((2-((2,4-dietilbenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-etilhexan-1-ol (85D). Etil 2-((2-((2,4-dietilbenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-etilhexanoatul **85C** (111 mg, 0,23 mmol, 1 echiv.) a fost testat cu THF (10 mL) și 1M de hidrură de litiu și aluminiu în eter (0,92 mL, 0,92 mmol, 4 echiv.). Amestecul reacției a fost agitat pentru 2 ore și apoi reacția a fost stinsă cu apă (100 mL) și extrasă cu EtOAc (100 mL). Stratul organic a fost separat, uscat peste MgSO₄ și concentrat *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0% până la 100% EtOAc în hexan pentru a furniza **85D**. LCMS (*m/z*): 440,24 [*M*+*H*]⁺; *t_R* = 0,94 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (S)2-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-etilhexan-1-ol (85). 2-((2-((2,4-Dietilbenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-etilhexan-1-olul **85D** (16 mg, 0,04 mmol, 1 echiv.) a fost tratat cu DCM (2 mL) și TFA (0,5 mL). După 6 ore, amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă și a fost supus la HPLC de fază inversă (între 10% și 70% MeCN în apă cu 0,1% TFA cu ajutorul unei coloane Hydro-RP) pentru a furniza, după colectarea fracțiilor de produs și îndepărtarea straturilor volatile *in vacuo*, **85** ca sarea TFA a acestuia. LCMS (*m/z*): 290,15 [*M*+*H*]⁺; *t_R* = 0,73 min, la metoda LC/MS A. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,62 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,93 - 7,61 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 2,10 - 1,82 (m, 4H), 1,46 - 1,20 (m, 4H), 1,10 - 0,71 (m, 5H). ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,69 (d, *J* = 231,2 Hz).

Exemplul 86



Sinteza (R)-2-(Dibenzilamino)hexan-1-ol (86b). (R)-norleucinol (86a, 2046,4 mg, 17,46 mmol) a fost tratat cu acetonitril (40 mL) și K₂CO₃ (4842,4 mg, 35,04 mmol), urmat de bromură de benzil (6,222 mL, 52,39 mmol) la 0 °C. Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei. După 18 ore, precipitatul a fost filtrat și solidele au fost spălate cu EtOAc (30 mL). Filtratele au fost concentrate sub presiune redusă și reziduul rezultat a fost supus la cromatografia pe gel de silice cu eluare cu 0-70% EtOAc în hexani pentru a furniza **86b** LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₀H₂₈NO: 298,22; s-au găsit: 298,16; t_R = 0,82 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-(dibenzilamino)hexanal (86c). Clorura de oxalil (0,18 mL, 2,10 mmol) în DCM (3 mL) a fost răcită într-o baie de gheață uscată cu acetonă și apoi tratată cu DMSO (0,3 mL, 4,22 mmol) în DCM (1 mL) picătură cu picătură timp de 2 minute. După 10 min., o soluție de compus **86b** (503,5 mg, 1,69 mmol) în DCM (2 mL) a fost adăugată și amestecul rezultat a fost lăsat să se agite pentru 30 min. înainte de a adăuga trietilamină (1,2 mL, 8,61 mmol). După 1 oră la -70 °C -55 °C, amestecul reacției a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei, diluat cu EtOAc (30 mL) și spălat cu apă (30 mL x 2). Frațiile apoase au fost extrase cu EtOAc (x 1) și fracțiunile organice combinate au fost apoi uscate (MgSO₄), concentrate sub presiune redusă și reziduul a fost uscat în vid pentru a obține compusul **86c**, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₀H₂₆NO: 296,20; s-au găsit: 296,16; t_R = 1,12 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (2S,3R)-3-(Dibenzilamino)heptan-2-ol (86d) și (2R,3R)-3-(Dibenzilamino)heptan-2-ol (86e). Compusul **86c** (134,87 mg, 0,457 mmol) în dietileter (4 mL) a fost agitat la -15 °C și s-a adăugat 1,6 M soluție de metil litu în ditileter (4,2 mL, 6,72 mmol). După 0,5 ore, amestecul reacției a fost stins cu clorură de amoniu apoasă saturată (10 mL) și apă (10 mL) și produsul a fost extras cu EtOAc (20 mL x 2). Extractele organice au fost spălate cu apă (20 mL x 1), combinate, uscate (MgSO₄) și apoi concentrate sub presiune redusă. Reziduul brut a fost supus la cromatografia pe gel de silice cu eluare cu 5-30% EtOAc în hexani pentru a obține **86d** (primul compus de eluare) și compusul **86e** ca al doilea compus de eluare.

(2S,3R)-3-(Dibenzilamino)heptan-2-ol (86d): ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,37 - 7,17 (m, 10H), 4,33 (s, 1H), 3,86 (d, J = 13,3 Hz, 1,9H), 3,73 (d, J = 13,7 Hz, 0,1H), 3,67 - 3,55 (m, 1H), 3,45 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 2,64 (d, J = 5,8 Hz, 0,05H), 2,33 (dt, J = 9,3, 5,5 Hz, 0,95H), 1,72 (ddd, J = 14,8, 12,0, 6,5 Hz, 1H), 1,50 - 1,20 (m, 6H), 1,18 (d, J = 6,7 Hz, 0,15H), 1,09 (d, J = 6,0 Hz, 2,85H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₃₀NO: 312,23; s-au găsit: 312,16; t_R = 0,98 min. la metoda LC/MS A.

(2R,3R)-3-(Dibenzilamino)heptan-2-ol (86e): ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,44 - 7,13 (m, 10H), 3,88 (dt, J = 8,6, 5,8 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 3,63 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 2,65 (td, J = 6,5, 4,3 Hz, 1H), 2,31 (s, 1H), 1,73 (td, J = 11,0, 9,8, 5,8 Hz, 1H), 1,50 - 1,22 (m, 6H), 1,18 (d,

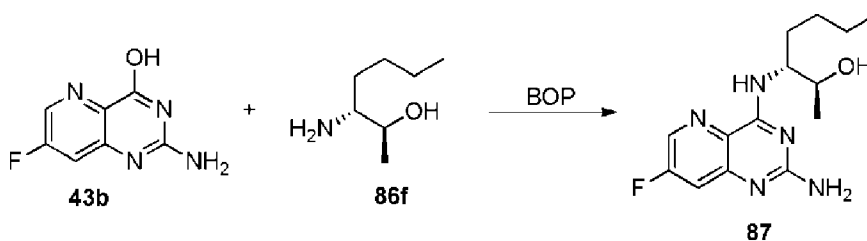
J = 6,6 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₃₀NO: 312,23; s-au găsit: 312,16; t_R = 0,93 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (2S,3R)-3-aminoheptan-2-ol (86f). Diastereomerul **86d** (108,9 mg, 0,349 mmol) și 20% hidroxid de paladiu pe carbon (25,3 mg) în EtOH (4 mL) a fost agitat sub atmosferă de H₂ pentru 16 ore. Amestecul rezultat a fost filtrat și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a furniza compusul **86f** contaminat cu EtOH, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 3,51 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 2,49 (ddd, J = 8,2, 6,0, 4,0 Hz, 1H), 1,57 - 1,20 (m, 6H), 1,15 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,97 - 0,87 (m, 3H).

Sinteza (2S,3R)-3-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)heptan-2-ol (86g). Compusul **86f**, preparat conform descrierii, și 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidină (73,2 mg, 0,350 mmol, Astatech, Inc.) în THF (3 mL) au fost tratați cu *N,N*-diizopropiletilamină (0,19 mL, 1,091 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat pentru 1,5 ore. În plus au fost adăugate THF (3 mL), *N,N*-diizopropiletilamină (0,19 mL, 1,091 mmol) și 2,4-dimetoxibenzilamină (0,27 mL, 1,797 mmol). Amestecul rezultat a fost apoi agitat la 100 °C pentru 15,5 ore și apoi răcit la temperatura camerei. Amestecul reacției a fost diluat cu DCM (30 mL), spălat cu apă (30 mL x 2). Frațiile apoase au fost apoi extrase cu DCM (20 mL x 1) și fracțiile organice combinate, uscate (MgSO₄) și concentrate in vacuo. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0 - 20% metanol în DCM pentru a furniza **86g** brut. Materialul brut **86g** a fost supus ulterior la HPLC de pregătire (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% acetonitril ap. - 80% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.). Frațiile colectate au fost neutralizate cu NaHCO₃ înainte de concentrație. Reziduul a fost dizolvat în EtOAc, spălat cu apă, uscat (MgSO₄) și concentrat sub presiune redusă pentru a furniza compusul **86g**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₃H₃₂N₅O₃: 426,25; s-au găsit: 426,14; t_R = 1,23 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (2S,3R)-3-(2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)heptan-2-ol (86). Compusul **89e** (76,0 mg, 25,0 umol) a fost dizolvat în TFA (2 mL) și agitat la temperatura camerei pentru 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat și co-evaporat cu metanol (10 mL x 1). Reziduul rezultat a fost dizolvat în metanol (2 mL) și la soluție a fost adăugat hidroxid de amoniu concentrat (0,2 mL). După 10 min., amestecul a fost concentrat pentru a se usca, iar reziduul a fost dizolvat în metanol (3 mL) și apă (3 mL). Materialul insolubil a fost îndepărtat prin filtrare și filtratul a fost supus la HPLC de pregătire (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% acetonitril ap. - 70% acetonitril ap. cu 0,1 % TFA, peste gradient de 20 min.) pentru a furniza, după colectarea fracțiilor de produs și îndepărtarea straturilor volatile *in vacuo*, compusul **86** ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,64 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,37 (td, J = 7,2, 3,4 Hz, 1H), 3,99 (qd, J = 6,4, 3,4 Hz, 1H), 1,76 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,48 - 1,26 (m, 4H), 1,18 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,97 - 0,82 (m, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₄H₂₂N₅O: 276,18; s-au găsit: 276,15; t_R = 0,67 min. la metoda LC/MS A.

Exemplul 87

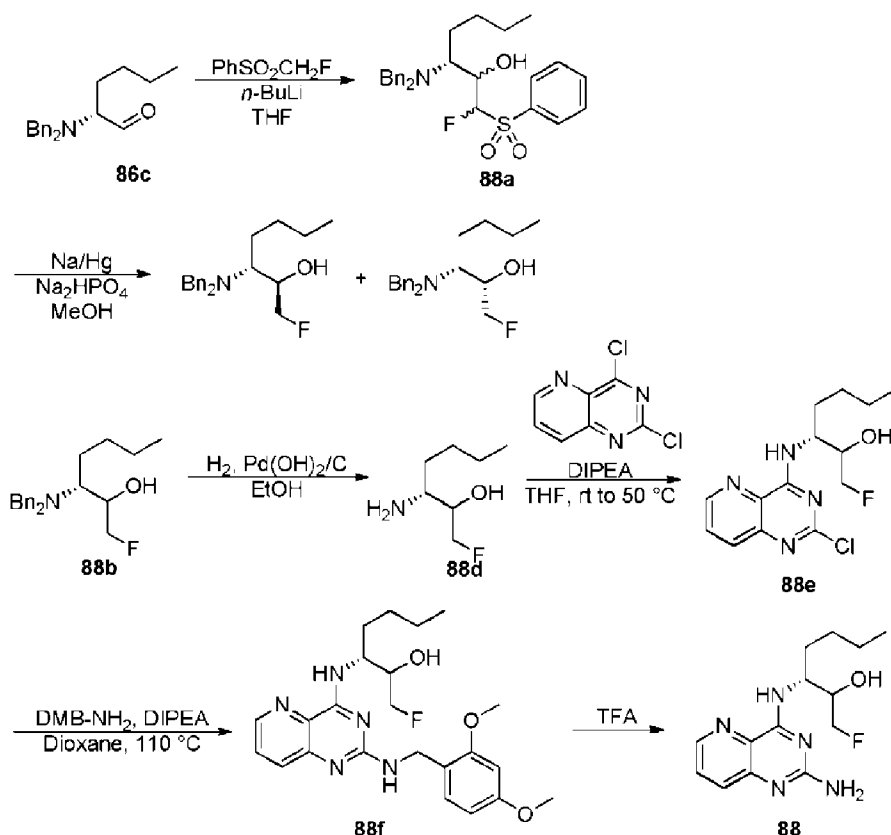


Sinteza (2S,3R)-3-(2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)heptan-2-ol (87). O soluție de 2-amino-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-ol (**43B**, 20,0 mg, 0,068 mmol), compusul **86f** (27,2 mg, 0,207 mmol), și hexafluorofosfat de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfoniu (BOP, 58,9 mg, 0,133 mmol) în DMF (3 mL) a fost agitată la temperatura camerei și a fost adăugat 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU, 0,05 mL, 0,333 mmol). După ce a fost agitat pentru 24 ore la temperatura camerei, amestecul reacției a fost diluat cu apă (2 mL) și 1 N HCl (1 mL), și soluția rezultată a fost filtrată. Filtratul a fost supus la HPLC de pregătire (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% acetonitril ap. - 70% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.). Frațiile concentrate care conțin produsul au fost concentrate, co-evaporate cu metanol (10 mL x 3) și apoi uscate *in vacuo* pentru a obține compusul **87** ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,36 (td, J = 7,2, 3,6 Hz, 1H), 4,03 - 3,91 (m, 1H), 1,82 - 1,69 (m, 2H), 1,37 (td, J = 12,8, 10,3, 7,7, 5,0 Hz, 4H), 1,18 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,94 - 0,85 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,82, -117,98 (d, J

= 8,8 Hz). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₄H₂₁FN₅O: 294,17; s-au găsit: 294,13; t_R = 0,71 min. la metoda LC/MS A.

Exemplul 88

5



Sinteza (3*R*)-3-(dibenzilamino)-1-fluoro-1-(fenilsulfonil)heptan-2-ol (88a). O soluție de fluorometil fenilsulfon (935,6 mg, 5,371 mmol) în THF (3 mL) a fost agitată într-o baie de gheață uscată cu acetonă și s-a adăugat 2,5 M *n*-butillitiu în hexan (2,15 mL). După 30 min., a fost adăugat compusul brut **86c** (393,9 mg, 1,333 mmol) în THF (2 mL) și soluția rezultată a fost agitată cu răcire printr-o baie de gheață uscată cu acetonă. După 30 minute, amestecul reacției a fost stins cu NH₄Cl saturat (15 mL), diluat cu EtOAc (30 mL) și încălzit la temperatura camerei înainte ca cele două fracții să fie separate. Fracția apoasă a fost extrasă cu EtOAc (20 mL x 1) și fracțiile organice au fost apoi spălate cu apă (30 mL x 1), înainte de a fi combinate, uscate (MgSO₄) și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0-40% EtOAc în hexani pentru a furniza compusul **88a** ca amestec din 4 diastereomeri. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₇H₃₃FN₅O₃S: 470,22; s-au găsit: 470,24; t_R = 1,40 - 1,45 min.

Sinteza (2*R*,3*R*)-3-(dibenzilamino)-1-fluoroheptan-2-ol și (2*S*,3*R*)-3-(dibenzilamino)-1-fluoroheptan-2-ol (88b și 88c). A fost adăugată o suspensie a compusului **88a** (635,4 mg, 1,333 mmol) și Na₂HPO₄ (1325,9 mg, 9,340 mmol) în metanol (10 mL) a fost agitată -30 - -40 °C, a fost adăugată o baie de amalgam sodiu-mercur (1853,9 mmol, 8,060 mmol). Amestecul reacției a fost încălzit lent la 5 °C în 2 ore și apoi agitat 1 oră la 5 °C. Amestecul a fost apoi filtrat printr-un tampon de celit și filtratul a fost concentrat *in vacuo*. Reziduul a fost dizolvat în EtOAc și apă (20 mL fiecare) și cele două fracții au fost separate. Fracția apoasă a fost extrasă cu EtOAc (20 mL x 1). Fracțiile organice au fost spălate cu apă (30 mL x 1), apoi combinate, uscate (MgSO₄) și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost supus la cromatografia repetată pe gel de silice cu eluare cu 5-20% EtOAc în hexani pentru a obține compusul **88b**, ca prima fracție de eluare și compusul **88c** ca a doua fracție de eluare.

Compusul 88b: ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,63 - 6,91 (m, 10H), 4,53 - 4,27 (m, 2H), 4,16 (s, 1H), 3,90 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 3,66 (dt, *J* = 22,5, 5,7 Hz, 1H), 3,49 (d, *J* = 13,3 Hz, 2H), 2,69 (dt, *J* = 9,2, 5,3 Hz, 1H), 1,90 - 1,70 (m, 1H), 1,39 (tdd, *J* = 12,6, 8,2, 5,5 Hz, 5H), 0,97 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, cloroform-*d*) δ -230,59 (td, *J* = 47,8, 23,5 Hz). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₉FN₅O: 330,22; s-au găsit: 330,17; t_R = 0,96 min. la metoda LC/MS A.

30

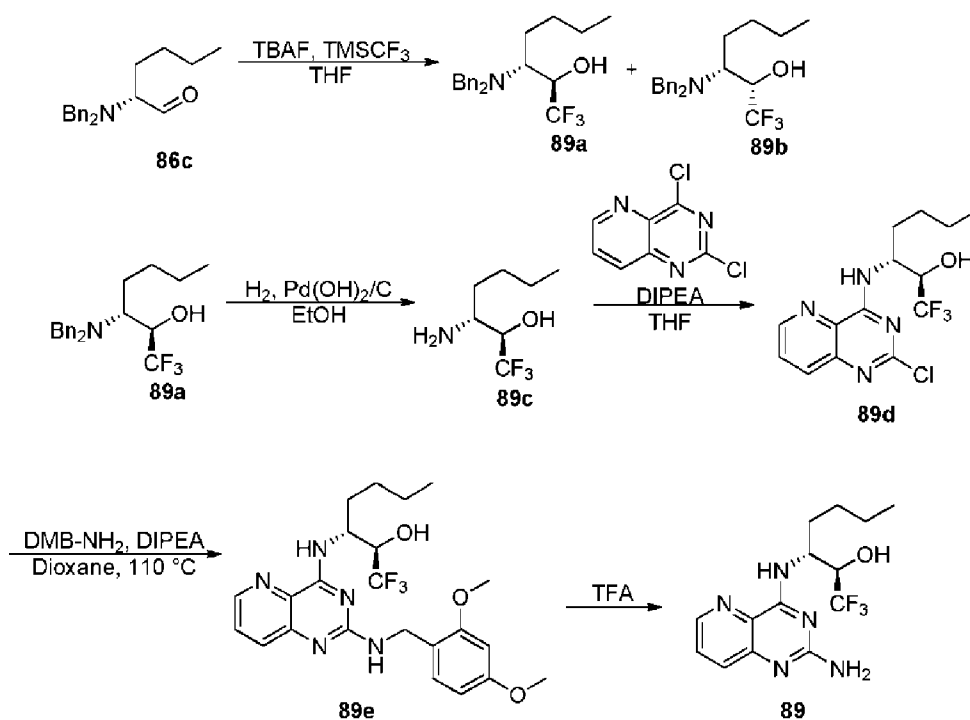
Compusul **88c**: ^1H NMR (400 MHz, cloroform- d) δ 7,54 - 6,94 (m, 10H), 4,54 (ddd, J = 47,2, 9,4, 3,4 Hz, 1H), 4,25 (ddd, J = 48,2, 9,4, 7,3 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 2,5 Hz, 4H), 2,68 (q, J = 6,1 Hz, 1H), 2,35 (s, 1H), 1,88 - 1,70 (m, 1H), 1,53 - 1,21 (m, 5H), 1,00 - 0,80 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, cloroform- d) δ -228,21 (td, J = 47,7, 18,4 Hz). LCMS-ESI $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{FNO}$: 330,22; s-au găsit: 330,13; t_{R} = 1,07 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (3R)-3-amino-1-fluoroheptan-2-ol (88d). Un amestec de compus **88b** (38,25 mg, 0,116 mmol) și 20% hidroxid de paladiu pe carbon (15,61 mg) în EtOH (2 mL) a fost agitat sub atmosferă de H_2 . După 20,5 ore, amestecul reacției a fost filtrat și solidele au fost spălate cu EtOH (10 mL). După ce filtratul și spălarea au fost concentrate, reziduul a fost co-evaporat cu toluen (5 mL x 2) pentru a obține compusul **88d**. LCMS-ESI $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ calculat pentru $\text{C}_7\text{H}_{17}\text{FNO}$: 150,13; s-au găsit: 149,97; t_{R} = 0,40 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (3R)-3-((2-cloropirido[3,2- d]pirimidin-4-il)amino)-1-fluoroheptan-2-ol (88e). La o soluție de compus **88d** (14,9 mg, 0,100 mmol) și 2,4-dicloropirido[3,2- d]pirimidină (11,6 mg, 0,158 mmol) în THF (2 mL) a fost adăugată N,N -diizopropiletilamină (0,1 mL, 0,574 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei pentru 1,5 ore și la 50 °C pentru 30 min. Amestecul reacției a fost apoi concentrat *in vacuo* și reziduul a fost supus la cromatografia pe gel de silice cu eluare cu 20-70% EtOAc în hexani pentru a obține compusul **88e**. LCMS-ESI $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ calculat pentru $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClFN}_4\text{O}$: 313,12; s-au găsit: 313,14; t_{R} = 1,06 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (3R)-3-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2- d]pirimidin-4-il)amino)-1-fluoroheptan-2-ol (88f). La soluția compusului **88e** (22,0 mg, 0,070 mmol) în dioxan (2 mL) au fost adăugate N,N -diizopropiletilamină (0,06 mL, 0,344 mmol) și 2,4-dimetoxibenzilamină (0,04 mL, 0,266 mmol). Soluția rezultată a fost supusă refluxului la 110 °C pentru 19 ore. După ce amestecul reacției a fost concentrat, reziduul a fost supus la cromatografia pe gel de silice cu eluare cu hexani - EtOAc pentru a furniza produsul brut **88f**. Produsul brut a fost apoi supus la HPLC de pregătire (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% acetonitril ap. - 80% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.). Frațiile de produs combinate au fost neutralizate prin adăugarea de NaHCO_3 (1 mL) apos saturat, concentrat pentru a îndepărta acetonitrilul și apoi extras cu EtOAc (20 mL x 2). Extractele organice au fost spălate cu apă (x 1), combinate, uscate (MgSO_4) și concentrate sub presiune redusă pentru a obține compusul **88f**. LCMS-ESI $^+$ (m/z): [M+H- C_2H_4] $^+$ calculat pentru $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}_3$: 444,24; s-au găsit: 444,18; t_{R} = 0,95 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (3R)-3-((2-aminopirido[3,2- d]pirimidin-4-il)amino)-1-fluoroheptan-2-ol (88). Compusul **88f** (8,7 mg, 30,44 μmol) a fost dizolvat în TFA (1 mL) și agitat la temperatura camerei pentru 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vacuo* și co-evaporat cu metanol (10 mL). Reziduul a fost dizolvat în MeOH (1 mL) și a fost adăugat hidroxid de amoniu concentrat (0,1 mL). Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei pentru 10 min., concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost triturat în 1 N HCl (0,5 mL) și metanol (2 mL), filtrat și diluat cu apă (3 mL) înainte de a fi supus la HPLC de preparare (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% acetonitril ap. - 70% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.). Frațiile de produs au fost combinate, concentrate *in vacuo*, co-evaporate cu metanol (10 mL x 3) și uscate *in vacuo* pentru a obține compusul **88** ca sare TFA a acestuia. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,64 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,59 (ddd, J = 8,0, 6,5, 3,0 Hz, 1H), 4,51 - 4,38 (m, 1H), 4,38 - 4,26 (m, 1H), 4,04 (dddd, J = 16,2, 6,1, 4,9, 3,1 Hz, 1H), 1,89 - 1,73 (m, 2H), 1,39 (dtd, J = 10,4, 6,9, 6,3, 3,4 Hz, 4H), 0,96 - 0,84 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, metanol- d_4) δ -77,56, -231,26 (td, J = 47,3, 16,2 Hz). LCMS-ESI $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ calculat pentru $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{FN}_5\text{O}$: 294,17; s-au găsit: 294,15; t_{R} = 0,69 min. la metoda LC/MS A.

Exemplul 89

Sinteza (2S,3R)-3-(dibenzilamino)-1,1,1-trifluoroheptan-2-ol (89a) și (2R,3R)-3-(dibenzilamino)-1,1,1-trifluoroheptan-2-ol (89b). O soluție a compusului **86c** (492,7 mg, 1,668 mmol) și fluorură de tetrabutilamoniu (TBAF, 21,8 mg, 0,083 mmol) în THF (4 mL) a fost agitată la 0 °C și a fost adăugat trimetil(trifluorometil)silan (0,76 mL, 5,17 mmol). După ce amestecul rezultat a fost agitat la 0 °C pentru 30 min., a fost adăugat TBAF suplimentar (87,2 mg, 0,334 mmol) și amestecul reacției a fost agitat pentru 1 oră la temperatura camerei. Amestecul reacției a fost stins cu NH₄Cl (10 mL) apos saturat. Soluția rezultată a fost diluată cu EtOAc (20 mL) și au fost separate două straturi. Fracția apoasă a fost extrasă cu EtOAc (20 mL x 3) și fracțiile organice au fost spălate cu soluție salină (20 mL x 1), combinată, uscată (MgSO₄) și concentrată *in vacuo*. Reziduul a fost apoi supus la cromatografia pe gel de silice cu eluare cu 0-20% EtOAc în hexani pentru a obține compusul **89a**, ca primul produs de eluare și compusul **89b** ca al doilea produs de eluare.

Compusul **89a**: ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,36 - 7,26 (m, 10H), 5,30 (s, 1H), 3,90 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 3,74 - 3,64 (m, 1H), 3,60 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 2,97 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 1,94 - 1,80 (m, 1H), 1,60 - 1,44 (m, 3H), 1,38 (h, *J* = 7,4 Hz, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, cloroform-*d*) δ -76,57 (d, *J* = 6,3 Hz). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₇F₃NO: 366,20; s-au găsit: 366,15; TR = 1,46 min.

Compusul **89b**: ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,32 (d, *J* = 4,8 Hz, 10H), 4,22 (s, 1H), 3,82 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 3,50 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 3,00 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 2,66 (s, 1H), 1,79 (q, *J* = 9,1 Hz, 1H), 1,49 (s, 2H), 1,35 - 1,11 (m, 4H), 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, cloroform-*d*) δ -76,53 (d, *J* = 8,3 Hz). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₇F₃NO: 366,20; s-au găsit: 366,15; t_R = 1,49 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (2R,3R)-3-amino-1,1,1-trifluoroheptan-2-ol (89c). La o soluție a compusului **89a** (121,35 mg, 0,332 mmol) în EtOH (4 mL) a fost adăugat 20% hidroxid de paladiu pe carbon (52 mg, 0,074 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat în atmosferă de H₂ pentru 20 ore. Amestecul reacției a fost apoi filtrat și spălat cu etanol (10 mL). Filtratul a fost apoi concentrat *in vacuo* pentru a obține compusul **89c**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₇H₁₅F₃NO: 186,11; s-au găsit: 185,96; t_R = 0,55 min. la metoda LC/MS A.

