

(21), (22) Заявка: а200500513, 23.07.2003

(24) Дата начала действия патента: 10.09.2007

(30) Приоритет: 27.07.2002 GB 0217431.6

(46) Дата публикации: 10.09.2007A61K 31/505
20060101CFI20070115BMUA A61K
31/506 20060101CLI20070115BMUA
A61K 31/5377
20060101ALI20070115BMUA A61P
1/04 20060101ALI20070115BMUA
A61P 1/12
20060101ALI20070115BMUA A61P
3/10 20060101ALI20070115BMUA
A61P 5/14
20060101ALI20070115BMUA A61P
7/04 20060101ALI20070115BMUA
A61P 9/10
20060101ALI20070115BMUA A61P
11/00 20060101CLI20070115BMUA
A61P 11/02
20060101ALI20070115BMUA A61P
11/06 20060101ALI20070115BMUA
A61P 13/08
20060101ALI20070115BMUA A61P
13/12 20060101ALI20070115BMUA
A61P 15/00
20060101CLI20070115BMUA A61P
15/06 20060101ALI20070115BMUA
A61P 15/08
20060101ALI20070115BMUA A61P
17/00 20060101CLI20070115BMUA
A61P 17/02
20060101ALI20070115BMUA A61P
17/04 20060101ALI20070115BMUA
A61P 17/06
20060101ALI20070115BMUA A61P
17/08 20060101ALI20070115BMUA
A61P 17/14
20060101ALI20070115BMUA A61P
19/02 20060101ALI20070115BMUA
A61P 19/08
20060101ALI20070115BMUA A61P
19/10 20060101ALI20070115BMUA
A61P 21/00
20060101CLI20070115BMUA A61P
21/04 20060101ALI20070115BMUA
A61P 25/00
20060101CLI20070115BMUA A61P
25/06 20060101ALI20070115BMUA
A61P 25/10
20060101ALI20070115BMUA A61P
25/14 20060101ALI20070115BMUA
A61P 25/28
20060101ALI20070115BMUA A61P
27/02 20060101ALI20070115BMUA
A61P 29/00
20060101CLI20070115BMUA A61P
31/04 20060101ALI20070115BMUA
A61P 31/18
20060101ALI20070115BMUA A61P
35/00 20060101CLI20070115BMUA
A61P 35/04
20060101ALI20070115BMUA A61P
37/02 20060101ALI20070115BMUA
A61P 37/04
20060101ALI20070115BMUA A61P
37/06 20060101ALI20070115BMUA
A61P 37/08
20060101ALI20070115BMUA A61P



(19) **UA** (11) **80 283** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

43/00 20060101CLI20070115BMUA
C07D 239/48
20060101ALI20070115BMUA C07D
239/69 20060101ALI20070115BMUA
C07D 401/12
20060101ALI20070115BMUA C07D
403/12 20060101ALI20070115BMUA
C07D 405/12
20060101ALI20070115BMUA C07D
409/12 20060101ALI20070115BMUA
C07D 413/12
20060101ALI20070115BMUA C07D
413/14 20060101ALI20070115BMUA
C07D 417/12
20060101ALI20070115BMUA

(86) Заявка PCT:
PCT/GB2003/003175, 20030723

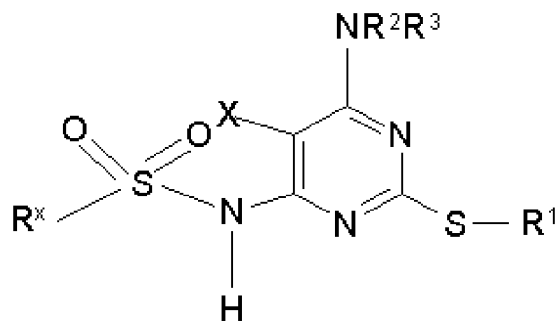
(72) Изобретатель:
Эбден Марк Ричард, GB,
Мегани Премджи, GB,
Беннион Колен, GB,
Кук Энтони Роналд, GB,
Боннерт Роджер Виктор, GB

(73) Патентовладелец:
АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФОНАМИДА КАК МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРА ХЕМОКИНА

(57) Реферат:

Соединение формулы (1), его фармацевтически приемлемая соль, сольват или способный к гидролизу in vivo эстер для лечения астмы, аллергического ринита, ХОЗЛ, воспалительной болезни кишечника, синдрома раздраженного кишечника, остеоартрита, остеопороза, ревматоидного артрита, псориаза или рака.



(1)

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 14, 10.09.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

(21), (22) Application: a200500513, 23.07.2003

(24) Effective date for property rights: 10.09.2007

(30) Priority: 27.07.2002 GB 0217431.6

(46) Publication date: 10.09.2007A61K 31/505
20060101CFI20070115BMUA A61K
31/506 20060101CLI20070115BMUA
A61K 31/5377
20060101ALI20070115BMUA A61P
1/04 20060101ALI20070115BMUA
A61P 1/12
20060101ALI20070115BMUA A61P
3/10 20060101ALI20070115BMUA
A61P 5/14
20060101ALI20070115BMUA A61P
7/04 20060101ALI20070115BMUA
A61P 9/10
20060101ALI20070115BMUA A61P
11/00 20060101CLI20070115BMUA
A61P 11/02
20060101ALI20070115BMUA A61P
11/06 20060101ALI20070115BMUA
A61P 13/08
20060101ALI20070115BMUA A61P
13/12 20060101ALI20070115BMUA
A61P 15/00
20060101CLI20070115BMUA A61P
15/06 20060101ALI20070115BMUA
A61P 15/08
20060101ALI20070115BMUA A61P
17/00 20060101CLI20070115BMUA
A61P 17/02
20060101ALI20070115BMUA A61P
17/04 20060101ALI20070115BMUA
A61P 17/06
20060101ALI20070115BMUA A61P
17/08 20060101ALI20070115BMUA
A61P 17/14
20060101ALI20070115BMUA A61P
19/02 20060101ALI20070115BMUA
A61P 19/08
20060101ALI20070115BMUA A61P
19/10 20060101ALI20070115BMUA
A61P 21/00
20060101CLI20070115BMUA A61P
21/04 20060101ALI20070115BMUA
A61P 25/00
20060101CLI20070115BMUA A61P
25/06 20060101ALI20070115BMUA
A61P 25/10
20060101ALI20070115BMUA A61P
25/14 20060101ALI20070115BMUA
A61P 25/28
20060101ALI20070115BMUA A61P
27/02 20060101ALI20070115BMUA
A61P 29/00
20060101CLI20070115BMUA A61P
31/04 20060101ALI20070115BMUA
A61P 31/18
20060101ALI20070115BMUA A61P
35/00 20060101CLI20070115BMUA
A61P 35/04
20060101ALI20070115BMUA A61P
37/02 20060101ALI20070115BMUA
A61P 37/04
20060101ALI20070115BMUA A61P
37/06 20060101ALI20070115BMUA
A61P 37/08
20060101ALI20070115BMUA A61P



(19) **UA** (11) **80 283** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

43/00 20060101CLI20070115BMUA
C07D 239/48
20060101ALI20070115BMUA C07D
239/69 20060101ALI20070115BMUA
C07D 401/12
20060101ALI20070115BMUA C07D
403/12 20060101ALI20070115BMUA
C07D 405/12
20060101ALI20070115BMUA C07D
409/12 20060101ALI20070115BMUA
C07D 413/12
20060101ALI20070115BMUA C07D
413/14 20060101ALI20070115BMUA
C07D 417/12
20060101ALI20070115BMUA

(86) PCT application:
PCT/GB2003/003175, 20030723

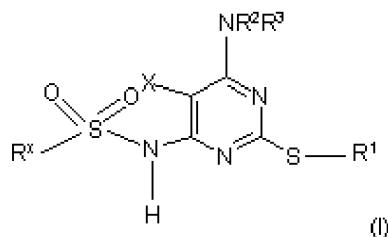
(72) Inventor:
Ebden Mark Richard, GB,
Meghani Premji, GB,
Bennion Colin, GB,
Cook Antony Ronald, GB,
Bonnert Roger Victor, GB

(73) Proprietor:
ASTRAZENECA AB, SE

(54) **PYRIMIDYL SULPHONE AMIDE DERIVATIVES AS CHEMOKINE RECEPTOR MODULATORS**

(57) Abstract:

A compound of formula (I), pharmaceutically acceptable salt, solvate or in vivo hydrolysable ester thereof for the treatment of asthma, allergic rhinitis, COPD, inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, osteoarthritis, osteoporosis, rheumatoid arthritis, psoriasis or cancer.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 14, 10.09.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

(21), (22) Дані стосовно заявки:
a200500513, 23.07.2003

(24) Дата набуття чинності: 10.09.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 27.07.2002 GB 0217431.6

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 10.09.2007A61K
31/505 20060101CFI20070115BMUA
A61K 31/506
20060101CLI20070115BMUA A61K
31/5377 20060101ALI20070115BMUA
A61P 1/04
20060101ALI20070115BMUA A61P
1/12 20060101ALI20070115BMUA
A61P 3/10
20060101ALI20070115BMUA A61P
5/14 20060101ALI20070115BMUA
A61P 7/04
20060101ALI20070115BMUA A61P
9/10 20060101ALI20070115BMUA
A61P 11/00
20060101CLI20070115BMUA A61P
11/02 20060101ALI20070115BMUA
A61P 11/06
20060101ALI20070115BMUA A61P
13/08 20060101ALI20070115BMUA
A61P 13/12
20060101ALI20070115BMUA A61P
15/00 20060101CLI20070115BMUA
A61P 15/06
20060101ALI20070115BMUA A61P
15/08 20060101ALI20070115BMUA
A61P 17/00
20060101CLI20070115BMUA A61P
17/02 20060101ALI20070115BMUA
A61P 17/04
20060101ALI20070115BMUA A61P
17/06 20060101ALI20070115BMUA
A61P 17/08
20060101ALI20070115BMUA A61P
17/14 20060101ALI20070115BMUA
A61P 19/02
20060101ALI20070115BMUA A61P
19/08 20060101ALI20070115BMUA
A61P 19/10
20060101ALI20070115BMUA A61P
21/00 20060101CLI20070115BMUA
A61P 21/04
20060101ALI20070115BMUA A61P
25/00 20060101CLI20070115BMUA
A61P 25/06
20060101ALI20070115BMUA A61P
25/10 20060101ALI20070115BMUA
A61P 25/14
20060101ALI20070115BMUA A61P
25/28 20060101ALI20070115BMUA
A61P 27/02
20060101ALI20070115BMUA A61P
29/00 20060101CLI20070115BMUA
A61P 31/04
20060101ALI20070115BMUA A61P
31/18 20060101ALI20070115BMUA
A61P 35/00
20060101CLI20070115BMUA A61P
35/04 20060101ALI20070115BMUA
A61P 37/02
20060101ALI20070115BMUA A61P
37/04 20060101ALI20070115BMUA



(19) **UA** (11) **80 283** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

A61P 37/06
20060101ALI20070115BMUA A61P
37/08 20060101ALI20070115BMUA
A61P 43/00
20060101CLI20070115BMUA C07D
239/48 20060101ALI20070115BMUA
C07D 239/69
20060101ALI20070115BMUA C07D
401/12 20060101ALI20070115BMUA
C07D 403/12
20060101ALI20070115BMUA C07D
405/12 20060101ALI20070115BMUA
C07D 409/12
20060101ALI20070115BMUA C07D
413/12 20060101ALI20070115BMUA
C07D 413/14
20060101ALI20070115BMUA C07D
417/12 20060101ALI20070115BMUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/GB2003/003175, 20030723

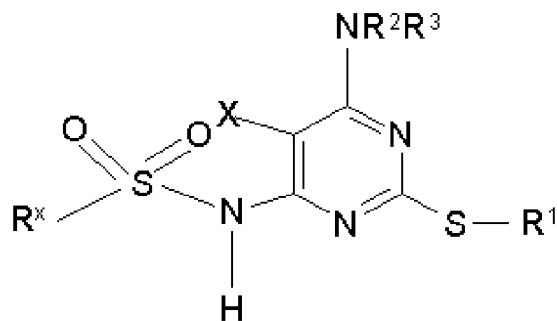
(72) Винахідник(и):
Ебден Марк Річард, GB,
Меґані Премджі, GB,
Бенніон Колін, GB,
Кук Ентоні Роналд, GB,
Боннерт Роджер Віктор, GB

(73) Власник(и):
АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(54) ПОХІДНІ СУЛЬФОНАМІДУ ЯК МОДУЛЯТОРИ РЕЦЕПТОРА ХЕМОКІНУ

(57) Реферат:

Сполука формули (1), її фармацевтично
прийнятна сіль, сольват або здатний до гідролізу
in vivo естер для лікування астми, алергічного
риніту, ХОЗЛ, запальної хвороби кишечника,
синдрому подразненого кишечника, остеоартриту,
остеопорозу, ревматоїдного артрити, псоріазу або
раку.



(1)

Опис винаходу

Представлений винахід стосується деяких гетероциклічних сполук, способів та інтермедіатів, корисних для їх отримання, фармацевтичних композицій, що їх містять, та їх застосування у терапії.

Хемокіни грають важливу роль в імунних та запальних реакціях у різноманітних хворобах та розладах, залучаючи астму та алергічні хвороби, а також аутоімунні патології, як-то ревматоїдний артрит та атеросклероз. Ці малі секретовані молекули є збільшеною надродиною білків розміром 8-14кДа, охарактеризованою збереженою цистеїновою функціональною послідовністю. Зараз надродина хемокинів складається з трьох головних груп, що виявляють характеристичні структурні функціональні послідовності, C-X-C, C-C та C-X₃-C. Родини C-X-C та C-C мають подібність послідовностей та відрізняються одна від одної одиничної амінокислотної вставки між NH-проксимальною парою цистеїнових залишків. Родина C-X₃-C відрізняється від інших двох родин потроєними амінокислотними вставками між NH-проксимальною парою цистеїнових залишків.

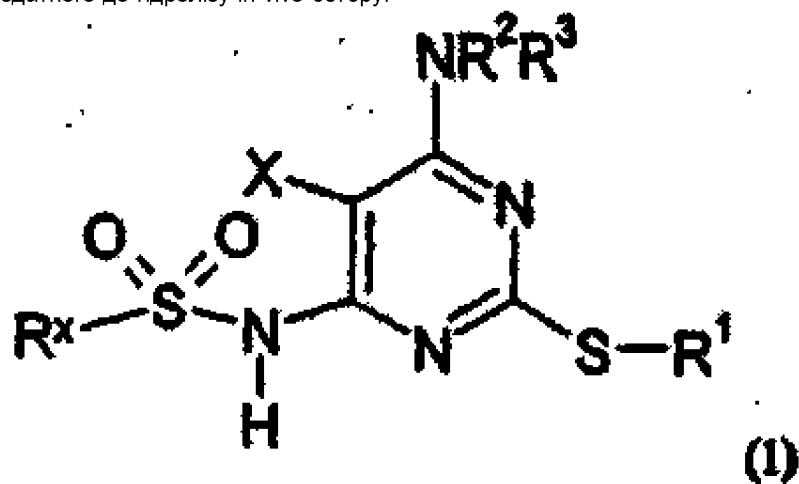
Хемокіни C-X-C залучають кілька потужних хемоатрактантів та активаторів нейтрофілів, як-то інтерлейкін-8 (IL-8) та нейтрофіл-активувальний пептид 2 (NAP-2).

Хемокіни C-C залучають потужні хемоатрактанти моноцитів та лімфоцитів, але не нейтрофіли. Приклади охоплюють хемотактичні білки 1-3 моноцитів людини (MCP-1, MCP-2 та MCP-3), RANTES (регульовані на активування, нормальне Т-експресування та секретування), еотаксин та запальні білки макрофагів 1 α та 1β (MIP-1α та MIP-1β).

Хемокін C-X₃-C (також відомий як фракталкін) є потужним хемоатрактантом та активатором мікроглії у центральній нервовій системі (ЦНС), а також моноцитів, Т-клітин, НК-клітин та тучних клітин.

Дослідження продемонстрували, що дія хемокинів опосередкована підродинами сполучених з білком G рецепторів, серед яких є рецептори CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 та CCR11 (для родини C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 та CXCR5 (для родини C-X-C) та CX₃CR1 для родини C-X₃-C. Ці рецептори представляють гарні цілі для розробки ліків, оскільки засоби, які модулюють ці рецептори, могли б бути корисними у лікуванні розладів та хвороб, як-то вищезгаданих.

Представлений винахід стосується сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, сольовату або здатного до гідролізу in vivo естеру:



де

R¹ вибрано з груп: C₃₋₇карбоцикліл, C₁₋₈алкіл, C₂₋₆алкеніл та C₂₋₆алкініл; де групу, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з флуору, нітриту, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONFER⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, фенілу або гетероарилу; де феніл та гетероарил, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁₋₆алкілу та трифлуорметилу;

R² представляє C₃₋₇карбоцикліл, як варіант, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з групи:

(a) флуор, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONRV, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹;

(b) 3-8-членне кільце, що як варіант, містить 1,2 або 3 атоми, вибрані з O, S, -NR⁸, та у відповідності з чим кільце, як варіант, заміщено C₁₋₃алкілом або флуором; або

(c) феніл або гетероарил, кожний з яких, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -NR⁸COR⁹, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁₋₃алкілу та трифлуорметилу;

або R² вибрано з груп: C₁₋₈алкіл, C₂₋₆алкеніл або C₂₋₆алкініл, де група є заміщеною 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з груп: гідрокси, аміно, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкіламіно, ди(C₁₋₆алкіл)аміно, N-(C₁₋₆-алкіл)-N-(феніл)аміно, N-C₁₋₆алкілкарбамоїл, N,N-ди(C₁₋₆алкіл)арбамоїл, N-(C₁₋₆алкіл)-N-(феніл)карбамоїл, карбокси, феноксикарбоніл, -NR⁸COR⁹, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶ та -NR⁸SO₂R⁹;

де R³ - гідроген або незалежно R²;

R⁴ - гідроген або його вибрано з групи: C₁₋₆алкіл та феніл, де групу, як варіант, заміщено 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з груп: галоген, феніл, -OR¹¹ та -NR¹²R¹³;

R⁵ та R⁶, незалежно, - гідроген або його вибрано з групи: C₁₋₆алкіл та феніл, де групу, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з груп: галоген, феніл, -OR¹⁴, -NR¹⁵R¹⁶, -COOR¹⁴, -CONR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵COR¹⁶, -SO₂R¹⁰, -SONR¹⁵R¹⁶ та NR¹⁵SO₂R¹⁶

або

R⁵ та R⁶ разом з атомом нітрогену, до котрого вони приєднані, утворюють 4-7-членну насичену гетероциклічну кільцеву систему, що містить, як варіант, крім того гетероатом, вибраний з атомів кисню та нітрогену, це кільце, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з групи: феніл, -OR¹⁴, -COOR¹⁴, -NR¹⁵R¹⁶, -CONR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵COR¹⁶, -SO₂R¹⁰, -SONR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵SO₂R¹⁶ або C₁₋₆алкіл (що, як варіант, заміщено 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з галогену, -NR¹⁵R¹⁶ та -OR¹⁷);

R¹⁰ - гідроген або його вибрано з групи: C₁₋₆алкіл або феніл, де групу, як варіант, заміщено 1,2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, фенілу, -OR¹⁷ та -NR¹⁵R¹⁶; а кожний з R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ незалежно представляють гідроген, C₁₋₆алкіл або феніл;

X - гідроген, галоген, ціано, нітро, гідрокси, C₁₋₆алкокси (що, як варіант, заміщено 1 або 2 замісниками, вибраними з галогену, -OR¹¹ та -NR¹²R¹³), -NR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, тіо, C₁₋₆алкілтіо (що, як варіант, заміщено 1 або 2 замісниками, вибраними з галогену, -OR¹⁷, -NR¹⁵R¹⁶), -SO₂R¹⁰, або його вибрано з групи: C₃₋₇карбоцикліл, C₁₋₈алкіл, C₂₋₆алкеніл або C₂₋₆алкініл, де групу, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶ та -NR⁸SO₂R⁹;

R^x представляє трифлуорметил, -NR⁵R⁶, феніл, нафтил, моноциклічний або дициклічний гетероарил де гетерокільце може бути частково або повністю насиченим, а один чи більше кільцевих атомів карбону утворюють карбоніл, де кожний феніл або гетероарил, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁₋₆алкілу або трифлуорметилу;

або R^x вибрано з групи: C₃₋₇карбоцикліл, C₁₋₈алкіл, C₂₋₆алкеніл та C₂₋₆алкініл, які, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, фенілу або гетероарилу; де кожний феніл або гетероарил, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁₋₆алкілу або трифлуорметилу;

або R^x та X разом утворюють 4 - 8-членне сульфонамідне кільце, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, фенілу або гетероарилу; де феніл та гетероарил, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁₋₆алкілу та трифлуорметилу.

Деякі сполуки формули (1) можуть існувати у стереоізомерних формах. Слід розуміти, що винахід охоплює усі геометричні та оптичні ізомери сполук формули (1) та суміші їх, залучаючи рацемати.

Синтез оптично активних форм можна проводити стандартними способами органічної хімії, добре відомими у рівні техніки, наприклад, синтезом з оптично активних вихідних матеріалів або розділенням рацемічних форм. Подібно, вищезгадану активність можна оцінювати, застосовуючи стандартні лабораторні способи, що наведено нижче.

В рамках представленого винаходу слід розуміти, що сполука формули (1) або її сіль, сольват або здатний до гідролізу in vivo естер виявляють таутомерію, та що малюнки формул в цьому описі можуть представляти тільки одну з можливих таутомерних форм. Слід розуміти, що винахід охоплює будь-яку таутомерну форму та їх суміші і не обмежений будь-якою одною таутомерною формою, представленою на малюнках формул. Малюнки формул у цьому описі можуть представляти тільки одну з можливих таутомерних форм, і слід розуміти, що опис охоплює усі можливі таутомерні форми сполук, а не тільки тих форм, котрі показані тут графічно.

Слід також розуміти, що деяк сполуки формули (1) та солі їх можуть існувати у сольватованій, а також несольватованій формах як-то, наприклад, гідратовані форми. Слід розуміти, що винахід охоплює усі такі сольватовані форми.

Представлений винахід стосується сполук формули (1), яку наведено вище, а також їх солей. Солі для застосування у фармацевтичних композиціях повинні бути фармацевтично прийнятними солями, але інші солі можуть бути корисними у продукуванні сполук формули (1) та їх фармацевтично прийнятних солей. Фармацевтично прийнятні солі винаходу можуть, наприклад, залучати кислотно-адитивні солі сполуки формули (1), яку наведено вище, яка є достатньо основною для утворенням таких солей. Такі кислотно-адитивні солі залучають наприклад солі з неорганічними або органічними кислотами, що мають фармацевтично прийнятні аніони як-то з гідрогалогенідами (особливо хлоридною або бромідною кислотами, з котрих хлоридна кислота є особливо кращою) або з сульфатною або фосфатною кислотами, або з трифлуороцтовою, лимонною або малеїною кислотами. Придатні солі залучають гідрохлориди, гідроброміди, фосфати, сульфати, гідросульфати, алкілсульфонати, арилсульфонати, ацетати, бензоати, цитрати, малеати, фумарати, сук-цинати, лактати, тартрати, оксалати, метансульфонати чи п-толуолсульфонати. Фармацевтично прийнятні солі винаходу

також залучають основно-адитивні солі сполук формули (1), які тут визначено вище, котрі є достатньо кислотними для утворення таких солей. Такі солі можна створювати з неорганічними або органічними основами, котрі мають фармацевтично прийнятний катіон. Такі солі з неорганічними або органічними основами залучають наприклад сіль лужного металу, як-то літій, сіль натрію або калію, сіль лужноземельного металу як-то сіль магнію або кальцію, сіль амонію або сіль органічного аміну, наприклад сіль метиламіну, диметиламіну, триметиламіну, триетиламіну, піперидину, морфоліну або трис-(2-гідроксietил)аміну. Інші основно-адитивні солі залучають солі алюмінію, цинку, бензатину, хлорпрокаїну, холіну, діетаноламіну, етаноламіну, етилдіаміну, меглуміну, трометаміну чи прокаїну.

Представлений винахід крім того стосується здатних до гідролізу *in vivo* естерів сполук формули (1). Здатним до гідролізу *in vivo* естером сполуки формули (1), котра містить карбокси або гідроксигрупу, є, наприклад фармацевтично прийнятний естер, котрий розкладається в організмі людини або тварини з утворенням вихідних кислоти або спирту. Такі естери можна ідентифікувати застосуванням, наприклад, внутрішньовенно, до тест-тварини тест-сполуки та далі дослідженням тест-рідини організму тварини.

Придатні фармацевтично прийнятні естери для карбоксигрупи залучають C_{1-6} алкоксиметиллові естери наприклад метоксиметиллові, C_{1-6} алканойлоксиметиллові естери наприклад півалоїлоксиметиллові, фталідиллові естери, C_{3-6} циклоалкоксикарбонілокси C_{1-6} алкілові естери наприклад 1-циклогексилкарбонілоксietиллові; 1,3-діоксолен-2-онілметиллові естери наприклад 5-метил-1,3-діоксолен-2-онілметиллові; та C_{1-6} алкоксикарбонілоксietиллові естери наприклад 1-метоксикарбонілоксietиллові, і їх можна створювати на будь-якій карбоксигрупі у сполуках цього винаходу.

Придатні фармацевтично-прийнятні естери для гідроксигрупи залучають неорганічні естери як-то фосфатні естери (залучаючи фосфорамідні циклічні естери) та α -ацилоксіалкілові етери та споріднені сполуки, котрі в результаті гідролізу естеру *in vivo* розкладаються з отриманням вихідної гідроксигрупи.

Приклади α -ацилоксіалкілових етерів залучають ацетоксиметоксिलові та 2,2-диметилпропіонілоксиметоксиллові.

Вибрані для утворення здатного до гідролізу *in vivo* естеру групи для гідроксигрупи залучають C_{1-10} алканойл, наприклад, ацетил; бензоїл; фенілацетил; заміщені бензоїл та фенілацетил, C_{1-10} алкоксикарбоніл (з утворенням алкілкарбонатних естерів), наприклад, етоксикарбоніл; ді-(C_{1-4})алкілкарбамоїл та N-(ді-(C_{1-4})алкіламіноетил)-N-(C_{1-4})алкілкарбамоїл (з утворенням карбаматів); ді-(C_{1-4})алкіламіноацетил та карбоксіацетил. Приклади замісників на кільцях фенілацетилю та бензоїлу залучають амінометил, (C_{1-4})алкіламінометил та ді-((C_{1-4})алкіл)амінометил та морфоліно або піперазиногрупи, зв'язані через кільцевий атом нітрогену метиленовою групою до 3- або 4- позиції бензоїльного кільця. Інші здатні до гідролізу *in vivo* естери залучають, наприклад, $R^A C(O)O(C_{1-6})$ алкіл-CO-, де R^A представляє, наприклад, бензилокси-(C_{1-4})алкіл, або феніл). Придатні замісники на фенілі у таких естерах залучають, наприклад, 4-(C_{1-4})піперазино-(C_{1-4})алкіл, піперазино-(C_{1-4})алкіл та морфоліно-(C_{1-4})алкіл.

У цьому описі загальний термін "алкіл" залучає алкіли з лінійним та розгалуженим ланцюгом. Однак посилання на індивідуальні алкіли, як-то "пропіл" є специфічними тільки для лінійного ланцюга, а посилання на індивідуальні алкіли з розгалуженим ланцюгом, як-то трет-бутил, є специфічними тільки для розгалуженого ланцюга, наприклад, " C_{1-3} алкіл" залучає метил, етил, пропіл та ізопропіл, приклади " C_{1-4} алкілу" залучають приклади " C_{1-3} алкілу", бутил та трет-бутил, а приклади " C_{1-6} алкілу" залучають приклади " C_{1-4} алкілу", а крім того пентил, 2,3-диметилпропіл, 3-метилбутил та гексил. Приклади " C_{1-10} алкілу" залучають приклади " C_{1-6} алкілу" та інші алкіли з лінійним та розгалуженим ланцюгом. Аналогічно слід розуміти інші загальні терміни, наприклад, " C_{2-4} алкеніл" залучає вініл, аліл та 1-пропеніл, а приклади " C_{2-6} алкенілу" залучають приклади " C_{2-4} алкенілу", а крім того 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 2-метилбут-2-еніл, 3-метилбут-1-еніл, 1-пентеніл, 3-пентеніл та 4-гексеніл. Приклади " C_{2-4} алкінілу" залучають етиніл, 1-пропініл та 2-пропініл, а приклади " C_{2-6} алкінілу" залучають приклади " C_{2-4} алкінілу" та крім того 3-бутиніл, 2-пентиніл та 1-метилпент-2-ініл.

" C_{3-7} карбоцикліл" є насиченим, частково насиченим або ненасиченим моноциклічним кільцем, що містить 3-7 кільцевих атомів карбону, де група $-CH_2-$ може, як варіант, бути заміщеною $-C(O)-$. Придатними прикладами "карбоциклілу" є циклопропіл, циклопентил, циклобутил, циклогексил, циклогексеніл, 4-оксоциклогекс-1-іл та 3-оксоциклогепт-5-ен-4-іл.

Термін "галоген" стосується флуору, хлору, броду та йоду.

Приклади " C_{1-6} алкокси" залучають метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутилокси, пентилокси, 1-етилпропокси та гексилокси. Приклади " C_{1-6} алкіламіно" залучають метиламіно, етиламіно, пропіламіно, бутиламіно та 2-метилпропіламіно. Приклади "ди(C_{1-6} алкіл)аміно" залучають диметиламіно, N-метил-N-етиламіно, діетиламіно, N-пропіл-N-3-метилбутиламіно. Приклади N-(C_{1-6} алкіл)-N-(феніл)аміно" залучають N-метил-N-феніламіно, N-пропіл-N-феніламіно та N-(2-метилбутил)-N-феніламіно. Прикладами N-(C_{1-6} алкіл)арбамоїлу" є N-метилкарбамоїл, N-етилкарбамоїл та N-(2-етилбутил)карбамоїл. Приклади "N-(C_{1-6} алкіл)-N-(феніл)арбамоїлу" залучають N-метил-N-фенілкарбамоїл, N-бутил-N-фенілкарбамоїл та N-(3-метилпентил)-N-(феніл)карбамоїл. Приклади N,N-ди(C_{1-6} алкіл)карбамоїлу" залучають N,N-диметилкарбамоїл, N-метил-N-етилкарбамоїл та N-пропіл-N-(2-метилбутил)карбамоїл. Приклади " C_{1-6} алкілтію" залучають метилтію, етилтію, пропілтію, бутилтію та 2-метилбутилтію.

"Гетероарил" представляє моноциклічне або дициклічне арильне кільце, що містить 5-10 кільцевих атомів, з котрих 1, 2, 3 або 4 кільцеві атоми вибрано з нітрогену, сульфуру або кисню. Приклади гетероарилу залучають піроліл, фураніл, тієніл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, триазиніл, бензфураніл, бензтієно, індоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензтіазоліл, індазоліл, бензизоксазоліл, бензизотіазоліл,

бензтриазоліл, хінолініл, ізохінолініл та нафтиридиніл. Підхожий гетероарил вибирають з групи: імідазоліл, піразоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, фураніл, тієніл, ізоксазоліл, або індазоліл.

Приклади "3-8-членного кільця, що містить, як варіант, 1, 2 або 3 атоми, вибрані з O, S та NR⁸" залучають оксетаніл, азетидиніл, бензодіазоліл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофеніл, тетрагідропіраніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, гомопіперидиніл та гомопіперазиніл тетрагідродіоксаніл., як-то оксетаніл, азетидиніл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, гомопіперидиніл та гомопіперазиніл, крім того такі, як піролідиніл, тетрагідропіридиніл, піперидиніл, піперазиніл, та морфолініл.

Приклади "4 - 7-членного насиченого гетероциклічного кільця" залучають азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, гомопіперазиніл та морфолініл.

Коли довільні замісники вибрано з "1, 2 або 3" груп, слід розуміти, що це визначення залучає усі замісники, що вибрано з однієї з обговорених груп, або замісники, що вибрано з двох або більше обговорених груп. Аналогічна умова стосується замісників, що вибрано з "1 або 2" груп.

Кращі значення R¹, R², R³, X та R^x наведено нижче. Такі значення можна застосовувати, де прийнятно, з будь-яких визначень, пунктів формули винаходу або втілень, що визначено тут вище або далі.

Згідно з одним аспектом представленого винаходу запропоновано сполуку формули (1), яку описано вище, де R¹ представляє C₁₋₈алкіл, що, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з групи: нітріл, феніл або гетероарил, де феніл та гетероарил, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, -OR⁴, -SR¹⁰, C₁₋₆алкілу та трифлуорметилу.

Згідно з подальшим аспектом винаходу R¹ представляє бензил, що, як варіант, заміщено 1, 2 або 3, як-то 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи: флуор, хлор, бром, метокси, метил та трифлуорметил. Згідно з подальшим аспектом R¹ представляє бензил.

Згідно з наступним аспектом R¹ представляє монофлуорбензил, як-то 2-флуорбензил, монохлорбензил, як-то 3-хлорбензил, дифлуорбензил, як-то 2,3-дифлуорбензил, флуорхлорбензил, як-то 3-хлор-2-флуорбензил, трифлуорбензил, як-то 2,3,4-трифлуорбензил.

Згідно з ще одним аспектом винаходу R² представляє C₁₋₈алкіл, заміщений 1,2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, аміно, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкіламіно, ди(C₁₋₆алкіл)аміно, N-(C₁₋₆алкіл)-N-(феніл)аміно, N-C₁₋₆алкілкарбамоїл, N,N-ди(C₁₋₆алкіл)карбамоїл, N-(C₁₋₆алкіл)-N-(феніл)карбамоїл, карбокси, феноксикарбоніл, -NR⁸COR⁹, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶ та -NR⁸SO₂R⁹.

Згідно з подальшим аспектом R² представляє C^αалкіл, заміщений 1 або 2 гідроксигрупами, підхоже, 1 гідроксигрупою.

Згідно з подальшим аспектом R² представляє 2-гідрокси-1-метилетил, 1-(гідроксиметил)пропіл, 2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил, або 2-гідрокси-1,1-диметилетил, особливо 2-гідрокси-1-метилетил

Згідно з одним аспектом винаходу R³ - гідроген.

Згідно з одним аспектом винаходу R⁴ - гідроген, C₁₋₄алкіл, наприклад, метил або феніл.

Згідно з одним аспектом винаходу R⁵ - гідроген, C₁₋₄алкіл або феніл.

Згідно з одним аспектом винаходу R⁶ - гідроген, C₁₋₄алкіл або феніл.

Згідно з одним аспектом винаходу R¹⁰ - гідроген, C₁₋₄алкіл або феніл.

Згідно з одним аспектом винаходу X - гідроген, галоген, ціано, нітро, гідрокси, тіо, C₁₋₆алкілтіо (що, як варіант, заміщено 1 або 2 замісниками, вибраними з галогену, -OR¹⁷, -NR¹⁵R¹⁶), C₁₋₈алкілу (що, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶ та -NR⁸SO₂R⁹).

Згідно з подальшим аспектом X - гідроген, галоген, ціано, нітро, гідрокси, тіо, C₁₋₄алкіл або C₁₋₄алкокси (що, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶ та -NR⁸SO₂R⁹), C₁₋₄алкілтіо або C₁₋₄алкіламіно (що, як варіант, заміщено 1 або 2 замісниками, вибраними з галогену, -OR¹⁷, -NR¹⁵R¹⁶).

Згідно з подальшим аспектом X - гідроген, галоген або C₁₋₄алкіл (що, як варіант, заміщено 1,2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶ та -NR⁸SO₂R⁹).

Згідно з подальшим аспектом X - гідроген.

Згідно з одним аспектом винаходу R^x представляє трифлуорметил, -NR⁵R⁶, феніл, нафтил, моноциклічний або дициклічний гетероарил, де гетерокільце може бути частково або повністю насиченим, а один чи більше кільцевих атомів карбону утворюють карбоніл, де кожний феніл або гетероарил, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁₋₆алкілу або трифлуорметилу;

або R^x вибрано з групи: C₃₋₇карбоцикліл, C₁₋₈алкіл, C₂₋₆алкеніл та C₂₋₆алкініл, визначену групу, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, фенілу або гетероарилу; де кожний феніл або гетероарил, як варіант, заміщено 1,2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁₋₆алкілу або трифлуорметилу;

Згідно з наступним аспектом винаходу R^x представляє феніл, гетероарил, $-NR^5R^6$, або його вибрано з групи: C_{1-8} алкіл, визначену групу, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, $-OR^4$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-COOR^7$, $-NR^8COR^9$, $-SR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^8SO_2R^9$, фенілу або гетероарилу; де кожний феніл або гетероарил, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, $-OR^4$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-COOR^7$, $-NR^8COR^9$, $-SR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^8SO_2R^9$, C_{1-6} алкілу або трифлуорметилу.

Згідно з подальшим аспектом R^x представляє метил, феніл, 1-метилімідазоліл, 1,2-диметилімідазоліл, або ізоксазоліл.

Згідно з подальшим аспектом R^x представляє метил, феніл або 1-метилімідазоліл або 1,2-диметилімідазоліл.

Згідно з наступним аспектом R^x представляє $-NR^5R^6$, як-то азетидиніл, піролідиніл, піперазиніл або морфолініл.

Кращим є клас сполук формули (1) де:

R^1 представляє C_{1-8} алкіл, що, як варіант, заміщено 1,2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з нітриту, феніл або гетероарил, де феніл та гетероарил, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, $-OR^4$, $-SR^{10}$, C_{1-6} алкілу та трифлуорметилу;

R^2 представляє C_{1-8} алкіл, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, аміно, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкіламіно, ди(C_{1-6} алкіл)аміно, N-(C_{1-6} алкіл)-N-(феніл)аміно, N- C_{1-6} алкілкарбамоїл, N,N-ди(C_{1-6} алкіл)карбамоїл, N-(C_{1-6} алкіл)-N-(феніл)карбамоїлу, карбокси, феноксикарбонілу, $-NR^8COR^9$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^5R^6$ та $-NR^8SO_2R^9$;

R^3 -гідроген;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} та R^{17} незалежно представляють гідроген, C_{1-4} алкіл або феніл; а

X - гідроген, галоген, ціано, нітро, гідрокси, тіо, C_{1-6} алкілтіо (що, як варіант, заміщено 1 або 2 замісниками, вибраними з галогену, $-OR^{17}$, $-NR^{15}R^{16}$), C_{1-8} алкілу (що, як варіант, заміщено 1,2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, $-OR^4$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-COOR^7$, $-NR^8COR^9$, $-SR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^5R^6$ та $-NR^8SO_2R^9$);

R^x представляє $-NR^5R^6$, феніл, нафтил, моноциклічний або дициклічний гетероарил, де гетерокільце може бути частково або повністю насиченим, а один чи більше кільцевих атомів карбону можуть утворювати карбоніл, де кожний феніл або гетероарил, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з галогену, ціано, нітро, $-OR^4$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-COR^7$, $-COOR^7$, $-NR^8COR^9$, $-SR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^8SO_2R^9$, C_{1-6} алкілу або трифлуорметилу;

або R^x представляє C^A алкіл, що, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, $-OR^4$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-COR^7$, $-COOR^7$, $-NR^8COR^9$, $-SR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^8SO_2R^9$, фенілу або гетероарилу; де кожний феніл або гетероарил, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, $-OR^4$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-COR^7$, $-COOR^7$, $-NR^8COR^9$, $-SR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^8SO_2R^9$, C_{1-6} алкіл або трифлуорметил;

Іншим кращим є клас сполук формули (1) де;

R^1 представляє бензил, що, як варіант, заміщено 1, 2 або 3, як-то 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи: флуор, хлор, бром, метокси, метил та трифлуорметил;

R^2 представляє C_{1-4} алкіл, заміщений 1 або 2 гідроксигрупами;

R^3 -гідроген;

X - гідроген; а

R^x представляє метил, феніл, 1-метилімідазоліл, 1,2-диметилімідазоліл, ізоксазоліл чи N,N-диметиламіно. Альтернативно R^x представляє $-NR^5R^6$, як-то азетидиніл, піролідиніл, піперазиніл, піперидиніл або морфолініл

В іншому класі R^1 представляє бензил, що, як варіант, заміщено групами: 3-хлор-2-флуор, 2,3-дифлуор або 2,3,4-трифлуор

R^2 представляє 2-гідрокси-1-метилетил

R^3 - гідроген

X - гідроген

R^x представляє азетидиніл, піролідиніл або морфолініл, N,N-диметиламіно, піперидиніл, метил, 1-метилімідазоліл та 1,2-диметилімідазоліл.

Придатні сполуки винаходу залучають кожну показану сполуку, кожну з яких вибрано незалежно, та її фармацевтично прийнятні солі та здатні до гідролізу in vivo естери

Придатні сполуки винаходу залучають:

N-[2-[(3-Хлор-2-флуорбензил)тіо]-6-[[[(1P)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-4-піримідиніл]-4-іл)метансульфонамід
N-[2-[(3-Хлор-2-флуорбензил)тіо]-6-[(2-гідрокси-1-метилетил)аміно]-4-піримідиніл]-4-морфолінсульфонамід
N-[2-[(3-Хлор-2-флуорфеніл)метил]тіо]-6-[(2-гідрокси-1-метилетил)аміно]-4-піримідиніл]-1,2-диметил-1H-імідазол-4-сульфонамід

N-(2-[(2,3-Дифлуорбензил)тіо]-6-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]піримідин-4-іл)піперидин-1-сульфонамід
N-(2-[(2,3-дифлуорбензил)тіо]-6-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]піримідин-4-іл)піролідин-1-сульфонамід

N-(2-[(2,3-дифлуорбензил)тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно)піримідин-4-іл)азетидин-1-сульфонамід
N-(6-[(1R)-2-Гідрокси-1-метилетил]аміно)-2-[(2,3,4-трифлуорбензил)тіо]піримідин-4-іл)морфолін-4-сульфонамід
N-(2-[(2,3-Дифлуорбензил)тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно)піримідин-4-іл)морфолін-4-сульфонамід
N-(2-[(3-Хлор-2-флуорбензил)тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-4-іл)азетидин-1-сульфонамід
N-(6-[(1R)-2-Гідрокси-1-метилетил]аміно)-2-[(2-[(2,3,4-трифлуорбензил)тіо]піримідин-4-іл)азетидин-1-сульф

онамід
N'-(2-[(3-Хлор-2-флуорбензил)тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно)піримідин-4-іл)-N,N-діметилсульфамід, та

N-[2-[(3-Хлор-2-флуорбеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-(2-гідрокси-1-метилетил)аміно]-4-піримідиніл]-1-метил-1H-імідазол-4-сульфонамід

та їх фармацевтично прийнятні сіл, сольвати або здатні до гідролізу in vivo естери. Кожна з вищезазначених сполук та її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або здатний до гідролізу in vivo естер, індивідуально є кращим аспектом винаходу.

Наступні конкретні сполуки винаходу залучають:

N-(2-[(2,3-дифлуорбензил)тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно)піримідин-4-іл)метансульфонамід;

N-(2-[(2,3-дифлуорбензил)тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно)піролідин-4-іл)-1-метил-1H-імідазол-4-сульфонамід;

N-(2-(бензилтіо)-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно)піримідин-4-іл)-метансульфонамід; та

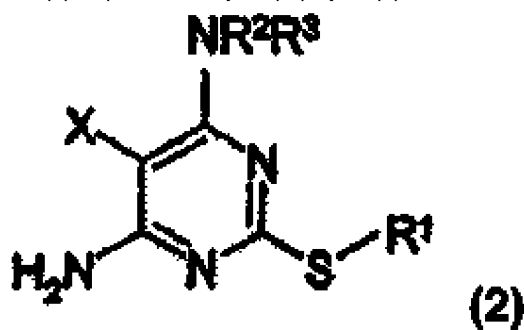
N-(2-(бензилтіо)-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно)піримідин-4-іл)бензолсульфонамід;

та їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати або здатні до гідролізу in vivo естери. Кожна з вищезазначених сполук та її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або здатний до гідролізу in vivo естер, індивідуально є кращим аспектом винаходу.

Представлений винахід крім того стосується способів отримання сполук формули (1), які визначено вище, котрий полягає в етапах:

Спосіб 1

(а) обробка сполуки формули (2):



де R^1 , R^2 та R^3 визначено у формулі (1), а X - гідроген, сульфонілхлоридами (R^XSO_2Cl), де R^X визначено у формулі (1).

та, як варіант, після цього (i), (ii), (iii), (iv), або (N) у будь-якому порядку

i) видалення будь-яких захисних груп;

ii) перетворення сполуки формули (1) у наступну сполуку формули (1)

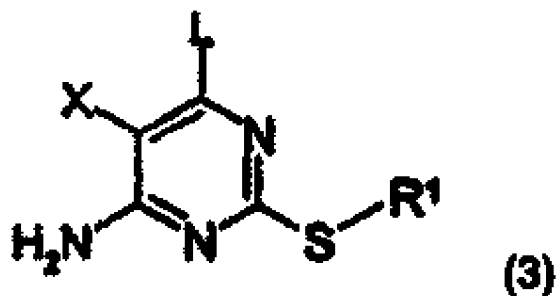
iii) утворення солі

iv) утворення проліків

N) утворення здатного до гідролізу in vivo естеру.

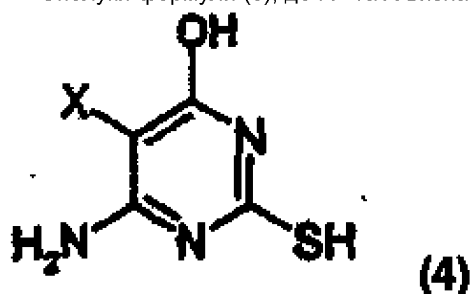
Реакцію сполуки формули (2), де R^1 , R^2 та R^3 визначено у формулі (1), а X - гідроген, з сульфонілхлоридами (R^XSO_2Cl) можна проводити у присутності придатних основи та розчиннику. Приклади придатних основ залучають триалкіламіни, як-то триетиламін або N,N-діізопропілетиламін, або піридин (як варіант, у присутності каталізатору, як-то 4-диметиламінопіридин). Придатні розчинники залучають дихлорметан, піридин, N,N-диметиламіди, 1-метил-2-піролідон, та етери, як-то тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, глім та диглім. Переважно використовують N,N-диметилформамід. Температура реакції може бути між $-10^\circ C$ та $100^\circ C$. Переважно застосовують N,N-діізопропілетиламін у дихлорметан або піридин з 4-диметиламінопіридином при температурі доквілля.

Сполуки формули (2), де R^1 , R^2 та R^3 та X визначено у формулі (1), можна отримувати зі сполук формули (3), де R^1 та X визначено у формулі (1), а L представляє галоген, обробкою нуклеофільними амінами NR^2R^3 , які визначено у формулі (1), у присутності придатних основи та розчиннику.



Приклади придатних основ залучають триалкіламіни, як-то триетиламін та N,N-діізопропілетиламін. Придатні розчинники залучають N,N-диметиламіди, 1-метил-2-піролідон, та етери, як-то тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, глім та диглім. Температура реакції може бути між 0°C та 150°C. Переважно використовують N,N-діізопропілетиламін у 1-метил-2-піролідоні при 120°C. Сполуки формули (3), де R¹ та X визначено у формулі (1), а L представляє галоген, можна отримувати обробкою сполуки формули (3), де R¹ та X визначено у формулі (1), а L представляє OH, галогенувальним засобом, як-то фосфор оксихлорид. Реакцію можна проводити у присутності N,N-діалкіланіліну, як-то N,N-диметиланілін, при кипінні під зворотним холодильником.

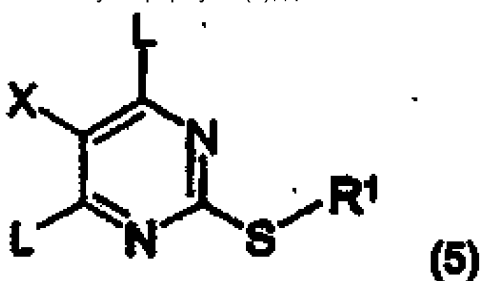
Сполуки формули (3), де R¹ та X визначено у формулі (1), а L представляє OH;



можна отримувати зі сполук формули (4), де X визначено у формулі (1) реакцією з алкілгалогенідами (R¹A), де R¹ визначено у формулі (1), а A представляє галоген, у присутності придатних основи та розчинники.

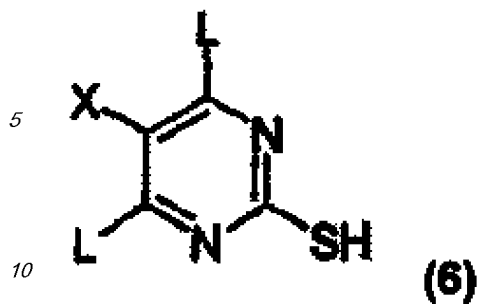
Приклади придатних основ залучають гідроксиди лужних металів, як-то Li, Na або K, або карбонати металів, як-то Li, Na, K або Cs, або ацетати металів, як-то Li, Na K або Cs, або алкоксиди металів, як-то Li, Na, K-трет-бутоксид. Придатні розчинники залучають N,N-диметиламіди, 1-метил-2-піролідон, етери, як-то тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, глім та диглім та спирти, як-то метанол, етанол та трет-бутанол. Переважно використовують калій гідроксид у N,N-диметилформаміді при температурі довкілля.

Сполуки формули (3), де R¹ та X визначено у формулі (1), а L представляє галоген;



можна також отримувати зі сполук формули (5), де R¹ та X визначено у формулі (1), а L представляє галоген, реакцією з концентрованим розчином амоній гідроксиду у присутності придатного розчиннику. Придатні розчинники залучають N-метил-2-піролідон, ацетонітрил та етери, як-то тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, глім та диглім. Температура реакції може бути між 0°C та 150°C. Переважно використовують ацетонітрил при 60°C.

Сполуки формули (5), де R¹ та X визначено у формулі (1), а L представляє галоген, можна отримувати зі сполук формули (5), де R¹ та X визначено у формулі (1), а L представляє OH, реакцією з галогенувальним засобом, як-то фосфор оксихлорид. Реакцію можна проводити у присутності N,N-диметиланіліну при кипінні під зворотним холодильником. Сполуки формули (5), де R¹ та X визначено у формулі (1), а L представляє OH;



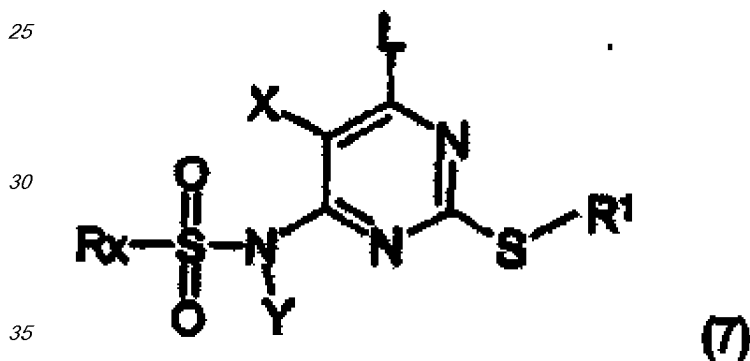
можна отримувати зі сполук формули (6), де X визначено у формулі (1), а L представляє OH реакцією з алкілгалогенідами (R^1A), де R^1 визначено у формулі (1), а A представляє галоген, у присутності придатних основи та розчиннику

Приклади придатних основ залучають гідроксиди лужних металів, як-то Li, Na або K, або карбонати металів, як-то Li, Na, K або Cs, або ацетати металів, як-то Li, Na K або Cs, або алкоксиди металів, як-то Li, Na, K-трет-бутоксид. Придатні розчинники залучають N,N-диметиламіди, 1-метил-2-піролідон, етери, як-то тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, глім та диглім та спирти, як-то метанол, етанол та трет-бутанол. Переважно використовують калій гідроксид у N,N-диметилформаміді при температурі довкілля.

Сполуки формул (4) та (6) комерційно доступні, добре відомі з літератури або їх можна легко отримати відомими способами.

Спосіб 2

(b) обробка сполуки формули (7):



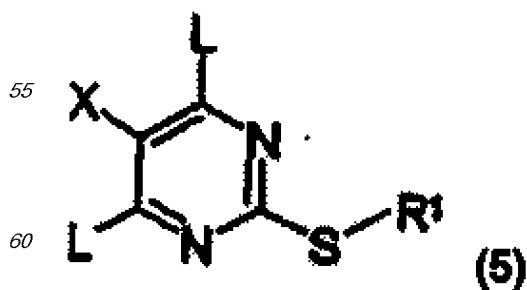
де R^1 , R^x та X визначено у формулі (1), L представляє галоген, а Y представляє гідроген або захисну групу, з нуклеофільними амінами типу NR^2R^3 , як визначено у формулі (1) у присутності або відсутності придатних основи та розчиннику.

та, як варіант, після цього (i), (ii), (iii), (iv) або (N) у будь-якому порядку:

- i) видалення будь-яких захисних груп;
- ii) перетворення сполуки формули (1) у наступну сполуку формули (1)
- iii) утворення солі
- iv) утворення проліків
- N) утворення здатного до гідролізу in vivo естеру.

Приклади придатних основ залучають триалкіламіни, як-то триетиламін або N,N-діізопропілетиламін. Придатні розчинники залучають N,N-диметиламіди, 1-метил-2-піролідон, та етери, як-то тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, глім та диглім. Температура реакції може бути між 0°C та 150°C . Переважно використовують 1-метил-2-піролідон при 80°C .

Сполуки формули (7), де R^1 , R^x та X визначено у формулі (1), а L представляє галоген, та Y представляє захисну групу або гідроген;



можна отримувати зі сполук формули (5), де X та R^1 визначено у формулі (1), а L представляє галоген, реакцією з сульфонамідами або сульфамідами формули $R^x\text{SO}_2\text{NH}_2$, де R^x визначено у формулі (1), у присутності придатних основи та розчиннику.

Приклади придатних основ залучають гідриди лужних металів, як-то Na або K.

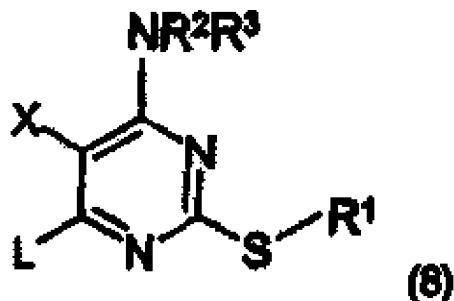
Придатні розчинники залучають N,N-диметиламіди, 1-метил-2-піролідон, етери, як-то тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, глім та диглім. Температура реакції може бути між 0°C та 100°C. Переважно використовують натрій гідрид у N,N-диметилформаміді при температур доквілля.

Сполуки формули (5) можна отримувати, як описано у способі (1).

Сполуки формули $R^XSO_2NH_2$, де R^X - NR^5R^6 , можна отримувати з сульфаміду у присутності придатного розчиннику. Придатні розчинники залучають N,N-диметиламіди, 1-метил-2-піролідинон, дихлорметан, хлорформ, етери, як-то тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, глім та диглім та спирти, як-то метанол, етанол та трет-бутанол. Переважно використовують 1,4-діоксан при 110°C.

Спосіб 3

(с) обробка сполуки формули (8):



де R^1 , R^2 , R^3 , R^X та X визначено у формулі (1), а L представляє галоген, з сульфонаміди формули $R^XSO_2NH_2$, де R^X визначено у формулі (1), за винятком NR^5R^6 у присутності придатних основи та розчиннику.

та, як варіант, після цього (i), (ii), (iii), (iv) або (N) у будь-якому порядку:

i) видалення будь-яких захисних груп;

ii) перетворення сполуки формули (1) у наступну сполуку формули (1)

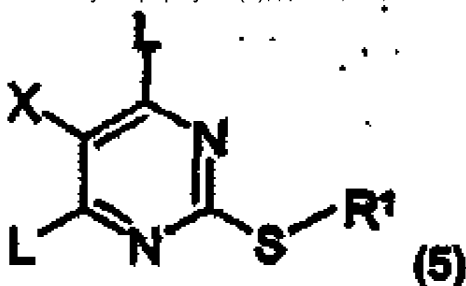
iii) утворення солі

iv) утворення проліків

N) утворення здатного до гідролізу in vivo естеру.

Приклади придатних основ залучають гідриди лужних, як-то Na або K, або алкоксиди металів, як-то Li, Na або K-трет-бутоксид, або карбонати металів, як-то Na, K, Cs. Придатні розчинники залучають N,N-диметиламіди, 1-метил-2-піролідинон, етери, як-то тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, глім та диглім. Переважно використовують натрій гідрид у N,N-диметилформаміді при температурі доквілля.

Сполуки формули (8), де R^1 , R^2 , R^3 та X визначено у формулі (1), а L представляє галоген;



можна отримувати зі сполук формули (5), де X та R^1 визначено у формулі (1), а L представляє галоген, реакцією з нуклеофільними амінами NR^2R^3 , які визначено у формулі (1) у присутності придатних основи та розчиннику. Приклади придатних основ залучають триалкіламіни, як-то триетиламін або N,N-діізопропілетиламін. Придатні розчинники залучають N,N-диметиламіди, 1-метил-2-піролідон, та етери, як-то тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, глім та диглім. Температура реакції може бути між 0°C та 150°C. Переважно використовують N,N-діізопропілетиламін у N-метилпіролідинон при кімнатній температурі.

Сполуки формули (5) можна отримувати, як описано у способі (1).

Сполуки формули $R^XSO_2NH_2$, де R^X визначено у формулі (1), за винятком NR^5R^6 , комерційно доступні, добре відомі з літератури або їх можна отримувати з відповідних комерційно доступних або добре відомих з літератури сульфонілхлоридів R^XSO_2Cl .

Слід приймати до уваги фахівцям, що у способах представленого винаходу деякі функціональні групи, як-то гідрокси або аміно групи у вихідних реактивах або інтермедіатах, треба захищати захисними групами. Відтак, отримання сполук формули (1) залучає, на прийнятному етапі, видалення одної чи більше захисних груп. Захист та зняття захисту з функціональних груп повністю описано у 'Protective Groups in Organic Chemistry', ed. J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), та 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2nd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1991)].

Сполуки формул (2), (3), (4) та (5), (6), (7) та (8) комерційно доступні, добре відомі з літератури або їх можна легко отримати відомими способами.

Сполуку формули (1) можна отримувати з іншої сполуки формули (1) хімічною модифікацією. Приклади хімічних модифікацій залучають стандартне алкілювання, арилювання, гетероарилування, ацилювання,

сульфонілування, фосфорилування, ароматичне галогенування та реакції сполучення. Ці реакції можна застосовувати для додавання нових замісників або для модифікації існуючих замісників. Альтернативно, існуючі замісники у сполуках формули (1) можна модифікувати, наприклад, окисненням, відновленням, елімінуванням, гідролізом або іншими реакціями розкладу для отримання інших сполук формули (1).

Нові інтермедіати є кращим аспектом винаходу.

Сполуку формули (1) можна перетворювати в її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або здатний до гідролізу in vivo естер, як обговорено вище. Сіллю є переважно основно-адитивна сіль.

Сполуки формули (1) мають активність, як фармацевтичні засоби, зокрема, як модулятори активності рецептору хемокіну (особливо CXCR2), та їх можна застосовувати у лікуванні (терапевтичному або профілактичному) станів/хвороб людини та тварин, котрі є гострими або спричиненими надлишковим або розрегульованим виробленням хемокінів. Приклади таких станів/хвороб залучають (кожне незалежно):

(1) (респіраторний тракт) хвороби дихальних шляхів, залучаючи хронічну обструктивну хворобу легенів (ХОХЛ), як-то необоротну ХОХЛ; астму, як-то бронхіальну, алергічну, притаманну, набуту та пилову астму, особливо хронічну або застарілу астму (наприклад, пізня астма та гіперреактивність дихальних шляхів); бронхіт; гострий, алергічний, атрофічний риніт та хронічний риніт, залучаючи хронічний риніт з утворенням казеозних мас, гіпертрофічний риніт, риніт гнійний, сухий риніт та медикаментозний риніт; мембранний риніт, залучаючи крупозний, фібринозний та псевдомембранний риніт та золотушний риніт; сезонний риніт, залучаючи анафілактичний риніт (сінна лихоманка) та вазомоторний риніт; саркоїдоз, легені фермера та споріднені хвороби, фіброїдні легені та ідіопатичну інтерстиціальну пневмонію;

(2) (кістки та суглоби) ревматоїдний артрит, серонегативні спондилоартропатії (залучаючи анкілозний спондиліт, псоріатичний артрит та хвороба Рейтера), хвороба Бекхета, сухий синдром, ксеродерматоз та системний склероз;

(3) (шкіра) псоріаз, atopічний дерматит, контактний дерматит та інші екзематозні дермітиди, себорейний дерматит, пемфігоїдний плоский лишай, пухирчатка, булезна пухирчатка, булезний епідермоліз, кропивниця, ангіодерміт, васкуліт, еритема, шкірні еозинофілії, увеїти, плішивість та весняний кон'юнктивіт;

(4) (шлунково-кишковий тракт) червено-порожнинна хвороба, проктит, еозинофільний гастроентерит, мастоцитоз, хвороба Крона, виразковий коліт, невизначуваний коліт, мікроскопічний коліт, запальна хвороба кишечника, синдром подразненого кишечника, незапальна діарея, споріднені з їжею алергії, на які впливає харчовий тракт, наприклад, мігрень, риніт та екзема;

(5) (центральна та периферійна нервова система) Нейродегенеративні хвороби та деменційні розлади, наприклад, хвороба Альцгеймера, бічний аміотрофічний склероз та інші хвороби моторних нейронів, хвороба Крейтцфельда-Якоба та інші пріонні хвороби, ВІЧ-енцефалопатія (СНІД-деменційний комплекс), хвороба Гентингтона, лобово-скронева деменція, деменція тілець Леві та судинна деменція; полінейропатії, наприклад синдром Гійєна-Барре, хронічна запальна демієлінувальна полірадікулонейропатія, мультифокальна моторна нейропатія, плексопатії; ЦНС-дем'єлінування, наприклад розсіяний склероз, гострий диссемінований/геморагічний енцефаломієліт, та підгострий склерозивний паненцефаліт; нейром'язові розлади, наприклад важка міастенія та синдром Ламберта-Ітона; спінальні розлади, наприклад тропічний спастичний парепарез, та ригідно-чоловічий синдром; паранеопластичні синдроми, наприклад мозжечкова дегенерація та енцефаломієліт; травма ЦНС; мігрень; та напад.

(6) (інші тканини та системні хвороби) атеросклероз, синдром набутого імунodefіциту (СНІД), червоний вовчак, системний вовчак, еритематоз, тіроїдит Хашимото, діабет типу I, невротичний синдром, еозинофільний фасцит, синдром гіпер IgE, лепра, ретикулярна еритродермія та ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура; пост-оперативні спайки, та сепсис.

(7) (відторгнення алотрансплантату) гостре та хронічне після, наприклад, трансплантації нирок, серця, печінки, легенів, кісткового мозку, шкіри та роговиці; та хронічна хвороба трансплантат проти хазяїна;

(8) рак, особливо рак немалих клітин легенів (РНМКЛ), злоякісна меланома, рак простати та сквамозна саркома; та метастаз пухлин, немеланомний рак шкіри та хемопередження метастазів;

(9) хвороби, в яких ангіогенез асоційований зі збільшеними рівнями хемокіну (наприклад, CXCR2, діабетична ретинопатія);

(10) кістозний фіброз;

(11) Опіки та хронічні виразки шкіри;

(12) репродуктивні хвороби (наприклад розлади овуляції, менструації та імплантування, передчасні пологи, ендометріоз);

(13) реперфузійні ушкодження серця, мозку, периферійних кінцівок та інших органів, інгібування атеросклерозу.

Відтак, представлений винахід стосується сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або здатного до гідролізу in vivo естеру, як тут визначено вище, для застосування у терапії.

Переважно сполуки винаходу застосовують для лікування хвороби, у котрій рецептор хемокіну належить до підродина рецепторів хемокіну CXCR, кращий цільовий рецептор хемокіну представляє рецептор CXCR2.

Конкретні стани, котрі можна лікувати сполуками винаходу, є рак, хвороби, у котрих ангіогенез, асоційований зі збільшеними рівнями хемокіну CXCR2, та запальні хвороби, як-то астма, алергічний риніт, хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОХЛ), ревматоїдний артрит, псоріаз, запальна хвороба кишечника, остеоартрит або остеопороз.

Як наступний аспект представленого винаходу, деякі сполуки формули (1) є корисними як антагоністи рецептору CXCR1. Такі сполуки, як очікують, є особливо корисними у лікуванні розладів центральної та

периферійної нервової системи та інших станів, що характеризуються активацією мікроглії та/або інфільтрування лейкоцитів (наприклад, напад/ішемія та травма голови).

Згідно з наступним аспектом представлений винахід стосується сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або здатного до гідролізу *in vivo* естеру, як тут визначено вище, для застосування як медикаменту.

Згідно з ще одним аспектом, представлений винахід стосується застосування сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або здатного до гідролізу *in vivo* естеру, як тут визначено вище, для застосування як медикаменту для лікування хвороб або станів людини, у котрих модуляція рецептору хемокіну активність є благотворною.

Згідно з ще одним аспектом, представлений винахід стосується застосування сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або здатного до гідролізу *in vivo* естеру, як тут визначено вище, для застосування як медикаменту для лікування астми, алергічного риніту, раку, ХОХЛ, ревматоїдного артриту, псоріазу, запальної хвороби кишечника, остеоартриту або остеопорозу.

Згідно з наступним аспектом, представлений винахід стосується застосування сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або здатного до гідролізу *in vivo* естеру, як тут визначено вище, у виробництві медикаменту для застосування у терапії.

Згідно з ще одним аспектом, представлений винахід стосується застосування сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або здатного до гідролізу *in vivo* естеру, як тут вище визначено у виробництві медикаменту для лікування хвороб або станів людини, у котрих модуляція активності рецептору хемокіну є благотворною.

Згідно з ще одним аспектом представлений винахід стосується застосування сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або здатного до гідролізу *in vivo* естеру, як тут визначено вище, у виробництві медикаменту для лікування астми, алергічного риніту, раку, ХОХЛ, ревматоїдного артриту, псоріазу, запальної хвороби кишечника, остеоартриту або остеопорозу.

У контексті представленого опису, термін "терапія" також залучає "профілактику", якщо це не визначено інакше. Терміни "терапевтичне" та "терапевтично" слід розуміти відповідно.

Винахід подалі стосується способу лікування опосередкованої хемокіном хвороби, де хемокін приєднується до рецептору хемокіну (особливо CXCR2), спосіб залучає вживання пацієнтом терапевтично ефективної кількості сполуки формули, або фармацевтично прийнятної солі, сольвату або здатного до гідролізу *in vivo* естеру, як тут визначено вище.

Винахід також стосується способу лікування запальної хвороби, особливо астми, алергічного риніту, раку, ХОХЛ, ревматоїдного артриту, псоріазу, запальної хвороби кишечника, остеоартриту або остеопорозу, у пацієнта, що потерпає від вказаної хвороби, чи при ризику її виникнення, спосіб залучає вживання пацієнтом терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або здатного до гідролізу *in vivo* естеру, як тут визначено вище.

Для вищезгаданих терапевтичних застосувань використовуване дозування безумовно залежатиме від використовуваної сполуки, способу застосування, потрібного лікування та визначеного розладу.

Сполуки формули (1) та їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати або здатні до гідролізу *in vivo* естери можна застосовувати самі по собі, але взагалі слід застосовувати у формі фармацевтичної композиції, у котрій сполука/сіль/сольват/естер формули (1) (активний інгредієнт) є у суміші з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм. Залежно від способу застосування, фармацевтична композиція переважно міститиме від 0,05 до 99мас% (процент за масою), краще від 0,05 до 80мас%, ще краще від 0,10 до 70мас%, та найкраще від 0,10 до 50мас%, активного інгредієнту, усі проценти за масою представлено на основі загальної композиції.

Представлений винахід також стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули (1), або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або здатний до гідролізу *in vivo* естер, як тут визначено вище, у суміші з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

Винахід крім того стосується способу отримання фармацевтичної композиції винаходу, спосіб залучає змішування сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або здатного до гідролізу *in vivo* естеру, як тут визначено вище, з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм. Фармацевтичні композиції можна застосовувати місцево (наприклад до легенів та/або дихальних шляхів або до шкіри) у формі розчинів, суспензій, гептафлуоралканових аерозолів та сухих порошкових композицій; або системно, наприклад пероральним застосуванням у формі таблеток, капсул, сиропів, порошоків або гранул, або парентеральним застосуванням у формі розчинів або суспензій, або підшкірним застосуванням або ректальним застосуванням у формі супозиторіїв або трансдермально. Переважно у формі супозиторіїв або трансдермально. Переважно сполуки винаходу застосовують перорально.

На додаток до їх застосування, як терапевтичних засобів сполуки формули (1) та їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати або здатні до гідролізу *in vivo* естери є також корисними, як фармакологічні знаряддя у розвитку та стандартизації тест-систем *in vitro* та *in vivo* для оцінки ефекту активності модуляції хемокіну у лабораторних тварин, як-то котів, собак, кролів, мавп, щурів та мишей, як частину дослідження нових терапевтичних засобів.

Винахід крім того стосується комбінаційної терапії, де сполуку формули (1) та її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або здатний до гідролізу *in vivo* естер, або фармацевтичну композицію або композицію, що містить сполуку формули (1) застосовують одночасно або послідовно з терапією та/або засобом для лікування будь-чого з астми, алергічного риніту, раку, ХОХЛ, ревматоїдного артриту, псоріазу, запальної хвороби кишечника,

остеоартриту або остеопорозу.

Зокрема, для лікування запальних хвороб, ревматоїдного артриту, псоріазу, запальної хвороби кишечника, синдрому подразненого кишечника, ХОХЛ, астми та алергічного риніту сполуки винаходу можна комбінувати із засобами, як-то інгібітори TNF- α , наприклад, анти-TNF-моноклональн антитіла (наприклад, Remicade, CDP-870 та D.sub2. E.sub7.) та імуноглобулінові молекули рецептору TNF (як-то EnbrelReg.), неселективні інгібітори COX-1/COX-2 (як-то піроксикам, диклофенак, пропіонові кислоти, як-то напроксен, флубіпрофен, фенпрофен, кетопрофен та ібупрофен, фенамати, як-то мефенамінова кислота, індометацин, суліндак, апазон, піразолони, як-то фенілбутазон, саліцилати, як-то аспірин), інгібітори COX-2 (як-то мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб та еторикоксиб) низькодозово метотрексат, лефуномід; циклезонід; гідроксихлороквін, d-пеніциламін, ауранофін або парентеральне або пероральне золото. Для запальної хвороби кишечника та розладу подразненого кишечника наступні підходи засоби залучають сульфозалазин та 5-ASA, місцеві та системні стероїди, імуномодулятори та імуносупресанти, антибіотики, пробіотики та анти-інтегрини.