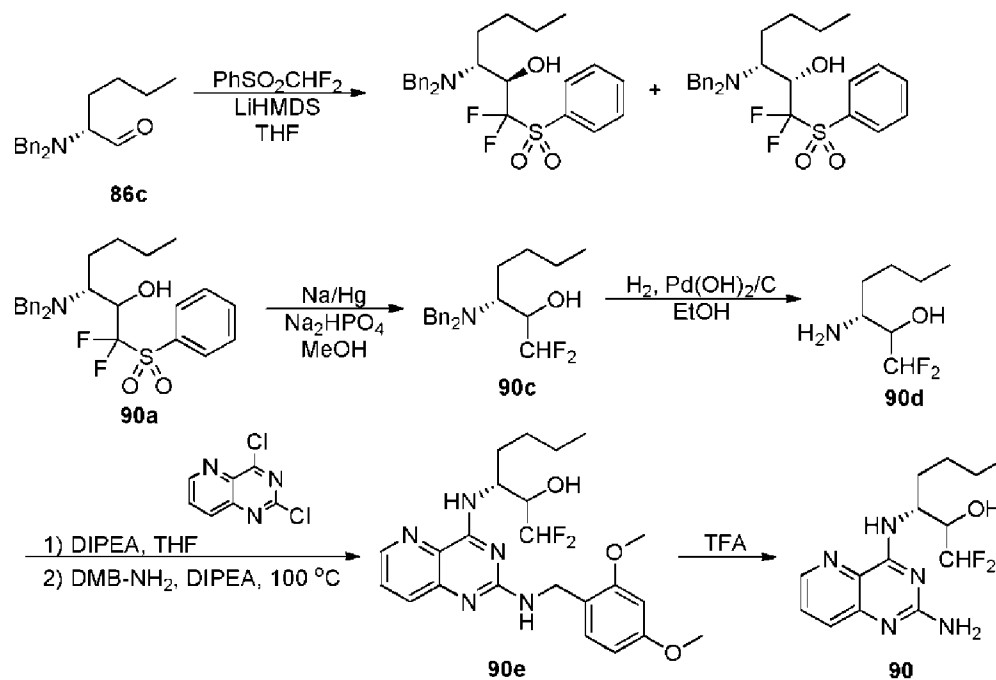
Sinteza (2R,3R)-3-((2-cloropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-1,1,1-trifluoroheptan-2-ol (89d). La o soluție a compusului **89c** (53,4 mg, 0,288 mmol) și 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidină (57,68 mg, 0,288 mmol) în THF (3 mL) a fost adăugată *N,N*-diizopropiletilamină (0,151 mL, 0,865 mmol) și amestecul a fost încălzit la 80 °C. După 2 ore, s-a permis răcirea amestecului reacției la temperatura camerei, care a fost apoi concentrat *in vacuo* și reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice cu eluare cu 0-100% EtOAc în hexani pentru a permite compusul **89d**.

Sinteza (2R,3R)-3-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-1,1,1-trifluoroheptan-2-ol (89e). La o soluție a compusului **89d** (106,7 mg, 0,346 mmol) în dioxan (3

mL) a fost adăugată *N,N*-diizopropiletilamină (0,160 mL, 0,918 mmol) și 2,4-dimetoxibenzilamină (0,230 mL, 1,530 mmol). Soluția rezultată a fost supusă refluxului la 110 °C și agitată pentru 20 ore. Amestecul reacției a fost apoi răcit la temperatura camerei și diluat cu EtOAc (20 mL), spălat cu apă (20 mL x 3) și soluție salină (20 mL x 1), uscat (MgSO₄), filtrat și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0-100% EtOAc în hexani pentru a permite compusul **89e**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H-C₂H₄]⁺ calculat pentru C₂₃H₂₉F₃N₅O₃: 480,22; s-au găsit: 480,17; t_R = 1,03 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (2*R*,3*R*)-3-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-1,1,1-trifluoroheptan-2-ol (89). Compusul **89e** (12 mg, 25,0 umol) a fost dizolvat în TFA (1 mL) și agitat la temperatura camerei pentru 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vacuo* și co-evaporat cu metanol (10 mL). Reziduul rezultat a fost dizolvat în metanol apos (1 mL), filtrat printr-un filtru cu membrană de celit pentru a îndepărta materialul insolubil și apoi filtratul a fost supus la HPLC de preparare (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% acetonitril ap. - 70% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.). Fracțiile de produs colectate au fost concentrate *in vacuo*, iar reziduul a fost co-evaporat cu metanol (10 mL x 3) și uscat în vid peste noapte pentru a obține compusul **89** ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,65 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,82 (ddd, *J* = 8,3, 6,5, 2,1 Hz, 1H), 4,22 (qd, *J* = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 2H), 1,50 - 1,31 (m, 4H), 0,96 - 0,87 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,56, -79,32 (d, *J* = 7,3 Hz). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₄H₁₉F₃N₅O: 330,15; s-au găsit: 330,15; t_R = 0,77 min. la metoda LC/MS A.

Exemplul 90



Sinteza (2*R*,3*R*)-3-(dibenzilamino)-1,1-difluoro-1-(fenilsulfonil)heptan-2-ol și (2*S*,3*R*)-3-(dibenzilamino)-1,1-difluoro-1-(fenilsulfonil)heptan-2-ol (90a și 90b). O soluție a compusului **86c** (235,6 mg, 0,798 mmol) și difluorometilfenilsulfon (153,3 mg, 0,80 mmol) în THF (5 mL) a fost agitată la -78 °C și apoi a fost adăugat lent 1,0 M LHMDS în THF (1,60 mL, 1,60 mmol). Amestecul reacției a fost agitat pentru 2 ore la -78°C și încălzit la temperatura camerei, înainte de sfințirea cu soluție apoasă de NH₄Cl saturat (15 mL). Soluția rezultată a fost diluată cu EtOAc (25 mL) și au fost separate cele două straturi. Frația apoasă separată a fost reextrasă cu EtOAc (15 mL x 2). Fracțiile organice separate au fost spălate cu apă (25 mL), soluție salină (25 mL x 2), soluție salină (25 mL), apoi combinate, uscate peste MgSO₄, filtrate și concentrate *in vacuo*. Reziduul a fost supus la cromatografia pe gel de silice cu eluare cu 0-30% EtOAc în hexani pentru a permite compusul **90a** ca primul izomer de eluare și compusul **90b** ca al doilea izomer de eluare.

Compusul **90a**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₇H₃₂F₂NO₃S: 488,21; s-au găsit: 488,20; t_R = 1,50 min. la metoda LC/MS A.

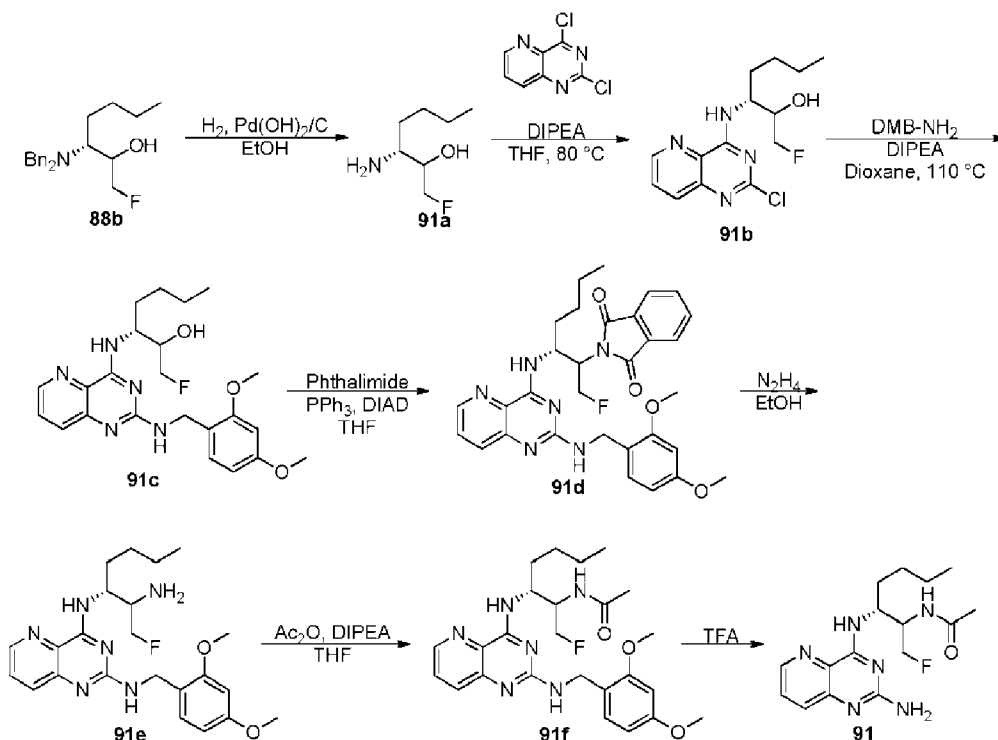
Compusul **90b**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₇H₃₂F₂NO₃S: 488,21; s-au găsit: 488,23; t_R = 1,52 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (3R)-3-(dibenzilamino)-1,1-difluoroheptan-2-ol (90c). La o soluție de compus **90a** (132,9 mg, 0,273 mmol) în metanol (2 mL) la -40 °C a fost adăugat Na₂HPO₄ (236,3 mg, 1,664 mmol) și 5% granule de amalgam sodiu-mercur (646,1 mg, 1,41 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat pentru 2 ore într-o baie rece și apoi filtrat printr-un tampon de celit. Amestecul a fost concentrat *in vacuo* și reziduul a fost tratat cu EtOAc (20 mL) și apă (20 mL). Cele două straturi au fost separate și fracția apoasă a fost extrasă cu EtOAc (20 mL x 2). Frațiile organice au fost spălate cu apă (20 mL x 1), apoi combinate, uscate (MgSO₄), filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0-30% EtOAc în hexani pentru a furniza compusul **90c**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₈F₂NO: 348,21; s-au găsit: 348,16; t_R = 1,26 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (3R)-3-amino-1,1-difluoroheptan-2-ol (90d). La o soluție de compus **90c** (27,2 mg, 0,078 mmol) în EtOH (1 mL) a fost adăugat 20% hidroxid de paladiu pe carbon (15,9 mg, 0,023 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat în atmosferă de H₂ pentru 20 ore. Amestecul reacției a fost apoi filtrat și spălat cu EtOH (5 mL). Filtratul a fost concentrat *in vacuo* pentru a obține compusul **90d**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₇H₁₆F₂NO: 168,12; s-au găsit: 167,94; t_R = 0,49 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (3R)-3-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-1,1-difluoroheptan-2-ol (90e). La o soluție de compus **90d** (12,4 mg, 0,074 mmol) și 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidină (11,8 mg, 0,059 mmol) în THF (1 mL) a fost adăugată *N,N*-diizopropiletilamină (0,039 mL, 0,222 mmol). Amestecul a fost agitat pentru 2 ore la temperatura camerei, apoi au fost adăugate THF suplimentar (1 mL), *N,N*-diizopropiletilamină (0,039 mL, 0,222 mmol) și 2,4-dimetoxibenzilamină (0,056 mL, 0,371 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100 °C pentru 20 ore. Amestecul reacției a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu EtOAc (□20 mL), spălat cu apă (20 mL x 3) și soluție salină (20 mL x 1), uscat (MgSO₄), filtrat și concentrat *in vacuo*. Reziduul a fost supus la cromatografia pe gel de silice cu eluare cu 0-100% EtOAc în hexani pentru a izola **90e** impur. Materialul impur a fost apoi supus la HPLC de pregătire (coloană, Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% acetonitril ap. - 80% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.) pentru a permite compusul **90e** LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₃H₃₀F₂N₅O₃: 462,23; s-au găsit: 462,17; t_R = 1,00 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (3R)-3-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-1,1-difluoroheptan-2-ol (90). Compusul **90e** (16 mg, 34,67 μmol) a fost dizolvat în TFA (1 mL) și agitat la temperatura camerei. După 1 oră, amestecul a fost concentrat *in vacuo*, și reziduul a fost titrat în metanol (1 mL x 3), filtrat și diluat cu apă (□6 mL). Amestecul a fost supus la HPLC de pregătire (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% acetonitril ap. - 70% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.). Frațiile de produs au fost concentrate *in vacuo*, co-evaporate cu metanol (10 mL x 3) și uscate *in vacuo* pentru a obține compusul **90** ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,64 (dd, J = 4,3, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 5,73 (td, J = 55,6, 4,9 Hz, 1H), 4,70 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,98 - 3,82 (m, 1H), 1,90 - 1,72 (m, 2H), 1,54 - 1,31 (m, 4H), 1,00 - 0,82 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,78, -129,57 (ddd, J = 289,8, 55,1, 8,6 Hz), -132,42 (ddd, J = 290,1, 56,0, 12,5 Hz). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₄H₂₀F₂N₅O: 312,16; s-au găsit: 312,15; t_R = 0,74 min. la metoda LC/MS A.

Exemplul 91

5

Sinteza (3R)-3-amino-1-fluoroheptan-2-ol (91a). Un amestec de compus **88b** (300,1 mg, 0,911 mmol) și 20% hidroxid de paladiu pe carbon (30,9 mg) în EtOH (5 mL) a fost agitat sub H₂. Amestecul reacției a fost agitat pentru 20 ore, filtrat și solidele au fost spălate cu EtOH (10 mL). Filtratul a fost concentrat *in vacuo* și reziduul a fost co-evaporat cu toluen (10 mL x 2) pentru a obține compusul **91a**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₇H₁₇FO: 150,13; s-au găsit: 149,95; t_R = 0,47 min. la metoda LC/MS A.

10

Sinteza (3R)-3-((2-cloropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-1-fluoroheptan-2-ol (91b). O soluție de **91a** (133,7 mg, 0,896 mmol) și 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidină (201,6 mg, 1,008 mmol) în THF (6 mL) a fost tratată cu *N,N*-diizopropiletilamină (0,48 mL, 2,756 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei pentru 2,75 ore. Amestecul reacției a fost concentrat *in vacuo*, și reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice cu eluarea cu 20-70% EtOAc în hexani pentru a obține, după îndepărtarea solventului *in vacuo*, compusul **91b**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H-C₂H₄]⁺ calculat pentru C₁₄H₁₉ClFN₄O: 313,12; s-au găsit: 313,14; t_R = 1,04 min. la metoda LC/MS A.

15

Sinteza (3R)-3-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-1-fluoroheptan-2-ol (91c). La o soluție a compusului **91b** (233,6 mg, 0,747 mmol) în dioxan (7 mL) a fost adăugată *N,N*-diizopropiletilamină (0,64 mL, 3,674 mmol) și 2,4-dimetoxibenzilamină (0,45 mL, 2,995 mmol). Soluția rezultată a fost supusă refluxului la o baie de 110 °C pentru 24 ore. Amestecul reacției a fost concentrat *in vacuo*, și reziduul a fost dizolvat în DCM (30 mL) și spălat cu apă (30 mL x 1). Frația apoasă a fost extrasă cu DCM (30 mL x 1) și fracțiile organice au fost combinate, uscate (MgSO₄), filtrate și concentrate *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 20-100% EtOAc în hexani. Frațiile de colectare au fost concentrate sub presiune redusă și reziduul a fost supus la HPLC de pregătire (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% acetonitril ap. - 80% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.). Frațiile de produs colectate au fost combinate, neutralizate prin soluție apoasă de NaHCO₃ saturat (1 mL), concentrate parțial *in vacuo* pentru a îndepărta acetonitrilul și apoi extrase cu EtOAc (20 mL x 2). Straturile organice au fost spălate cu apă (20 mL), combinate, uscate peste MgSO₄, filtrate și concentrate *in vacuo* pentru a obține compusul **91c**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H-C₂H₄]⁺ calculat pentru C₂₃H₃₁FN₅O₃: 444,24; s-au găsit: 444,19; t_R = 0,97 min. la metoda LC/MS A.

25

30

Sinteza 2-((3R)-3-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-1-fluoroheptan-2-il)isoindoline-1,3-dione (91d). La o soluție de compus **91c** (654 mg, 1,475 mmol), ftalimidă (347,1 mg, 2,359 mmol) și trifenilfosfină (874,8 mg, 3,359 mmol) în THF (24 mL) la 0 °C a fost adăugat azodicarboxilat de diizopropil (0,697 mL, 3,539 mmol). Amestecul reacției a fost încălzit la temperatura camerei și agitat pentru 2 ore. După ce amestecul reacției a fost concentrat sub presiune

35

redușă, reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice cu eluarea cu 0-100% EtOAc în hexani pentru a obține, după îndepărtarea straturilor volatile *in vacuo*, compusul **91d**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₁H₃₄FN₆O₄: 573,26; s-au găsit: 573,20; t_R = 1,27 min. la metoda LC/MS A.

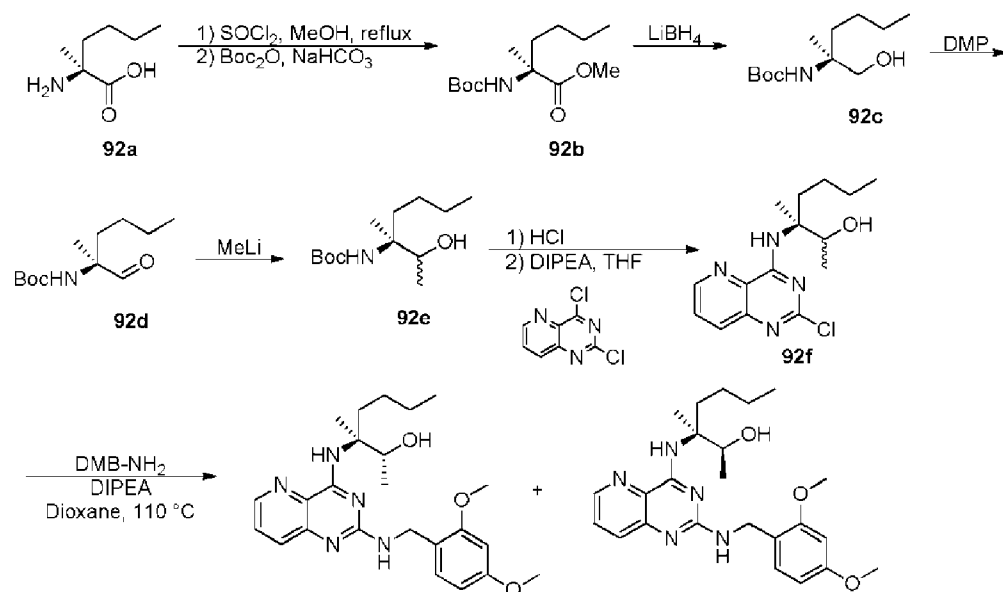
Sinteza N⁴-((3R)-2-amino-1-fluoroheptan-3-il)-N²-(2,4-dimetoxibenzil)pirido[3,2-

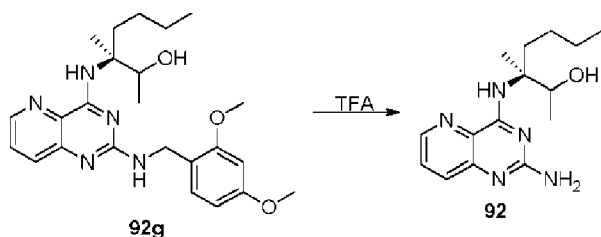
d]pirimidin-2,4-diamină (91e). La o soluție de compus **91d** (489,3 mg, 0,854 mmol) în EtOH (5 mL) a fost adăugat hidrat de hidrazină (0,07 mL, 1,28 mmol) la temperatura camerei. Amestecul reacției a fost supus refluxului pentru 3,5 ore, precipitatele au fost îndepărtate prin filtrare și apoi solidul a fost spălat cu EtOH (15 mL). Filtratele au fost concentrate *in vacuo* și reziduul a fost dizolvat în DCM (30 mL), spălat cu apă (30 mL x 2), uscat peste MgSO₄ filtrat și concentrat *in vacuo* pentru a obține compusul **91e**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₃H₃₂FN₆O₂: 443,26; s-au găsit: 443,20; t_R = 0,79 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza N-((3R)-3-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-1-fluoroheptan-2-il)acetamidă (91f). La o soluție de **91e** (395,3 mg, 0,893 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (0,311 mL, 1,787 mmol) în THF (8 mL) a fost adăugată anhidridă acetică (0,127 mL, 1,340 mmol) și reacția a fost agitată pentru 30 min. la temperatura camerei. Amestecul a fost apoi diluat cu EtOAc (30 mL), spălat cu soluție apoasă de NaHCO₃ saturat (30 mL), soluție salină (30 mL), uscat peste MgSO₄, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0-100% EtOAc în hexani, urmată de eluarea cu 0-20% metanol în EtOAc. Frațiile de produs colectate au fost concentrate *in vacuo* și apoi supuse la purificarea cu HPLC de preparare (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% aq. acetonitril - 70% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.) pentru a obține, după îndepărtarea straturilor volatile *in vacuo*, compusul **91f**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₅H₃₄FN₆O₃: 485,27; s-au găsit: 485,23; t_R = 1,28 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza N-((3R)-3-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-1-fluoroheptan-2-il)acetamidă (91). Compusul **91f** (50 mg, 0,103 μmol) a fost dizolvat în TFA (3 mL) și agitat la temperatura camerei pentru 11 ore. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost titrat cu metanol (1 mL x 3). După ce materialul insolubil a fost îndepărtat prin filtrare și filtratul a fost diluat cu apă (3 mL), soluția rezultată a fost supusă la HPLC de preparare (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% acetonitril ap. - 70% acetonitril ap. cu 0,1 % TFA, peste gradient de 20 min.). Frațiile conținând produs au fost combinate, concentrate sub presiune redusă până când s-au uscat, co-evaporate cu metanol (x 3) și în cele din urmă uscate sub vid înalt pentru a furniza **91** ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,67 (ddd, J = 4,3, 1,4, 0,6 Hz, 1H), 7,96 - 7,69 (m, 2H), 4,82 - 4,67 (m, 1H), 4,60 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,41 (dq, J = 21,7, 5,1 Hz, 1H), 1,96 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 1,78 (td, J = 8,6, 4,6 Hz, 1H), 1,48 - 1,24 (m, 4H), 0,90 (tt, J = 5,5, 2,3 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₆H₂₇FN₆O: 335,19; s-au găsit: 335,19; t_R = 0,82 min. la metoda LC/MS A.

Exemplul 92





Sinteza (SR)-metil 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilhexanoat (92b). La o suspensie de acid (*S*)-2-amino-2-metilhexanoic **92a** (2018,9 mg, 11,11 mmol, Asiba Pharmatech Inc.) in metanol (30 mL), a fost adăugată clorură de tionil (1,62 mL) picătură cu picătură și soluția rezultată a fost supusă refluxului pentru 41 ore. Soluția rezultată a fost concentrată sub presiune redusă și reziduul a fost co-evaporat cu metanol (30 mL x 2). Reziduul a fost tratat cu NaHCO₃ (4,6964 g, 55,90 mmol) în apă (30 mL) și metanolul (5 mL) a fost agitat la temperatura camerei. A fost adăugat dicarbonatul de di-*tert*-butil (2932 mg, 13,43 mmol) și amestecul a fost agitat pentru 4 ore. Apoi au fost adăugați în plus NaHCO₃ (1014,6 mg, 12,08 mmol) și dicarbonat de di-*tert*-butil (1234,0 mg, 5,654 mmol) și suspensia rezultată a fost agitată la temperatura camerei peste noapte. Amestecul reacției a fost apoi diluat cu apă (100 mL) și extras cu EtOAc (100 mL x 2). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (100 mL), apoi combinate, uscate peste MgSO₄, filtrate și concentrate *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0-20% EtOAc in hexani pentru a obține compusul **92b**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H-C₄H₈]⁺ calculat pentru C₉H₁₈NO₄: 204,12; s-au găsit: 203,68; t_R = 1,24 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (S)-*tert*-butil (1-hidroxi-2-metilhexan-2-il)carbamat (92c). La o soluție agitată de compus **92b** (2515,4 mg, 9,699 mmol) in THF (20 mL) și metanol (2,8 mL) la 0 °C a fost adăugat 2,0 M LiBH₄ in THF (9,7 mL, 19,4 mmol). Soluția a fost agitată la temperatura camerei pentru 5 ore și apoi diluată cu apă (100 mL) la 0 °C și extrasă cu EtOAc (100 mL x 2). Extractele combinate au fost spălate cu apă (100 mL), uscate peste MgSO₄ filtrate și concentrate *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice cu eluarea cu 0-40% EtOAc in hexani pentru a furniza compusul **92c**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H-C₄H₈]⁺ calculat pentru C₁₂H₂₆NO₃: 232,19; s-au găsit: 231,60; t_R = 1,07 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (S)-*tert*-butil (2-metil-1-oxohexan-2-il)carbamat (92d). La o soluție de compus **92c** (543,3 mg, 2,349 mmol) in DCM (20 mL) a fost adăugat periodinan Dess-Martin (1495,1 mg, 3,525 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei pentru 3 h. Amestecul reacției a fost diluat cu DCM (30 mL) și filtrat printr-un tampon de celit. Filtratul a fost spălat cu Na₂S₂O₃ apos saturat (50 mL), apă (50 mL) și soluție salină (50 mL). Frația apoasă a fost re-extrasă cu DCM (30 mL x 2) și fracțiile organice combinate au fost uscate peste Na₂SO₄, filtrate și concentrate *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0-70% EtOAc in hexani pentru a obține compusul **92d**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H-C₄H₈]⁺ calculat pentru C₈H₁₆NO₃: 174,11; s-au găsit: 174,76, t_R = 1,28 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza *tert*-butil ((3*S*)-2-hidroxi-3-metilheptan-3-il)carbamat (92e). La o soluție de compus **92d** (511,8 mg, 2,232 mmol) în dietileter (5 mL) răcită într-o baie de sare de gheață (-15 °C), s-a adăugat 1,6 M soluție de MeLi în dietileter (5,58 mL, 8,927 mmol) picătură cu picătură timp de 5 min. După 30 min., amestecul reacției a fost stins cu soluție de NH₄Cl apos saturat (15 mL). Amestecul rezultat a fost diluat cu apă și produsul a fost extras cu EtOAc (25 mL x 2). Extractele combinate au fost uscate peste MgSO₄, filtrate și concentrate *in vacuo*. Reziduul a fost apoi supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0-70% EtOAc in hexani pentru a furniza compusul **92e** ca amestec din doi diastereomeri. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₃H₂₈NO₃: 246,21; s-au găsit: 245,63; t_R = 1,28 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (3*S*)-3-((2-(2-cloropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-3-metilheptan-2-ol (92f). Compusul **92e** (347 mg, 1,414 μmol) a fost dizolvat în 4M HCl în dioxan (3,1 mL) și agitat la temperatura camerei pentru 4 ore. Amestecul reacției a fost apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul din THF (10,5 mL) a fost tratat cu 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidină (259,1 mg, 1,295 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (1,18 mL, 6,77 mmol) și așezat în baie la 80 °C pentru 1 oră. Amestecul reacției a fost răcit la temperatura camerei, concentrat sub presiune și reziduul a fost supus la cromatografia pe gel de silice cu eluare cu 0-70% EtOAc in hexani pentru a obține compusul **92f**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₅H₂₁ClN₄O: 309,15; s-au găsit: 309,12; t_R = 1,32 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (2*R*,3*S*)-3-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-3-metilheptan-2-ol și (2*S*,3*S*)-3-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-3-metilheptan-2-ol (92g și 92h). La o soluție a compusului **92f** (331,8 mg, 1,074 mmol) in dioxan (11 mL) a fost adăugată *N,N*-diizopropiletilamină (0,561 mL, 3,223 mmol) și 2,4-dimetoxibenzilamină (0,807 mL, 5,372 mmol). Amestecul rezultat a fost supus refluxului la o baie de 110 °C pentru 17 ore.

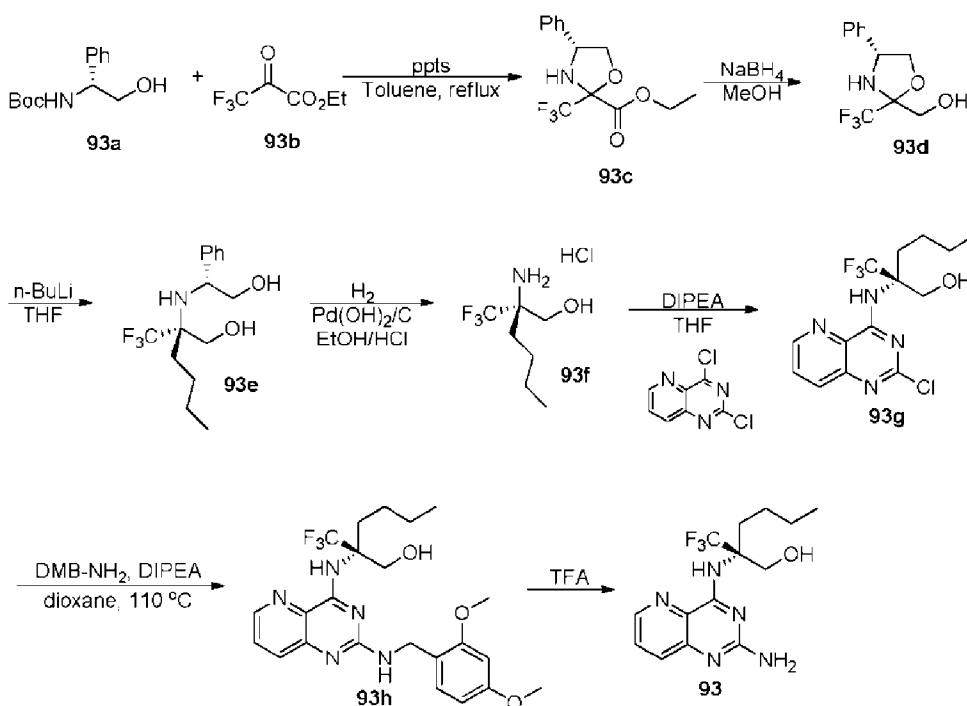
Amestecul a fost apoi concentrat *in vacuo* și reziduul rezultat a fost dizolvat în EtOAc (50 mL) și spălat cu apă (50 mL x 2) și soluție salină (50 mL). Stratul organic a fost uscat peste Na₂SO₄, filtrat și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul rezultat a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0-100% EtOAc în hexani. Produsul colectat a fost apoi concentrat *in vacuo* și resupus la cromatografia pe coloană cu gel de silice cu eluarea cu 0-20% MeOH în DCM pentru a obține un amestec al compusului **92g** și **92h**. Amestecul a fost apoi concentrat *in vacuo* și reziduul a fost supus la SFC chiral de preparare (SFC IC-5 um-4,6X100 mm, 40% EtOH-amoniu) pentru a obține, după îndepărtarea straturilor volatile *in vacuo* compusul **92g** care eluează primul și compusul **92h** care eluează al doilea.