Представлений винахід подалі стосується комбінації сполуки винаходу разом з інгібітором біосинтезу лейкотриєнів, інгібітором 5-ліпоксигенази (5-LO) або антагоністом активуючого 5-ліпоксигеназу білку (FLAP), як-то зилейтон; ABT-761; фенлейтон; тепоксалін; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-заміщено-тіофен-2-алкілсульфонаміди; 2,6-ди-трет-бутилфенолгідрозони; метокситетрагідропірани, як-то Zeneca ZD-2138; сполука SB-210661; піридиніл-заміщені 2-ціаноанонафталінові сполуки, як-то 1-739,010; 2-ціанохінолінові сполуки, як-то 1-746,530; індол та хінолінові сполуки, як-то MK-591, MK-886, та BAYx 1005.

Представлений винахід подалі стосується комбінації сполуки винаходу разом з антагоністом рецептору лейкотриєнів LTB.sub4., LTC.sub4., LTD.sub4., та LTE.sub4., вибраним з групи: фенотіазин-3-они, як-то 1-651,392; амідіно-сполуки, як-то CGS-25019c; бензоксаламіни, як-то онтазоласт; бензолкарбоксимідаміди, як-то BIIL 284/260; та такі сполуки, як зафірлукаст, аблукаст, монтелукаст, пранлукаст, верлукаст (MK-679), RG-12525, Ro-245913, іралукаст (CGP 45715A), та BAY x 7195.

Представлений винахід подалі стосується комбінації сполуки винаходу разом з інгібітором PDE4, залучаючи інгібітори ізоформи PDE4D.

Представлений винахід подалі стосується комбінації сполуки винаходу разом з антагоністами антигістамінового рецептору H.subl., як-то цетризин, лоратадин, деслоратадин, фексофенадин, астемізол, азеласти́н, та хлорфенігамін.

Представлений винахід подалі стосується комбінації сполуки винаходу разом з гастрозахисним антагоністом рецептору H.sub2.

Представлений винахід подалі стосується комбінації сполуки винаходу разом з інгібітором біосинтезу лейкотриєнів, інгібітором 5-ліпоксигенази (5-LO) або антагоністом активуючого 5-ліпоксигеназу білку (FLAP), як-то зилейтон; ABT-761; фенлейтон; тепоксалін; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-заміщено-тіофен-2-алкілсульфонаміди; 2,6-ди-трет-бутилфенолгідрозони; метокситетрагідропірани, як-то Zeneca ZD-2138; сполука SB-210661; піридиніл-заміщені 2-ціаноанонафталінові сполуки, як-то 1- 739,010; 2-ціанохінолінові сполуки, як-то 1-746,530; індол та хінолінові сполуки, як-то MK-591, MK-886, та BAYx 1005.

Представлений винахід подалі стосується комбінації сполуки винаходу разом з антагоністом рецептору лейкотриєнів LTB.sub4., LTC.sub4., LTD.sub4., та LTE.sub4., вибраним з групи: фенотіазин-3-они, як-то 1-651,392; амідіно-сполуки, як-то CGS-25019c; бензоксаламіни, як-то онтазоласт; бензолкарбоксимідаміди, як-то BIIL 284/260; та такі сполуки, як зафірлукаст, аблукаст, монтелукаст, пранлукаст, верлукаст (MK-679), RG-12525, Ro-245913, іралукаст (CGP 45715A), та BAY x 7195.

Представлений винахід подалі стосується комбінації сполуки винаходу разом з інгібітором PDE4, залучаючи інгібітори ізоформи PDE4D.

Представлений винахід подалі стосується комбінації сполуки винаходу разом з антагоністами антигістамінового рецептору H.subl., як-то цетризин, лоратадин, деслоратадин, фексофенадин, астемізол, азеласти́н, та хлорфенігамін.

Представлений винахід подалі стосується комбінації сполуки винаходу разом з гастрозахисним антагоністом рецептору H.sub2.

Представлений винахід подалі стосується комбінації сполуки винаходу разом з судиноскорочувальним симпатоміметичним засобом агоністу α .sub1.- та α .sub2.-адреноцепторів, як-то пропілгекседрин, фенілефрин, фенілпропаноламін, псевдоефедрин, нафазолін гідрохлорид, оксиметазолін гідрохлорид, тетрагідрозолін гідрохлорид, ксилومتазолін гідрохлорид, та етилнорепінефрин гідрохлорид.

Представлений винахід подалі стосується комбінації сполуки винаходу разом з антихолінергічними засобами, як-то іпратропіум бромід; тіотропіум бромід; окситропіум бромід; пірензепін; та телензепін.

Представлений винахід подалі стосується комбінації сполуки винаходу разом з агоністами β .sub1.- β .sub4.-адреноцепторів, як-то метапроторенол, ізопроторенол, ізопреналін, албутерол, салбутамол, формотерол, салметерол, тербуталін, оркіпреналін, бітолтерол мезилат, та пірбутерол; або метилксантаніни, залучаючи теофілін та амінофілін; натрій кромоглікат; або антагоніст мускаринового рецептору (M1, M2 та M3).

Представлений винахід подалі стосується комбінації сполуки винаходу разом з міметиком інсуліноподібного фактору росту типу 1 (IGF-1).

Представлений винахід подалі стосується комбінації сполуки винаходу разом з інгальційним глюкокортикоїдом зі зниженою системною побічною дією, як-то преднізон, преднізолон, флунізолід, триамцинолон ацетонід, беклометазон дипропіонат, будезонід, флутиказон пропіонат та мометазон фураат.

Представлений винахід подалі стосується комбінації сполуки винаходу разом з інгібітором матричних

металопроtease (MMP), тобто, стромелізини, колагенази, та желатинази, а також агреканазу; особливо колагеназа-1 (MMP-1), колагеназа-2 (MMP-8), колагеназа-3 (MMP-13), стромелізин-1 (MMP-3), стромелізин-2 (MMP-10), та стромелізин-3 (MMP-11) та MMP-12.

Представлений винахід подалі стосується комбінації сполуки винаходу разом з іншими модуляторами функцій рецепторів хемокіну, як-то CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 та CCR11 (для C-C родини); CXCR1, CXCR3, CXCR4 та CXCR5 (для C-X-C родини) та CX₃CR1 для C-X₃-C родини.

Представлений винахід подалі стосується комбінації сполуки винаходу разом з антивірусними засобами, як-то Virasept, AZT, ацикловір та фамцикловір, та антисептиками, як-то Valant.

Представлений винахід подалі стосується комбінації сполуки винаходу разом з серцево-судинними засобами, як-то блокатори кальцієвих каналів, засоби зниження рівня ліпідів, як-то статини, фібрати, бета-блокатори, інгібітори Асе, антагоністи рецептору ангіотензину-2 та інгібітори агрегації тромбоцитів.

Представлений винахід подалі стосується комбінації сполуки винаходу разом з ЦНС-засобами, як-то антидепресанти (як-то сертралін), ліки проти Паркінсонізму (як-то депреніл, 1-допа, Реквіп, Мірапекс, інгібітори МАОВ, як-то селегін та расагілін, інгібітори comP, як-то Тасмар, А-2 інгібітори, інгібітори ресорбції допаміну, антагоністи NMDA, агоністи нікотину, агоністи допаміну та інгібітори нейронної нітроген-оксид-синтази), та ліки проти хвороби Альцгеймера, як-то донепезил, такрин, інгібітори COX-2, пропентофілін або метрифонат.

Представлений винахід подалі стосується комбінації сполуки винаходу разом з (i) інгібіторами триптази; (ii) фактором активування тромбоцитів (PAF) антагоністи; (iii) інгібіторами ферменту перетворення інтерлейкіну (ICE); (iv) інгібіторами IMPDH; (N) інгібіторами злипання молекул, залучаючи антагоністи VLA-4; (vi) катепсину; (vii) Інгібіторами MAP-кінази; (viii) інгібіторами глюкоза-6-фосфат-дегідрогенази; (ix) антагоністами кінін-B.sub1. та B.sub2.-рецепторів; (x) засобами проти подагри, наприклад, колхіцином; (xi) інгібіторами оксидази ксантину, наприклад, алопуринол; (xii) сечогінні засоби, наприклад, пробенецид, сульфінпіразон, та бензбромарон; (xiii) стимулятори секреції гормону росту; (xiv) фактором трансформування росту (TGFβ); (xN) похідним від тромбоцитів фактором росту (PDGF); (xvi) фактором росту фібробластів, наприклад, основним фактором росту фібробластів (bFGF); (xvii) фактором стимулювання колоній гранулоцитів-макрофагів (GM-CSF); (xviii) капсаїциновим кремом; (xix) антагоністами рецепторів тахікініну NK.sub1. та NK.sub3., вибраними з групи: NKP-608C; SB-233412 (талнентант); та D-4418; (xx) інгібіторами еластази, вибраними з групи: UT-77 та ZD-0892; (xxi) інгібіторами ферменту перетворення TNF5 (TACE); (xxii) індукованими інгібіторами нітроген-оксид-синтази (iNOS) або (xxiii) хемоатрактантною гомологічною рецептору молекулою, експресованою на клітинах TH2, (антагоністи CRTH2).

Сполуки представленого винаходу можна також застосовувати у комбінації із засобами проти остеопорозу, як-то ролوکсифен, дролоксифен, лазофоксифен або фосомакс та імуносупресивними засобами, як-то FK-506, рапаміцин, циклоспорин, азатіоприн, та метотрексат;

Сполуки винаходу можна також застосовувати у комбінації з існуючими терапевтичними засобами для лікування остеоартриту. Придатні засоби для застосування у комбінації залучають стандартні нестероїдні анти-запальні засоби (далі NSAID), як-то піроксикам, диклофенак, пропіонової кислоти, як-то напроксен, флубіпрофен, фенпрофен, цетпрофен та ібупрофен, фенамати, як-то мефенамінова кислота, індометацин, суліндак, апазон, піразолони, як-то фенілбутозон, саліцилати, як-то аспірин, інгібітори COX-2, як-то целекоксиб, валдекоксиб, рофекоксиб та еторикоксиб, анальгетики та внутрішньосуглобові терапевтичні засоби, як-то кортикостероїди та гіалуронові кислоти, як-то хіалган та синвіск та антагоністи рецептору P2X7.

Сполуки винаходу можна також застосовувати у комбінації з існуючими терапевтичними засобами для лікування раку. Придатні засоби для застосування у комбінації залучають:

(i) антипроліферативні/антинеопластичні ліки та комбінації їх, які застосовують у медичній онкології, як-то алкілувальні засоби (наприклад цис-платин, карбоплатин, циклофосфамід, нітроген-мустард, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфен та нітрозосечовини); антиметаболіти (наприклад антифолати, як-то флуорпіримідину типу 5-флуорурацил та тегафур, ралтитрексед, метотрексат, цитозин арабінозид, гідроксисечовина, гемцитабін та паклітаксел (ТахоKD); антипухлинні антибіотики (наприклад антрацикліни типу: адриаміцин, блеоміцин, доксорубіцин, дауноміцин, епірубіцин, ідарубіцин, мітоміцин-С, дактиномицин та мітраміцин); антимітотичні засоби (наприклад алкалоїди вінка типу: вінкрестин, вінбластин, віндезин та вінорелбін та таксоїди типу: таксол та таксотер); та інгібітори топоізомерази (наприклад епіподофілотоксини типу: етопозид та теніпозид, амзакрин, топотекан та камптотецин); (ii) цитостатичні засоби, як-то антиестрогени (наприклад тамоксифен, тореміфен, ралоксифен, дролоксифен та іодоксифен), понижувальні регулятори рецептору естрогену (наприклад фулвестрант), антиандрогени (наприклад бікалутамід, флутамід, пілутамід та ципротерон ацетат), антагоністи LHRH або агоністи LHRH (наприклад гoserelin, лейпрорелін та бусерелін), прогестогени (наприклад мегестрол ацетат), інгібітори ароматази (наприклад, як анастрозол, летрозол, воразол та екземістан) та інгібітори 5α-редуктази, як-то фінастерид; (iii) Засоби, котрі інгібують інвазію ракових клітин (наприклад інгібітори мета-лопротеїнази типу маримістату та інгібітори функції рецептору активатора плазміногену урокінази); (iv) інгібітори функції фактору росту, наприклад так інгібітори залучають фактор росту антитіл, фактор росту рецепторних антитіл (наприклад анти-erbB2-антитіло трастузумаб [Herceptin™] та анти-erbB1-антитіло цеміксимаб [C225]), інгібітори фарнезил-трансферази, інгібітори тирозин-кінази та інгібітори серин/греонін-кінази, наприклад інгібітори родини епідермального фактору росту (наприклад, інгібітори EGFR-родини тирозин-кінази, як-то N-(3-хлор-4-флуорфеніл)-7-метокси-6-(3-морфолінопропокси)хіназолін-4-амін (гефітініб, AZD1839),

N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксіетокси)хіназолін-4-амін (ерлотиніб, OSI-774) та 6-афіламід-N-(3-хлор-4-флуорфеніл)-7-(3-морфолінопропокси)хіназолін-4-амін (C11033)), наприклад, інгібітори родини похідного від тромбоцитів фактору росту та, наприклад, інгібітори родини фактору росту гепатоцитів;

(N) антіангіогенні засоби, як-то ті, котрі інгібують дію ендотеліального фактору росту судин, (наприклад антитіло проти фактору росту ендотеліальних клітин судин бевацизумаб [Avastin™], сполуки, як-то розкриті у [Міжнародних Патентних заявках WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 та WO 98/13354]), та сполуки, що діють за іншими механізмами (наприклад ліномід, інгібітори функції інтегрину $\alpha v \beta 3$ та ангіостатин);

(vi) засоби судинної пошкоджуваності, як-то комбретастатин A4 та сполуки, розкриті у [Міжнародних Патентних заявках WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 та WO 02/08213];

(vii) антисенсові терапії, наприклад, спрямовані на вищезазначені цілі, як-то ISIS 2503, анти-рас антисенс;

(viii) генно-терапевтичні підходи, залучаючи наприклад підходи для заміни аберантних генів як-то аберантний p53 або аберантні BRCA1 або BRCA2, GDEPT (ген-спрямована ферментна терапія проліками) підходи, як-то ті, що застосовують цитозин-деаміназу, тимідин-кіназу або бактеріальний фермент нітроредуктазу, та підходи для збільшення толерантності пацієнта до хемотерапії або радіотерапії, як-то генна терапія резистентності до багатьох ліків; та

(ix) імунотерапевтичні підходи, залучаючи наприклад підходи ex-vivo та in vivo для збільшення імуногенності клітин пухлини пацієнта, як-то трансфекція цитокінами, як-то інтерлейкін 2, інтерлейкін 4 або фактор стимулювання колоній гранулоцитів-макрофагів, підходи для зменшення T-клітинної анергії, підходи, застосовуючи трансфетовані імунні клітини, як-то цитокін-трансфетовані дендритні клітини, підходи, застосовуючи лінії цитокін-трансфетованих клітин пухлин та підходи, застосовуючи анти-ідіотипові антитіла.

Фармакологічні дані

Аналіз приєднання лігандів

[¹²⁵I]IL-8 (людини, рекомбінантний) отримано від Amersham, U.K. зі специфічною активністю 2,000Ki/ммоль.

Усі інші хімікалії є чистими для аналізу. Високі рівні hrCXCR2 експресуються у клітинах HEK 293 (клітини нирок ембріону людини 293 ECACC No. 85120602) [Lee et al. (1992) J. Biol Chem. 267pp 16283-16291]. hrCXCR2 кДНК ампліфікують та клонують з мРНК нейтрофілів людини. ДНК клонують у PCRScripScript (Stratagene) та клони ідентифікують, застосовуючи ДНК. Кодувальну послідовність субклонують в еукаріотний вектор експресії RCMV (Invitrogen). Плазмідну ДНК отримано, застосовуючи Qiagen Megaprep 2500 та трансфетовано у клітини HEK 293, застосовуючи реагент Ліпофектамін (Gibco BRL). Клітини, що найвище експресують клон, збирають у буферований фосфатом фізіологічний розчин, що містить 0,2%(за масою/об'ємом) етилендіамінтетраоцтової кислоти (ЕДТА) та центрифугують (200g, 5 хвилин). Клітинну гранулу ресуспендують у льодяному гомогенізаційному буфері [10мМ ГЕПЕС (pH 7,4), 1мМ дитіотреїтол, 1мМ ЕДТА та панель інгібіторів протеаз (1мМ фенілметилсульфонілфлуорид, 2мкг/мл трипсиновий інгібітор сої, 3мМ бензамідин, 0,5мкг/мл лейпептин та 100мкг/мл бацитрацин)] та клітини залишають набухати протягом 10 хвилин. Препарат клітин руйнують, застосовуючи ручний гомогенізатор зі склянню ступкою/PTFE маточкою та мембрани клітин збирають центрифугуванням (45 хвилин, 100000g, 4 °C). Препарат мембран зберігають при -70°C у гомогенізаційному буфері, доповненому розчином солі Тирода (137мМ NaCl, 2,7мМ KCL, 0,4мМ NaH₂PO₄), 0,1% (за масою/об'ємом) желатину та 10об'ємн% гліцерину.

Усі аналізи проводять у 96-коміркових планшетах Multiscreen для фільтрування по 0,45мкм (Millipore, U.K.). Кожний аналіз містить приблизно 50нМ [¹²⁵I]IL-8 та мембрани (еквівалентні приблизно 200000 клітин) у буфері для аналізу [розчин солі Тирода, доповнений 10мМ ГЕПЕС (pH 7,4), 1,8мМ CaCl₂, 1мМ MgCl₂, 0,125мг/мл бацитрацин та 0,1% (за масою/об'ємом) желатин]. На додаток, сполуку формули (I) згідно з прикладами попередньо розчиняють у ДМСО та додають до кінцевої концентрації ДМСО 1об'ємн%. аналіз починають додаванням мембран та після 1,5 годин при кімнатній температурі мембрани збирають фільтруванням, застосовуючи вакуумну магістраль Millipore Multiscreen та промивають двічі буфером для аналізу (без бацитрацину). Підтримувальний планшет видаляють зі скомпанованого планшету MultiScreen, фільтри сушать при кімнатній температурі, вибивають, а тоді підраховують на лічильнику Cobra D.

Сполуки формули (I) згідно з прикладами 1-138, як виявлено, мають значення pK₅₀ більше 5,0. Наприклад, Приклади 3,4 та 116, як виявлено, мають значення pK₅₀ 7,10, 7,10 та 6,80 відповідно.

Аналіз мобілізації інтрацелюлярного кальцію

Нейтрофіли людини отримано з обробленої ЕДТА периферійної крові, як раніше описано [Baly et al. (1997) Methods in Enzymology 287 pp.70-72], у буфері для зберігання [розчин солі Тирода (137мМ NaCl, 2,7мМ KCl, 0,4мМ NaH₂PO₄), доповненому 5,7мМ глюкози та 10мМ ГЕПЕС (pH 7,4)].

Хемокін GR08 (людини, рекомбінантний) отримано від R&D Systems (Abingdon, U.K.). Усі інші хімікалії є чистими для аналізу. Зміни інтрацелюлярного вільного кальцію вимірюють флуорометрично завантаженням нейтрофілів чутливим до кальцію флуоресцентним барвником, fluo-3, як описано раніше [Merritt et al. (1990) Biochem. J. 269, pp.513-519]. Клітини завантажують протягом 1 години при 37 °C у буфер для завантаження (буфер для зберігання з 0,1%(за масою/об'ємом) желатину), що містить 5мкМ естеру fluo-3 AM, промивають буфером для завантаження, а тоді ресуспендують у розчині солі Тирода, доповненому 5,7мМ глюкозою, 0,1% (за масою/об'ємом) альбуміном коров'ячої сироватки (BSA), 1,8мМ CaCl₂ та 1мМ MgCl₂. Клітини піпетують у 96-коміркові мікропланшети з чорними стінками та прозорим дном, (Costar, Boston, U.S.A.) та центрифугують (200g, 5 хвилин, кімнатна температура).

Сполуку формули (I) згідно з прикладами попередньо розчиняють у ДМСО та додають до кінцевої концентрації ДМСО 0,1об'ємн%. Аналізи починають додаванням концентрації Або GR05 та відстежують

тимчасове збільшення флуоресценції fluo-3 $\delta_{\text{буд}}=490\text{nm}$ та $\delta_{\text{еміс}}=520\text{nm}$), застосовуючи зчитувач FLIPR (Molecular Devices, Sunnyvale, U.S.A.).

Сполуки формули (I) згідно з прикладами тестовано та виявлено як антагоністи рецептору CXCR2 у нейтрофілах людини.

Винахід далі ілюстровано необмежувальними прикладами, у котрих, якщо це не визначено інакше:

(i) спектри ЯМР вимірюють на спектрометрі Varian Unity Inova 300 або 400 МГц. Результати ^1H ЯМР надано у формі значень дельта для головних діагностичних протонів у частинах на мільйон (млн.^{-1}) відносно тетраметилсилану (ТМС), як внутрішнього стандарту,

(ii) Мас-спектри (МС) вимірюють на спектрометрі Finnigan Mat SSQ7000 або Micromass Platform.

(iii) заголовні та підзаголовні сполуки прикладів та способи названо, застосовуючи програму ACD/Name (версія 4,55) від Advanced Chemical Development Inc, Canada.

(iv) Звичайно-фазову хроматографію на колонці та звичайно-фазову ВЕРХ проводять, застосовуючи колонку з оксидом силіцію. Зворотно-фазову ВЕРХ проводять, застосовуючи Waters Miromass LCZ з керуючим насосом Waters 600, детектор Waters 2487 та збирач фракцій Gilson FC024 або систему автоочистки Waters Delta Prep 4000 чи Gilson, застосовуючи симетричну зворотно-фазову колонку з оксидом силіцію NovaPak або Ex-Terra,

(N) застосовують такі скорочення:

АсОН оцтова кислота

CHCl_3 хлороформ

ДХМ дихлорметан

ДМФ N,N-диметилформамід

ДМСО диметилсульфоксид

Et_2O діетиловий етер

EtOAc етилацетат

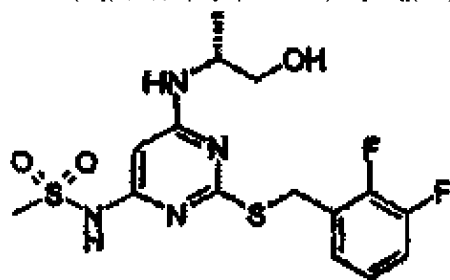
MgSO_4 магній сульфат

НМП 1-метилпіролідін-2-он

ТГФ тетрагідрофуран

Приклад 1

N-(2-[(2,3-дифлуорбензил)тіо]-6-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]піримідин-4-іл)метансульфонамід



Метансульфонілхлорид (0,16мл) додають до розчину підзаголовного продукту з етапу iv) (0,40г) та N,N-діізопропілетиламіну (0,5мл) у ДХМ (15мл) та перемішують протягом 2 годин. Реакційний розчин екстрагують ефіром (2x20мл) та органічні продукти поєднують, сушать магній сульфатом та концентрують для отримання коричневого масла. Залишок розбавляють ТГФ (10мл) та обробляють 1М тетрабутиламоній флуоридом у ТГФ (2мл) протягом 30хв при кімнатній температурі. Летучі продукти видаляють у вакуумі та залишок розподіляють між EtOAc (30мл) та насиченим розчином амоній хлориду (30мл). Водний шар тоді екстрагують EtOAc (2x20мл), органічні продукти поєднують, сушать магній сульфатом та концентрують для отримання білого твердого продукту. Цей матеріал тоді очищають хроматографією на силікагелі, а тоді зворотно-фазовою ВЕРХ (ацетонітрил/0,02М амоній гідроксид (90% - 5% водної фази) для отримання заголовної сполуки, як білого твердого продукту. Вихід: 25мг. МС XIAT (+ve) 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H ЯМР δ (ДМСО) 7,41-7,12 (3H, m), 5,79 (1H, s), 4,70 (1H, br. s), 4,38 (2H, s), 3,41-3,25 (2H, m), 3,22 (3H, s), 1,05 (3H, d).

Інтермедіати для цієї сполуки отримують так:

i) 6-Аміно-2-[(2,3-дифлуорбензил)тіо]піримідин-4(3H)-он

Водний розчин калій гідроксиду (4,61г) у воді (25мл) додають до суспензії 4-аміно-6-гідрокси-2-меркаптопіримідин моногідрату (11,26г) у ДМФ (50мл). Перемішують 30хв, протягом чого отримують розчин, перед додаванням краплями розчину 2,3-дифлуорбензилброміду (14,46г) у ТГФ (10мл). Після перемішування протягом 20 годин кашку розбавляють водою (500мл) та перемішують протягом 30хв перед фільтруванням. Фільтрат промивають водою (4x100мл) та ізогексаном (4x100мл) перед сушкою у вакуумі протягом 24 годин, отримуючи підзаголовну сполуку як білий твердий продукт. Вихід: 14,1г.

МС XIAT (+ve) 309 $[\text{M}+\text{CH}_3\text{COO}^-]$

ii) 6-Хлор-2-[(2,3-дифлуорбензил)тіо]піримідин-4-амін

N,N-диметиланілін (5мл) додають до розчину підзаголовного продукту з етапу i) у фосфор оксихлориді (50мл) та нагрівають при кипінні під зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційній суміші дають охолонути перед виливанням у гарячий ефір (500мл) та перемішуванням суміші протягом 2 годин. Цю суміш екстрагують ДХМ (3x250мл) та органічні продукти поєднують, сушать магній сульфатом та концентрують у вакуумі, отримуючи підзаголовну сполуку як зелену піну. Цей сирий продукт застосовують безпосередньо на етап iii).

Вихід: 12,3г.

МС: XIAT (+ve) 329 [M+CH₃COO]⁺

iii) (2R)-2-{{6-Аміно-2-[(2,3-дифлуорбензил)тіо]піримідин-4-іл}аміно}пропан-1-ол

N,N-діізопропілетиламін (1,92мл) додають до розчину R-аланінолу (2,0мл) та підзаголовного продукту з етапу ii) (1,9г) у НМФ (10мл) та перемішують при 100°C протягом 5 діб перед виливанням у воду (200мл) та фільтруванням осаду. Цей твердий продукт сушать у вакуумі, отримуючи підзаголовну сполуку як жовтий твердий продукт. Вихід: 1,80г. МС: XIAT (+ve) 327 [M+H]⁺

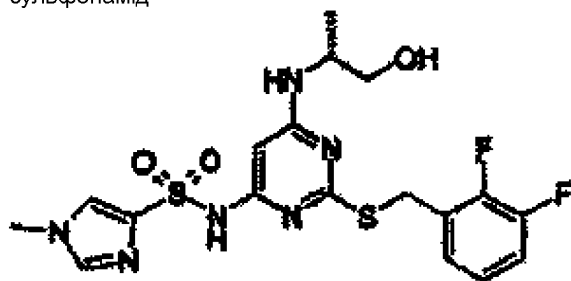
iv) N-((1R)-2-[[трет-Бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетил)-2-[(2,3-дифлуорбензил)-тіо]піримідин-4,6-діамін

Імідазол (1,2г) додають до розчину трет-бутилдиметилсилілхлориду (2,83г) та підзаголовного продукту з етапу iii) (1,8г) у ДМФ (10мл). Реакційну суміш перемішують протягом 20 годин перед розподілом між EtOAc (100мл) та водою (200мл). Водний шар екстрагують EtOAc (2x100мл), органічні продукти поєднують, промивають водою (100мл), розсолон (100мл), сушать магній сульфатом та концентрують у вакуумі до сирого твердого продукту. Цей матеріал очищають хроматографією на колонці (50% ефір/ізогексан), отримуючи підзаголовну

сполуку як жовте масло. Вихід: 1,80г. МС: XIAT (+ve) 441 [M+H]⁺

Приклад 2

N-(2-[(2,3-Дифлуорбензил)тіо]-6-[[1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]піримідин-4-іл)-1-метил-1H-імідазол-4-сульфонамід

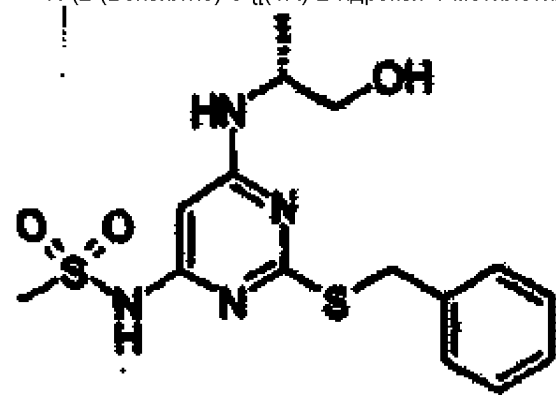


1-Метил-1H-імідазол-4-сульфонілхлорид додають до розчину підзаголовного продукту прикладу 1 етапу iv) (0,40г) та 4-диметиламінопіридину (0,12г) у піридині (10мл) при кімнатній температурі та перемішують протягом 20 годин. Реакційну суміш розподіляють між ДХМ (50мл) та розчином купрум (II) сульфату (60мл). Водний шар екстрагують ДХМ, органічні продукти поєднують, сушать магній сульфатом та концентрують у вакуумі. Утворене масло розбавляють ТГФ (10мл) та обробляють тетрабутиламоній флуоридом (1М у ТГФ, 2мл) протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Летючі продукти видаляють у вакуумі та залишок розподіляють між EtOAc (20мл) та насиченим розчином амоній хлориду (20мл). Водний шар екстрагують EtOAc (2x20мл), органічні продукти поєднують, сушать магній сульфатом та концентрують для отримання сирого білого твердого продукту. Цей матеріал тоді очищають зворотно-фазовою ВЕРХ (ацетонітрил/0,02М амоній гідроксид (90% - 5% водної фази)) для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 60мг. МС XIAT (+ve) 471 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (ДМСО) 7,83 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,11 (m, 2H), 5,92 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,40-3,20 (m, 2H), 1,03 (d, 3H)

Приклад 3

N-(2-(Бензилтіо)-6-[[1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]піримідин-4-іл)-метансульфонамід



Розчин підзаголовного продукту з етапу iii) (0,18г) у ТГФ (10мл) обробляють тетрабутиламоній флуорид (1М у ТГФ, 2мл) протягом 2 годин при кімнатній температурі. Летючі продукти видаляють у вакуумі та залишок розподіляють між EtOAc (20мл) та насиченим розчином амоній хлориду (20мл). Водний шар тоді екстрагують EtOAc (2x20мл), органічні продукти поєднують, сушать магній сульфатом та концентрують для отримання сирого білого твердого продукту. Цей матеріал тоді очищають зворотно-фазовою ВЕРХ (ацетонітрил/0,02М амоній гідроксид (90% - 5% водної фази)) для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 25мг. МС XIAT (+ve) 369 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (ДМСО) 7,41 (d, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,23 (t, 2H), 5,78 (s, 1H), 4,71 (t, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,40 (dt, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 1,07 (d, 3H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримують так:

i) (2R)-2-{{6-Аміно-2-(бензилтіо)піримідин-4-іл}аміно}пропан-1-ол

N,N-діізопропілетиламін (6,0мл) додають до розчину R-аланінолу (12,0мл) та 2-(бензилтіо)-6-хлорпіримідил-4-аміну (1,9г) [Nugent, RA, et al. PCT Int. Appl. 1996. 252pp. W0 9635678-A1] у NMP (6мл) та перемішують при 100°C протягом 3 діб перед виливанням уводу (200мл) та фільтрування осаду. Цей твердий продукт сушать у вакуумі, отримуючи підзаголовну сполуку як блідо-рудуватий жовтий твердий продукт. Вихід: 4,1г. МС: XIAT (+ve) 291 [M+H]⁺

ii) 2-(Бензилтіо)-N-((1R)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетил)-піримідин-4,6-діамін

Імідазол (0,29г) додають до розчину трет-бутилдиметилсилілхлориду (0,34г) та підзаголовного продукту з етапу i) (0,6г) у ДМФ (10мл). Реакційну суміш перемішують протягом 24 годин перед додаванням наступного еквіваленту трет-бутилдиметилсилілхлориду та імідазолу. Після перемішування протягом ще 24 годин реакційну суміш розподіляють між EtOAc (100мл) та H₂O (200мл). водний шар екстрагують EtOAc (3x100мл), органічні продукти поєднують, промивають водою (100мл), розсолем (100мл), сушать магній сульфатом та концентрують до сирого твердого продукту. Цей матеріал очищають хроматографією на колонці (1:1 ефір/ізо-гексан), отримуючи підзаголовну сполуку як жовте масло. Вихід: 0,50г.

МС: XIAT (+ve) 405 [M+H]⁺

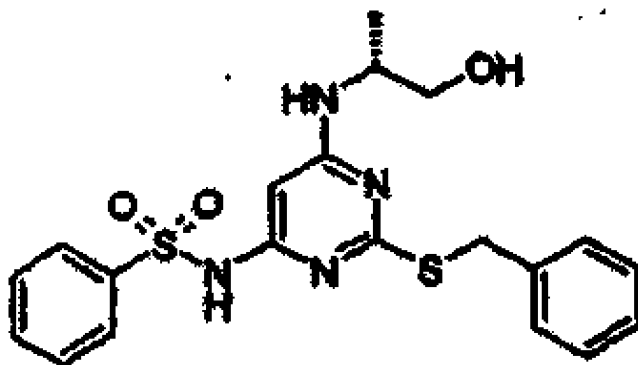
iii)

N-ді{2-(Бензилтіо)-6-[[((1S)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетил)аміно]-піримідин-4-іл}метансульфона мід

Метансульфонілхлорид (85мкл) додають до розчину підзаголовного продукту з етапу ii) (0,20г) та N,N-діізопропілетиламіну (0,26мл) у ДХМ (10мл) при 0°C. Льодяну баню видаляють та перемішують протягом 2 годин. Реакційний розчин екстрагують ефіром (2x20мл) та органічні продукти сушать магній сульфатом та концентрують для отримання коричневого масла. Залишок розбавляють метанолом (10мл) та обробляють калій карбонатом (0,15г) протягом 2 годин при кімнатній температурі. Летючі продукти видаляють у вакуумі та залишок розподіляють між EtOAc (20мл) та H₂O (20мл). Водний шар тоді екстрагують EtOAc (2x20мл), органічні продукти поєднують, сушать магній сульфатом та концентрують для отримання підзаголовної сполуки як сирого білого твердого продукту. Цей матеріал застосовують безпосередньо у наступному етапі. Вихід: 0,23г. МС XIAT (+ve) 483 [M+H]⁺

Приклад 4

N-(2-(Бензилтіо)-6-[[((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно]піримідин-4-іл)бензолсульфонамід

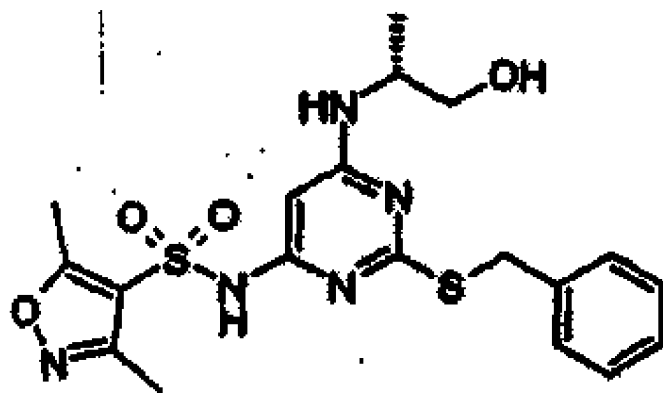


Фенілсульфонілхлорид (0,20г) додають до розчину підзаголовного продукту прикладу 3 етап ii) (0,40г) та 4-диметиламінопіридину (0,17г) у піридині (10мл), перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасять 10% розчином калій карбонату (10мл) та водний шар екстрагують EtOAc (2x20мл). Сирий матеріал розчиняють у ТГФ (10мл) та обробляють тетрабутиламоній флуоридом (1М у ТГФ, 5мл) протягом 15хв при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасять 1М хлоридною кислотою (10мл) та водний шар екстрагують EtOAc (2x20мл). Органічні продукти тоді поєднують, промивають розсолем (50мл), сушать магній сульфатом та концентрують для отримання сирової смоли, котру очищають хроматографією на колонці (2% метанол/ДХМ), отримуючи смолу. Цей матеріал обробляють етанолом (25мл) та водою (5мл) та летючі продукти видаляють під зниженим тиском для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 0,39г. МС XIAT (+ve) 431 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (DMCO) 7,87 (d, 2H), 7,60 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,28 (t, 2H), 7,22 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,01 (s, 1H), 3,40 - 3,21 (m, 2H), 1,04 (d, 3H).

Приклад 5

N-(2-(бензилтіо)-6-[[((1R)-1-метилпропіл)аміно]піридин-4-іл)-3,5-диметилізоксазол-4-сульфонамід

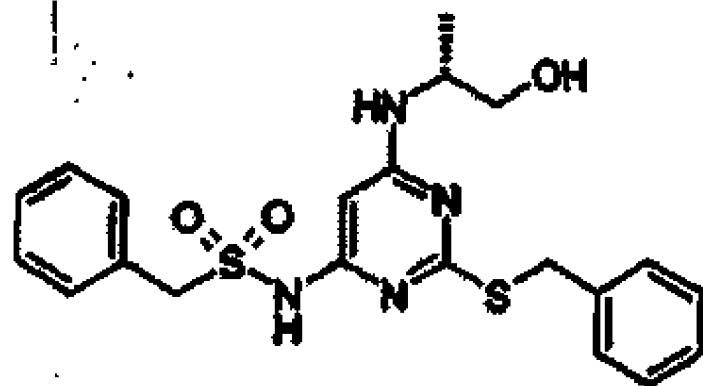


3,5-Диметилізоксазол-4-сульфонілхлорид (0,60г) додають до розчину підзаголовного продукту прикладу 3 етапу ii) (50мг) у піридині (0,5мл) та N,N-диметиламінопіридині (16мг). Реакційну суміш перемішують протягом ночі. Додають надлишок водної хлоридної кислоти (1М) та перемішують протягом 1 години. Розчинник випарюють та залишок розбавляють EtOAc (100мл). Це промивають водою (2x20мл) та розсолем (10мл). Органічний шар сушать магній сульфатом та концентрують для отримання білого твердого продукту. Цей матеріал очищають зворотно-фазовою ВЕРХ (градієнт 90% - 5% 0,02М амоній гідроксид/ацетонітрил) для отримання заголовної сполуки як твердого продукту. Вихід: 24мг. МС ХІАТ (+ve) 450 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (DMCO) 7,26-7,30 (5H, m), 5,73 (1H, s), 5,30 (1H, bs), 4,30 (2H, s), 4,0 (1H, br. s), 3,66 (1H, m), 3,54-3,59 (1H, m), 2,65 (3H, s), 2,39 (3H, s), 1,21 (3H, d).

Приклад 6

N-(2-(Бензилтіо)-6-((1R)-1-метилпропіл)аміно)піримідин-4-іл)-1-фенілметансульфонамід



Фенілметансульфонілхлорид (0,28г) додають до розчину підзаголовного продукту прикладу 3 етапу ii) (0,1г) у піридині (1мл) та N,N-диметиламінопіридині (30мг). Реакційну суміш перемішують протягом 6 годин. До реакційної суміші додають тетрабутиламоній флуорид (7мл, 1М у ТГФ) та перемішують протягом 16 годин. Розчинник випарюють та залишок розбавляють EtOAc (100мл) та хлоридною кислотою (1М). Це промивають водою (2x20мл) та розсолем (10мл). Органічні продукти сушать магній сульфатом та концентрують для отримання твердого продукту. Цей матеріал очищають зворотно-фазовою ВЕРХ (90% - 5% 0,02М амоній гідроксид/ацетонітрил) для отримання заголовної сполуки як твердого продукту. Вихід: 30мг.

МС ХІАТ (+ve) 445 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7,24-7,40 (10H, m), 5,76 (1H, s), 5,02 (1H, bs), 4,43 (2H, s), 4,31 (2H, s), 4,02 (1H, br. s), 3,65-3,70 (1H, m), 3,51-3,56 (1H, m), 1,21 (3H, d).

Приклад 7

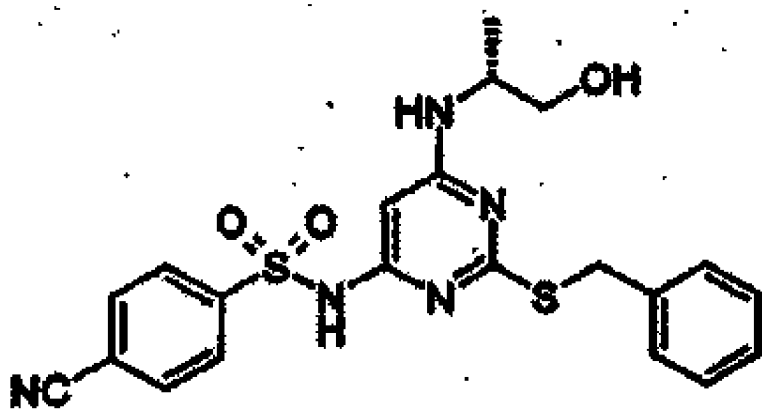
N-(2-(Бензилтіо)-6-((1R)-1-метилпропіл)аміно)піримідин-4-іл)-2-хлорбензолсульфонамід

Заголовну сполуку синтезують способом прикладу 6, застосовуючи 2-хлорбензолсульфонілхлорид (0,31г), підзаголовний продукт прикладу 3 етапу ii) (0,1г), N,N-диметиламінопіридин (30мг) та тетрабутиламоній флуорид (4мл, 1М у ТГФ) для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 30мг. МС ХІАТ (+ve) 465 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 8,14 (1H, d), 7,48 (2H, bs), 7,22-7,35 (6H, m), 5,84 (1H, s), 5,03 (1H, bs), 4,25 (2H, s), 3,98 (1H, bs), 3,54-3,66 (1H, m), 3,49-3,54 (1H, m), 1,21 (3H, d).

Приклад 8

N-ді(2-(Бензилтіо)-6-((1R)-1-метилпропіл)аміно)піримідин-4-іл)-4-ціанобензолсульфонамід

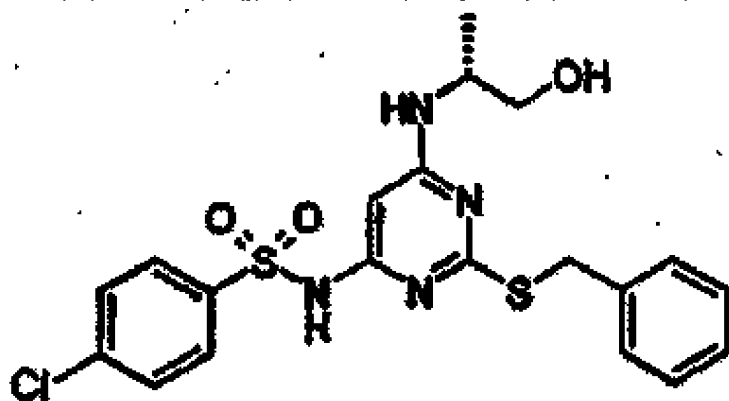


Заголовну сполуку синтезують способом прикладу 6, застосовуючи 4-ціанобензолсульфонілхлорид (0,30г), підзаголовний продукт прикладу 3 етап ii) (0,1г), N,N-диметиламінопіридин (30мг) та тетрабутиламоній флуорид (4мл, 1М у ТГФ) для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 45мг. МС ХІАТ (+ve) 456 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 8,05 (2H, d), 7,74 (2H, d), 7,19-7,34 (5H, m), 5,85 (1H, s), 5,44 (1H, d), 4,13 (2H, s), 4,00 (1H, bs), 3,68-3,73 (1H, m), 3,54-3,59 (1H, m), 1,21 (3H, d).

Приклад 9

N-(2-(Бензилтіо)-6-[[1R]-1-метилпропіл]аміно)піримідин-4-іл)-4-хлорбензолсульфонамід



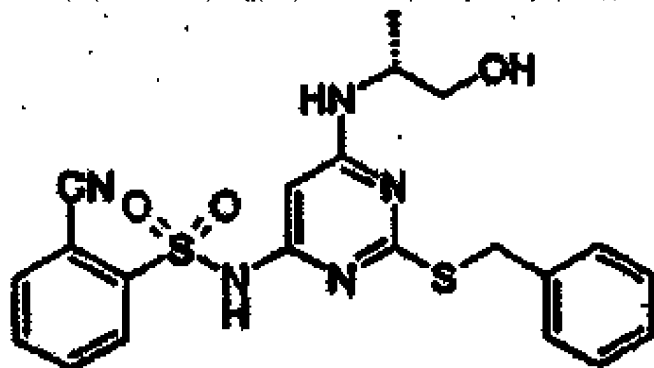
Заголовну сполуку синтезують способом прикладу 6, застосовуючи 4-хлорбензолсульфоніл хлорид (0,31г), підзаголовний продукт прикладу 3 етап ii) (0,1г), N,N-диметиламінопіридин (30мг) та тетрабутиламоній флуорид (4мл, 1М у ТГФ) для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 18мг.

МС ХІАТ (+ve) 465 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7,80 (2H, d), 7,40 (2H, d), 7,20-7,40 (5H, m), 5,90 (1H, s), 5,15 (1H, bs), 4,20 (2H, s), 4,00 (1H, bs), 3,60-3,80 (1H, m), 3,42-3,60 (1H, m), 1,21 (3H, d).

Приклад 10

N-(2-(Бензилтіо)-6-[[1R]-1-метилпропіл]аміно)піримідин-4-іл)-2-ціанобензолсульфонамід



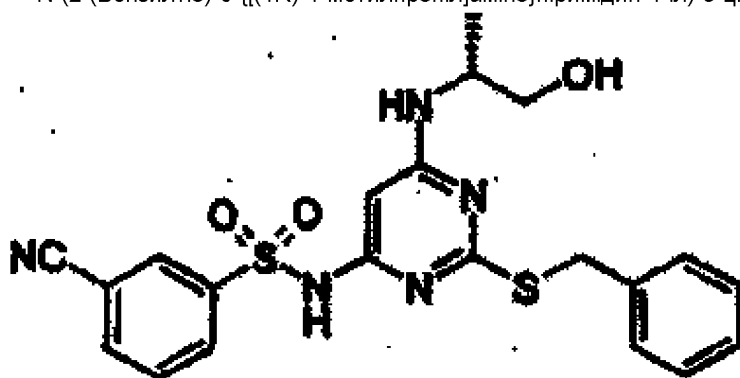
2-Ціанобензолсульфонілхлорид (0,30г) додають до розчину підзаголовного продукту прикладу 3 етап ii) (0,1г) у піридині (1мл) та N,N-диметиламінопіридині (30мг). Реакційну суміш перемішують протягом 4 годин. До реакційної суміші додають трет-бутиламоній флуорид (4мл, 1М у ТГФ) та перемішують протягом 16 годин. Додають водну хлоридну кислоту (1М, 30мл). Розчинник випарюють та залишок розбавляють EtOAc (100мл). Це промивають водою (3x20мл) та розсоллом (10мл). Органічний шар сушать магній сульфатом та концентрують для отримання твердого продукту. Залишок очищують хроматографією на колонці (EtOAc/ізо-гексан 7:3), а потім хроматографією на колонці (EtOAc) для отримання заголовної сполуки. Вихід: 30мг. МС ХІАТ (+ve) 456 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 8,20 (1H, d), 7,58-7,62 (1H, m), 7,62-7,78 (1H, m), 7,78-8,00 (1H, m), 7,19-7,35 (5H, m), 5,85 (1H, s), 5,44 (1H, d), 4,13 (2H, s), 4,00 (1H, bs), 3,68-3,73 (1H, m), 3,54-3,59 (1H, m), 1,21 (3H, d).

m), 5,80 (1H, s), 5,48 (1H, bs), 4,25 (2H, s), 3,50-3,80 (2H, m), 1,21 (3H, d).

Приклад 11

N-(2-(Бензилтіо)-6-[[[(1R)-1-метилпропіл]аміно]піримідин-4-іл]-3-ціанобензолсульфонамід



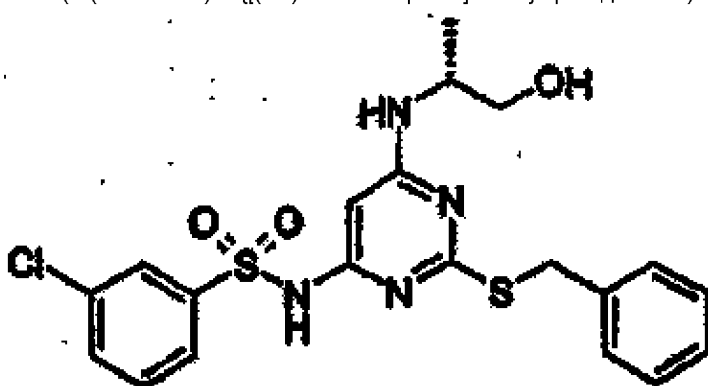
3-Ціанобензолсульфонілхлорид (0,30г) додають до розчину підзаголовного продукту прикладу 3 етап ii) (0,1г) у піридині (1мл) та N,N-диметиламінопіридин (30мг). Реакційну суміш перемішують протягом 4 годин. До реакційної суміші додають тетрабутиламоній флуорид (4мл, 1М у ТГФ) та перемішують протягом 16 годин. До цього додають водну хлоридну кислоту (1М, 30мл). Розчинник випарюють та залишок розбавляють EtOAc (100мл). Це промивають водою (3x20мл) та розсолем (10мл). Органічний шар сушать магній сульфатом та концентрують для отримання твердого продукту. Залишок очищують хроматографією на колонці (EtOAc/ізо-гексан 7:3 до 1:1) для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 45мг.

МС XIAT (+ve) 456 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 8,20 (1H, s), 8,15 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,60 (1H, t), 7,20-7,40 (6H, m), 5,90 (1H, s), 5,50 (1H, d), 4,32 (2H, s), 3,50-3,80 (2H, m), 1,21 (3H, d).

Приклад 12

N-(2-(Бензилтіо)-6-[[[(1R)-1-метилпропіл]аміно]піримідин-4-іл]-3-хлорбензолсульфонамід

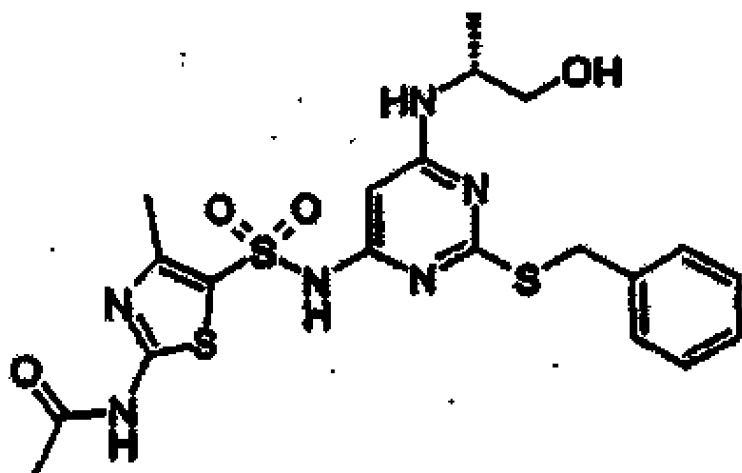


3-Хлорбензолсульфонілхлорид (0,50г) додають до розчину підзаголовного продукту прикладу 3 етап ii) (0,1г) у піридині (1мл) та N,N-диметиламінопіридині (30мг). Реакційну суміш перемішують протягом 4 годин. До реакційної суміші додають тетрабутиламоній флуорид (4мл, 1М у ТГФ) та перемішують протягом 16 годин. До цього додають водну хлоридну кислоту (1М, 30мл). Розчинник випарюють та залишок розбавляють EtOAc (100мл). Це промивають водою (3x20мл) та розсолем (10мл). Органічний шар сушать магній сульфатом та концентрують для отримання твердого продукту. Цей матеріал очищують зворотно-фазовою ВЕРХ (90% - 5% 0,02М амоній гідроксид/ацетонітрил) для отримання заголовної сполуки як твердого продукту. Вихід: 30мг. МС XIAT (+ve) 465 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7,93 (1H, m), 7,80 (1H, d), 7,55 (1H, m), 7,45 (1H, t), 7,20-7,40 (5H, m), 5,90 (1H, s), 5,20 (1H, bd), 4,32 (2H, s), 4,00 (1H, bs), 3,60-3,70 (1H, m), 3,45-3,60 (1H, m), 1,21 (3H, d).

Приклад 13

N-(5-[[[2-(Бензилтіо)-6-[[[(1R)-1-метилпропіл]аміно]піримідин-4-іл]аміно]сульфоніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід

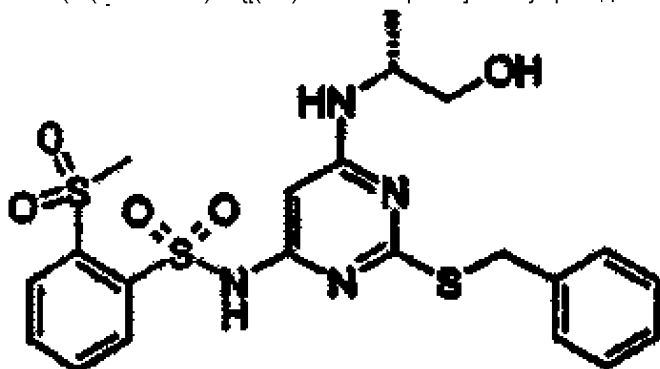


2-(Ацетиламіно)-1,3-тіазол-4-сульфонілхлорид (0,19г) додають до розчину підзаголовного продукту прикладу 3 етап ii) (0,2г) у піридині (4мл) та N,N-диметиламінопіридині (60мг). Реакційну суміш перемішують протягом 4 діб. До цього ще додають сульфонілхлорид (0,75г) та перемішують протягом 2 діб. До цього додають водну хлоридну кислоту (1М, 20мл) та ТГФ (20мл). Це перемішують протягом 18 годин, а потім розчинник випаюють та залишок розбавляють EtOAc (100мл). Це промивають водою (3x20мл) та розсолем (10мл). Органічний шар сушать магній сульфатом та концентрують для отримання твердого продукту. Цей матеріал очищають зворотно-фазовою ВЕРХ (90% - 5% 0,02М амоній гідроксид/ацетонітрил) для отримання заголовної сполуки як

твердого продукту. Вихід: 20мг. МС ХІАТ (+ve) 509 [M+H]⁺
¹H ЯМР δ (DMSO) 7,20-7,37 (5H, m), 5,75 (1H, bs), 4,69 (1H, bs), 4,27 (2H, bs), 3,31-3,39 (2H, m), 2,50 (3H, s), 2,12 (3H, s), 1,21 (3H, d).

Приклад 14

N-(2-(Бензилтіо)-6-((1R)-1-метилпропіл)аміно)піримідин-4-іл)-2-(метилсульфоніл)бензолсульфонамід



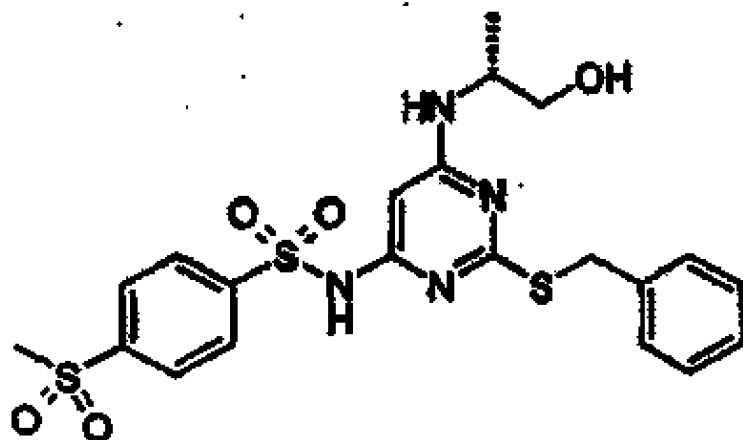
2-(Метилсульфоніл)бензолсульфонілхлорид (0,19г) додають до розчину підзаголовного продукту прикладу 3 етап ii) (0,2г) у піридині (4мл) та N,N-диметиламінопіридині (59мг). Реакційну суміш перемішують протягом 4 діб при кімнатній температурі. Розчинник видаляють, додають ТГФ (2мл) та натрій гідроксид (10%, 3мл) та перемішують протягом 2 годин. Летючі продукти видаляють у вакуумі та водний залишок екстрагують EtOAc (2x20мл) та випарюють. До цього залишку додають водну хлоридну кислоту (1М, 30мл) та ТГФ (10мл). Це перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш екстрагують EtOAc (2x30мл). Це промивають водою (2x20мл) та розсолем (20мл). Органічний шар сушать магній сульфатом та концентрують для отримання твердого продукту. Цей матеріал очищають зворотно-фазовою ВЕРХ (90% - 5% 0,02М амоній гідроксид/ацетонітрил) для отримання заголовної сполуки як твердого продукту. Вихід: 30мг.

МС ХІАТ (+ve) 510 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 8,31-8,34 (1H, dd), 8,23-8,26 (1H, dd), 7,30-7,40 (2H, d), 7,18-7,30 (3H, m), 6,18 (1H, s), 4,90 (1H, d), 4,20 (2H, s), 4,00 (1H, bs), 3,61-3,65 (1H, m), 3,45-3,60 (1H, m), 3,45 (3H, s), 1,21 (3H, d).

Приклад 15

N-(2-(Бензилтіо)-6-((1R)-1-метилпропіл)аміно)піримідин-4-іл)-4-(метилсульфоніл)бензолсульфонамід



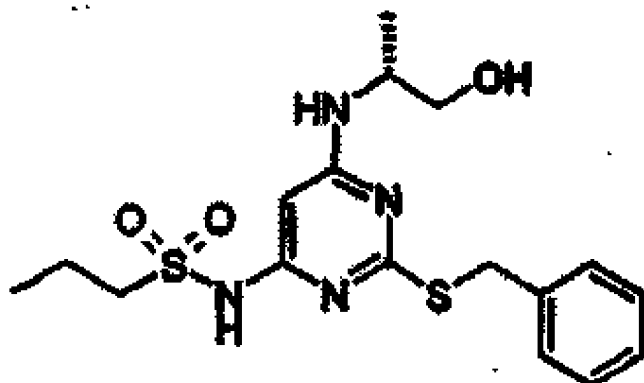
Заголовну сполуку синтезують способом прикладу 14, застосовуючи 4-метилсульфонілбензолсульфонілхлорид (0,19г), підзаголовний продукт прикладу 3 етап ii) (0,2г) та N,N-диметиламінопіридині (60мг) для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 60мг.

MC XIAT (+ve) 510 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 8,09-8,12 (1H, d), 7,97-8,00 (2H, d), 7,20-7,30 (5H, m), 5,90 (1H, s), 5,65 (1H, bs), 4,28 (2H, s), 4,00 (1H, bs), 3,69-3,71 (1H, m), 3,49-3,60 (1H, m), 3,05 (3H, s), 1,17-1,19 (3H, d).

Приклад 16

N-(2-(Бензилтіо)-6-((1R)-1-метилпропіл)аміно)піримідин-4-іл)пропан-1-сульфонамід

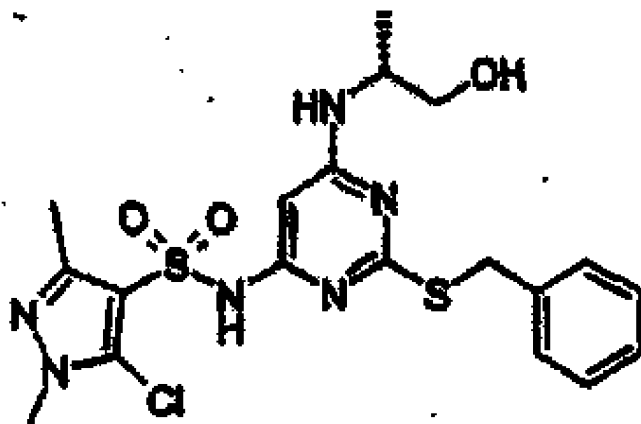


Пропан-1-сульфонілхлорид (0,14г) у ДХМ (1мл) додають до розчину підзаголовного продукту прикладу 3 етап ii) (0,2г) у ДХМ (3мл) та N,N-діізопропілетиламіні (0,14г) при 0°C. Реакційну суміш перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі. До реакційної суміші ще додають N,N-діізопропілетиламін (0,14г) та реакційну суміш перемішують протягом ще 24 годин. ДХМ видаляють під зниженим тиском та залишок розчиняють у ТГФ (2мл). У цю суміш додають натрій гідроксид (10%, 2мл) та перемішують протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють EtOAc (50мл). Органічний шар відокремлюють від водного шару та випарюють досуха. До залишку додають водну хлоридну кислоту (1М, 30мл) та ТГФ (10мл). Це перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш екстрагують EtOAc (2x50мл). Органічні продукти промивають розсолем (30мл). Поеднані органічні шари сушать магній сульфатом та концентрують. Цей матеріал очищають зворотно-фазовою ВЕРХ (90% - 5% 0,02М амоній гідроксид/ацетонітрил) для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 30мг. MC XIAT (+ve) 397 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7,21-7,41 (5H, m), 5,94 (1H, s), 5,05 (1H, d) 4,30 (2H, s), 4,10 (1H, bs), 3,68-3,73 (1H, m), 3,53-3,60 (1H, m), 3,16-3,21 (2H, t), 1,77-1,90 (2H, m), 1,21 (3H, d), 1,00 (3H, t).

Приклад 17

N-(2-(Бензилтіо)-6-((1R)-1-метилпропіл)аміно)піримідин-4-іл)-5-хлор-N,N-диметил-1H-піразол-4-сульфонамід

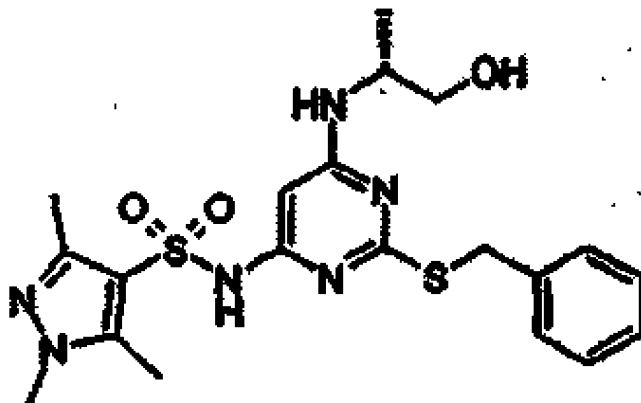


3-Хлор-1,5-диметил-1Н-піразол-4-сульфонілхлорид (0,34г) додають до підзаголовного продукту прикладу 3 етап ii) (0,1г) у піридині (1мл) та N,N-диметиламінопіридин (30мг). Реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. До цього додають тетрабутиламоній флуорид (4мл, 1М у ТГФ) та перемішують протягом 3 годин. У цю суміш додають водну хлоридну кислоту (30мл, 1М) та екстрагують EtOAc (2x30мл), а тоді розсол (20мл). Поєднані органічні шари сушать магній сульфатом та концентрують. Цей матеріал очищають хроматографією на колонці (EtOAc/ізо-гексан (1:1) до EtOAc), отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт Вихід: 30мг. МС ХІАТ (+ve) 484 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7,22-7,37 (5H, m), 5,87 (1H, s), 4,95 (1H, br, s), 4,27 (2H, m), 4,0 (1H, br. S), 3,80 (3H, s), 3,66-3,70 (1H, m), 3,52-3,56 (1H, m), 2,44 (3H, s), 1,20 (3H, d).

Приклад 18

N-{2-(Бензилтіо)-6-[(1R)-1-метилпропіл]аміно}піримідин-4-іл)-1,3,5триметил-1Н-піразол-4-сульфонамід

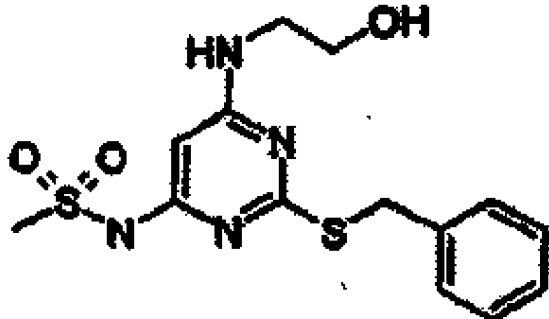


Заголовну сполуку синтезують способом прикладу 17, застосовуючи 1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-сульфонілхлорид (0,30г), підзаголовний продукт прикладу 3 етап ii) (0,1г), N,N-диметиламінопіридин (30мг) та тетрабутиламоній флуорид (4мл, 1М у ТГФ) для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 20мг. МС ХІАТ (+ve) 463[M+H]⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7,21-7,36 (5H, m), 5,79 (1H, s), 4,95 (1H, d), 4,27 (2H, s), 4,0 (1H, br. s), 3,70 (3H, s), 3,64-3,68 (1H, m), 3,50-3,54 (1H, m), 2,41 (3H, s), 2,39 (3H, s), 1,20 (3H, d).

Приклад 19

N-{2-(Бензилтіо)-6-[(2-гідроксіетил)аміно]піримідин-4-іл}метансульфонамід



До підзаголовного продукту з етапу iii) (0,20г) додають етаноламін (3,0мл) та реакцію нагрівають при 100°C протягом 1 години. До реакції додають EtOAc (50мл) та ефір (50мл). Органічний шар відокремлюють та промивають водою (2x20мл) та розсол (20мл). Органічний шар сушать магній сульфатом, тверді продукти фільтрують та розчинник видаляють під зниженим тиском для отримання твердого продукту. Це очищають хроматографією на колонці (EtOAc/ізо-гексан 1:1) для отримання заголовної сполуки як твердого продукту. Вихід: 3 мг.

МС ХІАТ (+ve) 355[M+H]⁺

¹Н ЯМР δ (CDCl₃) 7,19-7,40 (5H, m), 5,91 (1H, s), 5,45 (1H, t), 4,33 (2H, s), 3,77 (2H, t), 3,52 (2H, m), 3,13 (3H, s).

Інтермедіати для цієї сполуки отримують так:

i) 2-(Бензилтіо)піримідин-4,6-діол

Розчин натрій гідроксиду (3,30г) в етанолі/воді (60мл/60мл) додають до 2-меркаптопіримідин-4,6-діолу (10,00г) та суміш перемішують протягом 10 хвилин. Бензилб-ромід (13,45г) тоді додають краплями та суміш нагрівають при 60°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджують до 0°C протягом 1 години, а потім осад фільтрують та промивають водою (100мл), а тоді сушать у вакуумі, отримуючи підзаголовну сполуку як кремовий

твердий продукт. Вихід: 15,0г. ¹Н ЯМР δ (DMSO) 7,41-7,46 (2H, m), 7,20-7,40 (4H, m), 4,39 (2H, s).

ii) 2-(Бензилтіо)-4,6-дихлорпіримідин

N,N-Диметиланілін (7мл) додають до кашки підзаголовного продукту з етапу i) (5,0г) у фосфор оксихлориді (35мл) та нагрівають при кипінні під зворотним холодильником протягом 10 годин. Реакційній суміші дають охолонути та надлишок фосфор оксихлориду видаляють у вакуумі перед виливанням на лід. Цю суміш екстрагують EtOAc (200мл) та промивають розсолем (2x100мл), сушать магній сульфатом та концентрують у вакуумі, отримуючи сирий продукт. Цей сирий продукт очищають хроматографією на колонці (EtOAc/ізо-гексан (10 до 20%)) для отримання заголовної сполуки. Вихід: 4,10г. ¹Н ЯМР δ (CDCl₃) 7,40-7,42 (2H, m), 7,20-7,30 (4H, m), 4,38 (2H, s).

iii) N-ді[2-(Бензилтіо)-6-хлорпіримідин-4-іл]метансульфонамід

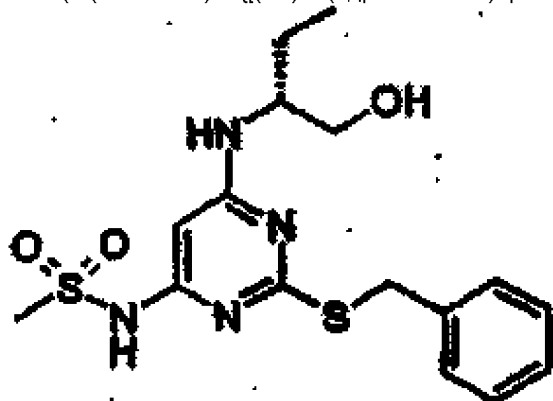
До метансульфонамід (1,47г) у ДМФ (30мл) додають 60% натрій гідрид (0,59г) при кімнатній температурі та перемішують протягом 1 години. У цю суміш тоді додають підзаголовний продукт з етапу ii) та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 6 годин. До реакційної суміші додають EtOAc (50мл) та водну хлоридну кислоту (50мл, 1M). Органічний шар відокремлюють та промивають розсолем (20мл), поєднують, сушать магній сульфатом та випарюють досуха під зниженим тиском. Залишок очищають хроматографією на колонці (20 до 50% EtOAc/ізо-гексан), отримуючи підзаголовну сполуку як жовте масло. Вихід: 1,60г.

МС ХІАТ (+ve) 330 [M+H]⁺

¹Н ЯМР δ (DMSO) 7,40-7,42 (2H, d), 7,20-7,40 (3H, m), 6,70 (1H, s), 4,38 (2H, s), 3,30 (3H, s).

Приклад 20

N-(2-(Бензилтіо)-6-[[1-(гідроксиметил)пропіл]аміно]піримідин-4-іл)метансульфонамід



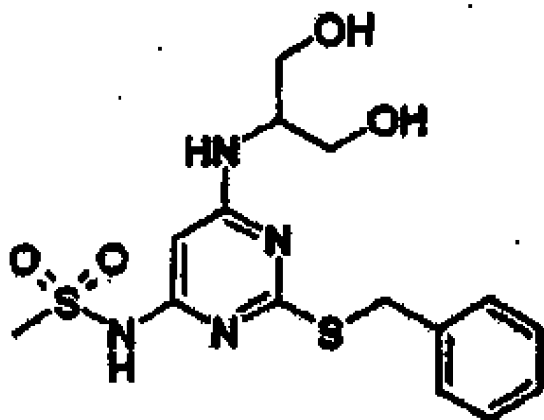
До підзаголовного продукту прикладу 19 етап iii) (0,20г) у NMP (1мл) додають (2R)-2-амінобутан-1-ол (1,0г) та реакційну суміш нагрівають при 100°C протягом 2 діб. До реакційної суміші додають EtOAc (50мл) та воду (50мл). Органічний шар відокремлюють та промивають водою (2x20мл) та розсолем (20мл). Органічний шар є поєднують, сушать магній сульфатом та розчинник видаляють під зниженим тиском, отримуючи твердий продукт. Це очищають хроматографією на колонці (EtOAc/ізо-гексан 1:1) для отримання заголовної сполуки як твердого продукту. Вихід: 15мг.

МС ХІАТ (+ve) 382 [M+H]⁺

¹Н ЯМР δ (DMSO) 7,2-7,40 (2H, m), 7,20-7,30 (3H, m), 5,80 (1H, bs), 4,80 (1H, bs), 4,30 (2H, s), 3,85 (1H, bs), 3,30-3,45 (2H, m), 3,20 (3H, s), 1,41-1,64 (1H, m), 1,3-1,42 (1H, m), 0,83 (3H, t).