Compusul **92g**: ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,29 (dd, *J* = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,13 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 1,88 (t, *J* = 11,5 Hz, 1H), 1,45 (ddd, *J* = 12,9, 9,7, 5,5 Hz, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,35 - 1,22 (m, 2H), 1,21 (d, *J* = 6,3 Hz, 4H), 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₄H₃₄N₅O₃: 440,27; s-au găsit: 440,18; t_R = 1,29 min. la metoda LC/MS A.

Compusul **92h**: ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,29 (dd, *J* = 4,3, 1,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,97 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 1,59 (dt, *J* = 13,9, 7,2 Hz, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,36 (qd, *J* = 7,2, 6,7, 4,0 Hz, 4H), 1,26 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 1,18 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,97 - 0,90 (m, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₄H₃₄N₅O₃: 440,27; s-au găsit: 440,18; t_R = 1,28 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (3S)-3-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-3-metilheptan-2-ol (92). Compusul **92g** (74,1 mg, 25,0 μmol) a fost dizolvat în TFA (3 mL) și agitat la temperatura camerei pentru 0,75 ore. Amestecul reacției a fost concentrat cu atenție sub presiune redusă până când s-a uscat. Reziduul a fost titrat cu 50% metanol ap. și filtrat printr-un filtru cu membrană de celit. Filtratul a fost apoi supus la HPLC de pregătire (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% acetonitril ap. - 70% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.). Frațiile de produs au fost combinate, concentrate *in vacuo*, apoi co-evaporate cu metanol (10 mL x 3) și uscate sub vid pentru a furniza compusul **92** ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,61 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,36 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,30 (dt, *J* = 16,4, 6,8 Hz, 1H), 1,91 - 1,78 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,46 - 1,29 (m, 4H), 1,23 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,97 - 0,85 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,60. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₅H₂₄N₅O: 290,20; s-au găsit: 290,14; t_R = 0,82 min. la metoda LC/MS A.

Exemplul 93



Sinteza **(4R)**-etil 4-fenil-2-(trifluorometil)oxazolidin-2-carboxilat (**93c**). O soluție de (*R*)-*N*-Boc-fenilglicinol **93a** (522,4 mg, 2,249 mmol, Combi-Blocks, Inc.), etiltrifluoropiruvat **93b** (0,328 mL, 2,474 mmol, Oakwood Products) și piridiniu *p*-toluensulfonat (113,1 mg, 0,450 mmol) în toluen (20 mL) a fost supus refluxului cu un aparat Dean-Stark pentru 20 ore. Amestecul reacției a fost apoi răcit la 0 °C cu ajutorul unei băi de apă cu gheață și filtrat printr-un tampon de celit. După ce filtratul a fost concentrat *in vacuo*, reziduul a fost supus la cromatografia pe gel de silice prin eluarea cu 0-30% EtOAc în hexani pentru a obține **93c**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₃H₁₅F₃NO₃: 290,10; s-au găsit: 289,84; t_R = 1,21 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza **((4R)-4-fenil-2-(trifluorometil)oxazolidin-2-il)metanol (93d)**. La o soluție de compus **93c** (384,9 mg, 1,331 mmol) în MeOH (6 mL) la 0 °C a fost adăugată hidroborură de sodiu (50,3 mg, 1,331 mmol). Amestecul reacției a fost încălzit la temperatura camerei și agitat pentru 30 min. înainte de a fi stins cu NH₄Cl apos saturat (15 mL). După ce metanolul a fost înlăturat sub presiune redusă, soluția apoasă rezultată a fost extrasă cu EtOAc (25 mL x 3). Extractele organice au fost spălate cu apă (25 mL x 2) și soluție salină (25 mL), combinate, uscate peste MgSO₄, filtrate și apoi concentrate *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0-40% EtOAc în hexani pentru a obține compusul **93d** (LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₁H₁₃F₃NO₂: 248,09; s-au găsit: 247,90; t_R = 0,96 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza **(R)-2-(((R)-2-hidroxi-1-feniletil)amino)-2-(trifluorometil)hexan-1-ol (93e)**. La o soluție de compus **93d** (264,7 mg, 1,071 mmol) în THF (13 mL) la 78 °C a fost adăugat *n*-butyllitium (2,5 M în hexan, 1,713 mL, 4,283 mmol) picătură cu picătură. Soluția rezultată a fost agitată într-o baie rece pentru 2 ore înainte de a fi stinsă cu NH₄Cl apos saturat (30 mL). Amestecul a fost extras cu EtOAc (30 mL x 3) și extractele au fost spălate cu apă (30 mL x 2) și soluție salină (30 mL x 1). Frațiile organice au fost combinate, uscate peste MgSO₄, filtrate și concentrate *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0-70% EtOAc în hexani pentru a obține compusul **93e** (LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₅H₂₃F₃NO₂: 306,17; s-au găsit: 305,90, t_R = 1,13 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza hidroclorurii de **(R)-2-amino-2-(trifluorometil)hexan-1-ol (93f)**. La o soluție de compus **93e** (146,5 mg, 0,480 mmol) în EtOH (1 mL) și HCl concentrat (0,3 mL) a fost adăugat hidroxid de paladiu pe carbon (67,4 mg) și amestecul rezultat a fost agitat sub atmosferă H₂ pentru 24 ore. Amestecul reacției a fost filtrat printr-un tampon de celit și apoi solidele au fost clătite cu EtOH (25 mL). Eluanții au fost concentrați sub presiune redusă, diluați cu apă (20 mL) și apoi extrași cu EtOAc (20 mL x 2). Extractele organice au fost combinate și concentrate sub presiune redusă **93f** ca sare HCl a acestuia. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₇H₁₅F₃NO: 186,11; s-au găsit: 185,95; t_R = 0,51 min. la metoda LC/MS A.

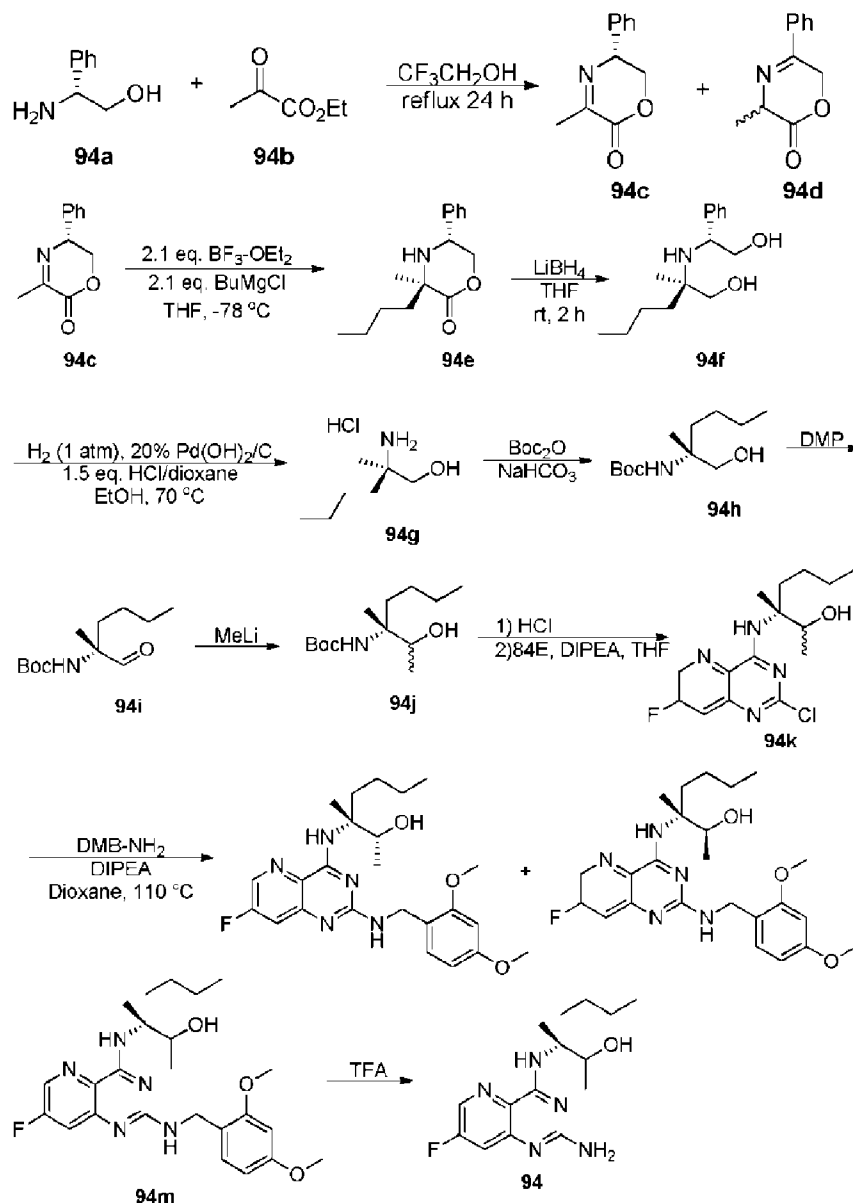
Sinteza **(R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-(trifluorometil)hexan-1-ol (93h)**. La o soluție de compus **93f** (123,84 mg, 0,480 mmol) și 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidină (96,0 mg, 0,480 mmol) în THF (4 mL) a fost adăugată *N,N*-diizopropiletilamină (0,251 mL, 1,439 mmol). Amestecul reacției a fost agitat și încălzit la 80 °C pentru 18 ore. Amestecul reacției a fost lăsat să se răcească și a fost concentrat *in vacuo*. Reziduul rezultat a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0-100% EtOAc în hexani pentru a permite compusul **93g** (109,9 mg, 66%). La o soluție de compus **93g** (109,9 mg, 0,315 mmol) în dioxan (3,5 mL) a fost adăugată *N,N*-diizopropiletilamină (0,165 mL, 0,945 mmol) și 2,4-dimetoxibenzilamină (0,237 mL, 1,576 mmol). Amestecul a fost supus refluxului la 110 °C pentru 2 ore, s-a permis răcirea acestuia la temperatura camerei, diluat cu EtOAc (30 mL), spălat cu apă (30 mL x 3) și soluție salină (30 mL), uscat peste MgSO₄, filtrat și concentrat *in vacuo*. Reziduul rezultat a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0-100% EtOAc în hexani. Frațiile colectate au fost concentrate *in vacuo* la un reziduu care a fost supus la HPLC de pregătire (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% acetonitril ap. - 80% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.) pentru a permite compusul **93h** (LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₃H₂₉F₃N₅O₃: 480,22; s-au găsit: 480,17; t_R = 0,96 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza **(R)-2-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-(trifluorometil)hexan-1-ol (93)**. Compusul **93h** (7,8 mg, 16,27 μmol) a fost dizolvat în TFA (1 mL) și agitat la temperatura camerei pentru 1 oră. Amestecul reacției a fost apoi concentrat *in vacuo* și reziduul a fost co-evaporat cu metanol (5 mL x 3). Reziduul a fost titrat cu 50% metanol ap. și filtrat printr-un filtru cu membrană de celit. Filtratul a fost supus la HPLC de pregătire (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% acetonitril ap. - 70% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.). Frațiile de produs au fost combinate, concentrate sub presiune redusă, co-evaporate cu metanol (10 mL x 3) și uscate sub vid pentru a furniza compusul **93** ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,67 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,06 - 3,97 (m, 1H), 2,81 (ddd, J = 13,8, 11,0, 4,4 Hz, 1H), 1,99 - 1,85 (m, 1H), 1,38 (m, 4H), 0,92 (t, J = 7,0 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, metanol-*d*₄) δ -75,96 (s, 3F), -77,39 (s, 3F). LCMS-

ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₄H₁₉F₃N₅O: 330,15; s-au găsit: 330,16; t_R = 0,76 min. la metoda LC/MS A.

Exemplul 94

5



10 **Sinteza (R)-3-metil-5-fenil-5,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-2-one (94c) și 3-metil-5-fenil-3,6-**
dihidro-2H-1,4-oxazin-2-one (94d). La un amestec de (R)-(-)-2-fenilglicinol **94a**, (Sigma-Aldrich,
 98%, 99% ee, 3,6296 g, 172,25 mmol) și site moleculare (86,03 g) în 2,2,2-trifluoroetanol (500 mL) a
 15 fost adăugat etilpiruvat **94b** (19,2 mL, 172,29 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la
 temperatura de reflux. După 24 ore, amestecul a fost răcit la temperatura camerei, filtrat printr-un
 tampon de celit și spălat cu EtOAc (50 mL). Filtratul portocaliu și spălările cu EtOAc au fost separate
 în două baloane și fiecare a fost concentrat sub presiune redusă. Fiecare dintre reziduurile rezultate
 a fost supus la cromatografia pe gel de silice cu eluare cu 0-40% EtOAc în hexani. Frațiile de produs
 din cele două cromatografii au fost combinate, concentrate sub presiune redusă și uscate *in*
vacuo pentru a furniza compusul **94c** precum și produsul de eluare ulterioară **94d**.

20 Compusul **94c**: ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,32 (m,
 3H), 4,85 (ddd, J = 10,9, 4,6, 2,4 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 11,6, 4,5 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 11,6, 10,9 Hz,
 1H), 2,41 (d, J = 2,4 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₁H₁₂NO₂: 190,09; s-au
 găsit: 189,92; t_R = 0,88 min. la metoda LC/MS A.

25 Compusul **94d**: ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,81 - 7,71 (m, 2H), 7,55 - 7,41 (m,
 3H), 5,47 (dd, J = 16,0, 1,2 Hz, 1H), 5,25 (dd, J = 16,0, 2,8 Hz, 1H), 4,31 (qdd, J = 7,1, 3,0, 1,1 Hz,

1H), 1,72 (d, J = 7,3 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₁H₁₂NO₂: 190,09; s-au găsit: 189,94; t_R = 0,83 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (3R,5R)-3-butil-3-metil-5-fenilmorfolin-2-on (94e). O soluție de compus **94c** (14,84 g, 78,43 mmol) în THF (500 mL) a fost agitată într-o baie la -78 °C sub argon și trifluorură dietileterat de bor (20,5 mL, 161,11 mmol) a fost adăugată lent timp de 30 min. S-a permis agitarea amestecului reacției la -78 °C pentru 1,5 ore. O soluție de 2M clorură de butilmagneziu în THF (83,0 mL) a fost adăugată lent timp de 30 min. și s-a permis agitarea amestecului reacției la -78 °C pentru 2 ore înainte de adăugarea clorurii de amoniu saturate (300 mL), urmată de încălzirea la temperatura camerei. Amestecul a fost diluat cu apă (200 mL) și extras cu EtOAc (300 mL x 3). Frațiile organice au fost spălate cu apă (500 mL x 3), soluție salină (300 mL), combinate, uscate (Na₂SO₄) și concentrate sub presiune redusă. După ce reziduul a fost dizolvat în DCM (150 mL, încălzire), materialul insolubil a fost îndepărtat prin filtrare. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă la un volum mic și a fost supus la cromatografia pe gel de silice cu eluare cu 0-20% EtOAc în hexani pentru a furniza compusul **94e**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₅H₂₂NO₂: 248,17; s-au găsit: 248,02; t_R = 1,07 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-(((R)-2-hidroxi-1-feniletil)amino)-2-metilhexan-1-ol (94f). La o soluție agitată de compus **94e** (14,01 g, 56,64 mmol) în THF (100 mL) la 0 °C a fost adăugat LiBH₄ în THF (57 mL, 114 mmol). Soluția a fost agitată la temperatura camerei pentru 2 ore, răcită cu o baie de gheață și stinsă cu apă (500 mL). Produsul a fost extras cu EtOAc (300 mL x 3) și extractele au fost spălate cu apă (500 mL) și soluție salină (100 mL). Extractele combinate au fost uscate (Na₂SO₄) și concentrate sub presiune redusă pentru a obține **94f**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₅H₂₆NO₂: 252,20; s-au găsit: 252,05; t_R = 0,68 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza hidroclorurii de (R)-2-amino-2-metilhexan-1-ol (94g). La un amestec de compus **94f** (14,24 g, 56,65 mmol) și 20% Pd(OH)₂ pe carbon (2,847 g) în EtOH (210 mL) a fost adăugat 4 N HCl în dioxan (21,5 mL, 86,0 mmol). Amestecul rezultat a fost purjat cu gaz H₂ (de 3 ori) și apoi agitat sub atmosferă H₂ la 70 °C pentru 8 ore. Amestecul reacției a fost lăsat să se răcească și a fost adăugat 20% Pd(OH)₂ suplimentar pe carbon (0,71 g). Amestecul rezultat a fost purjat cu gaz H₂ (de 3 ori) și apoi agitat sub atmosferă H₂ la 70 °C pentru 2 ore. Amestecul reacției a fost răcit și filtrat printr-un tampon de celit și solidele îndepărtate au fost spălate cu EtOH (50 mL). Filtratul și spălările EtOH au fost combinate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost co-evaporat cu DCM (100 mL x 3) și uscat sub vid pentru a oferi compusul **94g**. Reziduul a fost titrat cu DCM (50 mL) și toluen (50 mL) și apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost co-evaporat cu toluen (50 mL x 1) și uscat sub vid la 40 °C pentru 1 oră și la temperatura camerei peste noapte pentru a obține compusul **94g** ca sare HCl a acestuia. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₇H₁₈NO: 132,14; s-au găsit: 131,90; t_R = 0,42 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-tert-butil (1-hidroxi-2-metilhexan-2-il)carbamat (94h). La o soluție de **94g** (3,1403 g, 16,01 mmol) în metanol (7 mL) și apă (45 mL) a fost adăugat bicarbonat de sodiu (4,05 g, 48,21 mmol) și dicarbonat de di-tert-butil (Boc₂O, 4,25 g, 19,47 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei pentru 3 ore și apoi au fost adăugați bicarbonat de sodiu suplimentar (0,68 g, 8,095 mmol) și dicarbonat de di-tert-butil (1,752 g, 8,028 mmol). Amestecul a fost agitat la 40 pentru 48 ore și apoi au fost adăugați bicarbonat de sodiu suplimentar (0,808 g, 9,618 mmol) și dicarbonat de di-tert-butil (1,92 g, 8,797 mmol). Amestecul reacției a fost agitat pentru 4 ore, diluat cu apă (100 mL), și extras cu EtOAc (100 mL x 2). Extractele au fost spălate cu apă (100 mL), uscate peste MgSO₄, filtrate și apoi concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0-40% EtOAc în hexani pentru a obține compusul **94h** (LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₂H₂₆NO₃: 232,19; s-au găsit: 231,65; t_R = 1,08 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-tert-butil (2-metil-1-oxohexan-2-il)carbamat (94i). La o soluție de compus **94h** (446,7 mg, 1,931 mmol) în DCM (15 mL) a fost adăugat periodinan Dess-Martin (1230,6 mg, 2,901 mmol) și amestecul rezultat a fost filtrat printr-un tampon de celit și filtratul a fost apoi spălat cu Na₂S₂O₃ apos saturat (30 mL) urmat de apă (30 mL x 2). Frațiile apoase au fost reextrase cu DCM (30 mL) și toate fracțiile organice au fost apoi combinate, uscate peste MgSO₄, filtrate și concentrate *in vacuo*. Reziduul rezultat a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0-30% EtOAc în hexani pentru a obține compusul **94i**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H-C₄H₈]⁺ calculat pentru C₈H₁₆NO₃: 174,11; s-au găsit: 173,77; t_R = 1,17 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza tert-butil ((3R)-2-hidroxi-3-metilheptan-3-il)carbamat (94j). La o soluție de compus **94i** (322,4 mg, 1,406 mmol) în dietileter (5 mL) într-o baie de NaCl de gheață, s-a adăugat 1,6 M soluție de MeLi în dietileter (3,6 mL, 5,76 mmol) picătură cu picătură timp de 2 min. După 30 min., amestecul reacției a fost stins cu soluție de clorură de amoniu apoasă saturată (20 mL). Cele două faze au fost separate și fracția apoasă a fost extrasă cu DCM (30 mL). Frațiile organice combinate au fost spălate cu apă (30 mL), combinate, uscate peste MgSO₄, filtrate și concentrate *in*

vacuo. Reziduul a fost apoi supus la cromatografia pe gel de silice cu eluare cu 0-40% EtOAc in hexani pentru a obține compusul **94j**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₃H₂₈NO₃: 246,21; s-au găsit: 245,70; t_R = 1,14 min. și t_R = 1,16 min. la metoda LC/MS A.

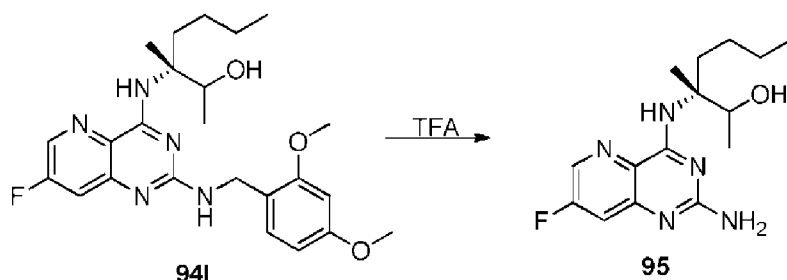
Sinteza (R)-3-((2-cloro-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-3-metilheptan-2-ol (94k). Compusul **94j** (119,8 mg, 0,488 mmol) a fost dizolvat în 4M HCl în dioxan (3 mL) și agitat la temperatura camerei pentru 1 oră. Amestecul rezultat a fost concentrat *in vacuo* și reziduul a fost apoi tratat cu THF (10,5 mL) urmat de 2,4-dicloro-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidină **84E** (110,9 mg, 0,508 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (0,36 mL, 2,067 mmol). Amestecul a fost încălzit într-o baie la 80 °C pentru 3 ore. Amestecul rezultat a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei, concentrat *in vacuo* și reziduul a fost supus la cromatografia pe gel de silice cu eluare cu 0-100% EtOAc în hexani pentru a obține compusul **94k** ca amestec din doi diastereomeri (raport 2:3). ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,55 (dd, *J* = 2,6, 1,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 5,29 (br, 1H), 3,97 (q, *J* = 6,1 Hz, 0,4H), 3,91 (q, *J* = 6,4 Hz, 0,6H), 2,09 (ddd, *J* = 13,8, 12,3, 4,4 Hz, 0,6H), 2,03 - 1,88 (m, 1H), 1,67 (dt, *J* = 14,2, 7,0 Hz, 0,4H), 1,51 (s, 1,2H), 1,43 (s, 1,8H), 1,49 - 1,136 (m, 4H), 1,22 (d, *J* = 6,5 Hz, 1,8H), 1,20 (d, *J* = 6,5 Hz, 1,2H), 0,99 - 0,91 (m, 1,2H), 0,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 1,8H). ¹⁹F NMR (376 MHz, cloroform-*d*) δ -117,38 (t, *J* = 8,9 Hz). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₅H₂₁ClFN₄O: 327,14; s-au găsit: 327,11; t_R = 1,23 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (2R,3R)-3-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-3-metilheptan-2-ol și (2S,3R)-3-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-3-metilheptan-2-ol (94i și 94m). La o soluție de compus **94k** (128,5 mg, 0,416 mmol) în dioxan (5 mL) au fost adăugate *N,N*-diizopropiletilamină (0,22 mL, 1,263 mmol) și 2,4-dimetoxibenzilamină (0,16 mL, 1,065 mmol) și amestecul rezultat a fost supus refluxului într-o baie la 110 °C pentru 20 ore. Amestecul reacției a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei, diluat cu EtOAc (30 mL) și apoi spălat cu apă (30 mL x 2). Frațiile apoase au fost apoi reextrase cu EtOAc (30 mL). Frațiile organice au fost combinate, uscate peste MgSO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost apoi supus la cromatografia pe gel de silice cu eluare cu 0-100% EtOAc în hexani pentru a obține un amestec din compușii **94i** și **94m**. Amestecul compusului a fost supus suplimentar la SFC chiral de preparare (SFC IC-5 um-4,6X100 mm, 30% EtOH-amoniu, debit = 3 mL/min.) pentru a obține compusul **94i**, care eluează primul și compusul **94m**, care eluează al doilea.

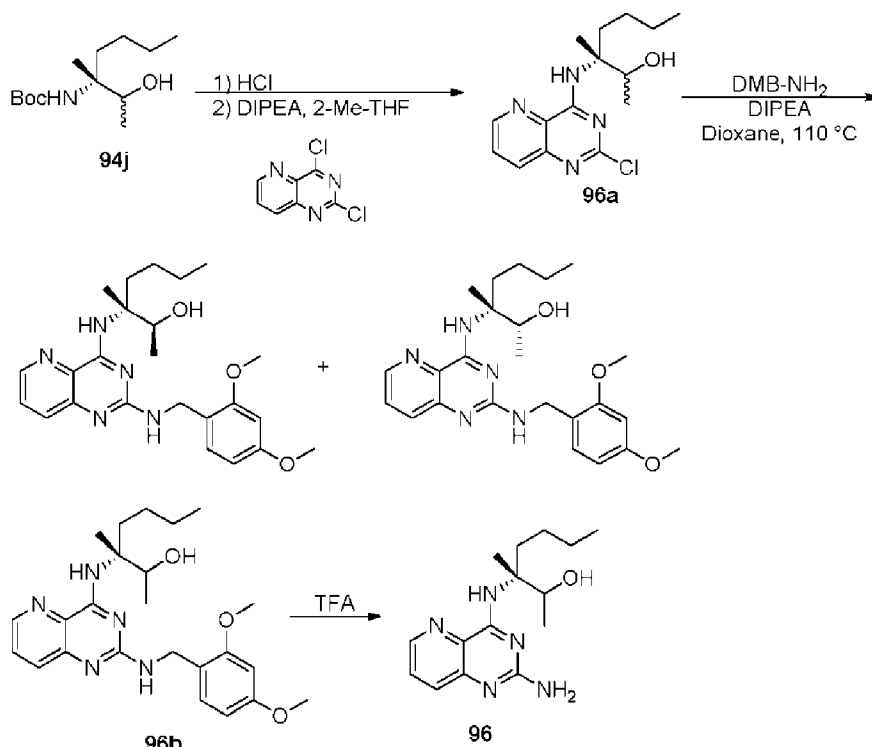
Compusul **94i**: ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,14 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,0-3,7 (m, 1H), 1,97 (s, 1H), 1,59 (s, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,36 (d, *J* = 5,2 Hz, 4H), 1,17 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,00 - 0,89 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, cloroform-*d*) δ -121,41. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₄H₃₃FN₅O₃: 458,26; s-au găsit: 458,17; t_R = 1,19 min. la metoda LC/MS A.