Приклад 21

N-(2-(Бензилтіо)-6-[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]піримідин-4-іл)метансульфонамід



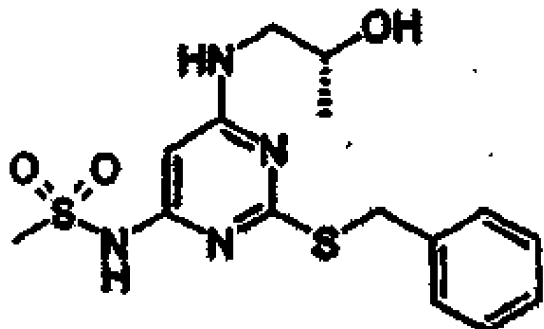
До розчину підзаголовного продукту прикладу 19 етап iii) (0,20г) у НМП (0,5мл) додають 2-амінопропан-1,3-діол (1,0г) та реакційну суміш нагрівають при 100°C протягом 2 діб. До реакційної суміші додають EtOAc (50мл) та воду (50мл). Органічний шар відокремлюють промивають водою (2x20мл) та розсоллом (20мл). Органічний шар сушать магній сульфатом та розчинник видаляють під зниженим тиском для отримання твердого продукту. Це очищують хроматографією на колонці (1:1 EtOAc/ізо-гексан тоді EtOAc) для отримання заголовної сполуки як твердого продукту. Вихід: 20мг.

МС ХІАТ (+ve) 385 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (ДМСО) 7,40-7,42 (2H, m), 7,20-7,30 (3H, m), 5,85 (1H, s), 4,63 (1H, s), 4,32 (2H, s), 3,40 (4H, bs), 3-20 (3H, s).

Приклад 22

N-(2-(Бензилтіо)-6-((2R)-2-гідроксипропіл)аміно)піримідин-4-іл)метансульфонамід



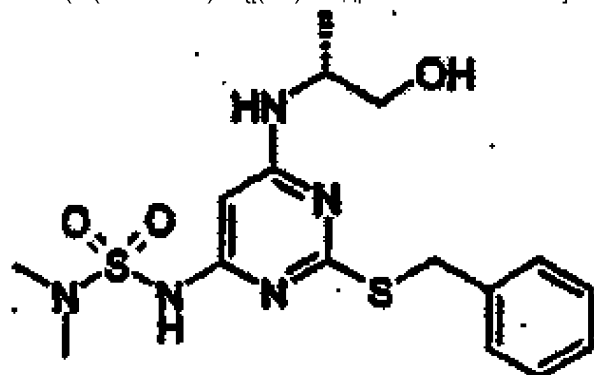
До підзаголовного продукту прикладу 19 етап iii) (0,20г) у НМП (2мл) додають (2R)-1-аміно-2-пропанол (0,46г) та реакційну суміш нагрівають при 80°C протягом 6 годин. До реакційної суміші додають EtOAc (50мл) та воду (20мл). Цей розчин підкислюють водною хлоридною кислотою. Органічний шар відокремлюють та промивають ефіром (2x20мл), розсоллом (20мл) та органічний шар сушать магній сульфатом і розчинник видаляють під зниженим тиском для отримання твердого продукту. Цей матеріал очищують зворотно-фазовою ВЕРХ (90% - 5% 0,02M амоній гідроксид/ацетонітрил) для отримання заголовної сполуки як твердого продукту.

Вихід: 20мг. МС ХІАТ (+ve) 370 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7,2-7,47 (5H, m), 5,90 (1H, s), 5,40 (1H, bs), 4,32 (2H, s), 3,90-4,10 (1H, m), 3,40-3,50 (1H, m), 3,21 (1H, m), 3,10 (3H, bs), 1,20 (3H, d).

Приклад 23

N-(2-(Бензилтіо)-6-((2R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл)-N,N-диметилсульфамід



До підзаголовного продукту з етапу i) (0,20г) додають (R)-аланінол (2,0мл) та суміш нагрівають при 80°C протягом 2 діб. Реакційну суміш розбавляють EtOAc (50мл) та підкислюють водною хлоридною кислотою (1M, 20мл). Водний шар екстрагують EtOAc (50мл). Поєднані органічні шари промивають водою (3x20мл) та розсоллом (20мл). Органічний шар відокремлюють, а тоді промивають водою (2x20мл), розсоллом (20мл) та органічний шар

сушать магній сульфатом та розчинник видаляють під зниженим тиском для отримання твердого продукту. Цей матеріал очищають зворотно-фазовою ВЕРХ (90% - 5% 0,02М амоній гідроксид/ацетонітрил) для отримання заголовної сполуки як твердого продукту. Вихід: 20мг. МС ХІАТ (+ve) 398 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7,2-7,40 (5H, m), 5,92 (1H, s), 4,98 (1H, bd), 4,32 (2H, s), 4,07 (1H, bs), 3,68-3,75 (1H, t), 3,50-3,60 (1H, t), 2,87 (6H, s), 1,20 (3H, d).

Інтермедіати для заголовної сполуки отримують так:

i) N'-[2-(Бензилтіо)-6-хлорпіримідин-4-іл]-N,N-диметилсульфамід

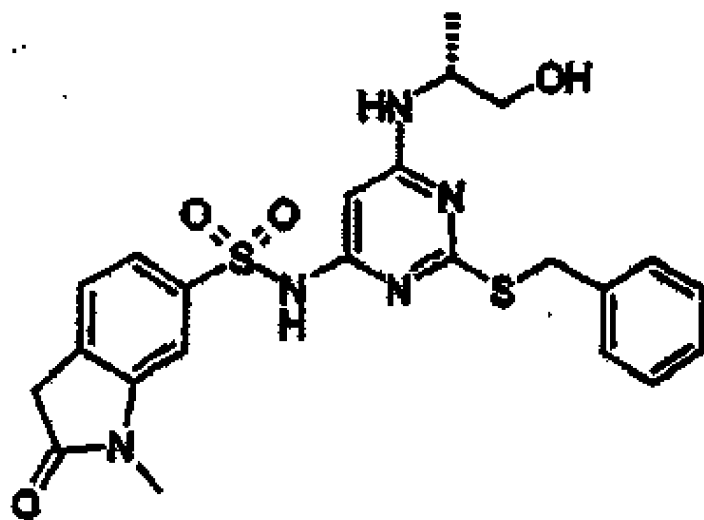
До N,N-диметилсульфонамід (1,0г) у ДМФ (10мл) додають 60% натрій гідрид (0,22г) при кімнатній температурі та реакційну суміш нагрівають до 50°C протягом 1 години. Цій суміші тоді дають охолонути до кімнатної температури та додають підзаголовний продукт прикладу 19 етап ii) у ДМФ (1мл). До реакційної суміші додають EtOAc (50мл) та водну хлоридну кислоту (50мл, 1М). Органічний шар відокремлюють та промивають розсолем (20мл). Органічний шар сушать магній сульфатом та випарюють досуха під зниженим тиском. Залишок очищають хроматографією на колонці (EtOAc/ізо-гексан 1:4), отримуючи заголовну сполуку як жовту смолу.

Вихід: 0,48г. МС ХІАТ (+ve) 359 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7,40-7,42 (2H, m), 7,20-7,40 (3H, m), 6,80 (1H, s), 4,38 (3H, s), 2,92 (6H, s).

Приклад 24

N-ді(2-(Бензилтіо)-6-[[1(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]піримідин-4-іл)-1-метил-2-оксоіндолін-6-сульфонамід

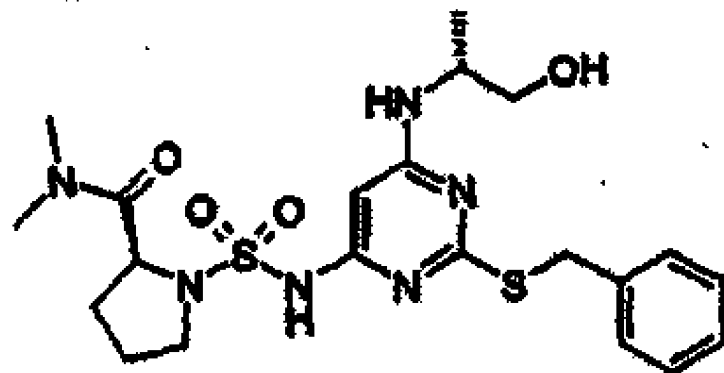


1-метил-2-оксоіндолін-5-сульфонілхлорид (0,74г) додають до охолодженого розчину підзаголовного продукту прикладу 3 етап ii) (0,25г) у піридині (5мл) та N,N-диметиламінопіридині (75мг). Реакційну суміш перемішують протягом 3 діб при кімнатній температурі. У цю суміш додають водну хлоридну кислоту (30мл, 1М) та екстрагують EtOAc (2x30мл), розсолем (20мл). Органічний шар сушать магній сульфатом та концентрують. Цей матеріал очищають зворотно-фазовою ВЕРХ (90% - 5% 0,02М амоній гідроксид/ацетонітрил) для отримання заголовної сполуки як твердого продукту. Вихід: 10мг. МС ХІАТ (+ve) 500 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (DMCO) 7,80 (1H, d), 7,70 (1H, s), 7,19-7,32 (5H, m), 7,06 (1H, d), 5,82 (1H, s), 4,65 (1H, t), 4,20 (2H, s), 3,95 (1H, bs), 3,57 (2H, s), 3,20-3,41 (2H, m), 3,10 (3H, s), 1,21 (3H, d).

Приклад 25

1-[[2-(бензилтіо)-6-[[1(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]піримідин-4-іл]аміно]сульфоніл]-N,N-диметил-2-пролінамід



До підзаголовного продукту з етапу iv) (0,50г) додають (R)-аланінол (2мл) та суміш нагрівають при 80-90°C протягом 3 діб. Реакційну суміш відбирають у EtOAc (1л) та підкислюють водною хлоридною кислотою (1М, 20мл). Водний шар випарюють для отримання залишку, котрий очищають хроматографією на колонці (2% метанол/EtOAc) для отримання заголовної сполуки, котру тоді очищають зворотно-фазовою ВЕРХ (90% - 5% 0,02М амоній гідроксид/ацетонітрил), отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт Вихід: 20мг. МС ХІАТ (+ve) 495 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (ДМСО) 7,39-7,42 (2H, m), 7,19-7,32 (3H, m), 5,70 (1H, s), 5,16 (1H, bs), 4,70 (1H, t), 4,30 (2H, m), 4,32 (2H, s), 3,38-3,45 (1H, m), 3,20-3,38 (3H, m), 3,04 (3H, s), 2,80 (3H, s), 1,95-2,10 (1 H, m), 1,80-1,92 (1 H, m), 1,62-1,80 (2H, m), 1,07 (3H, d).

Інтермедіати для цієї сполуки отримують так:

i) 1-(трет-Бутоксикарбоніл)-N,N-диметил-L-пролінамід

До 1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-проліну (5,0г) у ДХМ (50 мл) при 5°C додають дициклогексилкарбодіїмід (5,22г) та N-гідроксисукцинімід (2,91г). Суміш перемішують при цій температурі протягом 16 годин. Твердий продукт фільтрують та фільтрат охолоджують до 5°C. У цю суміш додають триетиламін (9,80мл) та диметиламін гідрохлорид (2,80г). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 діб, додають ефір (50мл) та фази відокремлюють і органічні продукти промивають насиченим натрій карбонатом (2x20мл) та розсоллом (20мл). Це тоді сушать магній сульфатом та випарюють досуха, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт
Вихід: 6,0г.

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 4,62470 (1/2H, m), 4,50-4,60 (1/2H, m), 3,38-3,65 (2H, m), 3,15 (3H, 2s), 2,98 (3H, 2s), 1,90-2,21 (2H, m), 1,78-1,90 (2H, m), 1,40-1,42 (9H, 2s).

ii) N,N-диметил-L-пролінамід гідрохлорид

До підзаголовного продукту з етапу i) (5,0г) додають хлоридну кислоту (20мл, 4М). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин, а потім розчинник випарюють, отримуючи підзаголовну сполуку як безбарвний твердий продукт. Вихід: 3.50г.

¹H ЯМР δ (ДМСО) 9,90 (1H, s, br), 8,40 (1H, S, br), 4,50-4,56 (1H, m), 3,00 -3,30 (2H, m), 3,04 (3H, s), 2,90 (3H, s), 2,21-2,44 (1H, m), 1,71-1,95 (3H, m).

iii) 1-(Аміносульфоніл)-N,N-диметил-L-пролінамід

До розчину підзаголовного продукту з етапу ii) (3,70г) у діоксані (50мл) додають триетиламін (2,02г) та сульфамід (9,96г). Суміш нагрівають при кипінні під зворотним холодильником протягом 3 діб, а потім реакційну суміш охолоджують, фільтрують та промивають метанолом (50мл). Розчинник випарюють та залишок очищують хроматографією на колонці (2% метанол/EtOAc), отримуючи підзаголовну сполуку як масло. Вихід: 1,70г.

MC XIAT (+ve) 222[M+H]⁺

¹H ЯМР δ (DMSO) 6,63 (2H, bs), 4,58-4,61 (1H, m), 3,18-3,34 (2H, m), 3,04 (3H, s), 2,80 (3H, s), 2,00-2,10 (1H, m), 1,68-1,92 (3H, m).

iv) 1-({[бензилтіо)-6-хлорпіримідин-4-іл]аміно}сульфоніл)-N,N-диметил-L-пролінамід

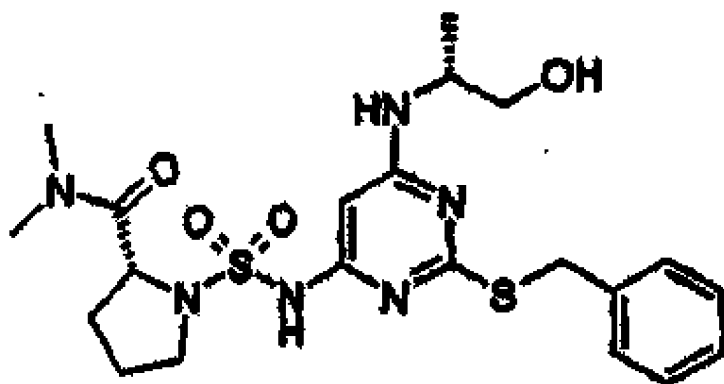
60% Натрій гідрід (0,42г) додають до розчину підзаголовного продукту з етапу iii) (1,0г) у ДМФ (10мл) при 0°C. Цю суміш перемішують протягом 1 години перед додаванням підзаголовного продукту прикладу 19 етап ii) (1,60г) у ДМФ (5мл) краплями. Суміші дають досягти кімнатної температури та перемішують протягом 3 діб. У суміші додають водну хлоридну кислоту (1М) та екстрагують EtOAc (2x100мл). Органічний шар промивають водою (2x50мл), органічний шар збирають та концентрують, призводячи до осадження підзаголовної сполуки. Це фільтрують та промивають EtOAc (20мл). Вихід: 1,10г.

MC XIAT (+ve) 455 [M+H]⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.42-7.46 (2H, m), 7.20-7.32 (3H, m), 7.02 (1H, s), 4.85-4.89 (1H, m), 4.32 (2H, s), 3.55- 3.60 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.02 (3H, s), 2.33-2.4 (1H, m), 1.94-2.13 (3H, m).

Приклад 26

1-{{(2-(Бензилтіо)-6-{{(1R)-2-гідрокси-1-метилетил}аміно}піримідин-4-іл)аміно}сульфоніл)-N,N-диметил-D-про
лінамід



До підзаголовного продукту з етапу iv) (1,0г) додають R-аланінол (3мл) та суміш нагрівають при 80-90°C протягом 4 діб. Реакційну суміш обробляють EtOAc (100мл) та підкислюють водною хлоридною кислотою (1М, 100мл). Водний шар відокремлюють та випарюють для отримання залишку, котрий очищають хроматографією на колонці (10% метанол/EtOAc) для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту Цей матеріал тоді очищають зворотно-фазовою ВЕРХ (90% - 5% 0.02М амоній гідроксид/ацетонітрил). Вихід: 70мг.

MC XIAT (+ve) 495 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (ДМСО) 7,36-7,41 (2H, m), 7,20-7,30 (3H, m), 5,70 (1H, s), 5,23 (1H, bd), 4,70 (1H, t), 4,27-4,37 (2H, m), 3,15-3,31 (4H, m), 3,04 (3H, s), 2,80 (3H, s), 2,00-2,10 (1H, m), 1,80-2,00 (1H, m), 1,62-1,80 (2H, m), 1,07 (3H, d).

Інтермедіати для вищезазначеної сполуки отримують так:

i) 1-(Бензілоксикарбоніл)-N,N-диметил-D-пролінамід

Підзаголовну сполуку отримують способом прикладу 25 етап i), застосовуючи

1-(бензілоксикарбоніл)-D-пролін (3,90г) у ДХМ (50мл). Вихід: 4,45г. МС ХІАТ (+ve) 276 [M+H]⁺

ii) N,N-Диметил-D-пролінамід

До підзаголовної сполуки з етапу i) (4,45г) додають паладій гідроксид (0,20г) та метанол (50мл). Суміш перемішують в атмосфері водню (4бар) при кімнатній температурі протягом 3 годин, а потім каталізатор фільтрують через бромілітерит та розчинник випарюють, отримуючи підзаголовну сполуку як твердий продукт

Вихід: 2,25г.

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 3,81-3,90 (1H, m), 3,13 -3,22 (1H, m), 3,00 (3H, s), 2,98 (3H, s), 2,74-2,87 (1H, m), 2,50 (1H, bs), 2,05-2,20 (1H, m), 1,59-1,90 (3H, m).

iii) 1-(Аміносультоніл)-N,N-диметил-D-пролінамід

До розчину підзаголовної сполуки з етапу ii) (2,20г) у діоксані (25мл) додають сульфамід (7,20г) та суміш нагрівають при кипінні під зворотним холодильником протягом 45 годин. Реакційну суміш охолоджують та адсорбують на силікагелі, а тоді очищають хроматографією на колонці (5% метанол/EtOAc), отримуючи підзаголовну сполуку як масло. Вихід: 1,6г.

МС ХІАТ (+ve) 222 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (DMCO) 6,63 (2H, bs), 4,58-4,61 (1H, m), 3,18-3,40 (2H, m), 3,04 (3H, s), 2,80 (3H, s), 2,00-2,10 (1H, m), 1,70-2,00 (3H, m).

Iv) 1-({[2-(Бензилтіо)-6-хлорпіримідин-4-іл]аміно}сультоніл)-N,N-диметил-D-пролінамід

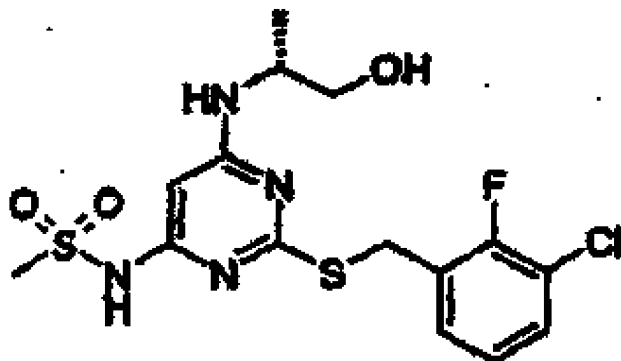
60% Натрій гідрид (0,42г) додають до розчину підзаголовного продукту з етапу iii) (1,50г) у ДМФ (20мл) при 0°C. Цю суміш перемішують протягом 1 години, а тоді додають краплями розчин підзаголовного продукту прикладу 19 етап ii) (1,60г) у ДМФ (5мл). Суміші дають досягти кімнатної температури та перемішують протягом 2 діб. У суміш додають водну хлоридну кислоту (100мл) та утворений осад фільтрують. Цей твердий продукт тоді перемішують з EtOAc (200мл) та фільтрують, отримуючи підзаголовну сполуку як твердий продукт Вихід: 2,0г.

МС ХІАТ (+ve) 456 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (DMCO) 7,40-7,50 (2H, m), 7,20-7,40 (2H, m), 7,21-7,30 (1H, m), 6,70 (1H, s), 5,10-5,20 (1H, m), 4,32 (2H, s), 3,20-3,40 (2H, m), 3,04 (3H, s), 2,80 (3H, s), 2,00-2,10 (1H, m), 1,80-1,88 (1H, m), 1,70-1,88 (2H, m).

Приклад 27

N-(2-[(3-Хлор-2-флуорбензил)тіо]-6-[[1(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-піримідин-4-іл)метансульфонамід



Метансульфонілхлорид (0,15мл) додають до розчину підзаголовного продукту з етапу iii) (0,40г) та N,N-діізопропілетиламіну (0,53мл) у ДХМ (15мл) та перемішують протягом 30хв. Додають наступну порцію метансульфонілхлориду (0,15мл) та N,N-діізопропілетиламіну (0,53мл) і перемішують ще 30хв. Реакційний розчин екстрагують ефіром (2x20мл) та органічні продукти сушать магній сульфатом та концентрують для отримання коричневого масла. Залишок розбавляють ТГФ (7мл) та обробляють водним розчином натрій гідроксиду (1,5мл 2,5М розчину) протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш підкислюють 2М розчином хлоридної кислоти до pH 1 та перемішують протягом 1 години, а потім суміш нейтралізують розчином натрій гідроксиду, концентрують на силікагелі та очищають хроматографією на колонці (ефір, тоді EtOAc). Сирий продукт тоді очищають зворотнo-фазовою ВЕРХ (ацетонітрил/0,02М амоній гідроксид (90% - 5% водної фази)) для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 0,12г.

МС ХІАТ (+ve) 421 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (DMCO) 7,57 (1H, t), 7,48 (1H, t), 7,26 (1H, s), 7,17 (1H, t), 5,85 (1H, s), 4,71 (1H, S), 4,38 (2H, S), 3,98 (1H, s), 3,43-3,24 (2H, m), 3,20 (3H, S), 1,05 (3H, d).

Інтермедіати для вищезазначеної сполуки отримують так:

i) 6-Аміно-2-[(3-хлор-2-флуорбензил)тіо]піримідин-4(3H)-он

Підзаголовну сполуку отримують способом прикладу 1 етап i) обробкою 4-аміно-6-гідрокси-2-меркаптопіримідину моногідрату (8,4г) 3-хлор-2-флуорбензилбромідом (11,0г), отримуючи підзаголовну сполуку як білий твердий продукт Вихід: 14,1г. МС ХІАТ (+ve) 286 [M+H]⁺

ii) 6-Хлор-2-[(3-хлор-2-флуорбензил)тіо]піримідин-4-амін

Підзаголовну сполуку отримують з продукту з етапу i) (2,00г) способом прикладу 1 етап ii), отримуючи підзаголовний продукт, як зелену піну, котру застосовують безпосередньо у наступному етапі. МС: ХІАТ (+ve) 304 [M+H]⁺

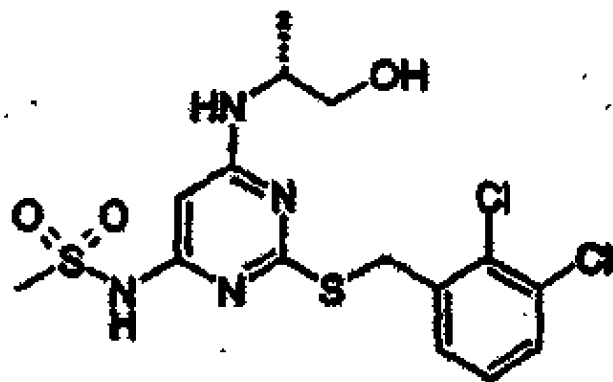
iii)

N-((1R)-2-[[трет-Бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетил)-2-[(3-хлор-2-флуор-бензил)тіо]піримідин-4,6-діамін

N,N-діізопропілетиламін (5,2мл) додають до розчину (R)-аланінол (2,56мл) та підзаголовного продукту з етапу ii) у НМП (35мл) та перемішують при 100°C протягом 24 годин, а тоді 140°C протягом 24 годин. Після охолодження до температури доквілля додають імідазол (2,60г) та розчин трет-бутилдиметилсилілхлориду (2,60г) у ТГФ (10мл) та перемішують протягом 1 години. Летючі продукти видаляють у вакуумі та залишок очищають хроматографією на колонці (1:1 ефір/ізо-гексан), отримуючи підзаголовну сполуку як жовте масло. Вихід: 1,70г. МС: ХІАТ (+ve) 457 [M+H]⁺

Приклад 28

N-(2-[(2,3-Дихлорбензил)тіо]-6-[[R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]піримідин-4-іл)метансульфонамід



Заголовну сполуку синтезують з підзаголовного продукту з етапу iii) (0,4г) способом прикладу 27, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт Вихід: 0,15г.

МС ХІАТ (+ve) 437 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (ДМСО) 10,55 (1H, s), 7,66 (1H, d), 7,55 (1H, dd), 7,31 (1H, t), 7,26 (1H, s), 5,78 (1H, s), 4,71 (1H, s), 4,46 (2H, s), 3,99 (1H, s), 3,41-3,24 (2H, m), 3,20 (3H, s), 1,05 (3H, d).

Інтермедіати для вищезазначеної сполуки отримують так:

i) 6-Аміно-2-[(2,3-дихлорбензил)тіо]піримідин-4(3H)-он

Підзаголовну сполуку отримують способом прикладу 1 етап i) обробкою 4-аміно-6-гідрокси-2-меркаптопіримідину моногідрату (2,22г) 2,3-дихлорбензилбромідом (3,30г), отримуючи підзаголовну сполуку як білий твердий продукт Вихід: 3,25г.

МС ХІАТ (+ve) 302 [M+H]⁺

ii) 6-Хлор-2-[(2,3-дихлорбензил)тіо]піримідин-4-амін

Підзаголовну сполуку отримують з продукту з етапу i) (2,00г) способом прикладу 1 етап ii), отримуючи підзаголовний продукт як зелену піну, котру застосовують безпосередньо у наступному етапі. МС: ХІАТ (+ve) 320 [M+H]⁺

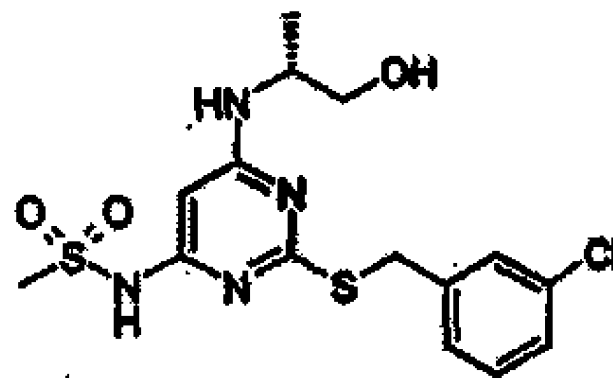
iii) N-((1R)-2-[[трет-Бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетил)-2-[(2,3-дихлорбензил)тіо]піримідин-4,6-діамін

Підзаголовну сполуку синтезують з підзаголовного продукту з етапу ii) способом прикладу 27 етап iii).

Вихід: 0,4г. МС: ХІАТ (+ve) 473 [M+H]⁺

Приклад 29

N-(2-[(3-Хлорбензил)тіо]-6-[[R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]піримідин-4-іл)метансульфонамід



Заголовну сполуку отримують з підзаголовного продукту з етапу iii) (0,4г) способом прикладу 27 як білий твердий продукт Вихід: 71мг. МС ХІАТ (+ve) 403 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (ДМСО) 7,52-7,17 (4H, m), 5,78 (1H, s), 4,70 (1H, t), 4,32 (2H, dd), 3,97 (1H, s), 3,44-3,24 (2H, m), 3,18 (3H, s), 1,06 (3H, d).

Інтермедіати для вищезазначеної сполуки отримують так:

i) 6-Аміно-2-[(3-хлорбензил)тіо]піримідин-4(3H)-он

Підзаголовну сполуку отримують способом прикладу 1 етап i) обробкою 4-аміно-6-гідрокси-2-меркаптопіримідину моногідрату (10,00г) з 3-хлорбензилхлорид (9,98г), отримуючи підзаголовну сполуку як білий твердий продукт Вихід: 15,00г. МС ХІАТ (+ve) 268 [M+H]⁺

ii) 6-Хлор-2-[(3-хлорбензил)тіо]піримідин-4-амін

Підзаголовну сполуку отримують з продукту з етапу i) (2,00г) способом прикладу 1 етап ii), отримуючи підзаголовний продукт як зелену піну, котру застосовують безпосередньо у наступному етапі. МС: XIAT (+ve) 286 [M+H]⁺

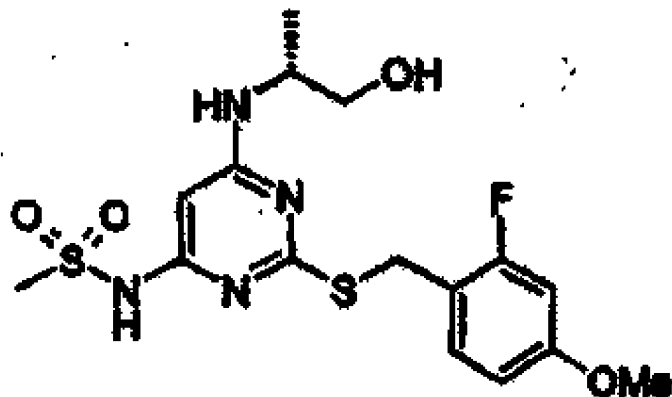
iii) N-((1R)-2-[(трет-Бутил(диметил)силіл)окси]-1-метилетил)-2-[(3-хлорбензил)тіо]піримідин-4,6-діамін

Підзаголовну сполуку синтезують з підзаголовного продукту прикладу 29 етап ii) способом прикладу 27 етап

iii). Вихід: 0,4г. МС: XIAT (+ve) 439 [M+H]⁺

Приклад 30

N-2-[(2-Флуор-4-метоксибензил)тіо]-6-[[1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-піримідин-4-іл)метансульфонамід



Заголовну сполуку синтезують з підзаголовного продукту прикладу 30 етап iii) (0,4г) способом прикладу 27 як білий твердий продукт Вихід: 35мг. МС XIAT (+ve) 403 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (ДМСО) 7,45 (1H, t), 7,21 (1H, s), 6,81 (1H, dd), 6,73 (1H, dd), 5,77 (1H, s), 4,71 (1H, t), 4,27 (2H, s), 3,74 (3H, s), 3,44-3,21 (2H, m), 3,20 (3H, s), 1,08 (3H, d).

Інтермедіати для вищезазначеної сполуки отримують так:

i) 6-Аміно-2-[(2-флуор-4-метоксибензил)тіо]піримідин-4(3H)-он

Підзаголовну сполуку отримують способом прикладу 1 етап i) обробкою 4-аміно-6-гідрокси-2-меркаптопіримідину моногідрату (1,86г) 2-флуор-4-метоксибензилхлоридом (2,00г), отримуючи підзаголовну сполуку як білий твердий продукт Вихід: 2,64г.

МС XIAT (+ve) 282 [M+H]⁺

ii) 6-Хлор-2-[(2-флуор-4-метоксибензил)тіо]піримідин-4-амін

Підзаголовну сполуку отримують з продукту прикладу 30 етап i) способом прикладу 1 етап ii), отримуючи підзаголовний продукт як зелену піну, котру застосовують безпосередньо у наступному етапі. МС: XIAT (+ve) 300- [M+H]⁺

iii)

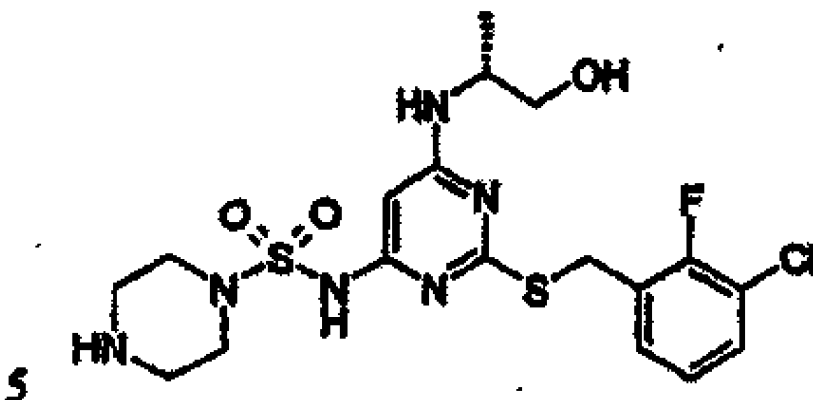
N-((1R)-2-[(трет-Бутил(диметил)силіл)окси]-1-метилетил)-2-[(2-флуор-4-метоксибензил)тіо]піримідин-4,6-діамін

Підзаголовну сполуку синтезують з підзаголовного продукту з етапу ii) способом прикладу 27 етап iii).

Вихід: 0,4г. МС: XIAT (+ve) 453 [M+H]⁺

Приклад 31

N-2-[(3-хлор-4-метоксибензил)тіо]-6-[[1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-піримідин-4-іл)піперазин-1-сульфонамід



Підзаголовний продукт з етапу ii) (0,7г) розбавляють (R)-аланінолом (4мл) та нагрівають при 80°C протягом 48 годин. Продукт очищають через шар силікагелю (1:1 EtOAc/ізогексан тоді 90:9:1 EtOAc/метанол/N,N-діетілізопропіламін). Сирий продукт розбавляють 1,4-діоксаном (40мл) та обробляють сумішшю HCl/1,4-діоксан (0,5мл 4М розчину) протягом 1 години перед концентруванням у вакуумі та очищенням сирого продукту зворотно-фазовою ВЕРХ (ацетонітрил/0,02М амоній гідроксид (90% - 5% водної фази)) для отримання заголовного продукту як білого твердого продукту. Вихід: 49мг. МС: XIAT (+ve) 491 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (ДМСО) 7,59 (1H, t), 7,46 (1H, t), 7,15 (1H, t), 7,06 (1H, s), 5,85 (1H, s), 4,69 (1H, t), 4,36

(2H, t), 3,89 (1H, s), 3,42-3,23 (2H, m), 3,05 (4H, m), 2,71 (4H, m), 1,05 (3H, d).

Інтермедіати для вищезазначеної сполуки отримують так:

i) трет-Бутил 4-(аміносультоніл)піперазин-1-карбоксилат

Суміш трет-бутил-4-піперазин-1-карбоксилату (1,47г) та сульфаміду (5,25г) у 1,4-діоксані (50мл) нагрівають при кипінні під зворотним холодильником протягом 48 годин. Летючі продукти видаляють у вакуумі та залишок розподіляють між EtOAc (100мл) та водою (100мл). Органічні продукти збирають та водний шар екстрагують EtOAc (3x100мл). Органічні продукти тоді поєднують, сушать матій сульфатом та концентрують. Сирий матеріал розтирають з діетиловим етером та фільтрують для отримання підзаголовної сполуки як білого

твердого продукту Вихід: 1,91г.

¹H ЯМР δ (DMCO) 6,80 (2H, s), 3,40 (4H, t), 2,90 (4H, t), 1,41 (9H, s).

ii) 2-[(3-Хлор-2-флуорбензил)тіо]піримідин-4,6-діол

Підзаголовну сполуку отримують способом прикладу 19 етап i), застосовуючи 2-меркаптопіримідин-4,6-діол (20,0г) та 3-хлор-2-флуорбензилбромід, отримуючи підзаголовну сполуку як білий твердий продукт Вихід: 36,2г.