Compusul **94m**: ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,14 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,84 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,9-3,6 (m, 1H), 2,09 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,57 (s, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,30 (m, 2H), 1,20 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, cloroform-*d*) δ -121,40. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₄H₃₃FN₅O₃: 458,26; s-au găsit: 458,16; t_R = 1,22 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (3R)-3-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-3-metilheptan-2-ol (94). Compusul **94m** (9,0 mg, 20,5 umol) a fost dizolvat în TFA (1 mL) și agitat la temperatura camerei pentru 1 oră. Amestecul reacției a fost concentrat cu atenție sub presiune redusă până când s-a uscat și reziduul a fost apoi titrat cu 50% metanol ap. și filtrat printr-un filtru cu membrană de celit. Filtratul a fost supus la HPLC de pregătire (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% acetonitril ap. - 70% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.). Frațiile de produs au fost combinate, concentrate sub presiune redusă, co-evaporate cu metanol (10 mL x 3) și uscate sub vid pentru a obține compusul **94** ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,54 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,39 - 4,29 (m, 1H), 2,29 (dt, *J* = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 1,84 (dt, *J* = 16,0, 6,9 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,44 - 1,30 (m, 4H), 1,23 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,96 - 0,84 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,53 (s, 3F), -118,19 (dd, *J* = 8,8, 4,0 Hz, 1F). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₅H₂₃FN₅O: 308,19; s-au găsit: 308,12; t_R = 1,46 min. la metoda LC/MS A.

Exemplul 95**Sinteza (2R,3R)-3-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilheptan-**

2-ol (95). Compusul **94l** (10,3 mg, 23,4 μ mol) a fost dizolvat în TFA (1 mL) și agitat la temperatura camerei pentru 1 oră. După ce amestecul reacției a fost concentrat cu atenție *in vacuo*, reziduul a fost titrat cu 50% metanol ap. și filtrat printr-un filtru cu membrană de celit. Filtratul a fost supus la HPLC de pregătire (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% acetonitril ap. - 70% acetonitril ap. cu 0,1 % TFA, peste gradient de 20 min.). Frațiile de produs au fost combinate, concentrate sub presiune redusă, co-evaporate cu metanol (10 mL x 3) și uscate sub vid peste noapte pentru a obține compusul **95** ca sare TFA a acestuia. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,5 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 4,24 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 2,14 (ddd, J = 15,0, 11,3, 4,2 Hz, 1H), 2,04 (dq, J = 14,3, 5,2 Hz, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,39 - 1,24 (m, 4H), 1,22 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,89 (t, J = 7,0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, metanol- d_4) δ -77,52 (s, 3F), -118,31 (dd, J = 8,7, 4,1 Hz, 1F). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{FN}_5\text{O}$: 308,19; s-au găsit: 308,12; t_{R} = 1,47 min. la metoda LC/MS A.

Exemplul 96**Sinteza****(3R)-3-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilheptan-2-ol**

(96a). Compusul **94j** (195,7 mg, 0,798 μ mol) a fost dizolvat în 4M HCl în dioxan (3 mL) și agitat la temperatura camerei pentru 1 oră. Amestecul reacției a fost apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul a fost tratat cu 2-metiltetrahidrofuran (5 mL), 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidină (160 mg, 0,525 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (0,57 mL, 3,272 mmol) și încălzit cu o baie la 80 °C pentru 3 ore. Amestecul reacției a fost răcit la temperatura camerei, concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice cu eluarea cu 0-100% EtOAc în hexani, pentru a obține compusul **96a** ca amestec din doi diastereomeri ($\square$ raport 2:3). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}$: 309,15; s-au găsit: 309,08; t_{R} = 1,41 la metoda LC/MS A.

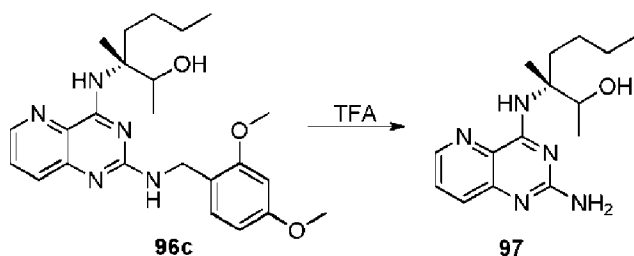
Sinteza (2S,3R)-3-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilheptan-2-ol și (2R,3R)-3-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilheptan-2-ol (96b și 96c). La o soluție de compus **96a** (132,6 mg, 0,429 mmol) în dioxan (5 mL) au fost adăugate *N,N*-diizopropiletilamină (0,23 mL, 1,320 mmol) și 2,4-dimetoxibenzilamină (0,16 mL, 1,065 mmol) și amestecul rezultat a fost supus refluxului la 110 °C pentru 20 ore. Amestecul rezultat a fost diluat cu EtOAc (30 mL) și spălat cu apă (30 mL x 2). Frațiile apoase au fost reextrase cu EtOAc (50 mL). Frațiile organice au fost combinate, uscate peste MgSO₄, filtrate și apoi concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost supus la cromatografia pe gel de silice cu eluare cu 0-100% EtOAc în hexani pentru a obține un amestec din compușii **96b** și **96c**. Amestecul a fost supus suplimentar la SFC chiral (SFC IC-5 um-4,6X100 mm, 40% EtOH-amoniu, debit = 3 mL/min.) pentru a obține compusul **96b**, care eluează primul și compusul **96c**, care eluează al doilea.

Compusul **96b**. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,28 (dd, *J* = 4,2, 1,5 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 5,3 (br, 1H), 4,56 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,66 - 1,53 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,44 - 1,30 (m, 4H), 1,17 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,98 - 0,89 (m, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₄H₃₄N₅O₃: 440,27; s-au găsit: 440,25; TR = 0,99 min. la metoda LC/MS A.

Compusul **96c**. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,29 (dd, *J* = 4,2, 1,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,56 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,86 - 3,75 (m, 1H), 2,13 (t, *J* = 13,0 Hz, 1H), 1,93 - 1,79 (m, 1H), 1,52 - 1,40 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,35 - 1,15 (m, 3H), 1,20 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₄H₃₄N₅O₃: 440,27; s-au găsit: 440,25; t_R = 1,00 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (3R)-3-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilheptan-2-ol (96). Compusul **96b** (8,7 mg, 19,79 μmol) a fost dizolvat în TFA (1 mL) și agitat la temperatura camerei pentru 1 oră. Amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă până când s-a uscat și apoi a fost co-evaporat cu metanol (10 mL). Reziduul rezultat a fost dizolvat în metanol (1 mL) și hidroxid de amoniu concentrat (0,1 mL). Amestecul reacției a fost agitat pentru 10 min. și apoi concentrat sub presiune redusă până când s-a uscat și co-evaporat cu metanol (10 mL). Reziduul a fost titrat cu 50% MeOH apos (10 mL) și filtrat printr-un tampon cu membrană de celit. Filtratul a fost supus la HPLC de pregătire (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% acetonitril ap. - 70% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.). Frațiile de produs au fost combinate, concentrate *in vacuo*, co-evaporate cu metanol (10 mL x 3) și uscate sub vid înalt pentru a furniza compusul **96** ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,61 (dd, *J* = 4,4, 1,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,36 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,30 (dt, *J* = 16,3, 6,8 Hz, 1H), 1,91 - 1,78 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,43 - 1,30 (m, 4H), 1,23 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,98 - 0,85 (m, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₅H₂₄N₅O: 290,20; s-au găsit: 290,11; t_R = 0,74 min. la metoda LC/MS A.

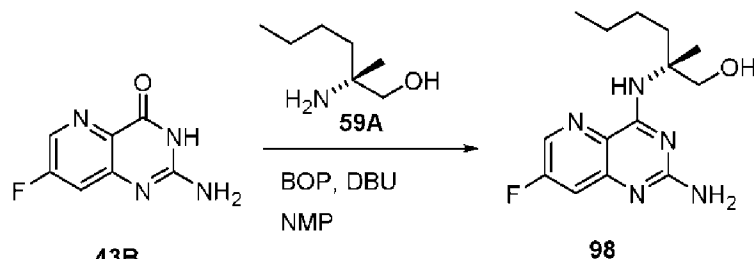
Exemplul 97



Sinteza (3R)-3-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-3-metilheptan-2-ol (97). Compusul **96c** (9,0 mg, 20,5 μmol) a fost dizolvat în TFA (1 mL) și agitat la temperatura camerei pentru 1 oră. Amestecul reacției a fost concentrat cu atenție sub presiune redusă până când s-a uscat și a fost co-evaporat cu metanol (10 mL). Reziduul a fost dizolvat în metanol (1 mL) și hidroxid de amoniu concentrat (0,1 mL). Amestecul reacției a fost agitat pentru 10 min. și apoi concentrat sub presiune redusă până când s-a uscat și a fost apoi co-evaporat cu metanol (10 mL). Reziduul rezultat a fost titrat cu 50% metanol ap. și filtrat printr-un filtru cu membrană de celit. Filtratul a fost apoi supus la HPLC de pregătire (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% acetonitril ap. - 70% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.). Frațiile de produs au fost combinate, concentrate sub presiune redusă, co-evaporate cu metanol (10 mL x 3) și uscate sub vid înalt pentru a furniza compusul **97** ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,61 (dd, *J* = 4,3, 1,3 Hz, 1H),

7,82 (dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,5, 4,3$ Hz, 1H), 4,26 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 2,11 (dddd, $J = 24,9, 19,8, 12,8, 7,0$ Hz, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,40 - 1,24 (m, 4H), 1,22 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,89 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{15}H_{24}N_5O$: 290,20; s-au găsit: 290,10; $t_R = 0,74$ min. la metoda LC/MS A.

5

Exemplul 98

43B

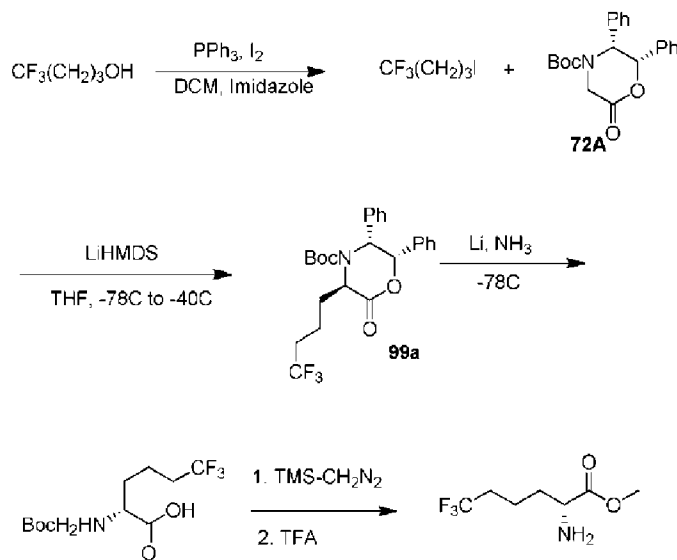
98

Sinteza (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol

10 (98). Intermediarul **43B** (101 mg, 0,56 mmol) și (*R*)- α -Me-norleucinol **59A** (109 mg, 0,83 mmol) au fost adăugați la NMP (5,5 mL) urmat de reactivul BOP (0,36 g, 0,83 mmol) și DBU (0,25 mL, 1,67 mmol). Amestecul reacției a fost agitat la temperatura camerei pentru 16 ore și apoi diluat cu EtOAc (2 mL) și apă (2 mL). Amestecul rezultat a fost supus direct la purificarea HPLC (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% acetonitril ap. - 80% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.)

15 pentru a furniza, după colectarea fracțiilor de produs și îndepărtarea solventului *in vacuo*, compusul **98** ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,55 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 3,97 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,71 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,40 - 1,31 (m, 4H), 1,00 - 0,85 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,68, -118,20 (d, $J = 8,8$ Hz). LCMS-ESI⁺ (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{14}H_{20}FN_5O$: 293,34; s-au găsit: 294,1; $t_R = 0,68$ min.

20

Exemplul 99

99b

99c

Sinteza (3R,5R,6S)-tert-butyl 2-oxo-5,6-difenil-3-(4,4,4-trifluorobutil)morfolin-4-

carboxilat (**99a**). Imidazolul (1,75 g, 0,03 mol), și trifenilfosfina, 99+% (6,08 g, 0,02 mol) au fost agitate in DCM (100 mL) sub argon și răcite la 0 °C pentru 10 minute. Iodul (5,94 g, 0,02 mol) a fost adăugat peste 5 minute și reacția a fost agitată la 0 °C pentru 20 minute. O soluție de 4,4,4-trifluoro-1-butanol, 97% (2,48 mL, 0,02 mmol) a fost adăugată lent. Reacția a fost agitată și lăsată să se încălzească la temperatura camerei. După 16 ore, a fost adăugat (200 mL) și solidele rezultate au fost filtrate. Solventul a fost îndepărtat parțial sub presiune redusă și apoi a fost adăugat pentan rece suplimentar (50 mL). Solidele au fost filtrate și eluentul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a permite 1,1,1-trifluoro-4-iodobutan.

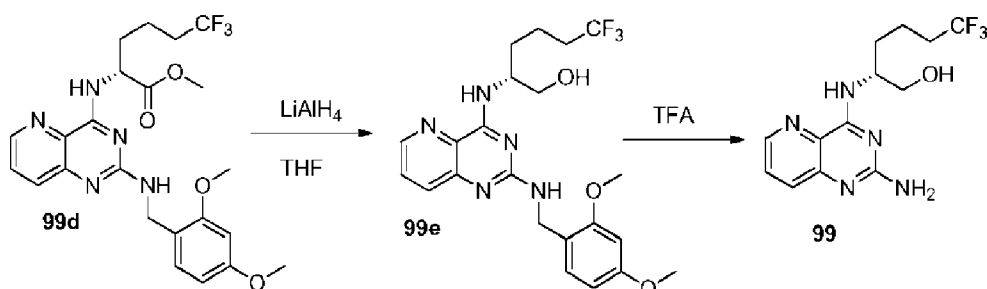
25

30

(2*S*,3*R*)-*tert*-butil 6-oxo-2,3-difenilmorfolin-4-carboxilat, **72A** (1 g, 2,83 mmol) și 1,1,1-trifluoro-4-iodobutan (2,02 g, 8,49 mmol) au fost dizolvați în THF (24 mL) și HMPA (2,5 mL) și amestecul a fost răcit la -78 °C sub argon. 1M hexametildisilazidă de litiu (1,0M THF în THF, 4,24 mL) a fost adăugată și amestecul a fost transferat la o baie de -40 °C. Baia rece a fost reîncărcată cu gheață uscată și reacția a fost lăsată să se încălzească la temperatura ambiantă cu agitare peste noapte. Reacția a fost stinsă cu EtOAc (25 mL) și turnată într-un amestec de EtOAc (25 mL) și soluție apoasă saturată de NH₄Cl (50 mL). Stratul organic a fost separat și spălat cu apă (100 mL), uscat peste Na₂SO₄, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost supus la cromatografia pe gel de silice cu eluare cu hexani-EtOAc pentru a furniza (3*R*,5*R*,6*S*)-*tert*-butil-2-oxo-5,6-difenil-3-(4,4,4-trifluorobutil)morfolin-4-carboxilat **99a**.

Sinteza (R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-6,6,6-trifluorohexanoic acid (99b). Litiul (granular), (157,24 mg, 22,65 mmol) a fost răcit într-o baie de -40 °C. Gaziul de amoniu a fost condensat lent printr-un deget rece în reacție pentru 15-20 minute. După alte 20 minute, a fost adăugat (3*R*,5*R*,6*S*)-*tert*-butil 2-oxo-5,6-difenil-3-(4,4,4-trifluorobutil)morfolin-4-carboxilat, **99a** (700 mg, 1,51 mmol) în THF (10 mL) și EtOH (0,5 mL). Reacția a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei și amoniul lichid a fost lăsat să se evapore cu agitare peste noapte. Reziduul rezultat a fost tratat cu THF (50 mL) și apă (50 mL) și agitat până când toate solidele s-au dizolvat. A fost adăugată o soluție de clorură de amoniu ap. saturat (50 mL), urmată de 1N NaOH pentru a ajusta pH-ul la bazic. Amestecul reacției a fost spălat cu dietileter (100 mL) și pH-ul stratului apos a fost apoi ajustat cu 1N HCl la □ pH 4. Stratul ap. a fost apoi extras cu EtOAc (3 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost apoi spălate cu clorură de amoniu (50 mL), apă (50 mL), soluție salină (50 mL), uscate peste sulfat de sodiu, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a furniza **99b**.

Sinteza (R)-metil-2-amino-6,6,6-trifluorohexanoat (99c). Compusul **99b** (230 mg, 0,81 mmol) a fost dizolvat în DCM (10 mL) și MeOH (1 mL). O soluție de 2M (Trimetilsilil) Diazometan, 2M soluție în hexani (0,6 mL, 1,2 mmol) a fost adăugată picătură cu picătură. S-a permis agitarea reacției pentru 20 minute și apoi au fost adăugate 2 picături de acid acetic. Amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul rezultat a fost tratat cu DCM (5 mL) și TFA (5 mL). Amestecul a fost agitat pentru 90 minute și apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost co-evaporat cu DCM (20 mL x 2) pentru a furniza **99c** ca sare TFA a acestuia.



Sinteza (R)-metil 2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-6,6,6-trifluorohexanoat (99d). **99d** a fost sintetizat într-un mod similar la compusul **63B**, înlocuind în schimb **63A** cu sare TFA de (R)-metil 2-amino-6,6,6-trifluorohexanoat **99c** (100 mg, 0,75 mmol), pentru a obține **99d**. MS (*m/z*) 494,2 [M+H]⁺; t_R = 0,95 min.

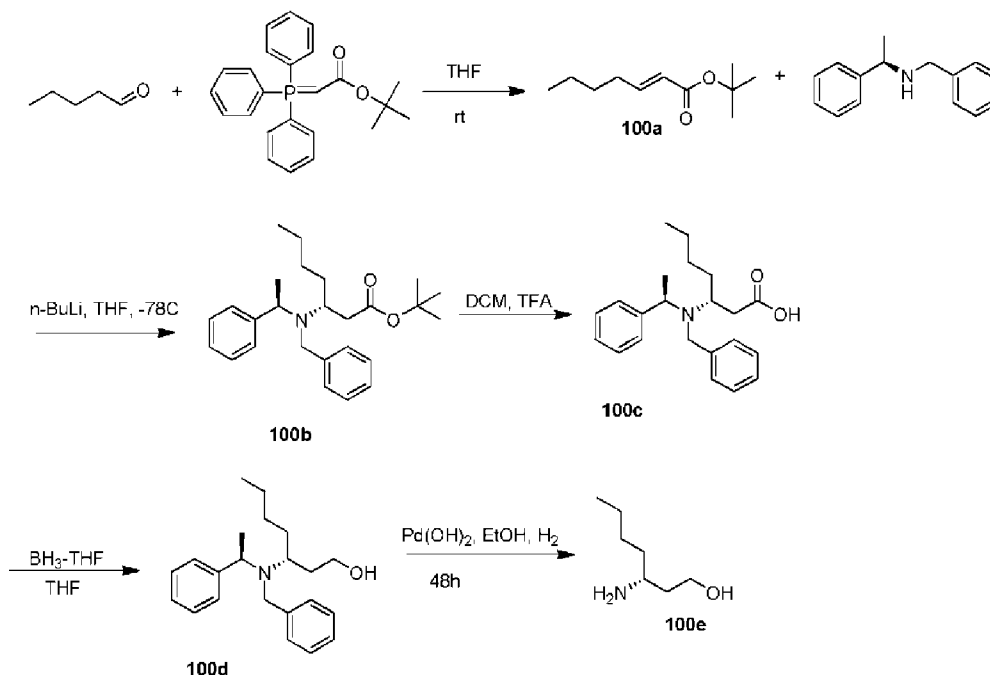
Sinteza (R)-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-6,6,6-trifluorohexan-1-ol (99e). Compusul **99d** (100 mg, 0,2 mmol) a fost tratat cu THF (15 mL) și răcit la 0 °C sub argon. La această soluție a fost adăugat 1M LiAlH₄ în THF (0,61 mL, 0,61 mmol) și amestecul reacției a fost agitat la 0 °C. În momentul finalizării, reacția a fost diluată în EtOAc / H₂O și extrasă cu EtOAc (50 mL x 3). Straturile organice combinate au fost apoi spălate cu clorură de amoniu ap. (50 mL), apă (50 mL), soluție salină (50 mL), uscate peste Na₂SO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul brut a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu hexani-EtOAc pentru a permite **99e**. LCMS (*m/z*) 466,1 [M+H]⁺. t_R = 1,14 min.

Sinteza (R)-2-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-6,6,6-trifluorohexan-1-ol (99). Compusul **99e** (75 mg, 0,16 mmol) a fost dizolvat în TFA (5 mL) și s-a permis agitarea acestuia pentru 1 oră. TFA a fost îndepărtat sub presiune redusă și a fost adăugat MeOH (10 mL). Amestecul rezultat a fost agitat pentru 1 oră și apoi filtrat. Eluentul a fost îndepărtat *in vacuo* și reziduul a fost tratat cu MeOH (10 mL). Amestecul a fost agitat pentru 16 ore și apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost co-evaporat cu MeOH (10 mL x 3) și apoi reziduul rezultat a fost uscat sub vid înalt pentru a permite compusul **99** ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,65 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,56 (ddt, *J* = 10,9, 5,5, 3,1 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,40 - 2,07 (m, 2H), 1,94 - 1,76 (m, 2H), 1,66 (dddd, *J* = 19,0,

16,1, 8,7, 5,9 Hz, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, metanol- d_4) δ - 68,49 (t, J = 11,0 Hz), -77,91. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$: 315,29; s-au găsit: 316,2; t_{R} = 0,82 min.

Exemplul 100

5



Sinteza (E)-tert-butyl hept-2-enoat (100a). La o soluție de valeraldehidă (2,82 mL, 26,57 mmol) în THF (50 mL) a fost adăugat (*tert*-butoxicarbonilmetilen)trifenilfosforan (10 g, 26,57 mmol) și amestecul reacției a fost agitat pentru 16 ore la temperatura camerei. Solvenții au fost apoi îndepărtați sub presiune redusă și reziduul a fost suspendat în dietileter și filtrat. Filtratul a fost concentrat *in vacuo* și reziduul a fost supus la cromatografia pe gel de silice cu eluare cu hexani-EtOAc pentru a oferi **100a**. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 6,85 (dt, J = 15,5, 7,0 Hz, 1H), 5,73 (dt, J = 15,6, 1,6 Hz, 1H), 2,26 - 2,11 (m, 2H), 1,52 - 1,25 (m, 13H), 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Sinteza (R)-tert-butyl 3-(benzil((S)-1-feniletil)amino)heptanoat (100b). 2,5M Butyllitium (2,5M în hexani, 14,33 mL) a fost adăugat la o soluție agitată de (*R*)-(+)-*N*-benzil- α -metilbenzilamină (7,99 mL, 38,2 mmol) în THF (100 mL) la -78°C . Amestecul reacției a fost agitat pentru 30 minute și apoi **100a** (4,4 g, 23,88 mmol) în THF (50 mL) a fost adăugat lent la amestecul reacției. Amestecul rezultat a fost apoi agitat la -78°C pentru 2 ore, stins cu soluție ap. sat. de NH_4Cl (100 mL) și a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei. Au fost adăugate EtOAc (200 mL) și apă (100 mL) și stratul organic a fost separat. Stratul apos a fost extras cu EtOAc (3 x 50 mL) și straturile organice combinate au fost spălate cu soluție salină (100 mL), uscate peste Na_2SO_4 , filtrate și concentrate *in vacuo*. Reziduul rezultat a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu hexani-EtOAc pentru a furniza **100b**. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,41 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,36 - 7,10 (m, 8H), 3,87 - 3,73 (m, 2H), 3,50 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,24 (tt, J = 9,4, 4,2 Hz, 1H), 2,04 (dd, J = 14,4, 3,6 Hz, 1H), 1,89 (dd, J = 14,4, 9,4 Hz, 1H), 1,57 - 1,43 (m, 3H), 1,38 (s, 8H), 1,33 - 1,12 (m, 7H), 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

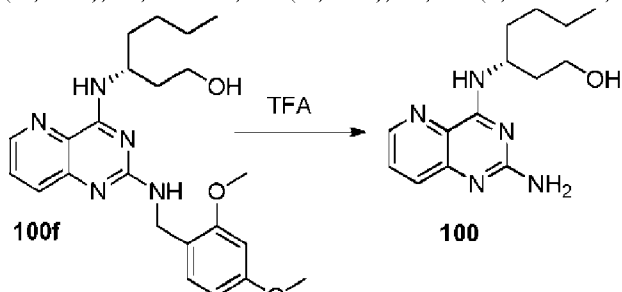
Sinteza acidului (R)-3-(benzil((S)-1-feniletil)amino)heptanoic (100c).

(*R*)-tert-butyl 3-(benzil((S)-1-feniletil)amino)heptanoatul **100b** (6,4 g, 16,18 mmol) a fost dizolvat în DCM (40 mL) și tratat cu TFA (20 mL). S-a permis agitarea amestecului reacției la 40°C pentru 24 ore și acesta a fost apoi concentrat sub presiune redusă pentru a furniza **100c**. LCMS (m/z) 340,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_{R} = 0,94 min.

Sinteza (R)-3-(benzil((S)-1-feniletil)amino)heptan-1-ol (100d). Acidul (*R*)-3-(benzil((S)-1-feniletil)amino)heptanoic **100c** (5,5 g, 16,2 mmol) a fost dizolvat în THF (100 mL) sub argon și 1M bor-tetrahidrofuran în THF (64,81 mL, 64,81 mmol) a fost adăugat lent. S-a permis agitarea reacției timp de mai multe ore la temperatura camerei. MeOH a fost adăugat lent pentru a stinge reacția și s-a permis agitarea amestecului pentru încă 20 minute. O soluție de 2N HCl (ap.) (14 mL) a fost adăugată și amestecul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a permite un solid alb. Materialul solid a fost suspendat în DCM (100 mL) și filtrat. Turta de filtrare a fost clătită cu DCM (25 mL).

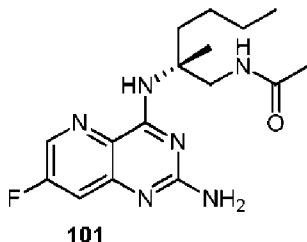
Soluția-mamă a fost concentrată sub presiune redusă pentru a permite un ulei galben deschis care a fost supus la cromatografia pe gel de silice cu eluare cu DCM-MeOH pentru a permite **100d**. MS (m/z) 326,1 $[M+H]^+$; t_R = 0,82 min.

Sinteza (R)-3-aminoheptan-1-ol (100e). (R)-3-(benzil((S)-1-feniletil)amino)heptan-1-ol **100d** (0,78 g, 2,4 mmol) a fost tratat cu EtOH (25 mL) și 20% Pd(OH)₂ / C (300 mg, 0,43 mmol). Vasul reacției a fost purtat de 3 ori cu gaz H₂ și apoi s-a permis agitarea acestuia pentru 2 zile sub H₂. Amestecul reacției a fost filtrat și solvenții au fost îndepărtați sub presiune redusă pentru a permite **100e**. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 3,90 - 3,68 (m, 2H), 3,39 - 3,27 (m, 1H), 1,98 - 1,72 (m, 2H), 1,72 - 1,57 (m, 3H), 1,39 (h, J = 4,5, 4,0 Hz, 4H), 1,03 - 0,86 (m, 3H).



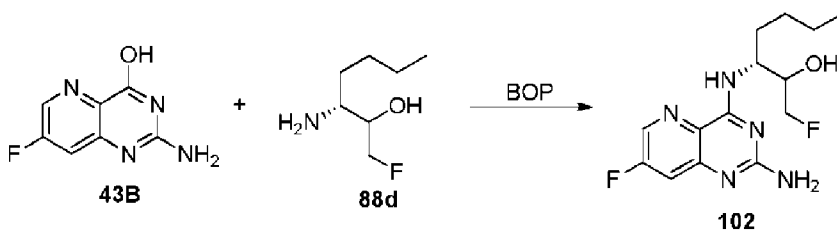
Sinteza (R)-3-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)heptan-1-ol (100). 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidina (100 mg, 0,5 mmol) a fost supusă reacției cu **100e** (65,6 mg, 0,5 mmol), urmată de 2,4-dimetoxibenzilamină (150,21 μl, 1 mmol), conform descrierii pentru sinteza **59B** din **59A**, pentru a prepara **100f**. Compusul **100f** a fost apoi supus la TFA (3 mL) pentru 1 oră, conform descrierii din prepararea compusului **59** din **59B** pentru a permite **100** ca sare TFA a acestuia. MS (m/z) 276,1 $[M+H]^+$; t_R = 0,64 min; ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,63 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,64 (tt, J = 7,9, 5,6 Hz, 1H), 3,72 - 3,59 (m, 2H), 1,99 - 1,83 (m, 2H), 1,81 - 1,66 (m, 2H), 1,46 - 1,29 (m, 4H), 0,97 - 0,82 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, metanol-d₄) δ -77,56.

Exemplul 101



Sinteza (R)-N-(2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexil)acetamidă (101). Compusul **101** a fost preparat urmând procedura descrisă în Exemplul **84**, utilizând 2,4-dicloro-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidină **84E** (30 mg, 0,14 mmol) și reacționând secvențial cu hidrociorură de (R)-N-(2-amino-2-metilhexil)acetamidă **61E** (28,72 mg, 0,14 mmol), urmată de 2,4-dimetoxibenzilamină (82,69 μl, 0,55 mmol). Produsul rezultat a fost apoi supus la tratamentul cu TFA conform descrierii din prepararea **84** din **84G**, pentru a furniza **101** ca sare TFA a acestuia. MS (m/z) 335,2 $[M+H]^+$; t_R = 0,64 min; ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,54 (t, J = 2,9 Hz, 2H), 7,62 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 3,99 - 3,86 (m, 1H), 3,51 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,26 - 2,05 (m, 1H), 1,95 (s, 4H), 1,54 (s, 3H), 1,45 - 1,27 (m, 4H), 0,99 - 0,80 (m, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, metanol-d₄) δ -78,04, -118,27 (d, J = 8,8 Hz).

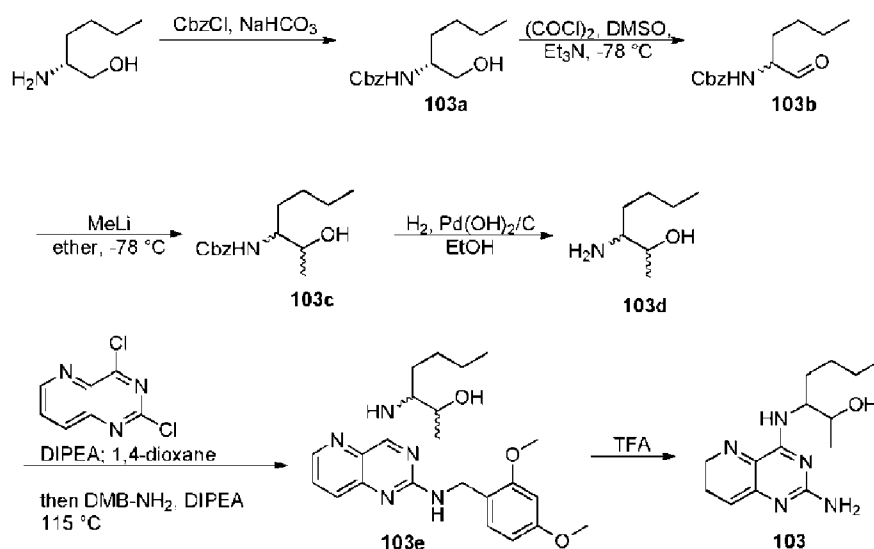
Exemplul 102



Sinteza (3R)-3-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-1-fluoroheptan-2-ol (102). O soluție de compus **43B** (131,5 mg, 0,730 mmol), compusul **88d** (212,2 mg, 1,415 mmol) și

BOP (392,7 mg, 0,888 mmol) în DMF (7 mL) a fost agitată la temperatura camerei când a fost adăugat DBU (0,33 mL, 2,209 mmol). Amestecul reacției a fost agitat la temperatura camerei pentru 17,5 ore, diluat cu apă (7 mL) și apoi amestecul a fost filtrat. Filtratul a fost supus la HPLC de pregătire (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% acetonitril ap. - 70% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.) și fracțiile de produs au fost combinate, concentrate sub presiune redusă pentru a obține produsul brut. Produsul brut a fost resupus la HPLC de pregătire (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% acetonitril ap. - 70% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.) și fracțiile de produs combinate au fost concentrate sub presiune redusă, co-evaporate cu metanol (10 mL x 4) și uscate pentru a obține compusul **102** ca sare TFA a acestuia. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,67 (d, J = 9,6 Hz, 0H), 8,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,63 - 4,54 (m, 1H), 4,51 - 4,39 (m, 1H), 4,39 - 4,26 (m, 1H), 4,03 (dddd, J = 16,5, 6,0, 4,9, 3,2 Hz, 1H), 1,87 - 1,73 (m, 2H), 1,49 - 1,28 (m, 4H), 0,98 - 0,83 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, metanol- d_4) δ -77,71, -117,85 (d, J = 8,3 Hz), -231,37 (td, J = 47,3, 16,5 Hz). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$: 312,16; s-au găsit: 312,16; t_R = 0,70 min.

Exemplul 103



Sinteza (R)-benzil (1-hidroxihexan-2-il)carbamate (103a). O soluție de (R)-2-aminohexan-1-ol (1,853 g, 15,81 mmol) și bicarbonat de sodiu (1961,6 mg, 31,63 mmol) în apă (80 mL) a fost agitată la temperatura camerei și a fost adăugat clorofornatul de benzil (2,7 mL, 95% puritate, 18,98 mmol). După agitarea pentru 1 oră la temperatura camerei, amestecul a fost extras cu EtOAc (100 mL x 1, 80 mL x 2). Extractele combinate au fost spălate cu soluție salină uscată (Na_2SO_4), filtrate și concentrate *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0-100% EtOAc în hexani pentru a obține **103a**. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,44 - 7,18 (m, 5H), 6,75 (d, J = 8,7 Hz, 0H), 5,07 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 3,57 (dt, J = 11,1, 5,4 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,58 (dq, J = 14,0, 8,4, 6,4 Hz, 1H), 1,35 (dq, J = 14,3, 7,4, 6,4 Hz, 5H), 0,91 (t, J = 5,6 Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_3$: 252,16; s-au găsit: 251,80; t_R = 0,90 min.

Sinteza benzil (1-oxohexan-2-il)carbamate (103b). La o soluție agitată de clorură de oxalil (0,125 mL, 1,432 mmol) în DCM (10 mL), răcită cu o baie de -78 °C a fost adăugat DMSO (0,203 mL, 2,865 mmol) în DCM (2 mL) timp de 8 min. După 15 min, o soluție de compus **103a** (300 mg, 1,194 mmol) în DCM (4 mL) a fost adăugată la amestecul reacției. Amestecul a fost agitat la -78°C pentru 30 min. și apoi a fost adăugată trietilamină (0,832 mL, 5,968 mmol) cu agitare puternică. Amestecul rezultat a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei, a fost diluat cu DCM (20 mL), spălat cu apă (30 mL x 3), soluție salină (20 mL), uscat (MgSO_4), filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0-50% EtOAc în hexani pentru a obține **103b**. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,41 (d, J = 80,7 Hz, 0H), 7,51 - 7,06 (m, 5H), 5,08 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 9,8, 5,1 Hz, 1H), 1,65 (dd, J = 11,3, 6,7 Hz, 1H), 1,46 - 1,20 (m, 5H), 0,90 (t, J = 6,3 Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_3$: 250,14; s-au găsit: 249,83; t_R = 0,93 min.

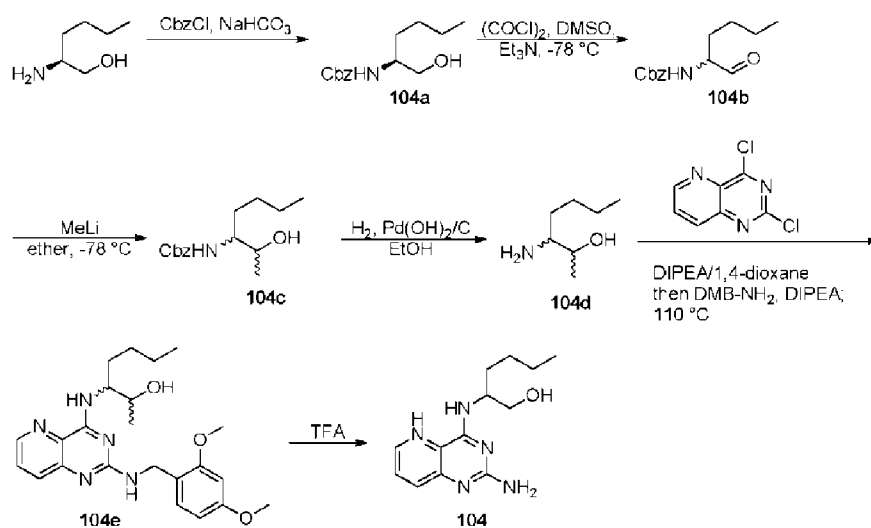
Sinteza benzil (2-hidroxiheptan-3-il)carbamate (103c). La o soluție de compus **103b** (277,0 mg, 1,111 mmol) dizolvată în dietileter (10 mL) și răcită la -78°C a fost adăugat

1,57 M metililitiu picătură cu picătură în dietileter (1,557 mL, 2,444 mmol). După 10 min., clorura de amoniu saturată (10 mL) a fost adăugată la amestecul reacției și amestecul rezultat a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei pentru 45 min. Amestecul a fost extras cu EtOAc (50 mL x 3), extractele organice combinate au fost spălate cu soluție salină, uscate peste MgSO₄, filtrate și concentrate *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0-70% EtOAc în hexani pentru a obține compusul **103c** ca amestec din 4 diastereomeri. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,44 - 7,19 (m, 5H), 5,08 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,83 - 3,57 (m, 1H), 3,54 - 3,40 (m, 1H), 1,76 - 1,41 (m, 2H), 1,43 - 1,24 (m, 6H), 1,12 (dd, J = 9,4, 6,4 Hz, 3H), 0,90 (dd, J = 7,9, 4,9 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₅H₂₄NO₃: 266,18; s-au găsit: 265,81; t_R = 0,93 min.

Sinteza 3-aminoheptan-2-ol (103d). Compusul **103c** (59,6 mg, 0,225 mmol) și 20% Pd(OH)₂ pe carbon (15,2 mg) au fost dizolvați în EtOH (2 mL) și agitați sub atmosferă de H₂. După 2 ore, amestecul reacției a fost filtrat prin tampon de celit și solidul îndepărtat a fost spălat cu EtOH (10 mL). Filtratul și spălarea au fost concentrate sub presiune redusă și produsul brut, **103d**, a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₇H₁₈NO: 132,14; s-au găsit: 131,91; t_R = 0,37 min.

Sinteza 3-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)heptan-2-ol (103e). La o soluție de compus **103d** (29,5 mg, 0,225 mmol) și 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidină (37,4 mg, 0,187 mmol) în dioxan (2 mL) a fost adăugată *N,N*-diizopropiletilamină (0,05 mL, 0,281 mmol). După 20 min. au fost adăugate în plus *N,N*-diizopropiletilamină (0,080 mL, 0,449 mmol) și 2,4-dimetoxibenzilamină (0,10 mL, 0,674 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la o baie de 115 °C pentru 7 ore. Amestecul reacției a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei, diluat cu apă (50 mL), extras cu DCM (25 mL x 2). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă (25 mL x 2), uscate peste MgSO₄, filtrate și apoi concentrate *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0-100% EtOAc în hexani pentru a obține compusul **103e**. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,31 (dt, J = 4,3, 1,0 Hz, 0,85H), 8,05 (s, 0,15H), 7,63 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,48 - 6,38 (m, 1H), 4,64 - 4,47 (m, 2H), 4,35 - 4,21 (m, 1H), 4,00 - 3,87 (m, 1H), 3,83 (doi s, 3H), 3,76 (doi s, 3H), 3,35 (s, 1H), 1,90 - 1,52 (m, 2H), 1,33 (m, 4H), 1,16 (m, 3H), 0,97 - 0,78 (m, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₃H₃₄N₅O₃: 426,25; s-au găsit: 426,17; t_R = 1,00 min.

Sinteza 3-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)heptan-2-ol (103). Compusul **103e** (17,4 mg, 40,9 μmol) a fost dizolvat în TFA (1 mL) și agitat la temperatura camerei pentru 1 oră. Amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă și a fost co-evaporat cu MeOH (10 mL). Reziduul rezultat a fost dizolvat în MeOH (1 mL) și hidroxid de amoniu concentrat (0,1 mL). Amestecul a fost agitat pentru 10 min. la temperatura camerei și apoi concentrat sub presiune redusă până când s-a uscat. Reziduul a fost dizolvat în DMF-apă (1:1,5 mL) și filtrat printr-un celit/filtru cu membrană. Filtratul a fost supus la HPLC de pregătire (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% acetonitril ap. - 70% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.). Frațiunile de produs au fost combinate, concentrate sub presiune redusă, co-evaporate cu metanol (10 mL x 3) și uscate sub vid înalt pentru a obține compusul **103** ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,64 (dt, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,84 (dt, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J = 8,5, 4,4, 1,5 Hz, 1H), 4,47 - 4,31 (m, 1H), 3,99 (tq, J = 6,5, 3,5 Hz, 0,5H), 3,94 (dd, J = 6,6, 5,5 Hz, 0,5H), 1,95 - 1,82 (m, 0,5H), 1,82 - 1,72 (m, 1H), 1,72 - 1,63 (m, 0,5H), 1,48 - 1,25 (m, 4H), 1,22 (d, J = 6,4 Hz, 1,5H), 1,19 (d, J = 6,4 Hz, 1,5H), 0,89 (doi d, J = 6,9, Hz fiecare, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₄H₂₂N₅O: 276,18; s-au găsit: 276,15; t_R = 0,68 min.

Exemplul 104

Sinteza (S)-benzil (1-hidroxihexan-2-il)carbamat (104a). La un amestec de (S)-2-aminohexan-1-ol (504,4 mg, 4,30 mmol) și bicarbonat de sodiu (533,9 mg, 8,61 mmol) în apă (20 mL) a fost adăgat clorformatul de benzil (0,74 mL, 95% puritate, 5,17 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat cu putere la temperatura camerei peste noapte. Solidul a fost dizolvat cu EtOAc (75 mL) și amestecul extras cu EtOAc (75 mL x 2). Extractele organice au fost combinate, uscate peste Na₂SO₄, filtrate și concentrate *in vacuo* pentru a obține solide albe. Solidele au fost supuse cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0-100% EtOAc în hexani pentru a obține compusul **104a**. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,42 - 7,22 (m, 5H), 5,07 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,59 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,34 (td, J = 15,4, 11,8, 7,3 Hz, 6H), 0,91 (t, J = 6,0 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₄H₂₂NO₃: 252,16; s-au găsit: 251,78; t_R = 0,88 min.

Sinteza benzil (1-oxohexan-2-il)carbamat (104b). La o soluție agitată de clorură de oxalil (0,052 mL, 0,602 mmol) în DCM (1,5 mL), la -78 °C a fost adăugat DMSO (0,086 mL, 1,205 mmol) în DCM (2 mL) timp de 8 min. După 15 min, o soluție de compus **104a** (108,1 mg, 0,430 mmol) în DCM (1,5 mL) a fost adăugată la amestecul reacției. Amestecul a fost agitat la -78 °C pentru 30 min. și apoi a fost adăugată trietilamină (0,174 mL, 1,248 mmol) cu agitare puternică. Amestecul rezultat a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei timp de 45 min. Amestecul a fost diluat cu DCM (30 mL), spălat cu apă (30 mL x 3), soluție salină (25 mL), uscat peste MgSO₄, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a obține amestecul **104b**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₄H₂₀NO₃: 250,14; s-au găsit: 249,79; t_R = 0,91 min.

Sinteza benzil (2-hidroxiheptan-3-il)carbamat (104c). La o soluție de compus **104b** (107,3 mg, 0,430 mmol) dizolvată în dietileter (4 mL) și răcită la -78°C a fost adăugat 1,57 M metilitiu în dietileter (0,685 mL, 1,076 mmol) picătură cu picătură. După 10 min., clorura de amoniu saturată (7 mL) a fost adăugată la amestecul reacției și amestecul rezultat a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei pentru 45 min. Amestecul a fost extras cu EtOAc (25 mL x 2), extractele organice combinate au fost spălate cu soluție salină, uscate peste MgSO₄, filtrate și concentrate *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0-70% EtOAc în hexani pentru a furniza compusul **104c** ca amestec din 4 diastereomeri. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,42 - 7,20 (m, 5H), 6,63 (dd, J = 102,5, 9,6 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 3,80 - 3,54 (m, 1H), 3,52 - 3,41 (m, 1H), 1,75 - 1,42 (m, 2H), 1,42 - 1,27 (m, 5H), 1,12 (dd, J = 9,3, 6,4 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 3,5 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₅H₂₄NO₃: 266,18; s-au găsit: 265,81; t_R = 1,06 min.

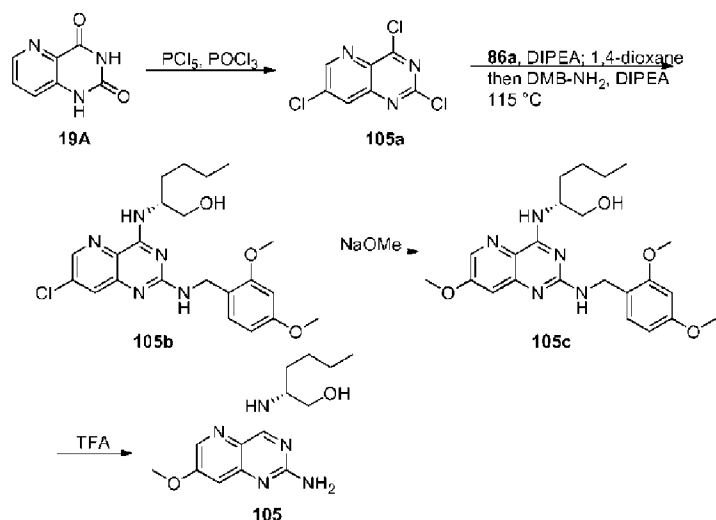
Sinteza 3-aminoheptan-2-ol (104d). Compusul **104c** (71,68 mg, 0,270 mmol) și 20% Pd(OH)₂ pe carbon (19 mg) au fost dizolvați în EtOH (2 mL) și agitați sub atmosferă de H₂. După 2 ore, amestecul reacției a fost filtrat prin tampon de celit și solidul îndepărtat spălat cu EtOH (5 mL). Filtratul și spălările au fost concentrate sub presiune redusă pentru a furniza **104d** care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₇H₁₈NO: 132,14; s-au găsit: 131,91; t_R = 0,51 min.

Sinteza 3-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)heptan-2-ol (104e). La o soluție de compus **104d** (35,45 mg, 0,270 mmol) și 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidină (5,02 mg, 0,225 mmol) în THF (3 mL) a fost adăugată *N,N*-diizopropiletilamină (0,06 mL, 0,338 mmol). După 20 min. au fost adăugate în plus *N,N*-diizopropiletilamină (0,096 mL, 0,540 mmol) și

2,4-dimetoxibenzilamină (0,120 mL, 0,811 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la o baie de 115 °C pentru 6 ore. Amestecul reacției a răcit la temperatura camerei, diluat cu apă (30 mL) și extras cu DCM (20 mL x 2). Straturile organice au fost combinate, spălate cu apă (30 mL x 2), soluție salină (25 mL), uscate peste MgSO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0-100% EtOAc în hexani pentru a obține compusul **104e**. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,31 (ddd, *J* = 4,2, 1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,25 - 7,08 (m, 1H), 6,60 - 6,37 (m, 2H), 4,84 (s, 3H), 4,54 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,35 - 4,22 (m, 1H), 3,83 (d, *J* = 10,3 Hz, 3H), 3,79 - 3,73 (m, 3H), 1,88 - 1,52 (m, 2H), 1,46 - 1,28 (m, 4H), 1,23 - 1,12 (m, 3H), 0,86 (td, *J* = 7,0, 2,2 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₃H₃₄N₅O₃: 426,25; s-au găsit: 426,19; *t*_R = 0,97 min.

Sinteza**3-((2-aminopirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)heptan-2-ol**

(**104**). Compusul **104e** (27,3 mg, 64,2 μmol) a fost dizolvat în TFA (1 mL) și agitat la temperatura camerei pentru 1 oră. Amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă și co-evaporat cu MeOH (10 mL). Reziduul rezultat a fost dizolvat în MeOH (1 mL) și hidroxid de amoniu concentrat (0,1 mL). Amestecul reacției a fost agitat la temperatura camerei și apoi concentrat sub presiune redusă până când s-a uscat. Reziduul a fost tratat cu DMF-apă (1:1,5 mL). Materialul insolubil a fost îndepărtat prin filtrare printr-un celit/filtru cu membrană și fost supus la HPLC de preparare (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% acetonitril ap. - 70% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.). Frațiunile au fost combinate, concentrate sub presiune redusă, co-evaporate cu metanol (10 mL x 3) și uscate în vid peste noapte pentru a obține **104** ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,64 (dt, *J* = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,84 (dt, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,77 (ddd, *J* = 8,5, 4,4, 1,5 Hz, 1H), 4,46 - 4,40 (m, 0,5H), 4,37 (m, 1H), 4,00 (m, 0,5H), 3,97 - 3,88 (m, 0,5H), 1,88 (m, 0,5H), 1,82 - 1,72 (m, 1H), 1,72 - 1,62 (m, 0,5H), 1,48 - 1,25 (m, 4H), 1,22 (d, *J* = 6,4 Hz, 1,5H), 1,19 (d, *J* = 6,4 Hz, 1,5H), 0,89 (doi t, *J* = 6,8 Hz fiecare, 3H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₄H₂₂N₅O: 276,18; s-au găsit: 276,15; *t*_R = 0,68 min.

Exemplul 105

Sinteza **2,4,7-tricloropirido[3,2-*d*]pirimidină (105a)**. Un amestec de pirido[3,2-*d*]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionă **19A** (furnizată de Astatech, Inc., 2,00 g, 12,26 mmol), pentaclorură de fosfor (15,32 g, 73,56 mmol) și oxiclurură de fosfor (22,86 mL, 245,20 mmol) într-un tub de reacție etanș, cu pereții groși, a fost agitat la 160 °C pentru 5 ore. Amestecul a fost concentrat *in vacuo* și reziduul a fost dizolvat în DCM (100 mL). Soluția organică a fost spălată cu apă (100 mL), soluție salină (100 mL), uscată peste MgSO₄, filtrată și concentrată *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0-50% EtOAc în hexani pentru a obține compusul **105a**. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 9,02 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 8,29 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): *t*_R = 0,86 min.

Sinteza**(*R*)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (105b)**

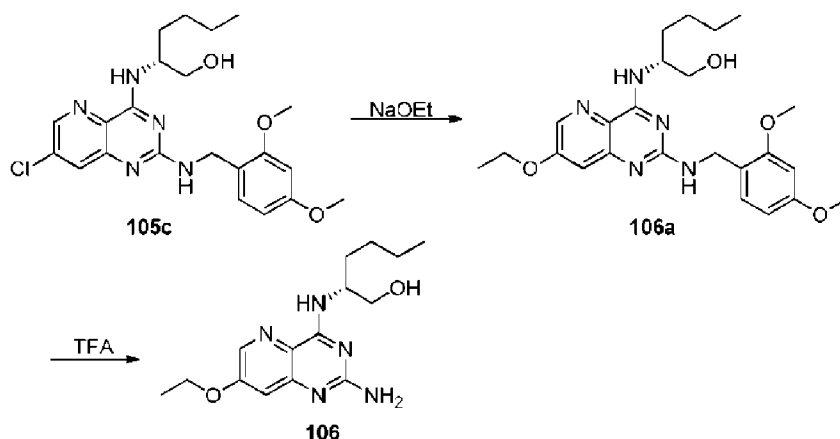
La o soluție de compus **105a** (336 mg, 1,066 mmol) și (*R*)-2-aminohexan-1-ol **86a** (137,5 mg, 1,173 mmol) în dioxan (4 mL) a fost adăugată *N,N*-diizopropiletilamină (0,23 mL, 1,292 mmol). Amestecul a fost agitat pentru 40 min. și apoi au fost adăugate în plus *N,N*-diizopropiletilamină (0,38 mL, 2,132 mmol) și 2,4-dimetoxibenzilamină (0,473 mL, 3,198 mmol). Amestecul rezultat a fost încălzit la 115 °C pentru 2 re. Amestecul reacției a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu apă (30 mL) și extras cu DCM (30 mL). Straturile organice

combinat au fost spălate cu apă (30 mL), soluție salină (30 mL), uscate peste MgSO_4 , și concentrate *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu 0-100% EtOAc în hexani pentru a obține compusul **105b**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{ClN}_5\text{O}_3$: 446,20; s-au găsit: 446,23; $t_R = 0,80$ min.

Sinteza (R)-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-7-metoxipirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (105c). La o soluție de compus **105b** (50 mg, 0,113 mmol) în dioxan (2 mL) a fost adăugat metoxid de sodiu (25 wt.%, 0,064 mL, 0,280 mmol) într-o fiolă cu microunde. Amestecul rezultat a fost încălzit la 120 °C pentru 45 min. într-un reactor cu microunde. Amestecul reacției a fost concentrat *in vacuo* și reziduul a fost apoi dizolvat în metanol (2 mL) și metoxid de sodiu (25 wt.%, 0,2 mL, 0,874 mmol). Amestecul rezultat a fost încălzit la 150 °C pentru 1 oră într-un reactor cu microunde. Amestecul reacției a fost diluat cu apă (25 mL) și extras cu EtOAc (25 mL x 2). Extractele combinate au fost spălate cu clorură de amoniu apoasă saturată (25 mL), uscate peste MgSO_4 , filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a obține compusul brut **105c**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_4$: 442,25; s-au găsit: 442,23; $t_R = 0,82$ min.

Sinteza (R)-2-((2-amino-7-metoxipirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (105). Compusul **105c** a fost dizolvat în TFA (1 mL) și agitat la temperatura camerei pentru 1 oră. Amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă și co-evaporat cu MeOH (10 mL). Reziduul rezultat a fost supus la HPLC de pregătire (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 5% acetonitril ap. - 50% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.). Frațiile de produs au fost concentrate *in vacuo*, co-evaporate cu metanol (10 mL x 3) și uscate sub vid pentru a obține compusul **105** ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,32 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,58 - 4,39 (m, 1H), 4,00 (s, 4H), 3,77 - 3,60 (m, 3H), 1,72 (dtd, *J* = 14,7, 8,5, 8,0, 5,4 Hz, 2H), 1,51 - 1,22 (m, 5H), 1,00 - 0,80 (m, 4H). ¹⁹F NMR (376 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,51. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2$: 292,18; s-au găsit: 292,19; $t_R = 0,45$ min.

Exemplul 106

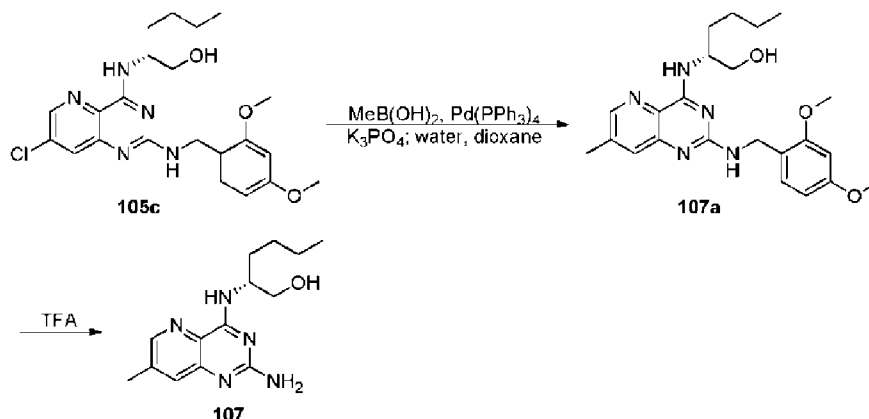


Sinteza (R)-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-7-etoxipirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (106a). La o soluție de compus **105c** (40 mg, 0,090 mmol) în EtOH (3 mL) a fost adăugat etoxid de sodiu (21 wt.%, 0,335 mL, 0,897 mmol) într-o fiolă cu microunde. Amestecul rezultat a fost încălzit la 120 °C pentru 45 min. într-un reactor cu microunde. Amestecul reacției a fost concentrat *in vacuo* și reziduul a fost apoi dizolvat în apă (25 mL) și EtOAc (25 mL). Stratul organic a fost separat și spălat cu clorură de amoniu apoasă saturată, uscat peste MgSO_4 , filtrat și apoi concentrat *in vacuo* pentru a obține compusul brut **106a**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_4$: 456,26; s-au găsit: 456,23; $t_R = 0,76$ min.