МС: ХІАТ (+ve) 287 [M+H]⁺

iii) 4,6-Дихлор-2-[(3-хлор-2-флуорбензил)тіо]піримідин

N,N-диметиланілін (50мл) додають до кашки підзаголовного продукту з етапу ii) (36,2г) у фосфор оксихлориді (200мл) та нагрівають при кипінні під зворотним холодильником протягом 10 годин. Реакційній суміші дають охолонути та надлишок фосфор оксихлориду видаляють у вакуумі перед виливанням на лід. Цю суміш екстрагують EtOAc (400мл) та промивають розсолем (2x100мл), органічні продукти збирають, сушать магній сульфатом та концентрують у вакуумі, отримуючи сирий продукт. Цей сирий продукт очищають флеш-хроматографією (EtOAc/ізогексан (2 до 5%)) для отримання підзаголовної сполуки як масла. Вихід: 6,2г.

МС: ХІАТ (-ve) 322 [M-H]⁺

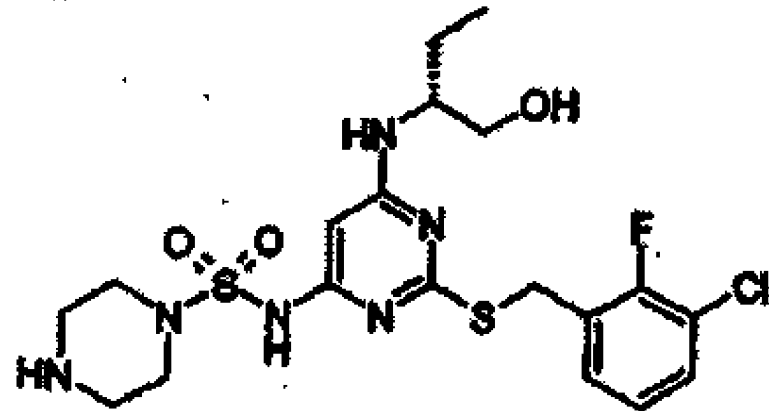
iv) N-{6-Хлор-2-[(3-хлор-2-флуорбензил)тіо]піримідин-4-іл}піперазин-1-сульфонамід

60% Натрій гідрид (0,22г) додають до розчину підзаголовного продукту з етапу i) (1,78г) у ДМФ (10мл) при 0°C. Реакційну суміш видаляють з охолоджувальної бані та перемішують протягом 1 години перед додаванням підзаголовного продукту з етапу iii) (1,46г) як розчину у ДМФ (5мл). Реакційну суміш перемішують протягом ночі перед концентруванням у вакуумі. Залишок розподіляють між водою (50мл) та EtOAc (50мл) та органічні продукти збирають, сушать магній сульфатом та концентрують у вакуумі. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією на колонці (20% тоді 30% EtOAc/ізо-гексан) для отримання підзаголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 0,7г. ¹H ЯМР δ (DMCO) 11,64 (1H, s), 7,63-7,47 (2H, m), 7,19 (1H, t), 6,70 (1H, s), 4,47 (2H, s), 3,35 (8H, s), 1,40 (9H, s).

Приклад 32

N-{2-[(3-Хлор-2-флуорбензил)тіо]-6-[[1-(гідроксиметил)пропіл]аміно]-піримідин-4-іл}піперазин-1-сульфо

намід



Підзаголовний продукт з етапу iv) (0,27г) розбавляють трифлуороцтовою кислотою (2мл) та перемішують протягом 20хв перед видаленням летючих продуктів у вакуумі. Залишок розбавляють ДХМ (20мл) та летючі продукти знов видаляють у вакуумі. Заголовний продукт очищають зворотно-фазовою ВЕРХ (ацетонітрил/0,02М амоній гідроксид (90% - 5% водної фази)) для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 0,11г. МС: ХІАТ (+ve) 505 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (DMCO) 7,59 (1H, t), 7,47 (1H, t), 7,15 (1H, t), 7,10 (1H, s), 5,89 (1H, s), 4,64 (1H, s), 4,36 (2H, s), 3,43-3,24 (2H, m), 3,08 (4H, m), 2,72 (4H, d), 1,60 (1H, m), 1,36 (1H, m), 0,82 (3H, t).

Інтермедіати для вищезазначеної сполуки отримують так:

i)

трет-Бутил-4-[[6-хлор-2-[(3-хлор-2-флуорбензил)тіо]піримідин-4-іл]{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}аміно]сульфоніл}піперазин-1-карбоксилат

60% Натрій гідрид (44мг) додають до розчину підзаголовного продукту прикладу 31 етап iii) (0,40г) у ДМФ (6мл) при 0°C. Перемішують протягом 10 хвилин перед додаванням [2-(хлорметокси)етил](триметил)силану. Реакційну суміш видаляють з охолоджувальної бані та перемішують протягом 2 годин, а потім реакційну суміш розподіляють між водою (30мл) та EtOAc (50мл). Водний шар екстрагують EtOAc (2x50мл), органічні продукти поєднують, сушать магній сульфатом та концентрують, отримуючи підзаголовний продукт як безбарвне масло.

Вихід: 0,60г. МС: XIAT (+ve) 682 [M+H]⁺

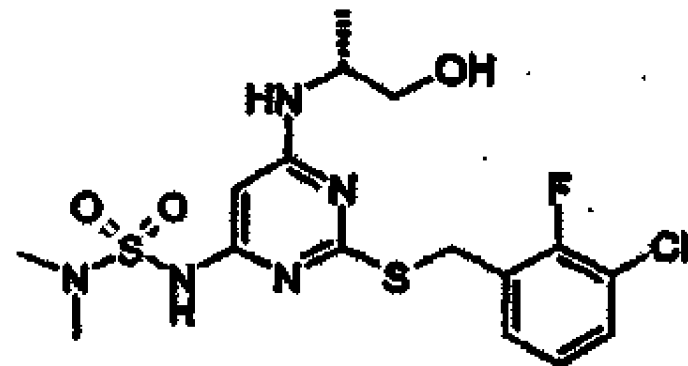
ii)

трет-бутил-4-[[[2-[(3-хлор-2-флуорбензил)тіо]-6-[[(1R)-1-(гідроксиметил)-пропіл]аміно]піримідин-4-іл]{2-(триметилсиліл)етокси]метил]аміно]сульфоніл]-піперазин-1-карбоксилат

Підзаголовний продукт з етапу i) (0,60г) розбавляють (2R)-2-амінобутан-1-олом (2мл) та нагрівають при 80°C протягом 18 годин. Підзаголовну сполуку збирають як безбарвне масло флеш-хроматографією на колонці (EtOAc/ізо-гексан суміші). Вихід: 0,40г. МС: XIAT (+ve) 735 [M+H]⁺

Приклад 33

N-(2-[(3-Хлор-2-флуорбензил)тіо]-6-[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-піримідин-4-іл)-N,N-диметилсульфамід



Підзаголовний продукт з етапу i) (0,7г) розбавляють (R)-аланінолом (4мл) та нагрівають при 80°C протягом 48 годин перед розподілом у суміші EtOAc/1M хлоридна кислота. Водний шар тоді екстрагують EtOAc (3х), органічні продукти поєднують, промивають розсолем, сушать магній сульфатом та концентрують. Продукт очищують хроматографією на колонці (25%, 40% EtOAc/ізо-гексан, тоді EtOAc) для отримання заголовної сполуки як безбарвного масла. Вихід: 0,13г. МС: XIAT (+ve) 450 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (DMCO) 10,43 (1H, s), 7,57 (1H, t), 7,47 (1H, dd), 7,29 (1H, s), 7,16 (1H, t), 5,87 (1H, s), 4,70 (1H, s), 4,37 (2H, t), 4,04 (1H, s), 3,43-3,24 (2H, m), 2,77 (6H, s), 1,05 (3H, d).

Інтермедіати для вищезазначеної сполуки отримують так:

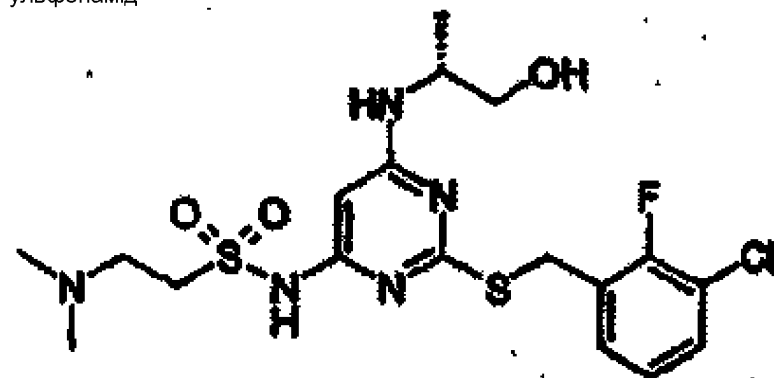
i) N'-[6-хлор-2-[(3-хлор-2-флуорбензил)тіо]піримідин-4-іл]-N,N-диметил-сульфамід

60% Натрій гідрид (0,48г) додають до розчину N,N-диметилсульфаміду (1,05г) у ДМФ (15мл) та перемішують протягом 10 хвилин перед додаванням підзаголовного продукту прикладу 31 етапу iii) (3,56г). Реакційну суміш перемішують протягом 18 годин, а потім реакційну суміш розподіляють між H₂O (30мл) та EtOAc (50мл). Водний шар екстрагують EtOAc (2х50мл) органічні продукти поєднують, промивають водою (100мл), розсолем (50мл), сушать магній сульфатом та концентрують. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією на колонці (20% тоді 30% EtOAc/ізогексан) для отримання підзаголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 1,57г.

¹H ЯМР δ (DMCO) 11,49 (1H, s), 7,56 (1H, t), 7,51 (1H, t), 7,19 (1H, t), 6,69 (1H, s), 4,44 (2H, s), 2,83 (6H, s).

Приклад 34

N-(2-[(3-Хлор-2-флуорбензил)тіо]-6-[[1R]-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]піримідин-4-іл)-2-(диметиламіно)етансульфонамід



Підзаголовний продукт з етапу iv) (0,7г) розбавляють (R)-аланінолом (2,25мл) та нагрівають при 80 °C протягом 48 годин. Продукт очищують зворотно-фазовою ВЕРХ (ацетонітрил/0,02М амоній гідроксид (90% - 5% водної фази)) для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 46мг.

МС: XIAT (+ve) 478 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (DMCO) 7,6 (1H, t), 7,43 (1H, t), 7,15 (1H, t), 6,64 (1H, br. s), 5,54 (1H, s), 4,35 (2H, s), 3,80 (1H, s), 3,41-3,11 (6H, m), 2,09 (6H, s) та 1,08 (3H, d).

Інтермедіати для вищезазначеної сполуки отримують так:

i) Натрій 2-(диметиламіно)етансульфонат

Натрій етиленсульфонат (18,2мл, 25мас% водний розчин) та диметиламін (4,43мл, 40мас%, водний розчин) нагрівають у герметичній пальчиковій тубі при 105°C протягом 48 годин перед концентруванням у вакуумі для

отримання підзаголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 9,80г.

^1H ЯМР δ (CD_3OD) 3,05 (2H, m), 2,84 (2H, m) та 2,30 (6H, s).

ii) 2-(Диметиламіно)етансульфонілхлорид

Фосген (12мл, 1М у толуолі) додають до розчину підзаголовного продукту з етапу i) у ДХМ (20мл) та ДМФ (2,5мл) та перемішують протягом 3 годин перед концентруванням у вакуумі, отримуючи підзаголовну сполуку як масло, що застосовують безпосередньо у наступному етапі. ^1H ЯМР δ (CD_3OD) 3,30 (2H, m), 2,80 (2H, m) та 2,31 (6H, s).

iii) 2-(Диметиламіно)етансульфонамід

Аміак обережно додають до охолодженого розчину підзаголовного продукту з етапу ii) у ТГФ (50мл) та перемішують до випарювання усього аміаку перед відфільтрування продукту як білого твердого продукту Вихід: 0,88г. ^1H ЯМР δ (CDCl_3) 3,20 (2H, t), 2,86 (2H, m) та 2,30 (6H, s).

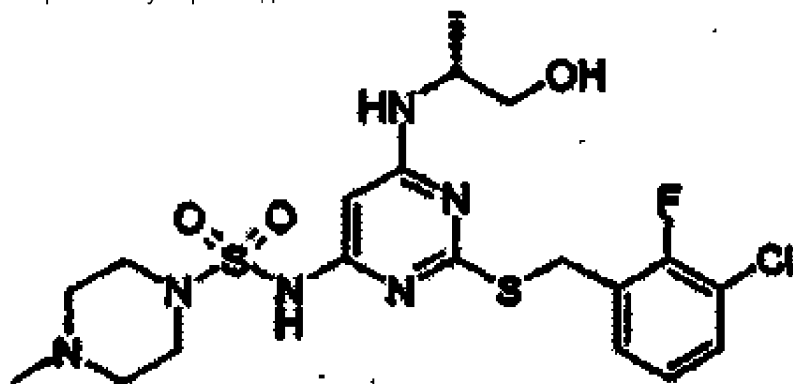
iv) N-{6-Хлор-2-[(3-хлор-2-флуорбензил)тіо]піримидин-4-іл}-2-(диметиламіно)-етансульфонамід

Підзаголовну сполуку отримують способом прикладу 33 етап i) реакцією підзаголовного продукту з етапу iii) (0,8г) та підзаголовного продукту прикладу 31 етап iii) (1,1г) та застосовують безпосередньо на наступному етапі. Вихід: 0,7г.

^1H ЯМР δ (CDCl_3) 7,48 (1H, t), 7,31 (1H, t), 7,02 (1H, t), 6,87 (1H, s), 4,38 (2H, s), 3,21 (2H, m), 2,83 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,25 (3H, s).

Приклад 35

N-(2-[(3-хлор-2-флуорбензил)тіо]-6-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]піримидин-4-іл]-4-метил піперазин-1-сульфонамід



Розчин продукту з етапу iv) (1,5г) у (R)-аланінолі (3мл) нагрівають при 80°C протягом 4 діб. Утворену суміш розбавляють ацетонітрилом (5мл) та очищують зворотно-фазовою ВЕРХ (50% - 5% 0,02М амоній гідроксид/метанол) для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 1,0г.

МС ХІАТ (+ve) 506 [M+H]⁺

^1H ЯМР δ (DMSO) 10,60 (1H, bd), 7,60 (1H, m), 7,55 (1H, m), 7,47 (1H, bs), 7,19 (1H, t), 5,88 (1B, s), 4,72 (1H, t), 4,37 (2H, s), 3,40 (1H, m), 3,30 (2H, m), 3,10 (4H, m), 2,30 (4H, m), 2,10 (3H, s), 1,05 (3H, d).

Інтермедіати для цієї сполуки отримують так:

i) 4-Метил-1-піперазинсульфонамід

N-Метил піперазин (5мл) та сульфамід (11,26г) у 1,4-діоксані (100мл) нагрівають при кипінні під зворотним холодильником протягом 48 годин. Розчинник випарюють під зниженим тиском та утворений твердий продукт розчиняють у суміш метанолу та води та наносять на шар оксиду силіцію SCX, далі елюють водним метанолом. Це елюють 1М аміаком у метанолі (x4) та ці фракції збирають і розчинник випарюють досуха, отримуючи білий твердий продукт. Це розтирають з ефіром та фільтрують для отримання підзаголовної сполуки як білого твердого продукту Вихід: 5,0г.

^1H ЯМР δ (DMSO) 6,75 (2H, s), 2,90 (4H, m), 2,40 (4H, m), 2,20 (3H, s).

ii) 2-[(3-Хлор-2-флуорбензил)тіо]-4,6-піримідиндіол

До кашки 2-меркапто-4,6-піримідиндіолу (64,6г) в етанолі (387мл) та воді (387мл) додають натрій гідроксид (18г) у воді (82мл), призводячи до майже повного розчинення. 2-Флуор-3-хлор-бензилбромід (100г) в етанолі (82мл) тоді додають краплями протягом 30хв, призводячи до утворення густого осаду. Перемішування продовжують ще 4 години та все це тоді охолоджують до 0°C перед фільтруванням утвореного білого твердого продукту, а тоді сушать. Зібраний твердий продукт сушать у вакуумі при 50°C протягом 48 годин для отримання підзаголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 125,7г.

МС ХІАТ (+ve) 287 [M+H]⁺

iii) 4,6-Дихлор-2-[(3-хлор-2-флуорбензил)тіо]-піримідин

Підзаголовний продукт з етапу ii) (125,67г) додають повільно до фосфор оксихлориду (1л) протягом 10 хвилин при перемішуванні. Після завершення додавання N,N-диметиламілін (92мл) додають порціями обережно протягом 10 хвилин, призводячи до повного розчинення. Це тоді перемішують при 120 °C протягом 15 годин. Охолоджену реакційну суміш тоді виливають на подрібнений лід та екстрагують EtOAc (x3). Органічні фази поєднують, сушать магній сульфатом та розчинник випарюють, отримуючи коричнече масло, яке очищують хроматографією на колонці (2% EtOAc І ізо-гексан), отримуючи підзаголовну сполуку як білий твердий продукт

Вихід: 113г.

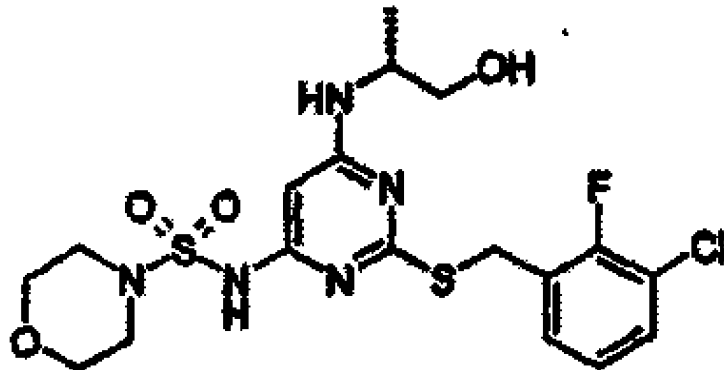
¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7,41(1H, m), 7,30(1H, m), 7,0 (2H, m+s), 4,40 (2H, s).

iv) N-[6-Хлор-2-[(3-хлор-2-флуорбензил)тіо]-4-піримідиніл]-4-метил-1-піперазинсульфонамід

До розчину підзаголовного продукту з етапу i) (2,0г) у сухому ДМФ (20мл) при 0°C . додають порціями 60% натрій гідрид (0,9г) протягом 5 хвилин Після перемішування при 0°C протягом 30 хвилин додають підзаголовний продукт з етапу iii) (3,6г) у ДМФ (10мл) та все це перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш обережно гасять водною 2М хлоридною кислотою до pH 7,4. Розчинник випарюють досуха та залишок розчиняють у суміші метанолу/EtOAc та наносять на колонку SCX, далі елюють EtOAc. Це елюють сумішшю EtOAc/триетиламін та ці фракції випарюють досуха. Підзаголовну сполуку отримують чистою розтиранням з діетиловим етером та фільтруванням, отримуючи білий твердий продукт. Вихід: 1,5г. МС ХІАТ (+ve) 467 [M+H]⁺

Приклад 36

N-[2-[(3-Хлор-2-флуорбензил)тіо]-6-[(2-гідрокси-1-метилетил)аміно]-4-піримідиніл]-4-морфолінсульфонамід



Заголовну сполуку отримують з продукту з етапу ii) (1,0г) та (R)-аланінолу (5мл) способом прикладу 35 як білий твердий продукт. Вихід: 0,68г.

МС ХІАТ (+ve) 493 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (DMSO) 10,60 (1H, bs), 7,60 (1H, m), 7,50 (1H, m), 7,30 (1H, bs), 7,19 (1H, m), 5,90 (1H, S), 4,70 (1H, m), 4,20 (2H, s), 4,0 (1H, m), 3,80 (4H, m), 3,40 (2H, m), 3,10 (4H, m), 1,10 (3H, d).

Інтермедіати для цієї сполуки отримують, як нижченаведено

i) 4-Морфолінсульфонамід

Морфолін (5мл) та сульфамід (11г) у 1,4-діоксані (100мл) нагрівають при кипінні під зворотним холодильником протягом 48 годин. Розчинник випарюють під зниженим тиском та утворений твердий продукт розподіляють між EtOAc та водою. Органічну фазу збирають та водну фазу тоді екстрагують EtOAc (x4). Поєднані органічні екстракти сушать матій сульфатом та розчинник видаляють у вакуумі. Твердий залишок розтирають з діетиловим етером та фільтрують для отримання підзаголовної сполуки як білого кристалічного твердого продукту. Вихід: 2,1г.

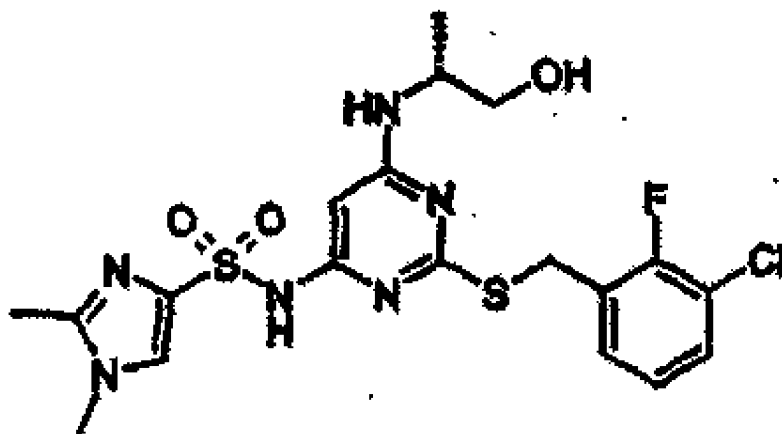
¹H ЯМР δ (DMSO) 6,82 (2H, s), 3,66 (4H, m), 2,90 (4H, m).

ii) N-[6-хлор-2-[(3-хлор-2-флуорбензил)тіо]-4-піримідиніл]-4-морфолінсульфонамід

До розчину продукту з етапу i) (2,1г) у сухому ДМФ (20мл) при 0°C під азотом додають 60% натрій гідрид (1,1г) порціями протягом 5 хвилин. Після перемішування при 0°C протягом 30 хвилин продукт з прикладу 31 етап iii) (4г) у ДМФ (10мл) додають та все це перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш обережно гасять водною 2М хлоридною кислотою до pH 7,4. Розчинник випарюють досуха та залишок розподіляють між EtOAc та розсолем. Органічну фазу збирають, сушать магній сульфатом та розчинник видаляють у вакуумі, отримуючи підзаголовну сполуку як смолоподібний твердий продукт. Вихід: 1,3г. МС ХІАТ (+ve) 454 [M+H]⁺

Приклад 37

N-[2-[[3-Хлор-2-флуорфеніл)метил]тіо]-6-[(2-гідрокси-1-метилетил)аміно]-4-піримідиніл]-1,2-диметил-1H-імідазол-4-сульфонамід

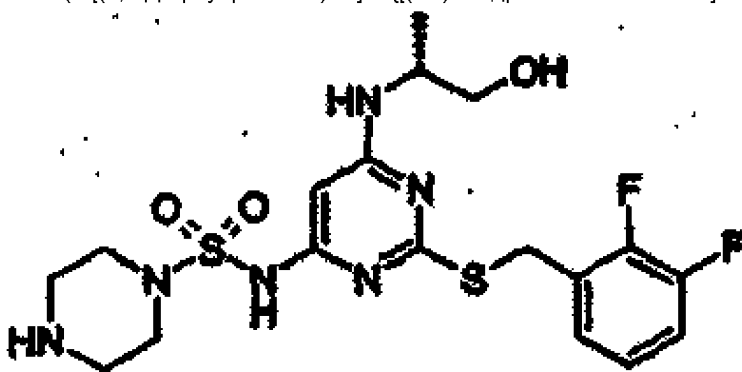


До розчину продукту з прикладу 27 етап iii) (1,3г) у сухому піридині (10мл) та 4-N,N-диметиламінопіридині (0,48г) під азотом додають 1,2-диметил-1H-імідазол-4-сульфонілхлорид (1,0г). Реакційну суміш нагрівають при 55°C протягом 5 діб. Охолоджену реакційну суміш розподіляють між EtOAc та 1М хлоридною кислотою. Органічні фази збирають, сушать магній сульфатом та розчинник випарюють досуха. Утворену смолу розчиняють в ацетонітрилі (15мл) та обробляють 2М хлоридною кислотою (5мл) та все це перемішують при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Реакційну суміш випарюють досуха, отримуючи смолоподібний залишок. Очистка хроматографією на колонці (ДХМ/метанол/оцтова кислота 190:10:1) дає заголовну сполуку як білий твердий продукт. Вихід: 1,0г. МС ХІАТ (+ve) 501 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (ДМСО) 7,85 (1H, bs), 7,50 (2H, m), 7,18 (1H, m), 5,91(1H, m), 4,36 (2H, s), 3,60 10 (3H, s), 3,30 (2H, m), 2,30 (3H, s), 1,10 (3H, d).

Приклад 38

N-(2-[(2,3-Дифлуорбензил)тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно)-піримідин-4-іл)піперазин-1-сульфонамід



Підзаголовний продукт з етапу i) (2,0г) розбавляють сумішшю ДХМ/трифлуороцтова кислота (10:1) протягом 1 години перед концентруванням у вакуумі та очищенням сирого продукту зворотно-фазовою ВЕРХ 20 (ацетонітрил/0,02М амоній гідроксид (90% - 5% водної фази)) для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 6мг. МС: ХІАТ (+ve) 475 [M+H]⁺

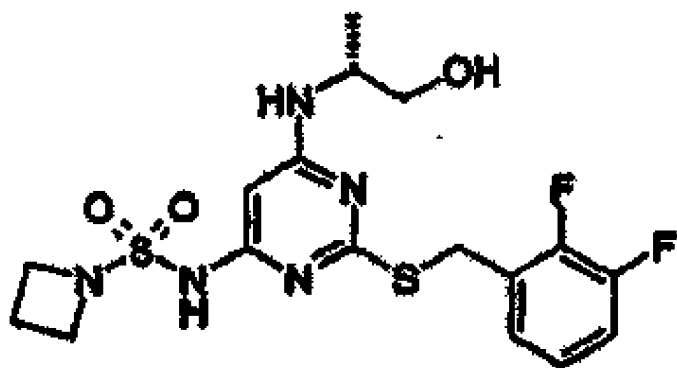
¹H ЯМР δ (ДМСО) 7,41 (1H, m), 7,31 (1H, m), 7,14 (1H, m), 5,87 (1H, s), 4,70 (1H, t), 4,38 (2H, s), 3,93 (1H, br. s), 3,44-3,26 (4H, m), 2,81-2,67 (5H, m), 2,42 (1H, m), 1,05 (3H, d).

Інтермедіати для вищезазначеної сполуки отримують так: i) Піперазин-1-сульфонамід-4,6-дихлор-2-[(3-хлор-2-флуорбензил)тіо]-піримідин 60% Натрій гідрид (0,26г) додають до розчину підзаголовного продукту прикладу 31 етап i) (3,11г) у ДМФ (10мл) при 0°C. Реакційну суміш видаляють з охолоджувальної бані та перемішують протягом 1 години перед додаванням підзаголовного продукту прикладу 39 етап ii) (5,0г), як розчин у ДМФ (5мл). Реакційну суміш перемішують протягом ночі перед концентруванням у вакуумі. Залишок розподіляють між водою (50мл) та EtOAc (50мл) та органічні продукти збирають, сушать магній сульфатом та концентрують у вакуумі. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією на колонці (20%, 25% тоді 30% EtOAc/ізогексан) для отримання інтермедіату як білого твердого продукту Цей матеріал розбавляють (R)-аланінолом (12мл) та нагрівають при 80°C протягом 72 годин. Залишок розподіляють між водою (50мл) та EtOAc (50мл) та органічні продукти збирають, сушать магній сульфатом та концентрують у вакуумі, отримуючи підзаголовну сполуку як білий твердий продукт Вихід: 2,0г.

¹H ЯМР δ (ДМСО) 7,15-6,93 (3H, m), 6,2,0 (1H, s), 5,00 (1H, d), 4,29 (2H, s), 3,71 (1H, dd), 3,57 (1H, dd), 3,42 (4H, t), 3,20 (4H, t), 1,46 (9H, S), 1,21 (3H, d).

Приклад 39

N-(2-[(2,3-Дифлуорбензил)тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно)-піримідин-4-іл)азетидин-1-сульфонамід



Розчин підзаголовного продукту з етапу iii) (0,5г) у (R)-аланінолі (1,2мл) нагрівають при 80°C протягом 18 годин перед розподілом між EtOAc та водою. Органічні продукти збирають, сушать магній сульфатом та концентрують. Залишок очищають хроматографією на колонці (1:90:109 AcOH/EtOAc/ізо-гексан) перед обробкою сирого матеріалу трифлуороцтовою кислотою (2мл) та перемішуванням протягом 12хвил, а тоді гасінням реакції додаванням 1М розчину натрій гідроксиду до pH>10. Насичений розчин амоній хлориду тоді додають до pH 4 та органічні продукти збирають екстракцією EtOAc (3x20мл). Органічні продукти сушать магній сульфатом та концентрують у вакуумі. Сирий матеріал очищають зворотно-фазовою ВЕРХ (95% - 20% 0,02М амоній гідроксид/ацетонітрил) для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 90мг. МС ХІАТ (+ve) 446 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7,24-7,21 (1H, m), 7,08-6,97 (2H, m), 6,01 (1H, s), 5,06-4,95 (1H, m), 4,35 (2H, s), 4,20-4,05 (1H, m), 3,98 (4H, t), 3,74-3,70 (1H, m), 3,60-3,56 (1H, m), 2,23 (2H, квінтет), 1,22 (3H, d).

Інтермедіати для цієї сполуки отримують так:

i) 2-[(2,3-дифлуорбензил)тіо]піримідин-4,6-діол

Розчин калій гідроксиду (5,67г) додають краплями до суспензії 2-меркаптопіримідин-4,6-діол (14,56г) у ДМФ (78мл) та H₂O (39мл) та суміш перемішують протягом 30хвил. Розчин 2,3-дифлуорбензилброміду (20,86г) у ТГФ (16мл) тоді додають краплями та суміш перемішують протягом 18 годин. Реакційну суміш тоді охолоджують до 0°C та осад фільтрують і промивають водою (4x100мл) перед сушкою у вакуумі, отримуючи підзаголовну сполуку як кремовий твердий продукт. Вихід: 22,4г. ¹H ЯМР δ (DMSO) 7,74 (1H, s), 7,39-7,32 (2H, m), 7,21-7,15 (1H, m), 4,48 (2H, s).

ii) 4,6-Дихлор-2-[(2,3-дифлуорбензил)тіо]піримідин

N,N-диметиланілін (10,3мл) додають до кашки підзаголовного продукту з етапу i) (10,0г) у фосфор оксихлориді (55мл) та розчин нагрівають при кипінні під зворотним холодильником протягом 10 годин. Реакційній суміші дають охолонути та надлишок фосфор ок-сихлориду видаляють у вакуумі перед розподілом між ефіром (110мл) та H₂O (275мл) та перемішування протягом 1 години. Шари відокремлюють та органічні продукти концентрують у вакуумі, отримуючи сирий продукт. Цей сирий продукт очищають хроматографією на колонці (4% EtOAc/ізо-гексан) для отримання підзаголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 9,10г.

¹H ЯМР δ (DMSO) 7,74 (1H, s), 7,39-7,32 (2H, m), 7,21-7,15 (1H, m) 4,48 (2H, s).

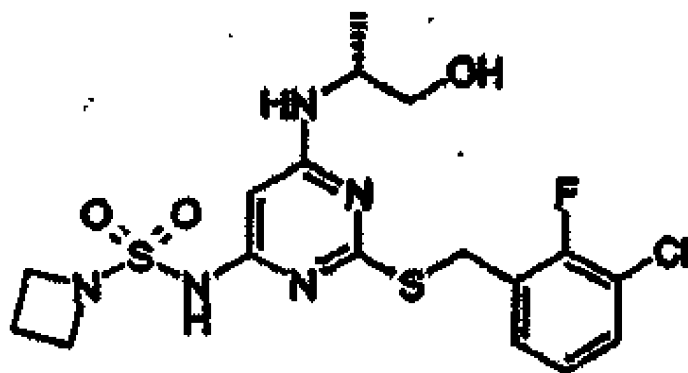
iii)

N-{6-Хлор-2-[(2,3-дифлуорбензил)тіо]піримідин-4-іл}-N-{[2-(триметилсиліл)-етокси]метил}азетидин-1-сульфонамід
До розчину продукту прикладу 40 етап i) (0,33г) у сухому ДМФ (4мл) при 0°C під азотом додають 60% натрій гідрид (0,20г). Реакційній суміші дають нагрітисся без охолоджувальної бані протягом 15хвил перед новим охолодженням до 0°C та додаванням продукту з етапу ii) (0,75г) у ДМФ (2мл), та все це перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш гасять 2-(триметилсиліл)етоксиметилхлоридом (0,86мл) та перемішують протягом 18 годин перед видаленням летючих продуктів у вакуумі та розподілом залишку між EtOAc (100мл) та H₂O (200мл). Водний шар промивають EtOAc (2x100мл) та органічні продукти поєднують, сушать магній сульфатом та концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на колонці (1:22:177 AcOH/EtOAc/ізо-гексан), отримуючи підзаголовну сполуку як безбарвне масло. Вихід: 0,65г.

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7,34-7,30 (1H, m), 7,19 (1H, s), 7,13-7,02 (2H, m), 5,42 (2H, s), 4,45 (2H, s), 4,06 (4H, t), 3,65 (2H, t), 2,27 (2H, квінтет), 0,93 (2H, t), 0,00 (9H, s).

Приклад 40

N-(2-[(3-Хлор-2-флуорбензил)тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно)-піримідин-4-іл)азетидин-1-сульфонамід



Розчин підзаголовного продукту з етапу vi) (0,5г) у трифлуороцтовій кислоті (5мл) перемішують протягом 15хв перед додаванням 2М розчину натрій гідроксиду до pH >10. Водний шар тоді екстрагують діетиловим етером (20мл) перед підкисленням водного шару до pH 4 2 М хлоридною кислотою та екстракцією EtOAc (2x20мл). EtOAc-екстракти поєднують, сушать магній сульфатом та концентрують. Сирий матеріал очищають зворотно-фазовою ВЕРХ (90% - 5% 0,02М амоній гідроксид/ацетонітрил) для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 10мг.

МС XIAT (+ve) 462 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (ДМСО) 7,59 (1H, t), 7,46 (1H, t), 7,15 (1H, t), 5,90 (1H, s), 4,69 (1H, t), 4,37 (2H, s), 3,95 (1H, brs), 3,81 (4H, m), 3,44-3,21 (2H, m), 2,12 (2H, m), 1,05 (3H, d).

Інтермедіати для цієї сполуки отримують так:

i) Азетидин-1-сульфонамід

Азетидин (4,23г) додають до розчину сульфаміду (7,48г) у 1,4-діоксані (120мл) та нагрівають при кипінні під зворотним холодильником протягом 24 годин. Летючі продукти видаляють під зниженим тиском та залишок ресуспендують при кипінні під зворотним холодильником у СНCl₃ (500мл) протягом 10 хвилин перед декантуванням. Залишок знов суспендують у гарячому СНCl₃ (500мл) протягом 10 хвилин перед декантуванням. Фільтрати поєднують та концентрують у вакуумі, отримуючи підзаголовний продукт як білого твердого продукту Вихід: 4,1г. ¹H ЯМР δ (ДМСО) 6,91 (2H, s), 3,74 (4H, t), 2,15 (2H, квінтет).

ii) N-[2-(Бензилтіо)-6-хлорпіримідин-4-іл]-N-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-азетидин-1-сульфонамід

Підзаголовну сполуку отримують, як жовте масло способом прикладу 32 етап i) реакцією підзаголовного продукту з етапу i) (4,6г) з підзаголовним продуктом прикладу 19 етап ii) (12,9). Вихід: 12,9г. МС XIAT (+ve) 537 [M+H]⁺

iii)

N-[2-(Бензилтіо)-6-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-піримідин-4-іл]-N-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]азетидин-1-сульфонамід

Підзаголовну сполуку отримують як жовте масло способом прикладу 32 етап ii) реакцією підзаголовного продукту з етапу ii) (12,2г) з (R)-аланінолом (18мл). Вихід: 11,3г. МС XIAT (+ve) 540 [M+H]⁺

iv)

N-(2-(Бензилсульфоніл)-6-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-піримідин-4-іл]-N-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]азетидин-1-сульфонамід

м-Хлорпербензойну кислоту додають одною порцією до розчину підзаголовного продукту з етапу iii) (11,3г) у ДХМ (500мл) та перемішують протягом 1 години. Насичений розчину натрій тіосульфату (100мл) додають та енергійно перемішують до відсутності пероксиду. Органічні продукти відокремлюють та екстрагують насиченим розчином натрій гідрокарбонату (200мл) та розсолем (50мл), сушать магній сульфатом та концентрують для отримання підзаголовної сполуки як сирого твердого продукту. Вихід: 10,9г.