Sinteza (R)-2-((2-amino-7-etoxipirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (106). Compusul **106a** a fost dizolvat în TFA (1 mL) și agitat la temperatura camerei pentru 1 oră. Amestecul reacției a fost concentrat *in vacuo* și co-evaporat cu MeOH (10 mL). Reziduul rezultat a fost dizolvat în MeOH (1 mL) și hidroxid de amoniu concentrat (0,1 mL). Amestecul a fost agitat la 50 °C pentru 110 min. și apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost supus la HPLC de pregătire (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 5% acetonitril ap. - 50% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.). Frațiile de produs au fost concentrate *in vacuo*, co-evaporate cu metanol (10 mL x 3) și apoi uscate sub vid înalt pentru a obține compusul **106** ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,94 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,02 (q, *J* = 7,0 Hz, 3H), 3,55 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 1,33 (t, *J* = 7,0 Hz, 4H), 1,30 - 1,15 (m, 4H), 0,91 - 0,63 (m, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,50. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2$: 306,19; s-au găsit: 306,20; $t_R = 0,51$ min.

Exemplul 107

5

**Sinteza (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-7-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (107a).**

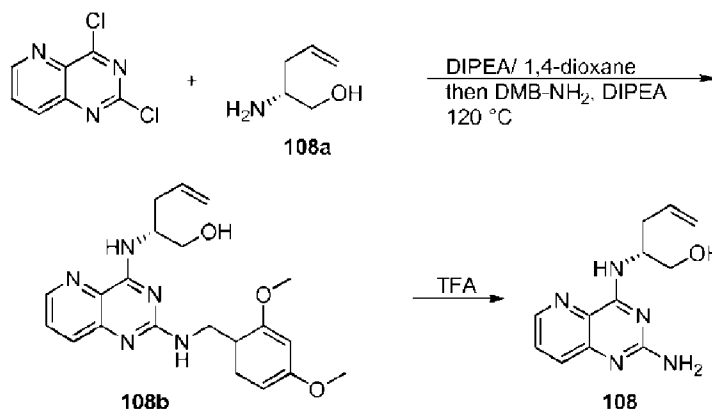
Un amestec de compus **105c** (35 mg, 0,078 mmol), acid metilboric acid (18,8 mg, 0,314 mmol), fosfat de potasiu tribazic (50,0 mg, 0,235 mmol) și tetrakis(trifenilfosfină de paladiu (18,14 mg, 0,016 mmol) în water (2 mL) și dioxan (2 mL) a fost agitat la 150 °C pentru 45 min. într-un reactor cu microunde. Amestecul reacției a fost diluat cu apă (25 mL) și extras cu EtOAc (25 mL). Stratul organic a fost spălat cu apă (25 mL), soluție salină (25 mL), uscat peste MgSO₄, filtrat și apoi concentrat sub presiune redusă pentru a furniza compusul brut **107a**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₃H₃₂N₅O₃: 292,18; s-au găsit: 426,22; t_R = 0,70 min.

Sinteza (R)-2-((2-amino-7-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (107).

Compusul **107a** a fost dizolvat în TFA (1 mL) și agitat la temperatura camerei pentru 1 oră. Amestecul reacției a fost concentrat *in vacuo* și reziduul co-evaporat cu MeOH (10 mL). Reziduul rezultat a fost dizolvat în MeOH (1 mL) și hidroxid de amoniu concentrat (0,1 mL). Amestecul a fost agitat pentru 10 min. la 50 °C și apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost supus la HPLC de pregătire (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 5% acetonitril ap. - 50% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.). Frațiile de produs au fost concentrate *in vacuo*, co-evaporate cu metanol (10 mL x 3) și uscate sub vid înalt pentru a obține compusul **107** ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,53 - 8,46 (m, 1H), 7,62 (tt, J = 1,9, 1,0 Hz, 1H), 4,51 (dtd, J = 9,0, 5,5, 3,1 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,51 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 1,83 - 1,62 (m, 2H), 1,49 - 1,29 (m, 4H), 0,98 - 0,86 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,52. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₄H₂₂N₅O: 276,18; s-au găsit: 276,16; t_R = 0,50 min.

Exemplul 108

30

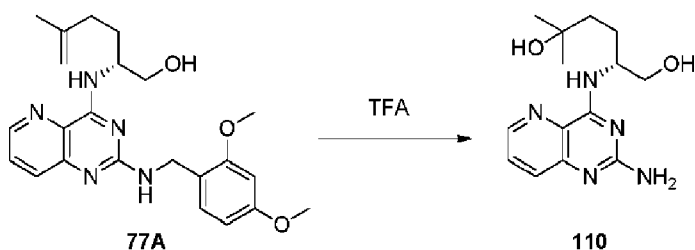
**Sinteza (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pent-4-en-1-ol (108b).**

La o soluție de 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidină (50 mg, 0,250 mmol) și hidrociorură de (R)-2-aminopent-4-en-1-ol **108a** (26,6 mg, 0,280 mmol, Chiralix B.V., Olanda) în dioxan (2 mL) a fost adăugată *N,N*-diizopropiletilamină (0,09 mL, 0,500 mmol). Amestecul a fost agitat peste noapte și apoi au fost adăugate în plus *N,N*-diizopropiletilamină (0,09 mL, 0,500 mmol) și

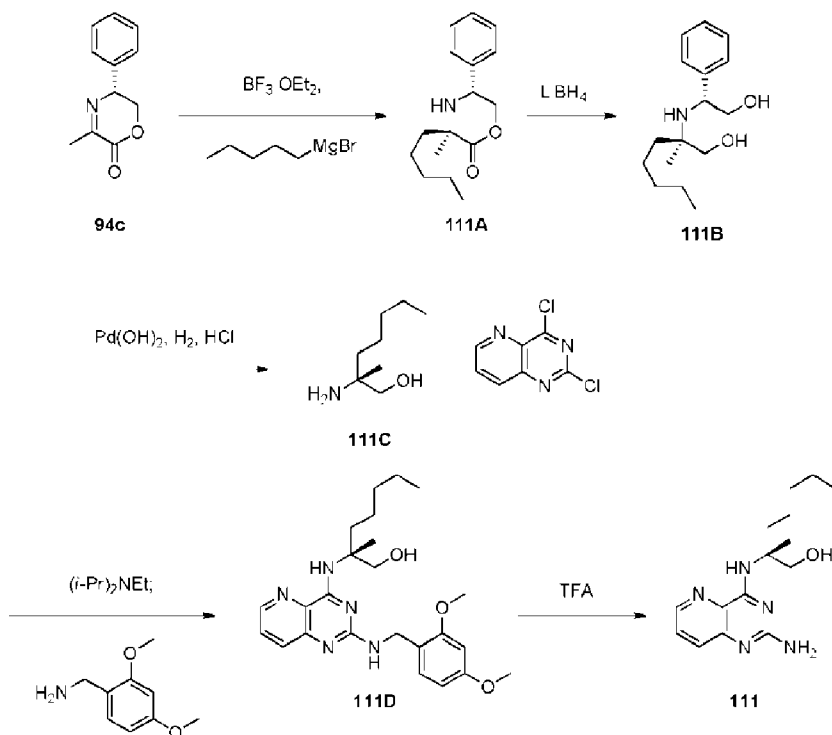
2,4-dimetoxibenzilamină (0,403 mL, 2,727 mmol). Amestecul rezultat a fost încălzit la 120 °C peste noapte. Amestecul reacției a lăsat să se răcească la temperatura camerei, a fost diluat cu apă (25 mL) și extras cu EtOAc (25 mL x 3). Straturile organice au fost spălate cu apă (25 mL), soluție salină (25 mL), uscate peste MgSO₄, filtrate și apoi *concentrate in vacuo* pentru a obține compusul **108b**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₆N₅O₃: 396,20; s-au găsit: 396,14, t_R = 0,69 min.

Sinteza**(R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)pent-4-en-1-ol**

(**108**). Compusul **108b** a fost dizolvat în TFA (3 mL) și agitat la temperatura camerei pentru 3 ore. Amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă și co-evaporat cu MeOH (10 mL). Reziduul rezultat a fost supus la HPLC de pregătire (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 5% acetonitril ap. - 50% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.). Frațiile de produs au fost *concentrate in vacuo*, co-evaporate cu metanol (10 mL x 3) și uscate sub vid înalt pentru a obține compusul **108** ca sare TFA a acestuia. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,64 (dd, *J* = 4,3, 1,5 Hz, 1H), 7,89 - 7,65 (m, 2H), 6,02 - 5,70 (m, 1H), 5,24 - 5,10 (m, 1H), 5,11 - 4,99 (m, 1H), 4,63 - 4,45 (m, 1H), 3,76 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,68 - 2,35 (m, 2H). ¹⁹F NMR (376 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,49. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₂H₁₆N₅O: 246,14; s-au găsit: 246,09, t_R = 0,45 min.

Exemplul 110**Sinteza (R)-2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilheptan-1-ol**

(**110**). La **77A** (40 mg, 0,09 mmol) a fost adăugat TFA (3 mL) și amestecul a fost agitat pentru 2 ore. Amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul fost supus la HPLC de pregătire (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; 10% acetonitril ap. - 70% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.) pentru a permite **110** ca sare TFA a acestuia. LCMS (*m/z*): 292,12 [M+H]⁺; t_R = 0,50 min. la metoda LC/MS A. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,63 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,61 - 4,34 (m, 1H), 3,76 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 1,96 - 1,70 (m, 2H), 1,64 - 1,51 (m, 2H), 1,19 (s, 6H). ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,52.

Exemplul 111

Sinteza (3R,5R)-3-metil-3-pentil-5-fenilmorfolin-2-on (111A). La o soluție de **94c** (2 g, 10,57 mmol) în THF (50 ml) la -78°C a fost adăugat 2M dietileterat de trifluorură de bor în THF (2,76 ml, 22,39 mmol, 2,1 echiv.) timp de 10 minute. După 90 minute, a fost adăugată lent o soluție de 2M clorură de pentilmagneziu în THF (11,19 ml, 22,38 mmol, 2,1 echiv.). Reacția a fost agitată pentru 2 ore și apoi stinsă cu NH₄Cl (200 mL) sat. Amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și apoi diluat cu apă (200 mL). Amestecul a fost extras cu EtOAc (3 x 300 mL) și extractele combinate au fost spălate cu apă (3 x 500 mL), soluție salină (300 mL), uscate peste NaSO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu hexani-EtOAc pentru a permite **111A**. LCMS (*m/z*): 262,06 [M+H]⁺; t_R = 1,14 min. la metoda LC/MS A.

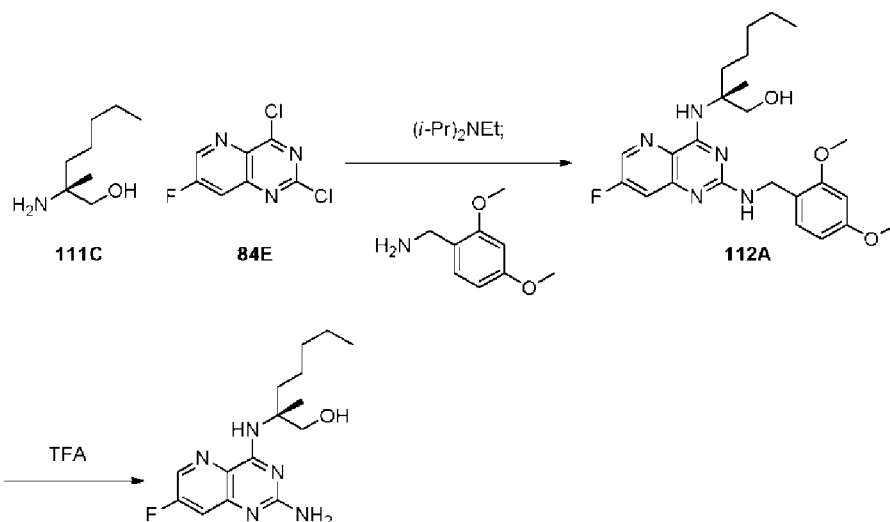
Sinteza (R)-2-(((R)-2-hidroxi-1-feniletil)amino)-2-metilheptan-1-ol (111B). La o soluție de **111A** (1,65 g, 6,31 mmol) în THF (100 ml) la 0 °C a fost adăugată 2M hidroborură de litiu în THF (6,35 ml, 12,7 mmol, 2 echiv.). Reacția a fost încălzită la temperatura camerei și agitată peste noapte. Amestecul a fost stins cu apă (100 mL) și extras cu EtOAc (3 x 300 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (500 mL), soluție salină (100 mL), uscate peste Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă pentru a permite **111B** care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (*m/z*): 266,05 [M+H]⁺; t_R = 0,64 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-amino-2-metilheptan-1-ol (111C). La o soluție de **111B** (1,66 g, 6,25 mmol) în EtOH (20 mL) au fost adăugați Pd(OH)₂/C (20% wt%, 0,92 g) și 4M HCl în dioxan (2,37 ml, 9,50 mmol, 1,5 echiv.). Amestecul a fost agitat sub atmosferă de H₂ la 70 °C peste noapte. Reacția a fost apoi filtrată prin celit și concentrată pentru a permite **111C** care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (*m/z*): 145,95 [M+H]⁺; t_R = 0,57 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-metilheptan-1-ol (111D). La 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidină (118,89 mg, 0,59 mmol) în dioxan (12 mL) a fost adăugat **111C** (135 mg, 0,74 mmol, 1,25 echiv.) și *N,N*-diizopropiletilamină (0,78 ml, 4,46 mmol, 7,5 echiv.). Amestecul reacției a fost agitat la 80 °C peste noapte. 2,4-dimetoxibenzilamină (0,27 ml, 1,85 mmol, 3,1 echiv.) a fost adăugată și amestecul a fost încălzit la 100 °C pentru 6 ore. Amestecul reacției a fost lăsat să se răcească, diluat cu EtOAc (50 mL), spălat cu apă (50 mL), NH₄Cl saturat (50 mL), uscat peste MgSO₄, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu hexani-EtOAc pentru a permite **111D**. LCMS (*m/z*): 440,30 [M+H]⁺; t_R = 0,93 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-metilheptan-1-ol (111). La **111D** (155 mg, 0,35 mmol) a fost adăugat TFA (3 mL). După 1 oră, reacția a fost concentrată sub presiune redusă și reziduul a fost supus la HPLC de pregătire (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; 10% acetonitril ap. - 70% acetonitril ap. cu 0,1 % TFA, peste gradient de 20 min.) pentru a permite **111** ca sare TFA a acestuia. LCMS (*m/z*): 290,15 [M+H]⁺; t_R = 0,72 min. la metoda LC/MS A. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,63 (dd, *J* = 4,3, 1,5 Hz, 1H), 7,86 - 7,80 (m, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 3,98 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,16 - 2,04 (m, 1H), 1,92 (tt, *J* = 11,1, 4,9 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,42 - 1,28 (m, 7H), 0,93 - 0,85 (m, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,58.

Exemplul 112



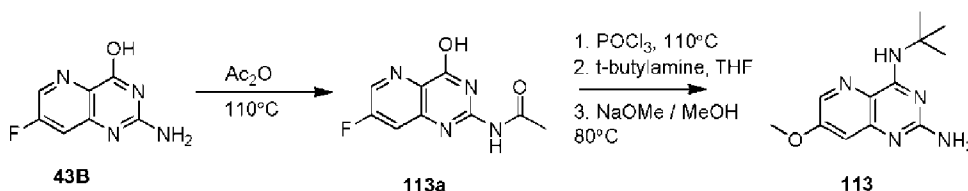
Sinteza (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilheptan-1-ol (112A).

La o soluție de **84E** (119,98 mg, 0,55 mmol) în dioxan (10 mL) a fost adăugat **111C** (125 mg, 0,69 mmol, 1,25 echiv.) și *N,N*-diizopropiletilamină (0,72 ml, 4,13 mmol, 6 echiv.). Amestecul a fost agitat la 80 °C peste noapte. 2,4-dimetoxibenzilamină (0,2 ml, 1,38 mmol, 2,5 echiv.) a fost adăugată și reacția a fost încălzită la 100 °C pentru 6 ore. Amestecul reacției a fost lăsat să se răcească, diluat cu EtOAc (50 mL), spălat cu apă (50 mL), NH₄Cl (50 mL) sat., uscat peste MgSO₄ filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu hexani-EtOAc pentru a permite **112A**. LCMS (*m/z*): 458,26 [M+H]⁺; t_R = 1,00 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilheptan-1-ol (112).

La **112A** (105 mg, 0,23 mmol) a fost adăugat TFA (3 mL). După 1 oră, amestecul reacției a fost concentrat sub presiune redusă și a fost supus la HPLC de pregătire (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; 10% acetonitril ap. - 70% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.) pentru a permite **112** ca sare TFA a acestuia. LCMS (*m/z*): 308,14 [M+H]⁺; t_R = 0,75 min. la metoda LC/MS A. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,54 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,62 (ddd, *J* = 8,7, 2,4, 0,8 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,70 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,41 - 1,28 (m, 7H), 0,93 - 0,84 (m, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,56, -118,19 (dd, *J* = 8,7, 4,2 Hz).

Exemplul 113



Sinteza N-(7-fluoro-4-hidroxipirido[3,2-d]pirimidin-2-il)acetamidă (113a).

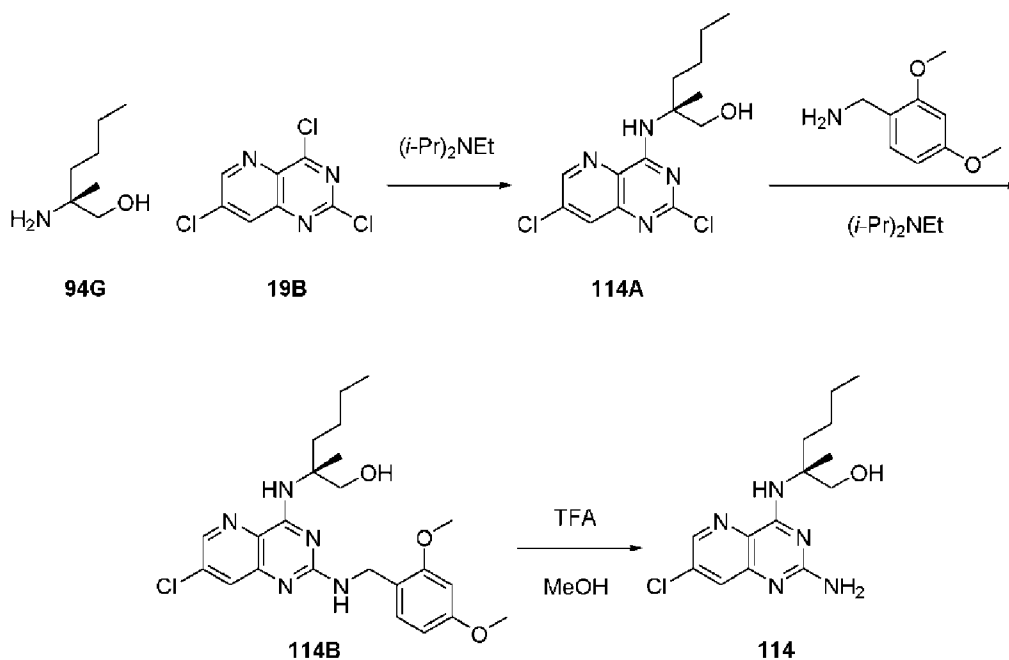
Anhidrida acetică a fost răcită la 0 °C sub azot și a fost adăugat 2-amino-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-ol **43B** (200 mg, 1,11 mmol; furnizat de Medicilon, Shanghai). Amestecul reacției a fost apoi încălzit la 110 °C pentru 4 ore. Amestecul reacției a răcit și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost titrat cu DCM (20 mL) și solidele au fost îndepărtate prin filtrare și aerul a fost uscat pentru a furniza compusul **113a** ca solid. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₉H₇FN₄O₂: 223,06; s-au găsit: 222,96; t_R = 0,58 min.

Sinteza N^t-(tert-butil)-7-metoxipirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diamină (113).

113a a fost suspendat în POCl₃ (5 mL) și încălzit la 110 °C pentru 1 oră. Reacția a fost apoi răcită și POCl₃ îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost co-evaporat cu toluen (15 mL) și apoi tratat cu THF (5 mL). *tert*-Butilamină (70 μL, 0,66 mmol) a fost adăugată și amestecul a fost agitat la temperatura camerei pentru 15 minute. 25% metoxid de sodiu în metanol (100 μL, 0,45 mmol) a fost adăugat și amestecul reacției a fost încălzit într-un vas etanș la 80 °C. Amestecul reacției a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei și a fost supus direct la HPLC de preparare (Synergi 4u Polar-RP

80A, Axia; 10% acetonitril ap. - 70% acetonitril ap. cU 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.).
 Frațiile de produs au fost *concentrate in vacuo* pentru a permite **113** ca sare TFA a acestuia. ^1H NMR
 (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,30 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 3,99 (s, 3H),
 1,61 (s, 9H). ^{19}F NMR (376 MHz, metanol- d_4) δ -77,51. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru
 $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$: 248,14; s-au găsit: 248,09; $t_R = 0,81$ min.

Exemplul 114



Sinteza (R)-2-((2,7-dicloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol (114A).

La o soluție de **94G** (75 mg, 0,30 mmol) și **19B** (51 mg, 0,30 mmol) în THF (5 mL) a fost adăugată *N,N*-diizopropiletilamină (0,16 mL, 0,90 mmol). După agitarea la 80 °C pentru 23 de ore, reacția a fost răcită la temperatura ambiantă, diluată cu EtOAc (50 mL), spălată cu apă (50 mL) și soluție salină (50 mL), uscată peste Na_2SO_4 , apoi filtrată și *concentrată in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu hexani-EtOAc (0-75%) pentru a furniza **114A**. LCMS (m/z): 329,11 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 1,27$ min. la metoda LC/MS A.

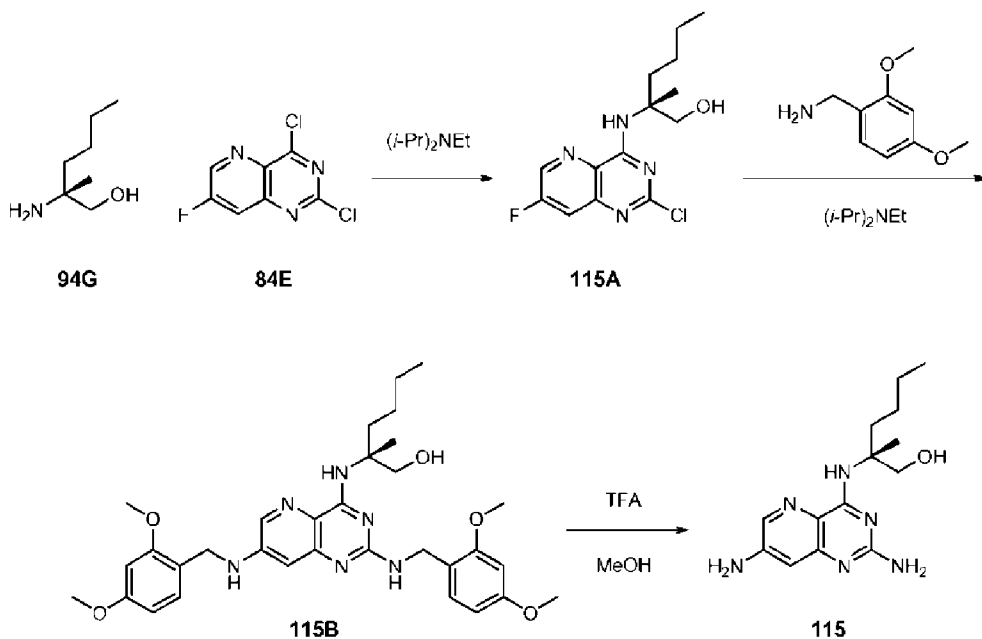
Sinteza (R)-2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol (114B).

La o soluție de **114A** în THF (5 mL) a fost adăugată *N,N*-diizopropiletilamină (0,16 mL, 0,90 mmol), urmată de 2,4-dimetoxibenzilamină (0,25 mL, 1,5 mmol). După agitarea la 100 °C pentru 18 de ore, reacția a fost răcită la temperatura ambiantă, diluată cu EtOAc (100 mL), spălată cu apă (100 mL) și soluție salină (100 mL), uscată peste Na_2SO_4 , apoi filtrată și *concentrată in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu

hexani-EtOAc (15-100%) pentru a furniza **114B**. LCMS (m/z): 460,29 $[M+H]^+$; t_R = 0,94 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-((2-amino-7-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol (114). La **114B** (11 mg, 0,02 mmol) a fost adăugat TFA (3 mL). După 4 ore, amestecul reacției a fost *concentrat in vacuo* și co-evaporat cu MeOH (3 x 20 mL). Reziduul a fost suspendat în MeOH (20 mL) și filtrat. După ce a fost agitată peste noapte, soluția a fost *concentrată in vacuo* pentru a permite **114** ca sare TFA. LCMS (m/z): 310,12 $[M+H]^+$; t_R = 0,98 min. la metoda LC/MS A. 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,10 (ddd, J = 13,9, 10,9, 5,0 Hz, 1H), 1,96 - 1,82 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,35 (qt, J = 6,8, 2,8 Hz, 4H), 0,95 - 0,88 (m, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, metanol- d_4) δ -77,61.

Exemplul 115



Sinteza (R)-2-((2-cloro-7-fluoropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol (115A). La o soluție de **94G** (55 mg, 0,30 mmol) și **84E** (65 mg, 0,30 mmol) în THF (5 mL) a fost adăugată *N,N*-diizopropiletilamină (0,16 mL, 0,90 mmol). După agitarea la 80 °C pentru 18 de ore, reacția a fost răcită la temperatura ambiantă, diluată cu EtOAc (50 mL), spălată cu apă (50 mL) și soluție salină (50 mL), uscată peste Na_2SO_4 , apoi filtrată și *concentrată in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu hexani-EtOAc pentru a furniza **115A**. LCMS (m/z): 313,08 $[M+H]^+$; t_R = 1,19 min. la metoda LC/MS A.