МС XIAT (+ve) 572 [M+H]⁺

v) Натрій

4-((азетидин-1-ілсульфоніл){[2-(триметилсиліл)етокси]метил}аміно)-6-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]піримідин-2-тіолат

Натрій гідросульфід гідрат (1,18г) додають до розчину підзаголовного продукту з етапу iv) (8,0г) у ДМСО (67мл) та зелений розчин перемішують протягом 2 годин. Наступну аліквоту гідрату натрій гідросульфиду (0,79г) додають та перемішують протягом 1 години. Це додавання аліквоти повторюють ще двічі перед нагріванням розчину при 50°C протягом 30хв. Утворений реакційний розчин застосовують безпосередньо на наступному етапі. Підзаголовну сполуку також зберігають як вихідний розчин для наступної реакції з алкіл-галогенідами, описаної у прикладах 41-42. МС XIAT (+ve) 450 [M+H]⁺

vi)

N-(2-[[3-Хлор-2-флуорбензил]тіо]-6-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-піримідин-4-іл]-N-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]азетидин-1-сульфонамід

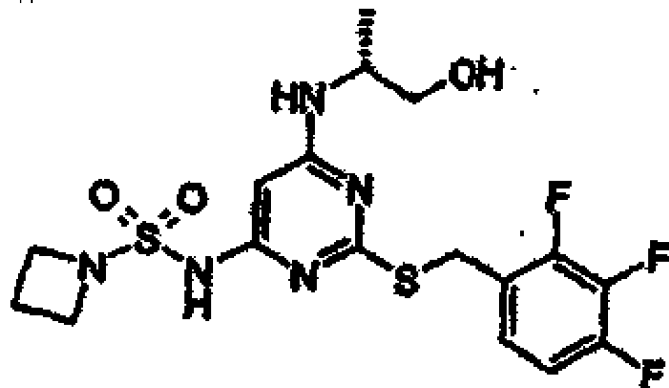
3-Хлор-2-флуорбензилбромід (3,13г) додають до аліквоти реакційного розчину з етапу N) (18мл), що містить підзаголовний продукт з етапу N), та реакційну суміш перемішують протягом 1 години. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc (20мл) та H₂O (20мл) та органічні продукти концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на колонці (20% тоді 40% EtOAc/ізо-гексан), отримуючи підзаголовну сполуку як масло, котре застосовують безпосередньо у наступному етапі.

МС АРСТ(+ve) 592 [M+H]⁺

Приклад 41

N-{6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно}-2-[(2,3,4-трифлуорбензил)тіо]-піримідин-4-іл}азетидин-1-сульфона

мід



Інтермедіати для цієї сполуки отримують так:

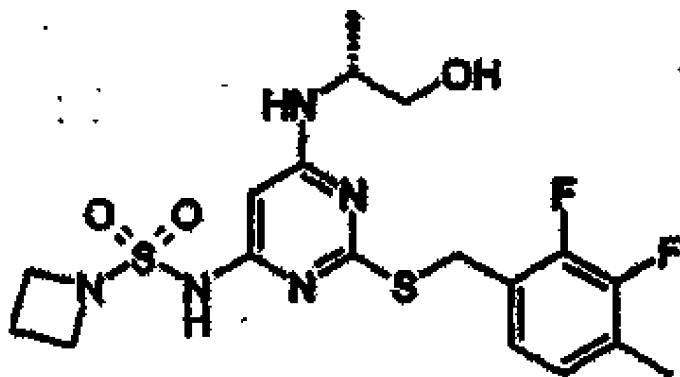
i)

N-{6-[(1R)-2-Гідрокси-1-метилетил]аміно}-2-[(2,3,4-трифлуорбензил)тіо]-піримідин-4-іл}-N-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}азетидин-1-сульфонамід

2,3,4-Трифлуорбензилбромід (3,15г) додають до аліквоти реакційного розчину з етапу N) (18мл), що містить підзаголовний продукт з етапу N), та реакційну суміш перемішують протягом 1 години. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc (20мл) та водою (20мл) та органічні продукти концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на колонці (20% тоді 40% EtOAc/ізо-гексан), отримуючи підзаголовну сполуку як масло, котре застосовують безпосередньо у наступному етапі. МС XIAT (+ve) 594 [M+H]⁺

Приклад 42

N-(2-[(2,3-Дифлуор-4-метилбензил)тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно)-піримідин-4-іл}азетидин-1-сульфонамід



Розчин підзаголовного продукту з етапу i) у трифлуороцтовій кислоті (5мл) перемішують протягом 15хв перед додаванням 2М розчину натрій гідроксиду до pH >10. Водний шар тоді екстрагують діетиловим етером (20мл), а потім EtOAc (2x20мл). EtOAc-екстракти поєднують, сушать магній сульфатом та концентрують. Сирий матеріал очищають зворотно-фазовою ВЕРХ (90% - 5% 0,02М амоній гідроксид/ацетонітрил) для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 42мг. МС XIAT (+ve) 460 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (ДМСО) 7,29 (1H, t), 7,02 (1H, t), 5,93 (1H, s), 4,70 (1H, t), 4,34 (2H, s), 4,05 (1H, br. s), 3,85 (4H, m), 3,41 (1H, m), 3,28 (1H, m), 2,25 (3H, s), 2,10 (2H, квінтет), 1,06 (3H, d).

Інтермедіати для цієї сполуки отримують так:

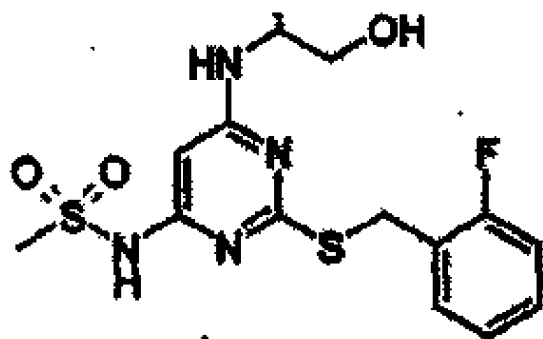
i)

N-(2-[(2,3-Дифлуор-4-метилбензил)тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно)-піримідин-4-іл}-N-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}азетидин-1-сульфонамід

2,3-Дифлуор-4-метилбензилбромід (3,10г) додають до аліквоти реакційного розчину з етапу N) (18мл), що містить підзаголовний продукт з етапу N), та реакційну суміш перемішують протягом 1 години. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc (20мл) та водою (20мл) та органічні продукти концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на колонці (20% тоді 40% EtOAc/ізо-гексан), отримуючи підзаголовну сполуку як масло, котре застосовують безпосередньо у наступному етапі. МС XIAT (+ve) 590 [M+H]⁺

Приклад 43

N-(2-[(2-Флуорбензил)тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно)піримідин-4-іл)метансульфонамід



Заголовний продукт отримують з розчину продукту з етапу iv) (4мл) та гасіння 2-флуорбензилбромідом (0,5г) при кімнатній температурі. Після 30хвил реакційну суміш розподіляють між EtOAc (20мл) та насиченим розсолем (20мл). Органічний шар збирають та розчинник випарюють досуха. Залишок пропускають через шар силікагелю (1:1 EtOAc/ізо-гексан) для отримання інтермедиату як смоли. Це розчиняють в ацетонітрилі (10мл) та обробляють 1М хлоридною кислотою при перемішуванні при температурі докiлля протягом 24 годин. Летючі продукти видаляють у вакуумі та залишок очищають мас-спрямованою зворотно-фазовою ВЕРХ для отримання заголовної сполуки як білої піни. Вихід: 5мг. МС ХІАТ (+ve) 387 [M+H]⁺

Інтермедиати для цієї сполуки отримують так:

i) N-[2-(бензилтіо)-6-хлорпіримідин-4-іл]-N-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-метансульфонамід

До розчину метансульфонамиду (4,63г) у сухому ДМФ (60мл) при 0°C під азотом додають порціями 60% натрій гідрид (3,9г) протягом 5 хвилин. Після завершення додавання льодяну баню видаляють на 15 хвилин, а тоді повертають. Розчин підзаголовного продукту прикладу 19 етап ii) у ДМФ (30мл) додають краплями протягом 5 хвилин. Після завершення додавання льодяну баню видаляють та все це перемішують при температурі докiлля протягом 3 годин. Льодяну баню повертають перед додаванням триметилсилілетоксиметилхлориду (8,6мл) до реакційної суміші. Реакційній суміші дають досягти температури докiлля та перемішують протягом 24 годин. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc та водою. Органічну фазу збирають, сушать магній сульфатом та розчинник видаляють у вакуумі, отримуючи підзаголовну сполуку як блідо-жовте масло. Вихід: 21,2г. МС ХІАТ (+ve) 460 [M+H]⁺

ii)

N-(2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл)-N-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]метансульфонамід

До розчину продукту з етапу i) (21,2г) у НМП (40мл) додають (R)-аланінол (10г) та все це нагрівають при 80°C протягом 4 годин. Реакційну суміш тоді розподіляють між EtOAc та водою, Органічну фазу збирають, сушать магній сульфатом та розчинник видаляють, отримуючи блідо-жовте масло. Це очищають хроматографією на силікагелі (60:40 ізо-гексан/EtOAc), отримуючи підзаголовну сполуку як безбарвне масло. Вихід: 13,9г. МС ХІАТ (+ve) 499 [M+H]⁺

iii)

N-(2-(Бензилсульфоніл)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл)-N-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]метансульфонамід

До розчину продукту з етапу ii) (6,8г) у ДХМ (300мл) додають м-хлорпербензойну кислоту (8г) при температурі докiлля при перемішуванні. Після 6 годин додають концентрований розчин натрій тіосульфату (50мл) та органічну фазу збирають. Органічну фазу тоді промивають насиченим розчином натрій гідрокарбонату (x2), а потім розсолем. Органічну фазу сушать магній сульфатом та розчинник випарюють, отримуючи підзаголовну сполуку як безбарвну піну. Вихід: 7,0г. МС ХІАТ (+ve) 531 [M+H]⁺, МС ХІАТ (-ve) 529 [M-H]⁺

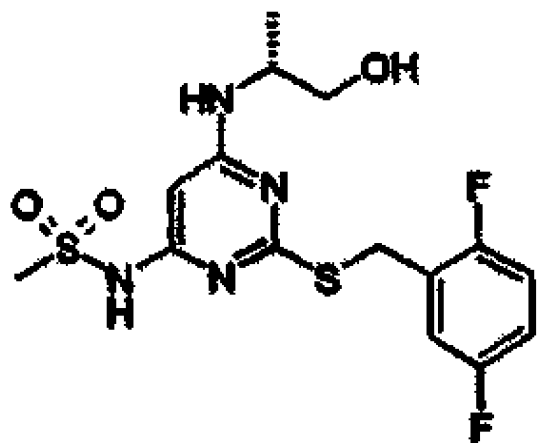
iv)

Натрій4-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)-6-((метилсульфоніл){{2-(триметилсиліл)етокси}метил}аміно)піримідин-2-тіолат

До розчину продукту з етапу iii) (3,97г) у ДМСО (30мл) додають натрій гідросульфід гідрат (0,84г). Перемішування продовжують ще 2 годин та додаткові аліквоти 0,42г натрій гідросульфиду додають до повної витрати вихідного матеріалу, як показано зворотно-фазовою ВЕРХ-МС. Підзаголовну сполуку також зберігають як вихідний розчин для наступної реакції з алкілгалогенідами, описаної у прикладах 43-53 та 137. МС ХІАТ (-ve) 407 [M-H]⁺

Приклад 44

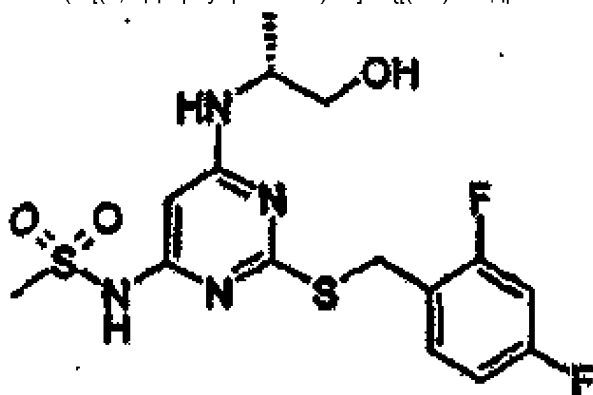
N-(2-[(2,5-Дифлуорбензил)тіо]-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл)метансульфонамід



Заголовну сполуку отримують з розчину продукту прикладу 43 етап iv) (4мл) та гасіння 2,5-дифлуорбензилбромідом (0,5г) застосовуючи спосіб, описаний у прикладі 43, для отримання заголовної сполуки як білої піни. Вихід: 5мг. МС ХІАТ (+ve) 405 [M+H]⁺, МС ХІАТ (-ve) 403 [M-H]⁺

Приклад 45

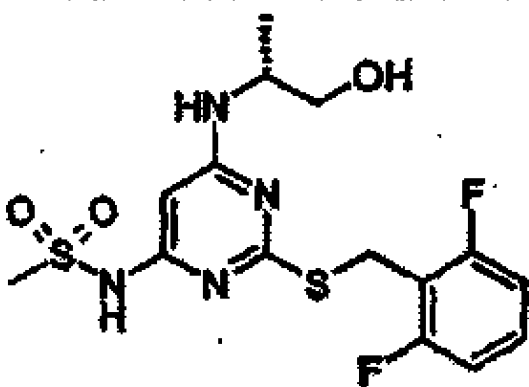
N-(2-[(2,4-Дифлуорбензил)тіо]-6-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]піримідин-4-іл)метансульфонамід



Заголовну сполуку отримують з розчину продукту прикладу 43 етап iv) (4мл) та гасіння 2,4-дифлуорбензилбромідом (0,5г), застосовуючи спосіб, описаний у прикладі 43, для отримання заголовної сполуки як білої піни. Вихід: 12мг. МС ХІАТ (+ve) 405 [M+H]⁺, МС ХІАТ (-ve) 403 [M-H]⁺

Приклад 46

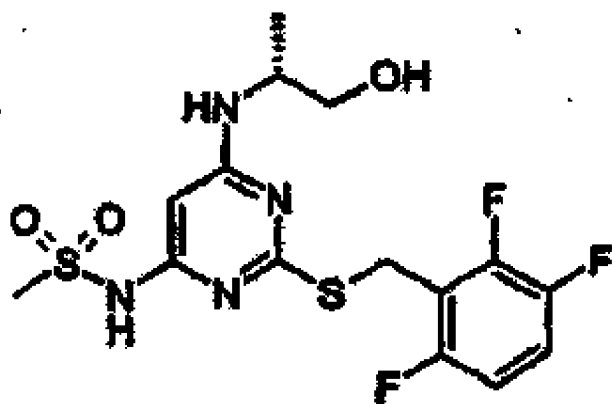
N-(2-[(2,6-Дифлуорбензил)тіо]-6-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]піримідин-4-іл)метансульфонамід



Заголовну сполуку отримують з розчину продукту прикладу 43 етап iv) (4мл) та гасіння 2,6-дифлуорбензилбромідом (0,5г), застосовуючи спосіб, описаний у прикладі 43, для отримання заголовної сполуки як білої піни. Вихід: 10мг. МС ХІАТ (+ve) 405 [M+H]⁺, МС ХІАТ (-ve) 403 [M-H]⁻

Приклад 47

N-(2-[(2,3,6-трифлуорбензил)тіо]-6-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]піримідин-4-іл)метансульфонамід

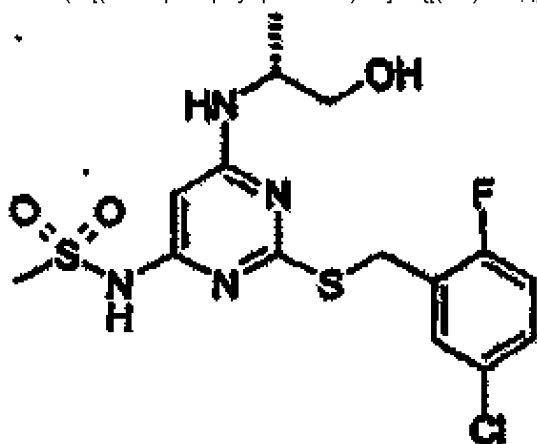


Заголовну сполуку отримують з розчину продукту прикладу 43 етап iv) (4мл) та гасіння 2,3,6-трифлуорбензилбромідом (0,5г), застосовуючи спосіб, описаний у прикладі 43, для отримання заголовної сполуки як білої піни. Вихід: 14мг.

МС ХІАТ (+ve) 423 [M+H]⁺, МС ХІАТ (-ve) 421 [M-H]⁻

Приклад 48

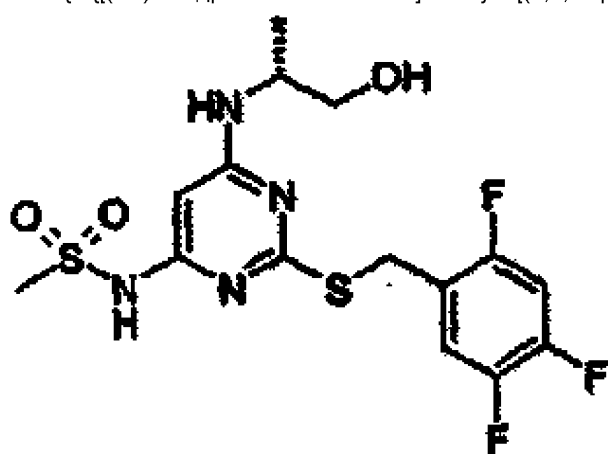
N-(2-((5-хлор-2-флуорбензил)тіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл)метансульфонамід



Заголовну сполуку отримують з розчину продукту прикладу 43 етап iv) (4мл) та гасіння 5-хлор-2-флуорбензилбромідом (0,5г), застосовуючи спосіб, описаний у прикладі 43, для отримання заголовної сполуки як білої піни. Вихід: 8мг. МС ХІАТ (+ve) 421 [M+H]⁺, МС ХІАТ (-ve) 419 [M-H]⁻

Приклад 49

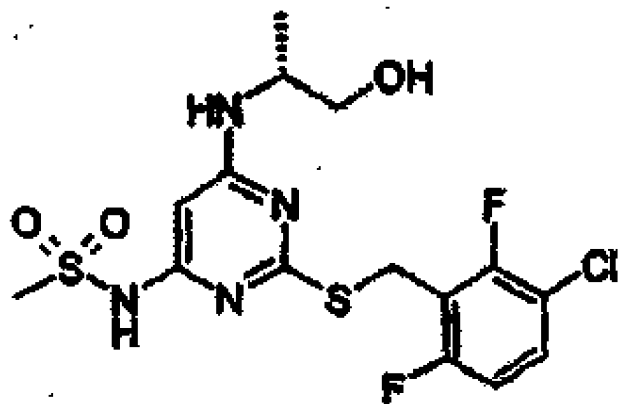
N-(6-(((1R)-2-Гідрокси-1-метилетил)аміно)-2-((2,4,5-трифлуорбензил)тіо)піримідин-4-іл)метансульфонамід



Заголовну сполуку отримують з розчину продукту прикладу 43 етап iv) (4мл) та гасіння 2,4,5-трифлуорбензилбромідом (0,5г), застосовуючи спосіб, описаний у прикладі 43, для отримання заголовної сполуки як білої піни. Вихід: 7мг. МС ХІАТ (+ve) 423 [M+H]⁺, МС ХІАТ (-ve) 421 [M-H]⁻

Приклад 50

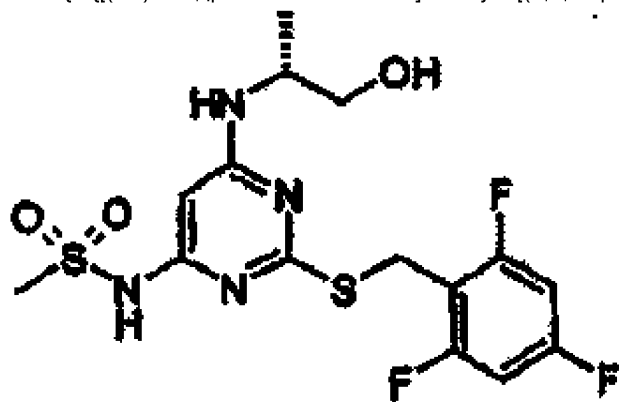
N-(2-((3-Хлор-2,6-дифлуорбензил)тіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл)метансульфонамід



Заголовну сполуку отримують з розчину продукту прикладу 43 етап iv) (4мл) та гасіння 3-хлор-2,6-дифлуорбензилбромідом (0,5г), застосовуючи спосіб, описаний у прикладі 43, для отримання заголовної сполуки як білої піни. Вихід: 27мг. МС ХІАТ (+ve) 439 [M+H]⁺

Приклад 51

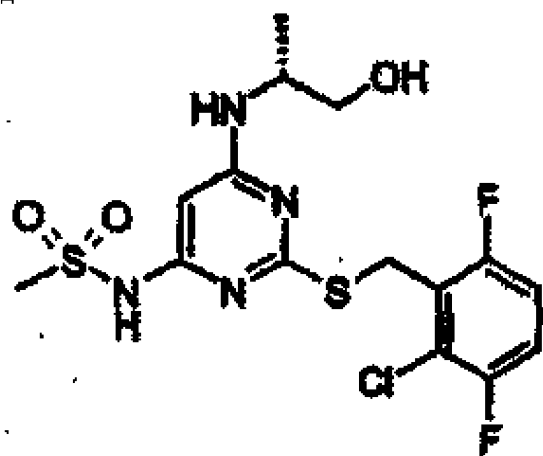
N-{6-[[[(1R)-2-Гідрокси-1-метилетил]аміно]-2-[(2,4,6-трифлуорбензил)тіо]-піримідин-4-іл]метансульфонамід



Заголовну сполуку отримують з розчину продукту прикладу 43 етап iv) (4мл) та гасіння 2,4,6-трифлуорбензилбромідом (0,5г), застосовуючи спосіб, описаний у прикладі 43, для отримання заголовної сполуки як білої піни. Вихід: 42мг. МС ХІАТ (+ve) 423 [M+H]⁺

Приклад 52

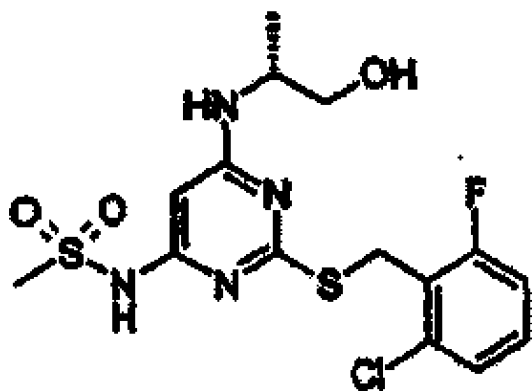
N-(2-[(2-Хлор-3,6-дифлуорбензил)тіо]-6-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-піримідин-4-іл]метансульфонамід



Заголовну сполуку отримують з розчину продукту прикладу 43 етап iv) (4мл) та гасіння 2-хлор-3,6-дифлуорбензилбромідом (0,5г), застосовуючи спосіб, описаний у прикладі 43, для отримання заголовної сполуки як білої піни. Вихід: 40мг. МС ХІАТ (+ve) 439 [M+H]⁺

Приклад 53

N-(2-[(2-Хлор-6-флуорбензил)тіо]-6-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-піримідин-4-іл]метансульфонамід



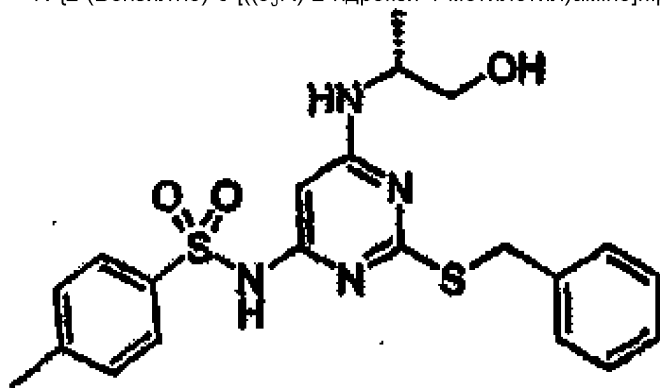
Заголовну сполуку отримують з розчину продукту прикладу 43 етап iv) (4мл) та гасіння 2-хлор-6-флуорбензилбромідом (0,5г), застосовуючи спосіб, описаний у прикладі 43, для отримання заголовної сполуки як білої піни. Вихід: 32мг. МС ХІАТ (+ve) 421 [M+H]⁺

Загальний спосіб для синтезу прикладів 54-99.

До потрібного сульфонілхлориду (0,15мМ) додають розчин підзаголовного продукту прикладу 3 етап ii) (0,05мМ) у піридині (0,4мл) та 4-N,N-диметиламінопіридин (0,05мМ) у піридині (0,2мл), а потім реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 діб. 3М хлоридну кислоту (0,2мл) додають та перемішують протягом 18 годин, а потім розчинник видаляють під зниженим тиском. Залишок розчиняють у ДМСО/воді (400мл; 3:1), фільтрують через фільтр PORVAIR та продукт очищують мас-спрямованою зворотно-фазовою ВЕРХ, отримуючи заголовні продукти прикладів 54-99.

Приклад 54

N-{2-(Бензилтіо)-6-(((1S)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}-4-метилбензолсульфонамід

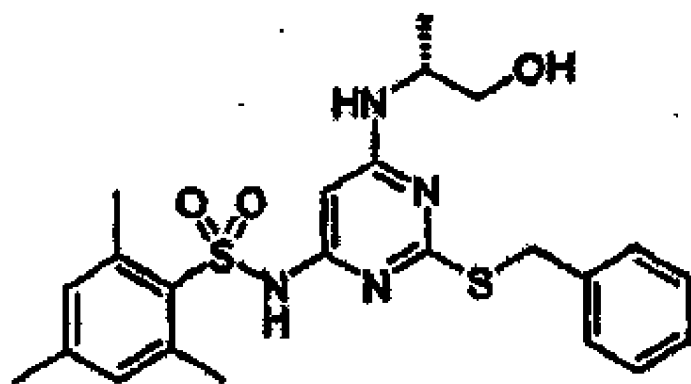


Вихід: 7мг.

МС: ХІАТ (+ve) 369 [M+H]⁺

Приклад 55

N-{2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}-2,4,6-триметилбензолсульфонамід

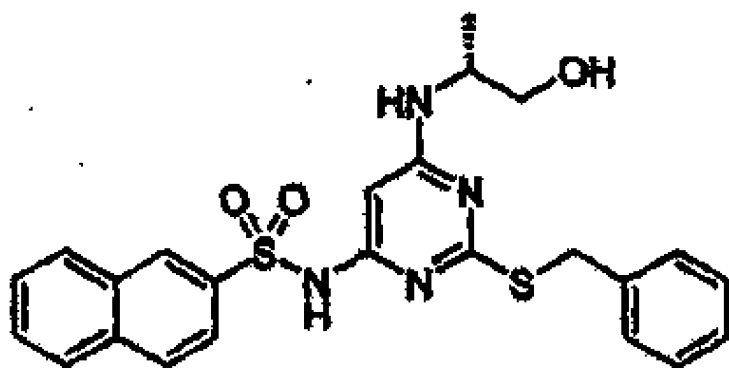


Вихід: 11мг.

МС: ХІАТ (+ve) 473[M+H]⁺

Приклад 56

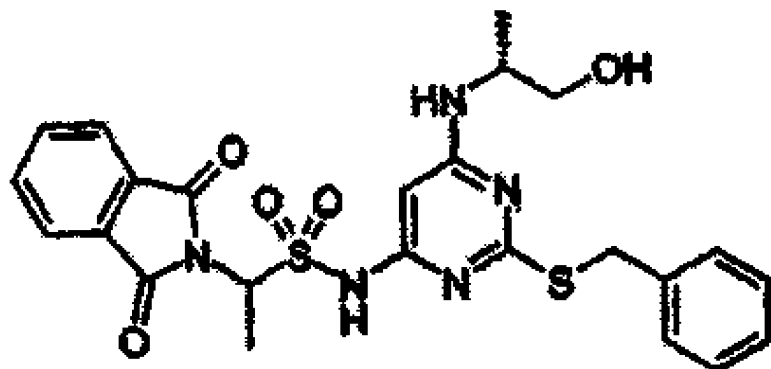
N-{2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}нафталін-2-сульфонамід



Вихід: 14мг.

МС: ХІАТ (+ve) 481 [M+H]⁺

Приклад 57



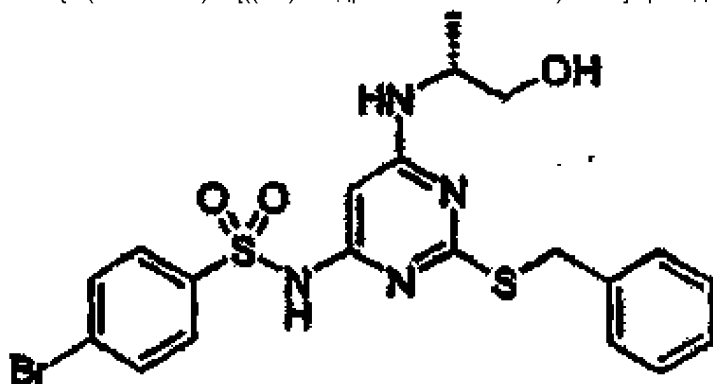
N-(2-(Бензилтіо)-6-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]піримідин-4-іл]-1-(1R)-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)етансульфонамід

Вихід: 4мг.

МС: ХІАТ (+ve) 528 [M+H]⁺

Приклад 58

N-{2-(Бензилтіо)-6-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]піримідин-4-іл]}-4-бромбензолсульфонамід

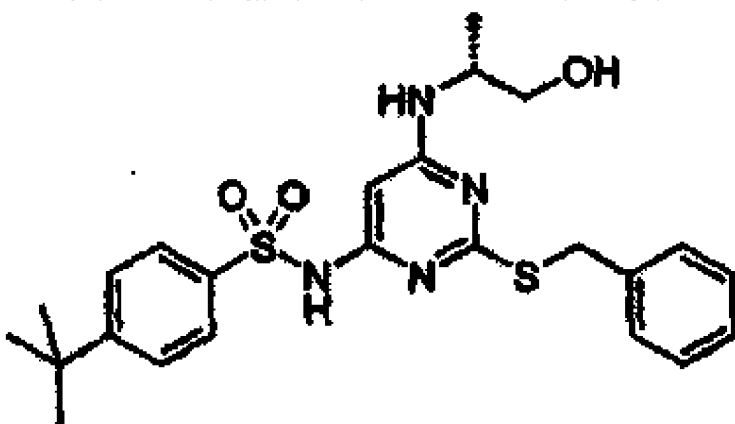


Вихід: 7мг.

МС: ХІАТ (+ve) 509/511 [M+H]⁺

Приклад 59

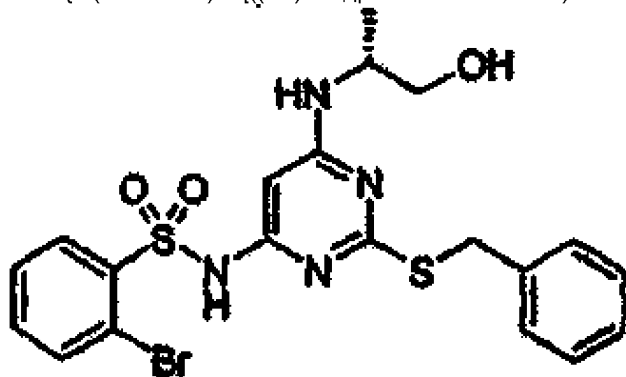
N-{2-(Бензилтіо)-6-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]піримідин-4-іл]}-4-трет-бутилбензолсульфонамід



Вихід: 14мг.

МС: ХІАТ (+ve) 487 [M+H]⁺

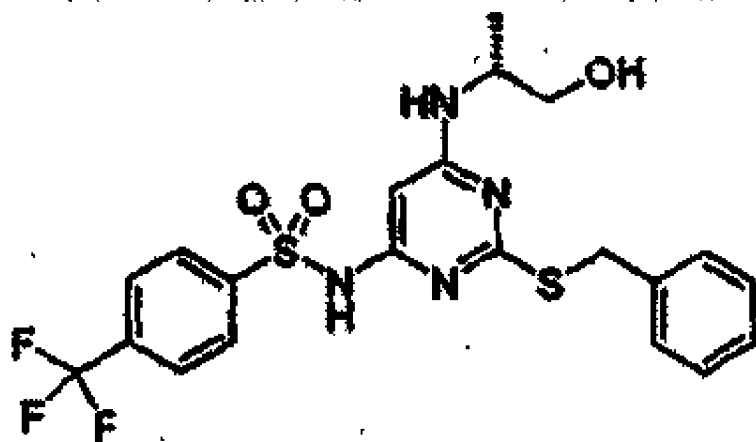
N-{2-(Бензилтіо)-6-[[((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно]піримідин-4-іл]-2-бромбензолсульфонамід



МС: ХІАТ (+ve) 509/511 [M+H]⁺

Приклад 61

N-{2-(Бензилтіо)-6-[[((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно]піримідин-4-іл]-4-(трифлуорметил)бензолсульфонамід

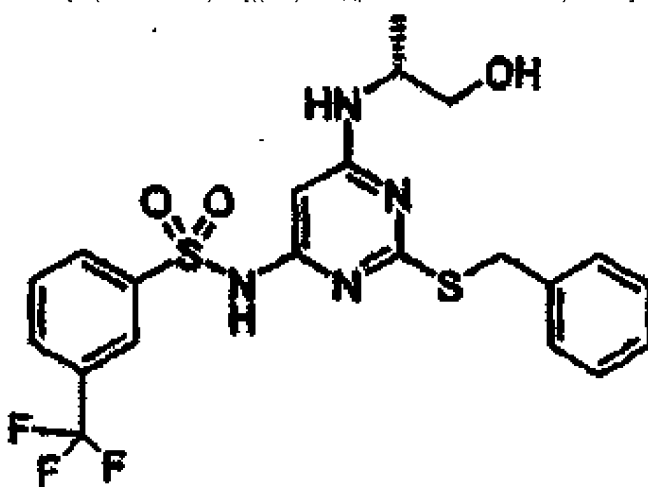


Вихід: 14мг.