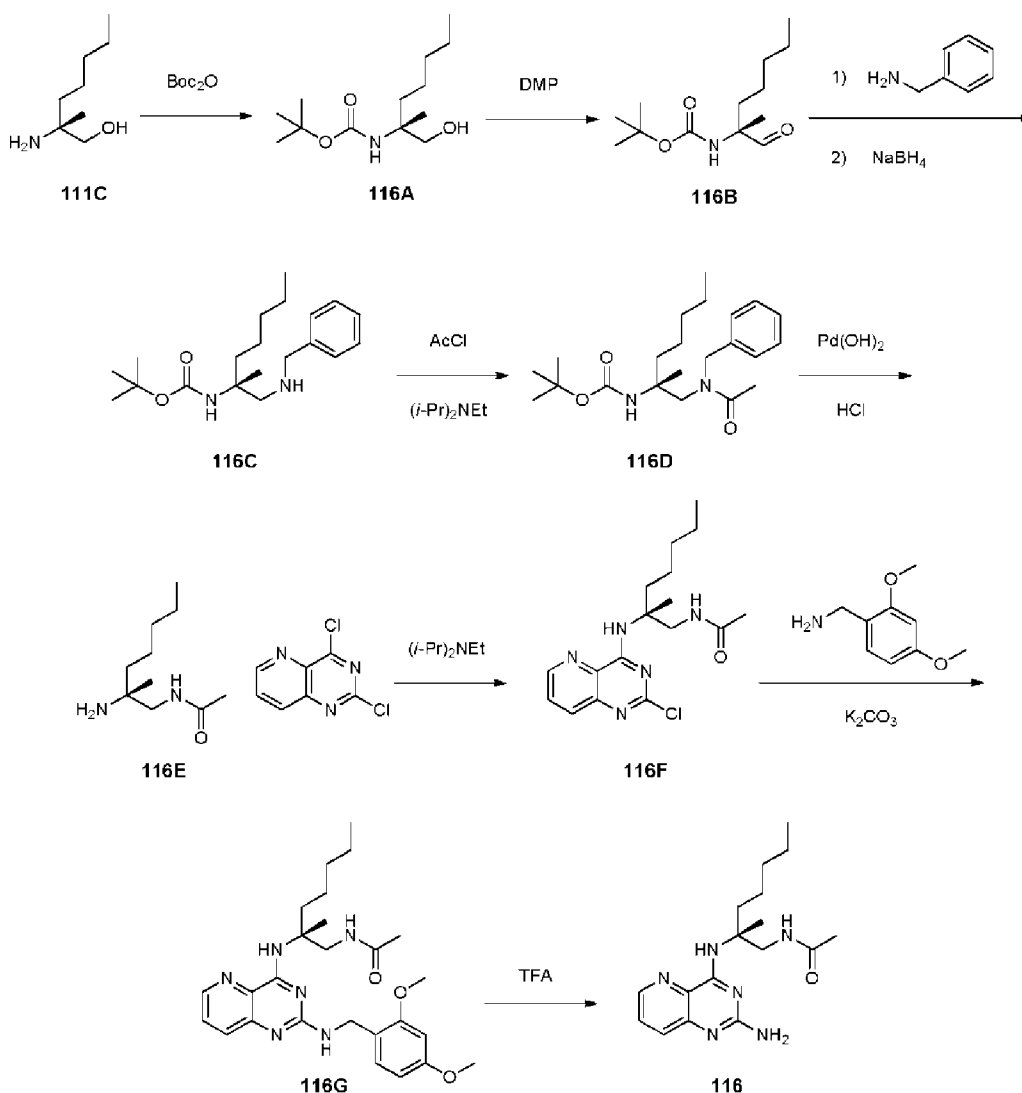
Sinteza (R)-2-((2,7-cloro-2-((2,7-bis((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol (115B). La o soluție de **115A** în THF (5 mL) a fost adăugată *N,N*-diizopropiletilamină (0,16 mL, 0,90 mmol), urmată de 2,4-dimetoxibenzilamină (0,25 mL, 1,5 mmol). După agitarea la 140 °C pentru 18 de ore, reacția a fost răcită la temperatura ambiantă, diluată cu EtOAc (100 mL), spălată cu apă (100 mL) și soluție salină (100 mL), uscată peste Na_2SO_4 , apoi filtrată și *concentrată in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu

hexani-EtOAc (0-100%) pentru a furniza **115B**. LCMS (m/z): 444,23 $[M+H]^+$; t_R = 0,90 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-2-((2,7-diaminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol

(**115**). La **115B** (14 mg, 0,02 mmol) a fost adăugat TFA (3 mL). După 4 ore, amestecul reacției a fost *concentrat in vacuo* și co-evaporat cu MeOH (3 x 20 mL). Reziduul a fost suspendat în MeOH (20 mL) și filtrat. După ce a fost agitată peste noapte, soluția a fost *concentrată in vacuo* pentru a permite **115** ca sare bis-TFA. LCMS (m/z): 291,19 $[M+H]^+$; t_R = 0,93 min. la metoda LC/MS A. 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,06 (ddd, J = 13,4, 11,0, 5,0 Hz, 1H), 1,91 - 1,79 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,35 (td, J = 7,4, 4,2 Hz, 4H), 0,92 (t, J = 7,0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, metanol- d_4) δ -77,58.

Exemplul 116



Sinteza tert-butil (R)-(1-hidroxi-2-metilheptan-2-il)carbamat (116A). La 111C (315 mg, 2,17 mmol) în THF (30 mL) a fost adăugat 1M NaOH apos (2,2 mL) urmat de DIPEA (1,7 mL, 9,76 mmol) și Boc_2O (2,17 g, 9,94 mmol). După 18 ore, amestecul a fost diluat cu apă (50 mL) și extras cu EtOAc (2 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție salină (100 mL), uscate peste Na_2SO_4 , și concentrate *in vacuo*. Materialul a fost purificat prin cromatografie flash echipată cu un ELSD utilizând hexan-EtOAc (0-50%) pentru a permite 116A. LCMS (m/z): 245,77 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R = 1,15 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza tert-butil (R)-(2-metil-1-oxoheptan-2-il)carbamat (116B).

La o soluție de 116A (378 mg, 1,54 mmol) în DCM (15 mL) a fost adăugat periodinan Dess-Martin (981 g, 2,31 mmol). După 90 de min., reacția a fost stinsă cu $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3(\text{aq})$ (20 mL). Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu DCM (25 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (50 mL) și soluție salină (50 mL), uscate peste Na_2SO_4 , și concentrate *in vacuo*. Materialul a fost purificat prin cromatografie flash echipată cu un ELSD utilizând hexan-EtOAc (0-50%) pentru a permite 116B. LCMS (m/z): 143,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R = 1,23 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza tert-butil (R)-(1-(benzilamino)-2-metilheptan-2-il)carbamat (116C). La o soluție de 116B (351 mg, 1,44 mmol) în MeOH (6 mL) a fost adăugată benzilamină (0,16 mL, 1,44 mmol). După 18 ore, hidroborura de sodiu (91 mg, 2,17 mmol) a fost adăugată la reacție. După 90 min., amestecul a fost concentrat *in vacuo*. Reziduul a fost diluat cu EtOAc (25 mL), spălat cu M NaOH_(ap.) (20 mL), uscat peste Na_2SO_4 și concentrat *in vacuo* pentru a furniza 116C brut care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (m/z): 335,02 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R = 0,95 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza tert-butil (R)-(1-(N-benzilacetamido)-2-metilheptan-2-il)carbamat (116D). La o soluție de 116C (519 mg, 1,55 mmol) în THF (15 mL) a fost adăugată *N,N*-diizopropiletilamină (0,54

mL, 3,10 mmol), urmată de clorură de acetil (0,17 mL, 2,33 mmol). După 60 min., reacția a fost diluată cu EtOAc (50 mL), spălată cu apă (30 mL), $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ (30 mL) sat. și soluție salină (30 mL), uscată peste Na_2SO_4 , și *concentrată in vacuo*. Materialul a fost purificat prin cromatografie flash echipată cu un ELSD utilizând hexan-EtOAc (0-100%) pentru a permite **116D**. LCMS (m/z): 376,82 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 1,36$ min. la metoda LC/MS A.

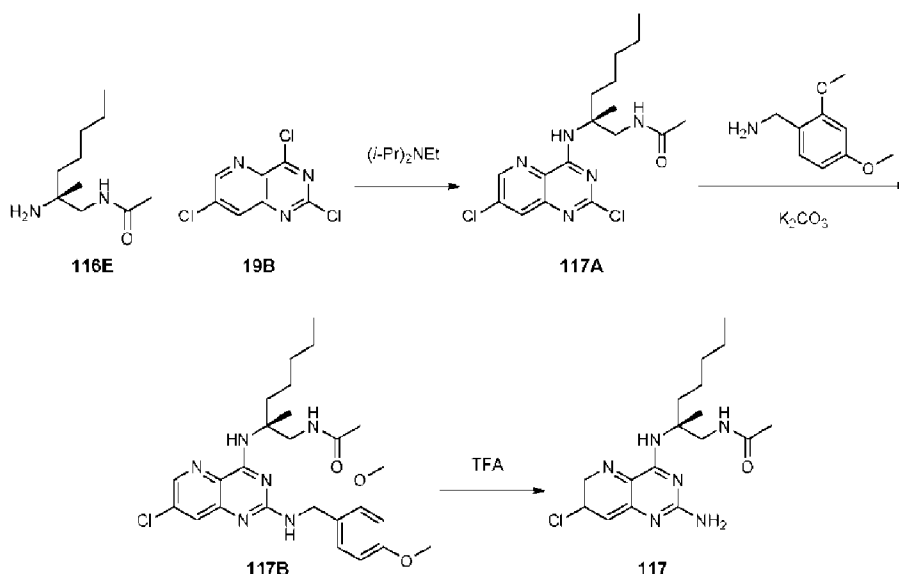
Sinteza (R)-N-(2-amino-2-metilheptil)acetamidă (116E). La o soluție de **116D** (584 mg, 1,55 mmol) în EtOH (15 mL) a fost adăugat HCl soluție (0,78 mL, 3,10 mmol, 4 M în 2,4-dioxan). Soluția a fost apoi purjată cu Ar și a fost adăugat $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (441 mg). Amestecul a fost purjat cu H_2 și încălzit la 75 °C. După 18 ore, amestecul a fost răcit la temperatură ambiantă, purjat cu Ar, filtrat și *concentrat in vacuo* pentru a furniza **116E** brut (288 mg) ca sare HCl. LCMS (m/z): 186,96 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0,52$ min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-N-(2-((2-cloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilheptil)acetamidă (116F). La o soluție de **116E** (50 mg, 0,22 mmol) și 2,4-dicloropirido[3,2-d]pirimidină (45 mg, 0,22 mmol) în THF (3 mL) a fost adăugată *N,N*-diizopropiletilamină (0,12 mL, 0,67 mmol). După agitarea la 80 °C pentru 18 de ore, reacția a fost răcită la temperatura ambiantă, diluată cu EtOAc (25 mL), spălată cu apă (25 mL) și soluție salină (25 mL), uscată peste Na_2SO_4 și *concentrată in vacuo*. Reziduul a fost supus la cromatografia pe gel de silice prin eluarea cu hexani-EtOAc (0-100%) pentru a furniza **116F**. LCMS (m/z): 350,06 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 1,09$ min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-N-(2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilheptil)acetamidă (116G). La o soluție de **116F** (58 mg, 0,17 mmol) în 2-MeTHF (3 mL) a fost adăugat carbonat de potasiu (46 mg, 0,33 mmol) urmat de 2,4-dimetoxibenzilamină (0,05 mL, 0,33 mmol). După agitarea la 85°C pentru 18 de ore, reacția a fost răcită la temperatura ambiantă, diluată cu EtOAc (25 mL), spălată cu apă (20 mL) și soluție salină (20 mL), uscată peste Na_2SO_4 , apoi filtrată și *concentrată in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu hexani-EtOAc (20-100%) pentru a furniza **116G**. LCMS (m/z): 481,27 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0,94$ min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-N-(2-((2-aminopirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilheptil)acetamidă (116). La **116G** (53 mg, 0,11 mmol) a fost adăugat TFA (3 mL). După 2 ore, amestecul reacției a fost *concentrat in vacuo* și co-evaporat cu MeOH (3 x 20 mL). Reziduul a fost suspendat în MeOH și filtrat. Soluția a fost *concentrată in vacuo* pentru a permite **116** ca sare TFA. LCMS (m/z): 331,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0,72$ min. la metoda LC/MS A. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,63 (dd, $J = 4,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,76 (ddd, $J = 8,5, 4,4, 1,2$ Hz, 1H), 3,95 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,56 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,41 - 1,30 (m, 6H), 0,88 (t, $J = 6,3$ Hz, 3H), ^{19}F NMR (377 MHz, metanol- d_4) δ -77,86.

Exemplul 117



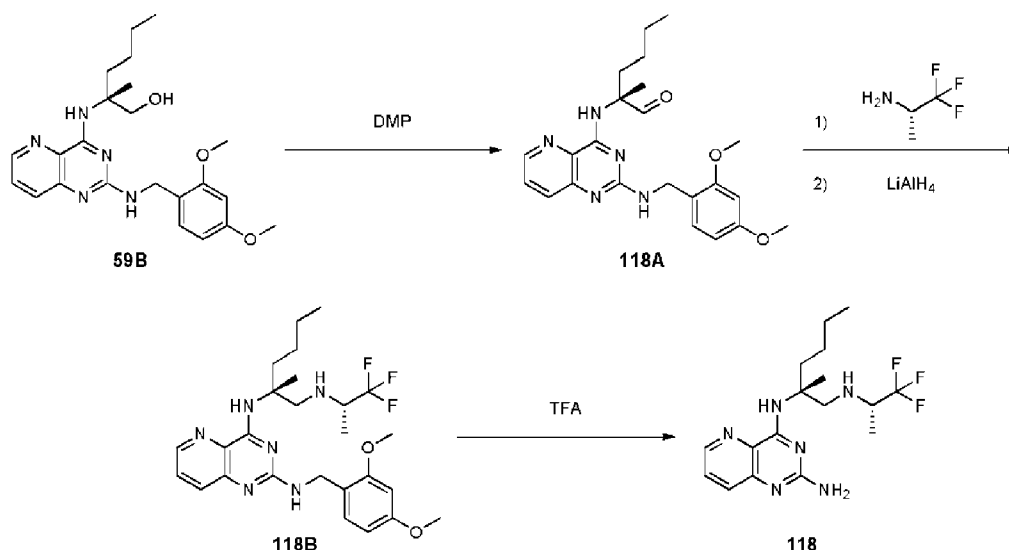
Sinteza (R)-N-(2-((2,7-dicloropirido[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilheptil)acetamidă (117A). La o soluție de **116E** (50 mg, 0,22 mmol) și **19B** (53 mg, 0,22 mmol) în THF (3 mL) a fost adăugată *N,N*-diizopropiletilamină (0,12 mL, 0,67 mmol). După agitarea la 80 °C pentru 18 de ore, reacția a fost răcită la temperatura ambiantă, diluată cu EtOAc (25 mL), spălată cu apă (25 mL) și soluție salină (25 mL), uscată peste Na_2SO_4 , apoi filtrată și *concentrată in*

vacuo. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu hexani-EtOAc (0-100%) pentru a furniza **117A**. LCMS (*m/z*): 384,01 [M+H]⁺; *t_R* = 1,77 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-N-(2-((7-cloro-2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-metilheptil)acetamidă (117B). La o soluție de **117A** (33 mg, 0,09 mmol) în 2-MeTHF (3 mL) a fost adăugat carbonat de potasiu (24 mg, 0,17 mmol) urmat de 2,4-dimetoxibenzilamină (0,05 mL, 0,17 mmol). După agitarea la 85°C pentru 18 de ore, reacția a fost răcită la temperatura ambiantă, diluată cu EtOAc (50 mL), spălată cu apă (20 mL) și soluție salină (20 mL), uscată peste Na₂SO₄, apoi filtrată și concentrată *in vacuo*. Reziduul a fost supus cromatografiei pe gel de silice prin eluarea cu hexani-EtOAc (0-100%), apoi EtOAc-MeOH (0-25%) pentru a furniza **117B**. LCMS (*m/z*): 515,26 [M+H]⁺; *t_R* = 1,06 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza (R)-N-(2-((2-amino-7-fluoropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-metilheptil)acetamidă (117). La **117B** (38 mg, 0,07 mmol) a fost adăugat TFA (3 mL). După 2 ore, amestecul reacției a fost concentrat *in vacuo* și co-evaporat cu MeOH (3 x 20 mL). Reziduul a fost suspendat în MeOH și filtrat. Soluția a fost concentrată *in vacuo* pentru a permite **117** ca sare TFA. LCMS (*m/z*): 632,22 [M+H]⁺; *t_R* = 0,89 min. la metoda LC/MS A. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,59 (dd, *J* = 3,5, 2,1 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,51 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 2,21 - 2,10 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,95 - 1,87 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,35 (dd, *J* = 17,6, 5,4 Hz, 6H), 0,88 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,80.

Exemplul 118



Sinteza (R)-2-((2-((2,4-dimetoxibenzil)amino)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)-2-metilhexanal (118A). La o soluție de **59B** (548 mg, 1,29 mmol) în DCM (24 mL) a fost adăugat periodinan Dess-Martin (829 mg, 1,93 mmol). După 60 de min., reacția a fost stinsă cu Na₂S₂O_{3(ap.)} (20 mL), straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu DCM (25 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (50 mL), NaHCO_{3(aq.)} (50 mL) sat. și soluție salină (50 mL), uscată peste Na₂SO₄, și concentrată *in vacuo*. Materialul a fost purificat prin cromatografie flash utilizând hexan-EtOAc (25-100%), urmat de EtOAc-MeOH (0-20%) pentru a permite **118A**. LCMS (*m/z*): 424,18 [M+H]⁺; *t_R* = 1,04 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza N²-(2,4-dimetoxibenzil)-N⁴-((R)-2-metil-1-(((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)hexan-2-il)pirido[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamină

(118B). La o soluție de **118A** (70 mg, 0,17 mmol) în MeOH (1 mL) a fost adăugată (*S*)-1,1,1-trifluoro-2-propilamină (39 mg, 0,33 mmol, furnizată de Oakwood Chemical). După 5 ore, reacția a fost concentrată *in vacuo*. Reziduul a fost diluat cu THF (2 mL) și a fost adăugată soluția de hidruură de litiu-aluminiu (0,82 mL, 0,82 mmol, 1 M în THF). După 30 min., reacția a fost stinsă cu apă (20 mL) și extrasă cu EtOAc (2 x 20 mL). Straturile organice combinate au fost uscate peste Na₂SO₄ și concentrate *in vacuo* pentru a permite **118B** brut. LCMS (*m/z*): 521,24 [M+H]⁺; *t_R* = 1,26 min. la metoda LC/MS A.

Sinteza N⁴-((R)-2-metil-1-(((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)hexan-2-il)pirido[3,2-*d*]pirimidin-2,4-diamină (118). La **118B** (66 mg, 0,13 mmol) a fost adăugat TFA (3 mL). După 4 ore, amestecul reacției a fost concentrat *in vacuo*. Reziduul a fost suspendat în 50% EtOH_(ap.) (6 mL) și filtrat. Soluția a fost purificată prin HPLC de pregătire (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; 20% acetonitril ap. - 60% acetonitril ap. cu 0,1% TFA, peste gradient de 20 min.) pentru a permite **122** ca

sare bis-TFA. LCMS (m/z): 371,10 [M+H]⁺; t_R = 1,14 min. la metoda LC/MS A. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,62 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 3,75 (hept, J = 7,1 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,28 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,17 (ddd, J = 13,6, 11,4, 4,6 Hz, 1H), 1,95 (ddd, J = 16,1, 12,3, 4,1 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,40 - 1,26 (m, 4H), 0,92 (t, J = 6,9 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, metanol-d₄) δ -76,47-d₄ δ -76,47 (d, J = 7,1 Hz), -77,87.

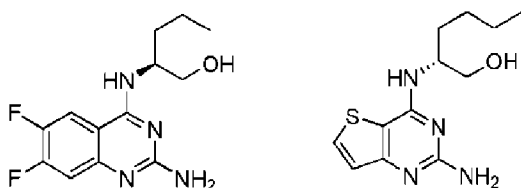
Cu excepția cazului în care se precizează altfel, timpii de retenție ai LC/MS (t_R) raportați mai sus au fost mășurați cu ajutorul metodei LC/MS A.

Metoda pentru LC/MS HPLC (metoda A): Cromatogramele HPLC LC/MS au fost generate cu ajutorul sistemului Thermo Scientific LCQ LC/MS cu eluare cu o coloană HPLC Kinetex 2.6u C18 100 A, 5x30 mm, cu ajutorul unei eluări de gradient de 1,85 minute din 2% acetonitril ap. - 98% acetonitril ap. cu 0,1% modificador de acid formic.

Metoda pentru LC/MS HPLC (metoda B): Cromatogramele HPLC LC/MS au fost generate cu ajutorul sistemului Thermo Scientific LCQ LC/MS cu eluare cu o coloană HPLC Kinetex 2.6u C18 100 A, 5x30 mm, cu ajutorul unei eluări de gradient de 2,85 minute din 2% acetonitril ap. - 98% acetonitril ap. cu 0,1% modificador de acid formic.

Exemplul biologic 1 - testele PBMC IFNα, IL12-p40 și TNFα

Anumiți compuși dezvăluiti în prezenta lucrare au fost testați conform procedurii descrise mai jos. În plus, anumiți compuși de referință au fost preparați și testați împreună cu compușii prezentei dezvăluiri. De exemplu, Compusul X a fost preparat într-un mod similar celui dezvăluit în Publicația Cererii PCT cu Nr. WO2012/156498 (unde compusul este identificat drept Compusul 72). Compusul Y a fost preparat într-un mod similar celui dezvăluit în Publicația Cererii PCT cu Nr. WO2015/014815 (unde compusul este identificat drept Compusul 6).



Compd. X

Compd. Y

Compușii au fost dizolvați și depozitați în DMSO (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) la o concentrație de 10mM.

Celule și reactivi

PBMC-urile umane crioconservate izolate de donatorii sănătoși au fost achiziționate de la StemCell Technologies (Vancouver, Canada). Mediul de culturi celulare utilizat a fost RPMI cu L-Glutamină (Mediatech, Manassas, VA), suplimentat cu 10% ser fetal bovin (Hyclone, GE Healthcare, Logan, UT) și penicilină-streptomicină (Mediatech). Plăcile de captură pentru teste TNFα uman, IL12p40 și IFNα2a cu 384 de godeuri, standarde, tampoane și reactivi de procesare au fost obținute de la MesoScale Discovery Technologies (MSD; Rockville, MD).

PBMC-urile umane crioconservate (1 x 10⁸ celule/ml) au fost decongelate la 37°C și resuspendate în 25 mL mediu cald de cultură celulară. Celulele au fost aglomerate la 200Xg (Beckman Avanti J-E) pentru 5 min. și resuspendate în 20 mL de medii proaspete de cultură. Celulele au fost numărate cu ajutorul unui celulemetru (Nexcelcom Bioscience), ajustat la celule 2x10⁶ și incubate pentru 2 ore într-un incubator setat la 37 °C, 5% CO₂ pentru a-și reveni din crioconservare. Compușii au fost diluați în serie în DMSO la pași cu jumătate de lungime pentru a genera un interval de doză în 10 puncte. Cu ajutorul unei pipete Bravo echipată cu un cap cu 384 de godeuri (Agilent), 0,4 μL de compus au fost transferați în fiecare godeu al unei plăci negre cu partea inferioară transparentă (Greiner Bio-One, Germania) care conține 30 μL de mediu de cultură celulară. PBMC-urile recuperate au fost apoi distribuite în placa de test la 50 μL per godeu (100.000 celule/godeu) cu ajutorul distribuitorului MicroFlow cu canale multiple (Biotek). Concentrația finală de DMSO a fost de 0,5%. DMSO a fost utilizat drept control negativ. Plăcile au fost incubate pentru 24 ore la 37 °C. PBMC-urile din placa de test au fost aglomerate prin centrifugare (Beckman Avanti J-E) la 200Xg pentru 5 min.

Cu ajutorul unei stații de pipetare Biomek FX cu 384 de godeuri (Beckman), mediul de cultură condiționat (CCM) din placa de test a fost transferat la plăcile de captură MSD personalizate pentru fiecare citokină. Pentru detectarea IFNα și, respectiv, IL12-p40, 25 μL și 20 μL de CCM au fost adăugați direct la fiecare placă de captură. Pentru detectarea TNFα, CCM a fost diluat 1:9 în

- mediu de cultură proarpăt și au fost utilizați 20μL de CCM diluat. Standardele de calibrare diluate în serie pentru fiecare citokină au fost utilizate pentru a genera curbe standard și pentru a stabili liniaritatea testului. Plăcile au fost sigilate și incubate peste noapte la 4 °C într-un agitator de plăci (Placă de titru) setat la 200 rpm. În ziua următoare, anticorpii specifici pentru fiecare citokină au fost diluați 1:50 în tamponul de diluție al anticorpului 100 pentru diluantul MSD. Anticorpii diluați au fost adăugați la plăcile de captură corespondente la 10 μL/godeu și incubati la temperatura camerei pentru 1-2 ore în agitator. Plăcile au fost spălate cu tampon PBST (3X, 60 μl/godeu) cu ajutorul unui spălător de plăci Biotek Multiflow. Tamponul de citire MSD diluat la 2X în apă deionizată și 35 μL/godeu a fost adăugat prin instrumentul Biomek FX. Plăcile au fost citite imediat într-un cititor MSD6000.
- 10 Datele au fost normalizate la controale pozitive și negative în fiecare placă de test. Valorile AC₅₀ values reprezintă concentrațiile de compus la jumătate din efectul maxim, bazat pe activarea procentului normalizat și calculat prin regresia neliniară cu ajutorul software-ului Pipeline Pilot (Accelrys, San Diego, CA).

- 15 Rezultatele testului de profilare a citokinelor sunt raportate în Tabelul 1, Tabelul 2 și Tabelul 3 de mai jos.

Tabelul 1

Compus	TNFα AC ₅₀ (μM)	IL12p40 AC ₅₀ (μM)	IFNα AC ₅₀ (μM)
1B	3,9	2	2,7
2B	5,4	2,8	4,3
3B	29,4	15,5	14,5
4B	9,1	5,4	5,9
5B	>50	>50	41
6B	>50	>50	>50
7	>50	>50	34
8	20,2	19,4	>50
9	1,9	1,1	7,2
10	29,2	23,8	>50
11	10,1	6	6,9
12	>50	>50	>50
13	>50	>50	>50
14	1,1	0,94	1,6
15	1,6	1,2	>200
16	>50	>50	>50
17	>50	>50	>50
18F	16,1	15,2	30,6
19E	3,3	2,5	21,6
20	3,2	2,8	5,4
21	3,1	2,3	4,8
22	>50	>50	35,9
23C	24,7	25,7	>50
24D	3,4	3,1	18,4
25E	20	19,7	12,3
26E	2,3	1,7	13,5
27C	0,52	0,42	2
28	28,6	28,2	45

Compus	TNF α AC ₅₀ (μ M)	IL12p40 AC ₅₀ (μ M)	IFN α AC ₅₀ (μ M)
29	18,3	15,5	3,9
30B	10,6	8,6	>50
31	4,7	4,7	32,9
32	>50	>50	>50
33	0,92	0,85	5,9
34	12,2	10,9	>50
35	39,4	22,6	>50
36	21,5	10,8	>50
37	>50	>50	>50
38C	>50	>50	>50
39C	>50	41,5	>50
40C	0,94	0,87	2,4
41	11	9,1	13
42B	1,1	0,9	3,6
43C	1,1	1	10,9
44	3	2,4	>50
45	1,6	1,3	8,3
46C	28,6	28,5	>50
47B	2,70	2,0	>50
48	0,85	0,71	0,57

Tabelul 2

Compus	TNF α AC ₅₀ (μ M)	IL12p40 AC ₅₀ (μ M)	IFN α AC ₅₀ (μ M)
X	1,2	0,97	7,1
Y	11,2	13,0	>50

Tabelul 3

Compus	TNF α AC ₅₀ (μ M)	IL12p40 AC ₅₀ (μ M)	IFN α AC ₅₀ (μ M)
49	22,4	18,1	41,6
50	26,9	23,1	>50
51	0,37	0,33	>200
52	3,2	3,6	>50
53	0,26	0,28	3,9
54	34,0	42,5	>50
55	23,9	21,5	28,8
56	3,6	3,4	1,9
57	11,0	9,7	>50
58	3,9	3,8	4,1
59	0,18	0,17	15,0
60	2,6	2,3	7,9

Compus	TNF α AC ₅₀ (μ M)	IL12p40 AC ₅₀ (μ M)	IFN α AC ₅₀ (μ M)
61	0,02	0,02	42,1
62	1,0	0,91	>50
63	0,41	0,43	22,4
64	3,1	3,2	37,9
65	0,11	0,09	>50
66	0,04	0,03	1,6
67	6,3	3,9	23,0
68	11,1	14,2	>50
69	31,0	30,8	34,8
70	3,3	2,7	>50
71	2,6	2,7	>50
72	7,2	7,0	>50
73	1,3	1,3	>50
74	9,1	9,6	>50
75	4,0	3,3	20,3
76	36,9	31,8	36,9
77	43,6	43,6	43,6
78	16,0	14,2	>50
79	9,1	11,5	>50
80	2,7	2,4	>50
81	7,6	7,8	>50
82	16,6	14,3	>50
83	1,7	1,8	43,1
84	3,0	3,9	>50
85	0,86	0,80	4,0
86	2,9	2,4	37,4
87	5,0	4,5	>50
88	0,4	0,37	35,6
89	2,2	1,7	>50
90	0,86	0,62	7,8
91	2,0	1,9	>50
92	4,3	4,7	>50
93	0,44	0,40	>50
94	1,0	0,7	2,2
95	0,15	0,15	>50
96	1,1	1,0	2,8
97	0,14	0,13	26,0
98	0,24	0,23	134
99	3,4	3,6	>50

Compus	TNF α AC ₅₀ (μ M)	IL12p40 AC ₅₀ (μ M)	IFN α AC ₅₀ (μ M)
100	3,8	3,5	4,6
101	0,10	0,11	>50
102	0,81	0,76	>50
103	3,3	2,6	10,3
104	2,1	1,9	4,2
105	3,5	3,4	>50
106	13,8	10,2	>50
107	2,8	1,8	>50
108	38,7	22,0	>50
110	32,6	32,6	32,6
111	0,61	0,47	19,8
112	0,36	0,33	>50
113	12,5	13,6	>50
114	0,34	0,20	34,1
115	0,024	0,027	9,0
116	0,036	0,11	>50
117	0,37	0,33	>50
118	9,3	9,1	>50

In anumite variante de realizare, anumiți compuși dezvoltă în prezenta lucrare au un AC₅₀ pentru TNF α care este mai mic decât aproximativ 100 μ M, mai mic decât aproximativ 50 μ M, mai mic decât aproximativ 40 μ M, mai mic decât aproximativ 30 μ M, mai mic decât aproximativ 25 μ M, mai mic decât aproximativ 20 μ M, mai mic decât aproximativ 15 μ M, mai mic decât aproximativ 10 μ M, mai mic decât aproximativ 5 μ M, mai mic decât aproximativ 4 μ M, mai mic decât aproximativ 3 μ M, mai mic decât aproximativ 2 μ M sau mai mic decât aproximativ 1 μ M. În anumite variante de realizare, anumiți compuși dezvoltă în prezenta lucrare au un AC₅₀ pentru TNF α care este mai mare decât aproximativ 25 μ M sau mai mare decât aproximativ 50 μ M. În anumite variante de realizare, anumiți compuși dezvoltă în prezenta lucrare au un AC₅₀ pentru TNF α care este mai mic decât aproximativ 0,75 μ M, mai mic decât aproximativ 0,5 μ M sau mai mic decât aproximativ 0,25 μ M. După cum se înțelege de către experții în domeniu, inducția TNF α este asociată cu agonismul TLR8.

In anumite variante de realizare, anumiți compuși dezvoltă în prezenta lucrare au un AC₅₀ pentru IL12p40 care este mai mic decât aproximativ 100 μ M, mai mic decât aproximativ 50 μ M, mai mic decât aproximativ 40 μ M, mai mic decât aproximativ 30 μ M, mai mic decât aproximativ 25 μ M, mai mic decât aproximativ 20 μ M, mai mic decât aproximativ 15 μ M, mai mic decât aproximativ 10 μ M, mai mic decât aproximativ 5 μ M, mai mic decât aproximativ 4 μ M, mai mic decât aproximativ 3 μ M, mai mic decât aproximativ 2 μ M, mai mic decât aproximativ 1 μ M sau mai mic decât aproximativ 0,5 μ M. În anumite variante de realizare, anumiți compuși dezvoltă în prezenta lucrare au un AC₅₀ pentru IL12p40 care este mai mare decât aproximativ 25 μ M sau mai mare decât aproximativ 50 μ M. După cum se înțelege de către experții în domeniu, inducția IL12p40 este asociată cu agonismul TLR8.

In anumite variante de realizare, anumiți compuși dezvoltă în prezenta lucrare au un AC₅₀ pentru IFN α care este mai mic decât aproximativ 200 μ M, mai mic decât aproximativ 100 μ M, mai mic decât aproximativ 50 μ M, mai mic decât aproximativ 40 μ M, mai mic decât aproximativ 30 μ M, mai mic decât aproximativ 25 μ M, mai mic decât aproximativ 20 μ M, mai mic decât aproximativ 15 μ M, mai mic decât aproximativ 10 μ M, mai mic decât aproximativ 5 μ M, mai mic decât aproximativ 4 μ M, mai mic decât aproximativ 3 μ M, mai mic decât aproximativ 2 μ M sau mai mic decât aproximativ 1 μ M. În anumite variante de realizare, anumiți compuși dezvoltă în prezenta lucrare au un AC₅₀ pentru IFN α care este mai mare decât aproximativ 25 μ M, mai mare decât

aproximativ 50 μM , mai mare decât aproximativ 100 μM , mai mare decât aproximativ 150 μM sau mai mare decât aproximativ 200 μM . După cum se înțelege de către experții în domeniu, inducția IFN α este asociată cu agonismul TLR7.

În anumite variante de realizare, compușii prezentei dezvoltării sunt agonisti TLR8 selectivi. Compușii care sunt agonisti TLR8 selectivi produc un efect de citokină asociat cu inducția TLR8 (de ex., TNF α și IL12p40) la o concentrație mai mică decât cea asociată cu inducția TLR7 (de ex., IFN α). În anumite variante de realizare, la analizarea testului de profilare a citokinelor, compușii induc IFN α la o concentrație de cel puțin aproximativ 2 ori mai mare decât concentrația la care sunt induse TNF α și/sau IL12p40; în anumite variante de realizare, compușii induc IFN α la o concentrație de cel puțin aproximativ 4 ori mai mare decât concentrația la care sunt induse TNF α și/sau IL12p40; în anumite variante de realizare, compușii induc IFN α la o concentrație de cel puțin aproximativ 6 ori mai mare decât concentrația la care sunt induse TNF α și/sau IL12p40; în anumite variante de realizare, compușii induc IFN α la o concentrație de cel puțin aproximativ 8 ori mai mare decât concentrația la care sunt induse TNF α și/sau IL12p40; în anumite variante de realizare, compușii induc IFN α la o concentrație de cel puțin aproximativ 10 ori mai mare decât concentrația la care sunt induse TNF α și/sau IL12p40; în anumite variante de realizare, compușii induc IFN α la o concentrație de cel puțin aproximativ 20 ori mai mare decât concentrația la care sunt induse TNF α și/sau IL12p40; în anumite variante de realizare, compușii induc IFN α la o concentrație de cel puțin aproximativ 30 ori mai mare decât concentrația la care sunt induse TNF α și/sau IL12p40; în anumite variante de realizare, compușii induc IFN α la o concentrație de cel puțin aproximativ 40 ori mai mare decât concentrația la care sunt induse TNF α și/sau IL12p40; în anumite variante de realizare, compușii induc IFN α la o concentrație de cel puțin aproximativ 50 ori mai mare decât concentrația la care sunt induse TNF α și/sau IL12p40; în anumite variante de realizare, compușii induc IFN α la o concentrație de cel puțin aproximativ 75 ori mai mare decât concentrația la care sunt induse TNF α și/sau IL12p40; în anumite variante de realizare, compușii induc IFN α la o concentrație de cel puțin aproximativ 100 ori mai mare decât concentrația la care sunt induse TNF α și/sau IL12p40; în anumite variante de realizare, compușii induc IFN α la o concentrație de cel puțin aproximativ 125 ori mai mare decât concentrația la care sunt induse TNF α și/sau IL12p40; în anumite variante de realizare, compușii induc IFN α la o concentrație de cel puțin aproximativ 150 ori mai mare decât concentrația la care sunt induse TNF α și/sau IL12p40; în anumite variante de realizare, compușii induc IFN α la o concentrație de cel puțin aproximativ 175 ori mai mare decât concentrația la care sunt induse TNF α și/sau IL12p40; and în anumite variante de realizare, compușii induc IFN α la o concentrație de cel puțin aproximativ 200 ori mai mare decât concentrația la care sunt induse TNF α și/sau IL12p40.

După cum se înțelege de către experții în domeniu, fiecare compus al prezentei dezvoltării poate avea valori AC₅₀ pentru fiecare citokină testată (de ex., TNF α , IL12p40 și IFN α) care includ diverse combinații ale intervalelor dezvoltate mai sus. Ca atare, prezenta dezvoltare furnizează astfel de combinații. Mai mult, capacitatea unui anumit compus sau grup de compuși de a modula selectiv un anumit receptor poate fi extrapolată din datele despre AC₅₀ dezvoltate în prezenta lucrare. Un expert în domeniu va aprecia neapărat diversele selectivități ale oricărui compus anume sau grup de compuși.

Exemplul biologic 2 - Eficiența studiului la marmotele comune infectate cu WHV

Eficiența antivirală in vivo a unui compus dezvoltat în prezenta lucrare a fost evaluată în modelul marmotei comune pentru CHB. Marmotele comune infectate cronic cu virusul hepatitei la marmotele comune (WHV) (n=23) au fost stratificate într-un grup de placebo (n=11), un grup de doze de 1 mg/kg (n=6) și un grup de doze de 3 mg/kg (n=6) pe baza sexului și a parametrilor antivirali de la punctul de referință. Animalele cu niveluri de gama glutamiltransferază (GGT) (care se corelează cu un risc ridicat de carcinom hepatocelular (HCC)) și/sau tumori hepatice observate la verificarea biopsiei premergătoare studiului au fost incluse în grupul de placebo. Această stratificare a fost efectuată astfel încât evenimentele adverse (inclusiv decesul) asociate cu HCC să nu confunde evaluarea de siguranță a grupurilor de dozare cărora li se administra un compus dezvoltat în prezenta lucrare. Planul pentru acest studiu în desfășurare a fost după cum urmează: animalele au fost dozate PO o dată pe săptămână timp de 8 săptămâni cu compus sau vehicul, urmat de o perioadă de urmărire de 24 săptămâni. Animalele au fost monitorizate pentru parametrii de siguranță și de viață (chimia sângelui/hematologie/ temperatură), farmacocinetică (PK seric), farmacodinamică (mARN MARCO pentru sangele total și răspunsurile celulelor T WHV-specifice) și eficiența antivirală (ADN WHV seric, antigenul de suprafață al hepatitei la marmota comună (WHsAg) și anticorpii anti-sAg și ccADN, ADN și mARN WHV hepatic).

Analiza intermediară a acestui studiu în desfășurare a arătat că animalele dozate cu vehicul sau 1 mg/kg timp de 8 săptămâni nu a generat modificări în nivelurile de ADN WHV seric sau WHsAg. Prin contrast, a existat o scădere puternică la ambele puncte finale virale la 4/6 animale din

grupul de doze de 3 mg/kg. Nivelurile de ADN WHV seric și WHsAg pentru trei dintre aceste animale nu și-au revenit la săptămâna 12, la patru săptămâni după încetarea tratamentului. De reținut faptul că trei animale au avut niveluri detectabile de anti-WHsAg începând cu săptămâna 4 care au continuat să crească, s-au stabilizat sau au scăzut până în săptămâna 12. Aceste date intermediare arată că un compus al prezentei dezvoltări are activitate antivirală și anti-HBsAg, precum și capacitatea de a induce anticorpii anti-HBsAg in vivo în modelul de marmotă comună pentru CHB.

Exemplul 3 - Toxicitatea nespecifică

Pentru a evalua o potențială toxicitate nespecifică a anumitor compuși dezvoltăți în prezenta lucrare, citotoxicitatea *in vitro* a acestor compuși a fost profilată cu ajutorul unui panou de 5 linii celulare cu diverse origini ale țesuturilor. Citotoxicitatea compușilor a fost examinată în celulele Huh-7 și HepG2 hepatom-derivate, celulele PC-3 carcinom-derivate, celulele MT-4 limfom-derivate și o linie celulară hepatică MRC-5 normală diploidă. Celulele HepG2 și PC-3 utilizate au fost adaptate pentru a crește în mediu cu conținut de galactoză fără glucoză. Aceste celule au o sensibilitate relativ ridicată la inhibitorii fosforilării oxidative mitocondriale comparativ cu aceleași celule întreținute în mediul standard de cultură celulară cu conținut de glucoză (Marroquin et al., Toxicol. Sci. 2007;97 (2):539-47). Viabilitatea celulelor a fost determinată prin măsurarea nivelurilor de ATP intracelular după 5 zile de incubare continuă cu compușii de test.

Culturile celulare

Linia celulară Huh-7 a hepatomului uman a fost obținută de la ReBLikon GmbH (Mainz, Germania) {20879}. Linia celulară MT-4 (celule HTLV-1 transformate umane, limfoblastoide T) a fost obținută din programul cu reactivi NIH SIDA (Bethesda, MD). Linia celulară HepG2 a hepatoblastomului uman, linia celulară PC-3 a carcinomului de prostată uman și celulele MRC-5 derivate din plămânul fetal normal au fost obținute de la American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA).

Celulele Huh-7 au fost întreținute în mediu Eagle modificat de Dulbecco (DMEM), suplimentat cu 10% ser fetal bovin (SFB, Hyclone, Logan, UT), 1% aminoacizi neesențiali (Gibco, Carlsbad, CA). Celulele PC-3 și HepG2 au fost adaptate pentru a crește în 0,2% mediul Eagle modificat de Dulbecco (DMEM) cu conținut de galactoză, fără glucoză, suplimentat cu 10% ser fetal bovin (SFB, Hyclone, Logan, UT), 1% aminoacizi neesențiali (Gibco, Carlsbad, CA), 1% piruvat (Cellgro), 1% Glutamax (Invitrogen, Carlsbad, CA). Celulele galactoză-adaptate au fost întreținute în același mediu de cultură. Celulele MRC-5 au fost întreținute în mediul minim esențial Eagle (EMEM), suplimentat cu 10% ser fetal bovin (SFB, Hyclone, Logan, UT). Celulele MT-4 au fost întreținute în RPMI-1640, suplimentat cu 10% ser fetal bovin (SFB, Hyclone, Logan, UT). Toate mediile de cultură celulară au fost de asemenea suplimentate cu 100 unități/mL penicilină, 100 μg/mL streptomycină (Gibco).

Testele de citotoxicitate

Cu ajutorul unei stații de lucru Biotek uFlow (Biotek, Winooski, VT), 1500 HepG2, 1500 PC-3, 500 de celule Huh7 sau 1500 de celule MRC-5 în 90 μL de medii de cultură au fost distribuite în fiecare godeu din plăcile cu țesut de polistiren negru tratate cu culturi, cu 384 de godeuri. Celulele acoperite au fost incubate pentru 24 ore într-un incubator la 37 °C, 5% CO₂ și 90% umiditate. Diluțiile seriale ale compușilor au fost efectuate în 100% DMSO în plăci de polipropilenă cu 384 de godeuri (cu recuperare ridicată) pe o stație de lucru Biomek FX (Beckman Coulter, Fullerton, CA). După diluții seriale triple, 0,4 μL de compuși au fost transferate în plăci cu 384 de godeuri care conțin celule care utilizează un sistem Velocity 11 echipat cu un pipetor Bravo cu 384 godeuri. Concentrația DMSO în plăcile de test final a fost de 0,44% (v/v). Celulele au fost incubate cu compus/compuși pentru cinci zile la 37 °C. Puromicină (44 μM concentrație finală) și DMSO (0,44%, v/v) au fost utilizate drept controale pozitive și, respectiv, negative.

La sfârșitul perioadei de incubare, testul de citotoxicitate a fost efectuat după cum urmează: Mediile de pe plăcile de cultură celulară cu 384 godeuri au fost aspirate cu un spălător de plăci Biotek EL405 (Biotek) și celulele au fost spălate o dată cu 100 μL PBS. Douăzeci de microlitri de Cell Titer Glo (Promega, Madison, WI) au fost adăugați în fiecare godeu al plăcilor cu un distribuitor de lichide Biotek uFlow. Plăcile au fost incubate pentru 15 minute la temperatura camerei înainte ca luminescența să fie măsurată cu un cititor de plăci Perkin Elmer Envision (Perkin Elmer, Waltham, MA).

Pentru testul de citotoxicitate MT-4, 0,4 μL de compuși diluați în serie au fost adăugați la 40 μL de medii de întreținere a celulelor într-o placă cu fundul solid, negru cu 384 de godeuri cu ajutorul unei stații de lucru Biomek FX (Beckman Coulter). Două mii de celule în 35 μL au fost adăugate la fiecare godeu cu ajutorul unei stații de lucru Biotek uFlow (Biotek). Fiecare placă de test a

conținut 10 μM puromicină (concentrație finală) și 0,5% DMSO în RPMI-1640 drept controale pozitive și, respectiv, negative. Plăcile de test au fost incubate pentru cinci zile la 37 °C într-un incubator setat la 5% CO₂ și 90% umiditate. După cinci zile, 22 μL de reactiv Cell Titer Glo (Promega) au fost adăugați la plăcile de test cu o stație de lucru Biotek uFlow. Plăcile au fost așezate ulterior pe un cititor de plăci Perkin Elmer Envision pentru cinci minute înainte de a fi citit semnalul de luminiscentă.

Analiza datelor

Valorile CC₅₀ au fost definite drept concentrația compusului care a cauzat o scădere de 50% a semnalului de luminiscentă și au fost calculate prin regresie neliniară cu ajutorul software-ului Pipeline Pilot, aplicând o ecuație de potrivire cu patru parametri (Accelrys, San Diego, CA). Rezultatele sunt rezumate în tabelul de mai jos. Valorile CC₅₀ individuale sunt listate drept concentrații μM .

Compus	CC50 GALHEPG2 CTG 5D	CC50 GALPC3 CTG 5D	CC50 HUH7 CTG 5D	CC50 MRC5 CTG 5D	CC50 (MT4)
15	1,23	0,69.	10,70	7,60	8,62
44	1,07	0,52	9,64	3,72	1,97
59	8,88	5,20	35,39	40,31	31,40
98	6,70	4,53	21,90	24,42	16,17
51	44,44	37,23	44,44	44,44	57,14
102	27,42	19,08	44,44	44,44	57,14
61	44,44	44,44	44,44	44,44	212,39
62	44,44	29,74	44,44	44,44	19,23
93	7,73	3,63	44,44	38,80	18,55
64	3,56	1,55	10,36	6,97	0,79
101	44,44	44,44	44,44	44,44	50,0
65	44,44	44,44	44,44	44,44	50,0
95	28,06	16,76	31,34	44,44	44,11
97	33,01	27,51	44,44	44,44	50,0
X	7,85	6,79	16,91	20,95	53,77
Y	0,19	0,18.	2,31	0,95	1,42

După cum se va aprecia de către un expert în domeniu, un raport ridicat de CC₅₀ din testele de citotoxicitate pentru AC₅₀ (de ex., de TNF α și/sau IL12p40) indică potențiale marje de siguranță bune in vivo.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

PING YIN ET AL: "Synthesis of 2,4-Diaminoquinazolines and Tricyclic Quinazolines by Cascade Reductive Cyclization of Methyl N -Cyano-2-nitrobenzimidates", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 77, no. 6, 16 March 2012 (2012-03-16) , pages 2649-2658, XP055287925, US ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/jo2023697

EP-A1- 0 042 593

CHAPMAN N ET AL: "Synthetic Antimalarials. Part XVI. 4-Dialkylaminoalkylaminoquinazolines. Variation of Substituents in the 6- and 7-Positions", JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH; GB, 1 January 1947 (1947-01-01), pages 890-899, XP008144812, ISSN: 0368-1769

EP-A1- 0 322 133

WO-A1-2006/050843

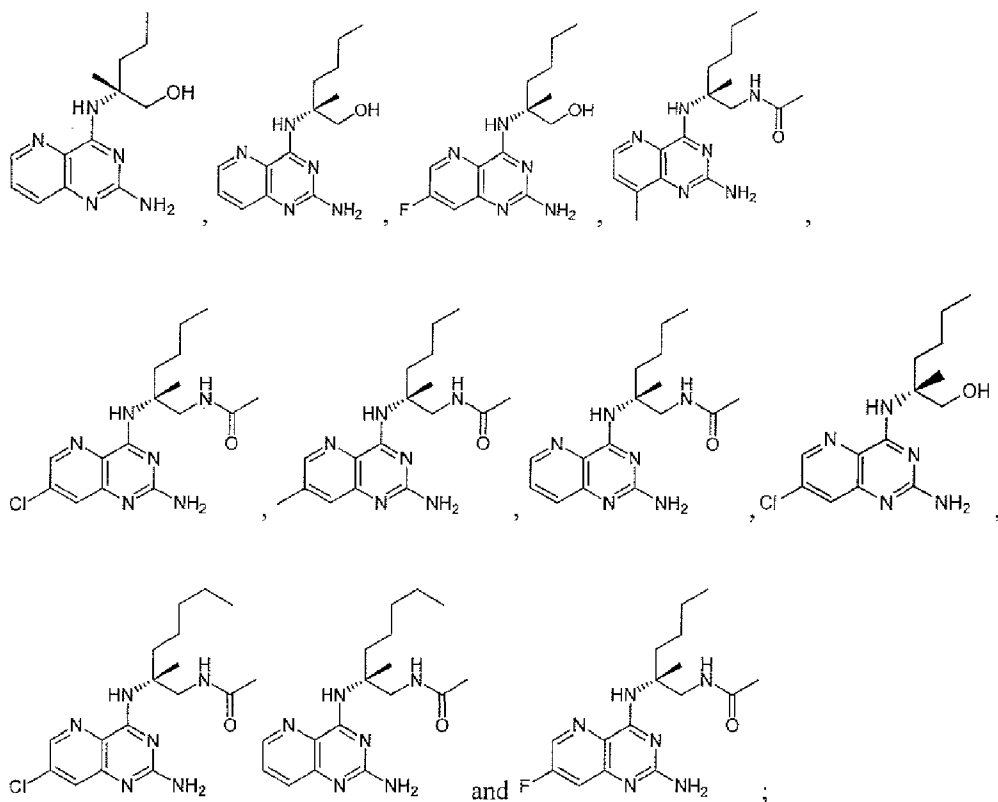
WO-A1-2008/077649

WO-A1-2012/156498

WO-A1-2013/060881
 WO-A1-2014/076221
 JP-A- 2000 053 653
 JP-A- 2000 053 654
 US-A- 5 064 833
 US-A1- 2012 122 838
 US-A1- 2013 029 982

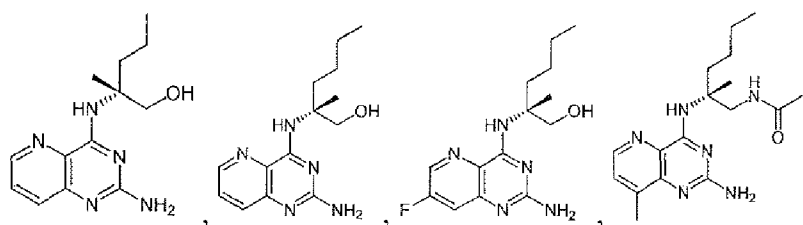
(57) Revendicări:

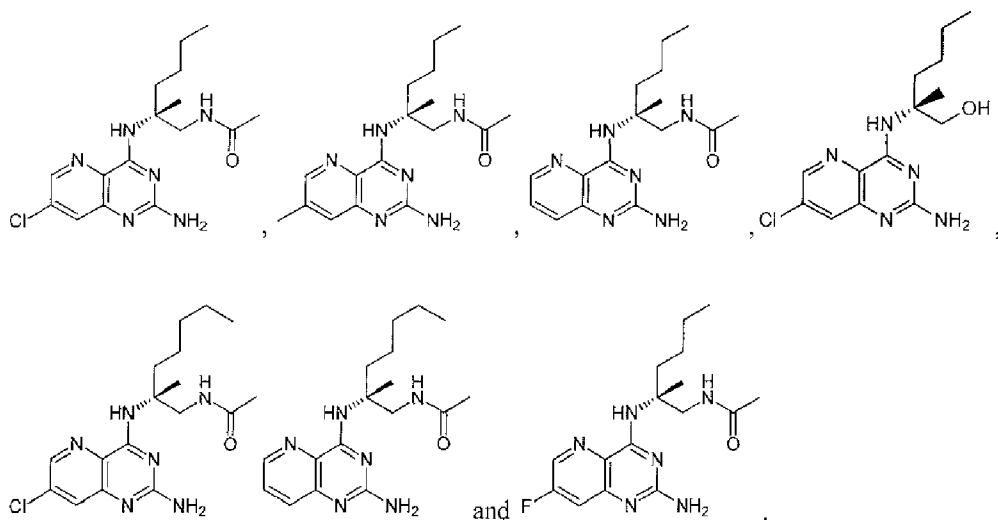
1. Compus selectat dintre



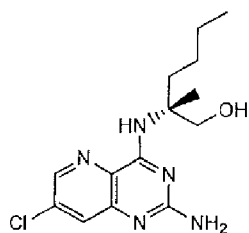
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

2. Compusul revendicării 1, care este selectat din



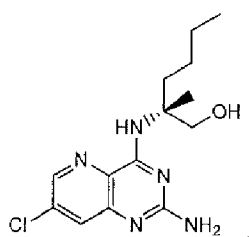


3. Compusul revendicării 1, care este

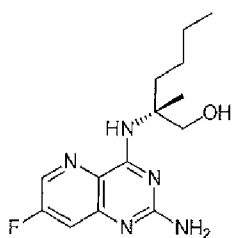


sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

4. Compusul oricăreia dintre revendicările de la 1 la 3, care este

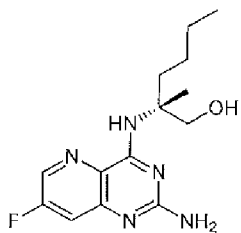


5. Compusul revendicării 1, care este

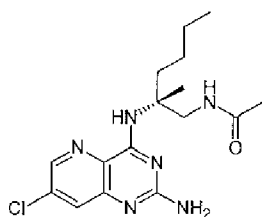


sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

6. Compusul oricăreia dintre revendicările 1, 2 sau 5, care este

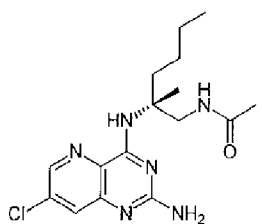


7. Compusul revendicării 1, care este

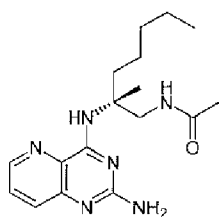


sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

8. Compusul oricăreia dintre revendicările 1, 2 sau 7, care este

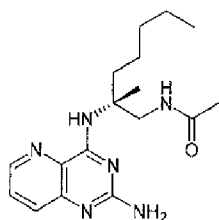


9. Compusul revendicării 1, care este



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

10. Compusul oricăreia dintre revendicările 1, 2 sau 9, care este



- 11.** Compoziție farmaceutică cuprinzând un compus al oricăreia dintre revendicările de la 1 la 10 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și un excipient acceptabil farmaceutic.
- 12.** Compus al oricăreia dintre revendicările 1-10 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizarea în terapia medicală.
- 13.** Compus al oricăreia dintre revendicările 1-10 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizarea în tratarea sau prevenirea unei infecții virale cu hepatita B.
- 14.** Compusul sau sarea pentru utilizarea revendicării 13, în care utilizarea este în combinație cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari.
- 15.** Compusul sau sarea pentru utilizarea revendicării 14, în care utilizarea este în combinație cu unul, doi, trei sau patru agenți terapeutici suplimentari selectați din grupul constituit din inhibitorii HBV ADN-polimerazei, modulatorii receptorului 7 de tip toll, modulatorii receptorului 8 de tip toll, modulatorii receptorului 7 și 8 de tip toll, modulatorii receptorului 3 de tip toll, liganzii interferonului alfa, inhibitorii HBsAg, compușii care țintesc HbcAg, inhibitorii de ciclofilină, vaccinurile terapeutice HBV, vaccinurile profilactice HBV, inhibitorii intrărilor virale HBV, inhibitorii NTCP, oligonucleotida antisens care țintește mARN viral, ARN-urile cu interferență scurtă (siARN), inhibitorii antigenului E al virusului hepatitei B, inhibitorii HBx, inhibitorii cccADN, anticorpii HBV care includ anticorpii HBV care țintesc agenții de suprafață ai virusului hepatitei B, agonisții de timozină, citokinele, inhibitorii nucleoproteinei (inhibitorii miezului de HBV sau ai proteinei capsid), stimulatorii genei 1 retinoice acid inductibilă, stimulatorii NOD2, inhibitorii replicării timozin alfa-1 recombinante și a virusului hepatitei B, inhibitorii secreției sau asamblării antigenului de suprafață al hepatitei B (HBsAg), inhibitorii IDO și combinații ale acestora.