МС: ХІАТ (+ve) 499 [M+H]⁺

Приклад 62

N-{2-(Бензилтіо)-6-[[((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно]піримідин-4-іл]-3-(трифлуорметил)бензолсульфонамід



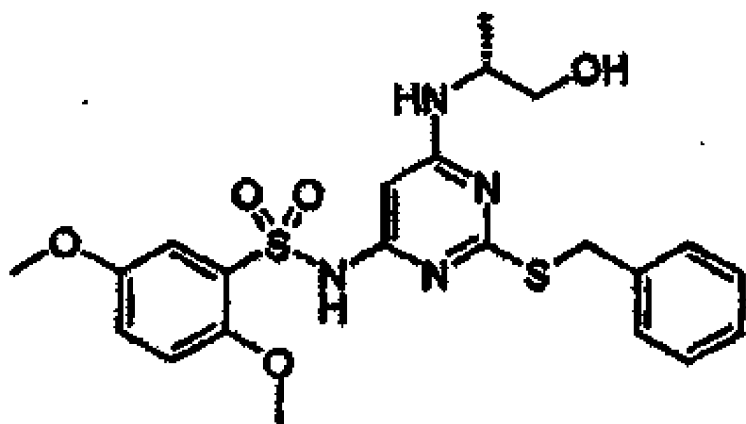
Вихід: 9мг.

МС: ХІАТ (+ve) 499 [M+H]⁺

Приклад 63

N-{2-(Бензилтіо)-6-[[((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно]піримідин-4-іл]-2,5-диметоксибензолсульфонамід



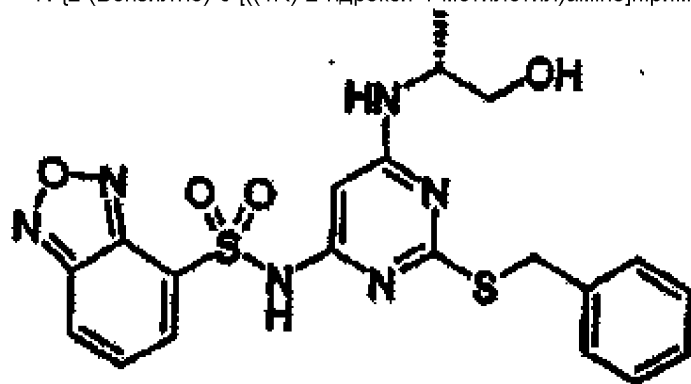


Вихід: 13мг.

МС: ХІАТ (+ve) 491 [M+H]⁺

Приклад 64

N-{2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}-2,1,3-бензоксадіазол-4-сульфонамід

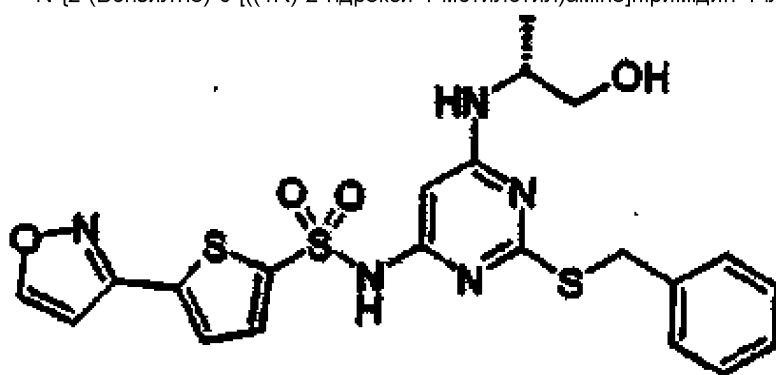


Вихід: 4мг.

МС: ХІАТ (+ve) 473 [M+H]⁺

Приклад 65

N-{2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}-5-ізоксазол-3-ілтіофен-2-сульфонамід

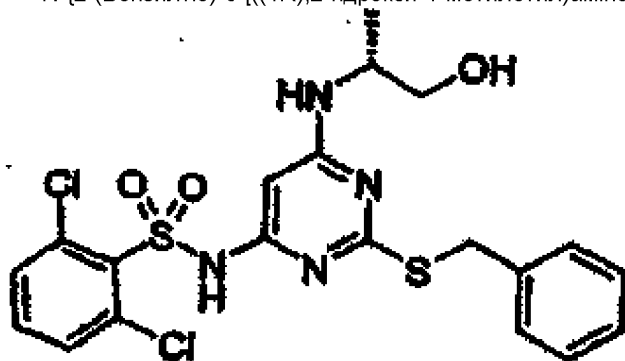


Вихід: 8мг.

МС: ХІАТ (+ve) 504 [M+H]⁺

Приклад 66

N-{2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}-2,6-дихлорбензолсульфонамід

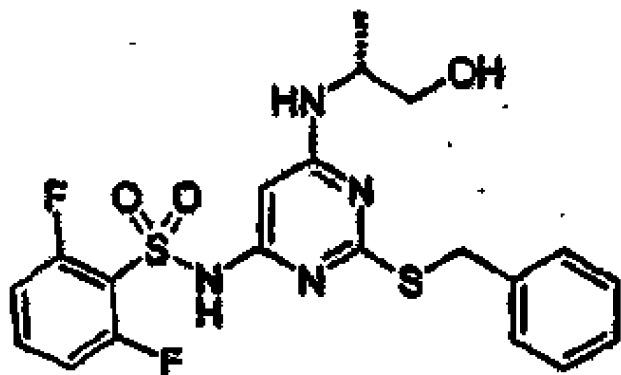


Вихід: 10мг.

МС: ХІАТ (+ve) 499/501/503 [M+H]⁺

Приклад 67

N-{2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}-2,6-дифлуорбензолсульфонамід

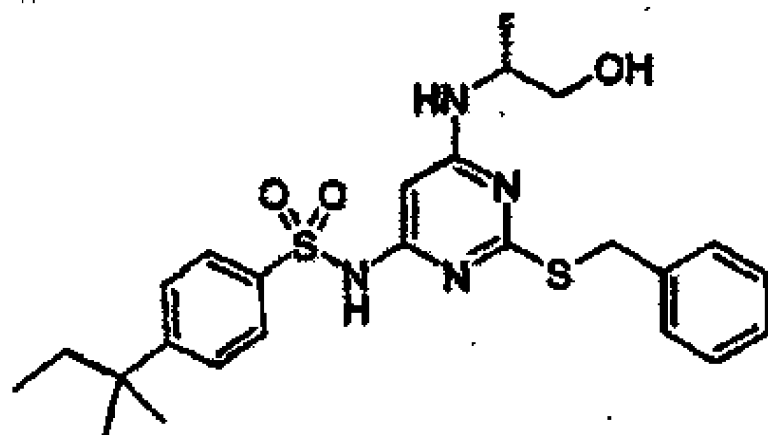


Вихід: 7мг.

МС: ХІАТ (+ve) 467 [M+H]⁺

Приклад 68

N-{2-(Бензилтіо)-6-(((1S)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}-4-(1,1-диметилпропіл)бензолсульфонамід

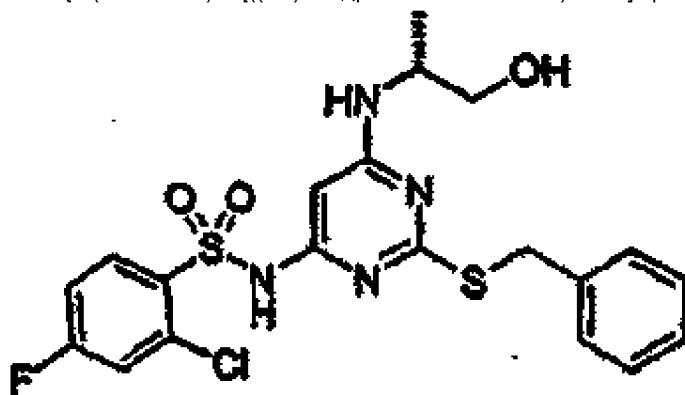


Вихід: 13мг.

МС: ХІАТ (+ve) 501 [M+H]⁺

Приклад 69

N-{2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}-2-хлор-4-флуорбензолсульфонамід

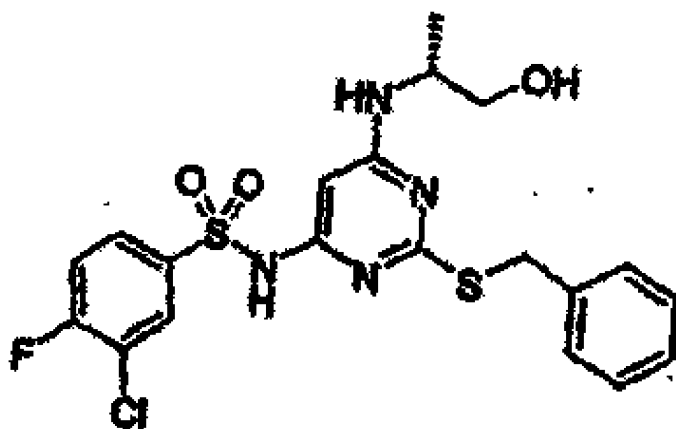


Вихід: 9мг.

МС: ХІАТ (+ve) 483/485 [M+H]⁺

Приклад 70

N-{2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}-3-хлор-4-флуорбензолсульфонамід

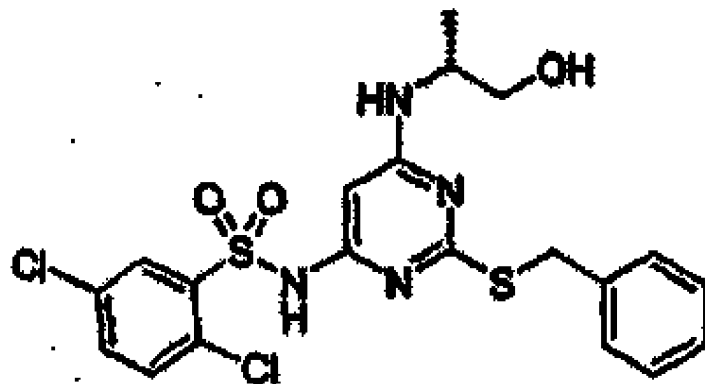


Вихід: 15мг.

МС: ХІАТ (+ve) 483/485 [M+H]⁺

Приклад 71

N-{2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}-2,5-дихлорбензолсульфонамід

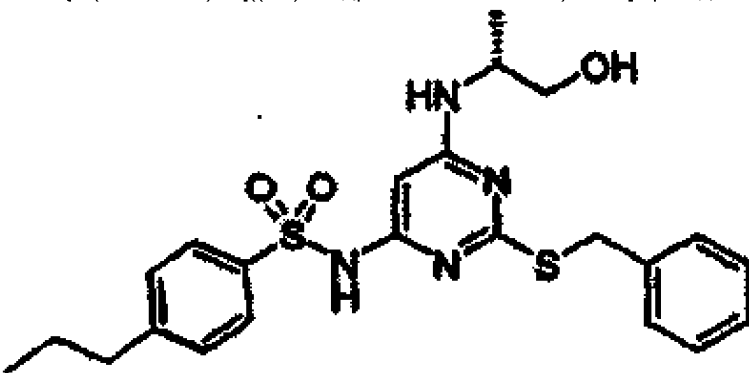


Вихід: 11мг.

МС: ХІАТ (+ve) 499/501/503 [M+H]⁺

Приклад 72

N-{2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}-4-пропілбензолсульфонамід

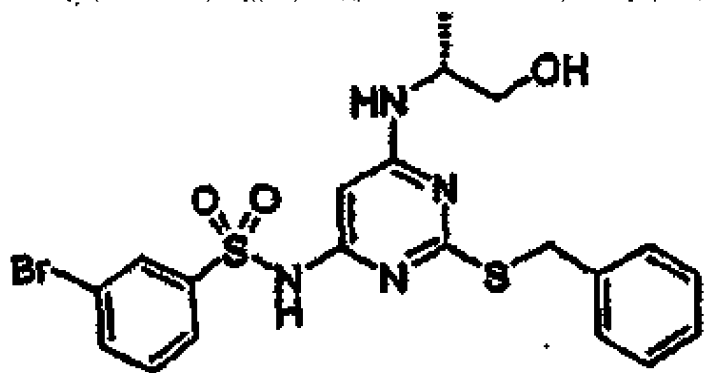


Вихід: 14мг.

МС: ХІАТ (+ve) 473 [M+H]⁺

Приклад 73

N-{2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}-3-бромбензолсульфонамід

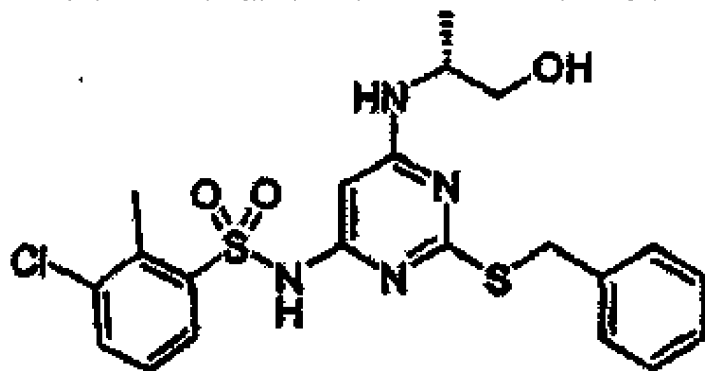


Вихід: 17мг.

МС: ХІАТ (+ve) 509/511 [M+H]⁺

Приклад 74

N-{2-(Бензилтіо)-6-[[((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно]піримідин-4-іл]-3-хлор-2-метилбензолсульфонамід

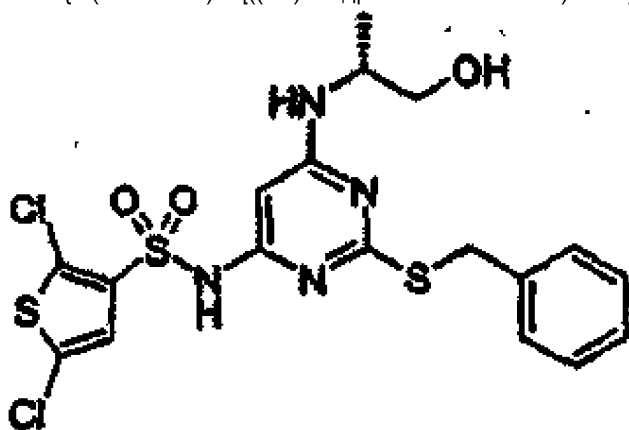


Вихід: 13мг.

МС: ХІАТ (+ve) 479/481 [M+H]⁺

Приклад 75

N-{2-(Бензилтіо)-6-[[((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно]піримідин-4-іл]-2,5-дихлортіофен-3-сульфонамід

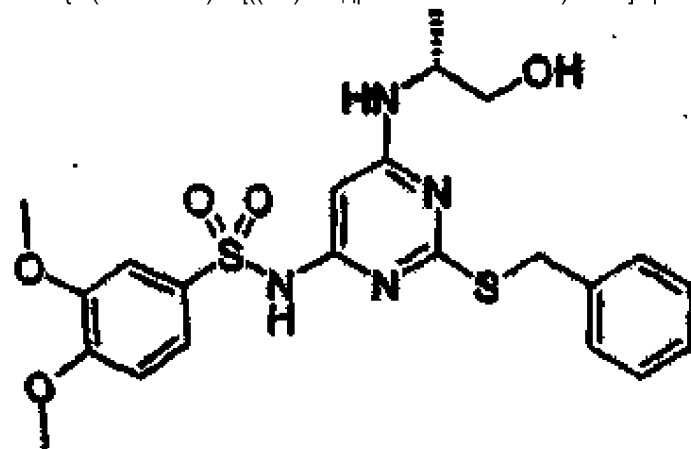


Вихід: 6мг.

МС: ХІАТ (+ve) 505/507/509 [M+H]⁺

Приклад 76

N-{2-(Бензилтіо)-6-[[((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно]піримідин-4-іл]-3,4-диметоксибензолсульфонамід

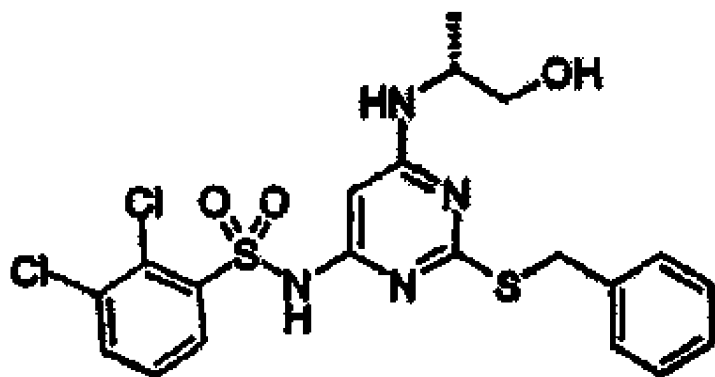


Вихід: 11мг.

МС: ХІАТ (+ve) 491 [M+H]⁺

Приклад 77

N-{2-(Бензилтіо)-6-[[((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно]піримідин-4-іл]-2,3-дихлорбензолсульфонамід

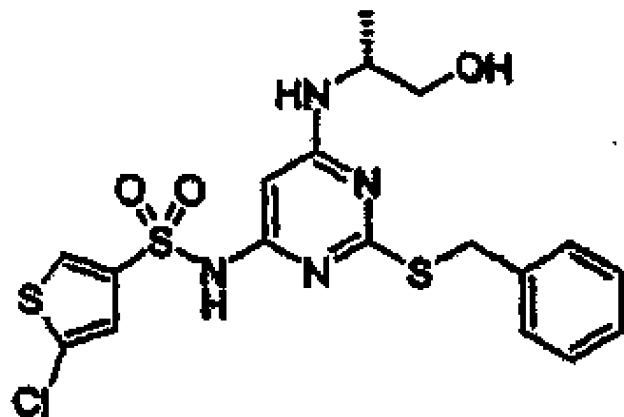


Вихід: 11мг.

МС: ХІАТ (+ve) 499/501/503 [M+H]⁺

Приклад 78

N-{2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}-5-хлортіофен-2-сульфонамід

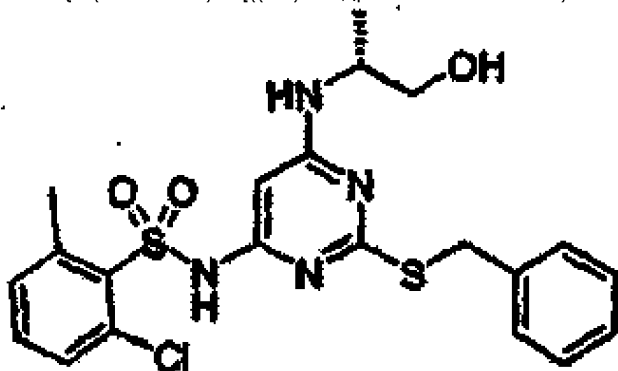


Вихід: 8мг.

МС: ХІАТ (+ve) 471/473 [M+H]⁺

Приклад 79

N-{2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}-2-хлор-6-метилбензолсульфонамід

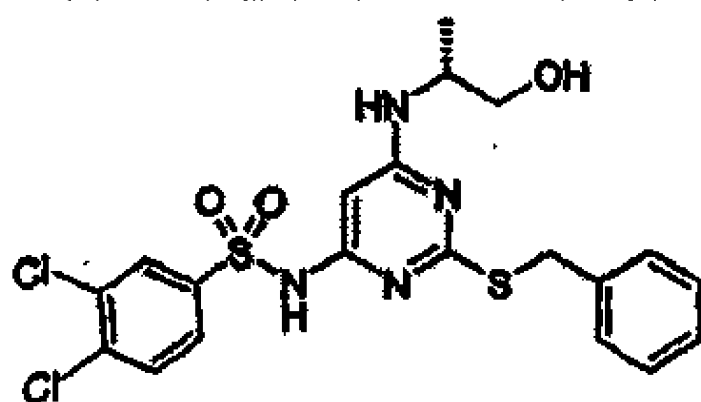


Вихід: 7мг.

МС: ХІАТ (+ve) 479/481 [M+H]⁺

Приклад 80

N-{2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}-3,4-дихлорбензолсульфонамід

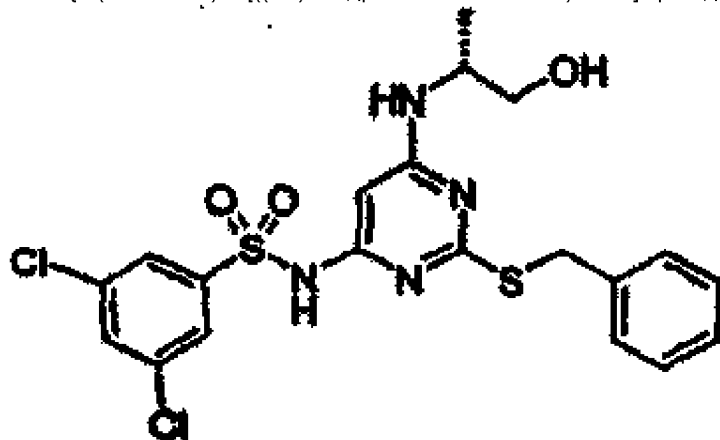


Вихід: 13мг.

МС: ХІАТ (+ve) 499/501/503 [M+H]⁺

Приклад 81

N-{2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}-3,5-дихлорбензолсульфонамід

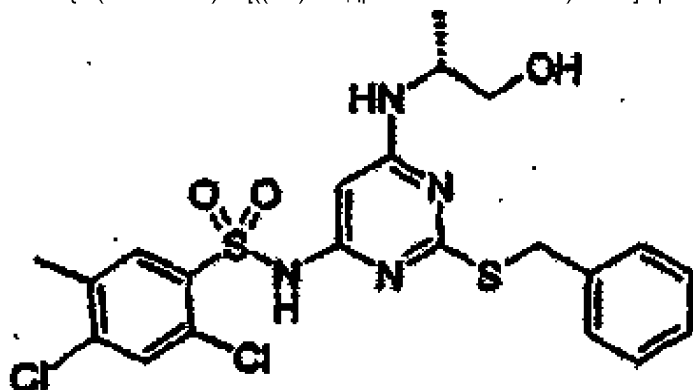


Вихід: 14мг.

МС: ХІАТ (+ve) 499/501/503 [M+H]⁺

Приклад 82

N-{2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}-2,4-дихлор-5-метилбензолсульфонамід

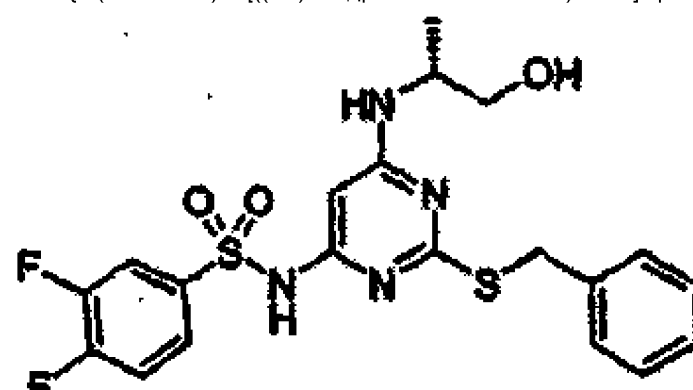


Вихід: 12мг.

МС: ХІАТ (+ve) 513/515/517 [M+H]⁺

Приклад 83

N-{2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}-3,4-дифлуорбензолсульфонамід

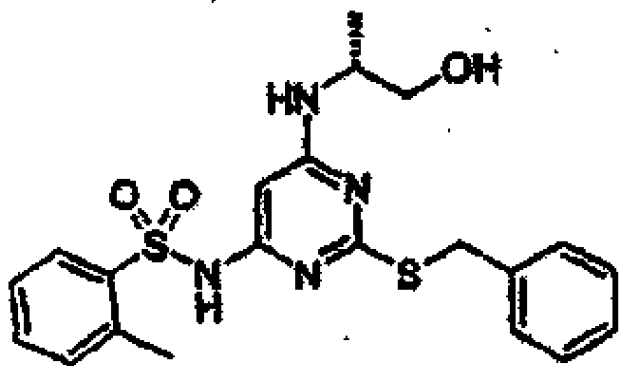


Вихід: 15мг.

МС: ХІАТ (+ve) 467 [M+H]⁺

Приклад 84

N-{2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}-2-метилбензолсульфонамід

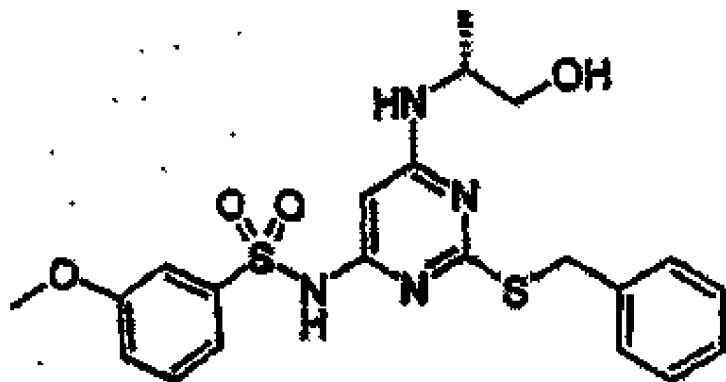


Вихід: 14мг.

МС: ХІАТ (+ve) 445 [M+H]⁺

Приклад 85

N-{2-(Бензизію)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}-3-метоксибензолсульфонамід

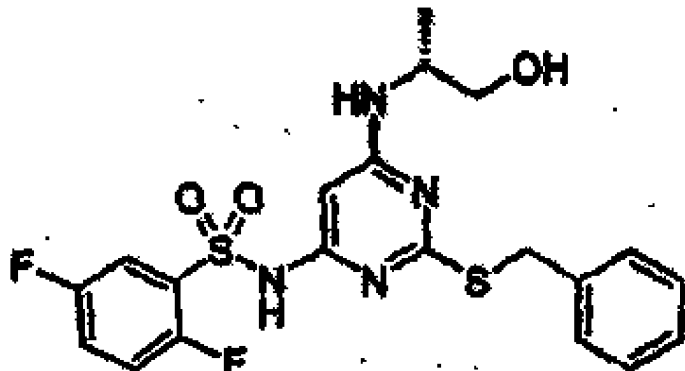


Вихід: 16мг.

МС:ХІАТ (+ve) 461 [M+H]⁺

Приклад 86

N-{2-(Бензилтію)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}-2,5-дифлуорбензолсульфонамід

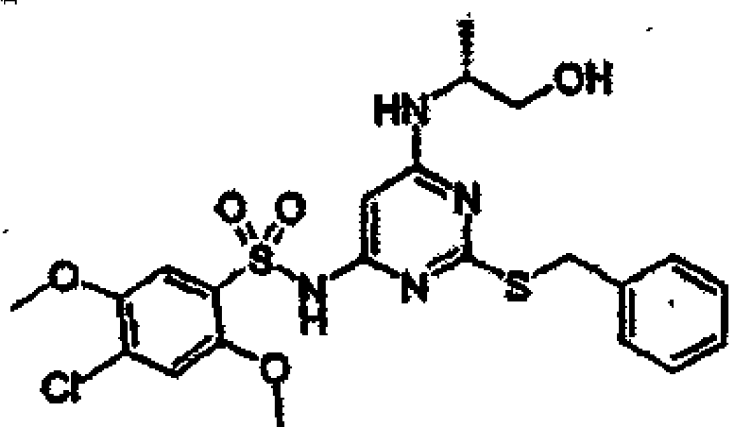


Вихід: 12мг.

МС: ХІАТ (+ve) 467 [M+H]⁺

Приклад 87

N-{2-(Бензилтію)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}-4-хлор-2,5-диметоксибензолсульфонам

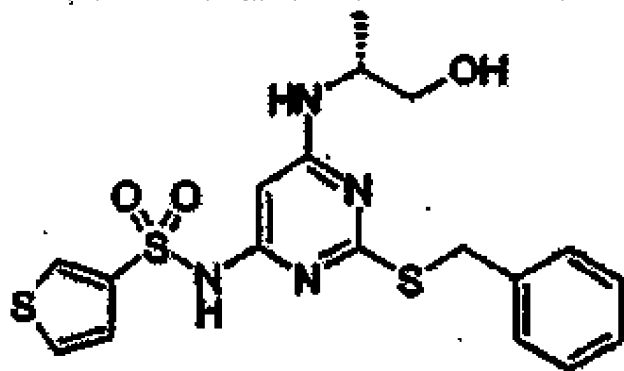


Вихід: 9мг.

МС: ХІАТ (+ve) 525/527 [M+H]⁺

Приклад 88

N-{2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}тіофен-3-сульфонамід

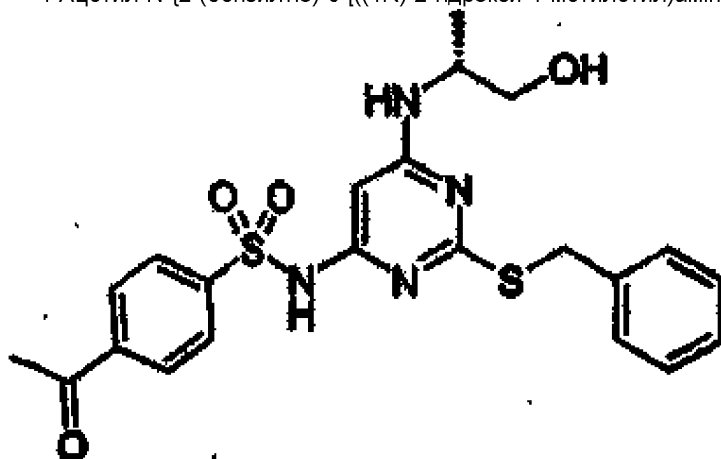


Вихід: 18мг.

МС: ХІАТ (+ve) 437 [M+H]⁺

Приклад 89

4-Ацетил-N-{2-(бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}бензолсульфонамід

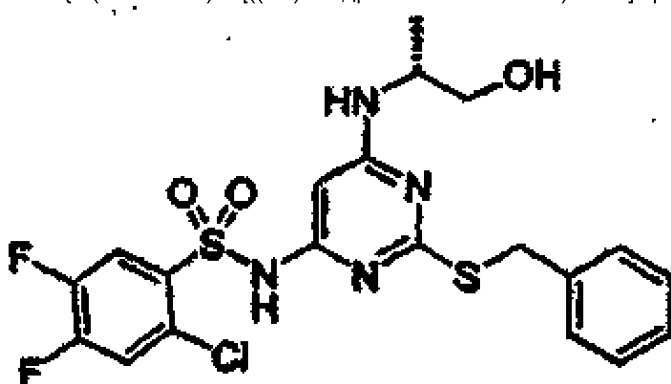


Вихід: 6мг.

МС: ХІАТ (+ve) 473 [M+H]⁺

Приклад 90

N-{2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}-2-хлор-4,5-дифлуорбензолсульфонамід

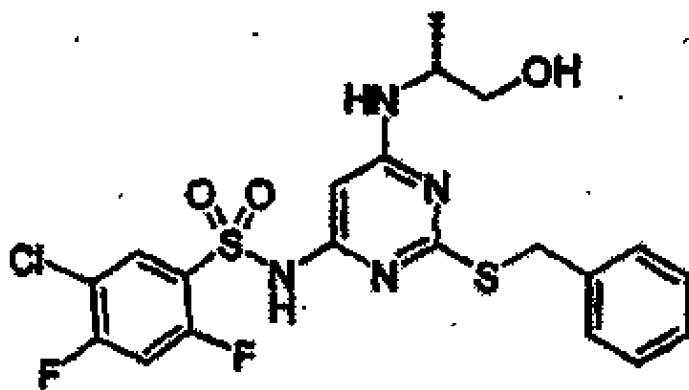


Вихід: 9мг.

МС: ХІАТ (+ve) 501/503 [M+H]⁺

Приклад 91

N-{2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}-2-хлор-2,4-дифлуорбензолсульфонамід

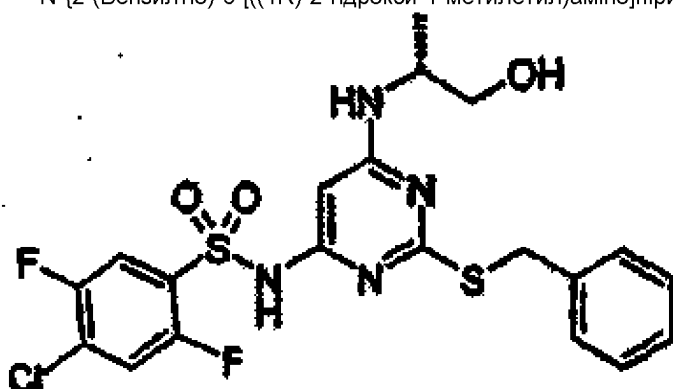


Вихід: 4мг.

МС: ХІАТ (+ve) 501/503 [M+H]⁺

Приклад 92

N-{2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}-4-хлор-2,5-дифлуорбензолсульфонамід

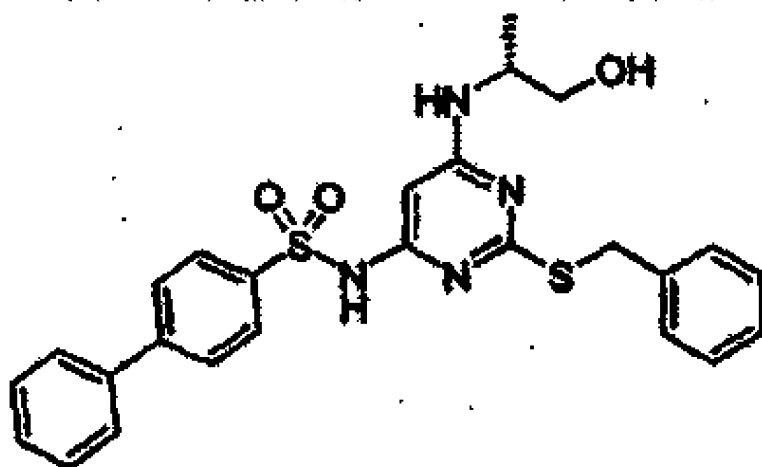


Вихід: 9мг.

МС: ХІАТ (+ve) 501/503 [M+H]⁺

Приклад 93

N-{2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}дифеніл-4-сульфонамід

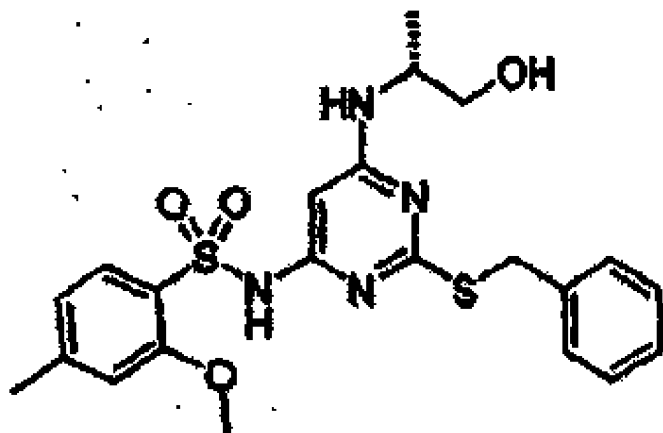


Вихід: 14мг.

МС: ХІАТ (+ve) 507 [M+H]⁺

Приклад 94

N-{2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}-2-метокси-4-метилбензолсульфонамід

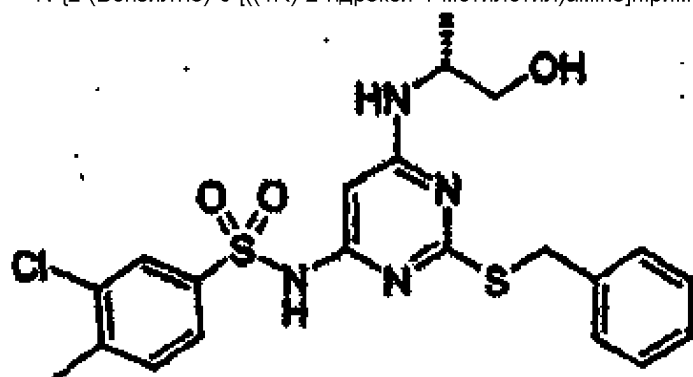


Вихід: 10мг.

МС: ХІАТ (+ve) 475 [M+H]⁺

Приклад 95

N-{2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}-3-хлор-4-метилбензолсульфонамід

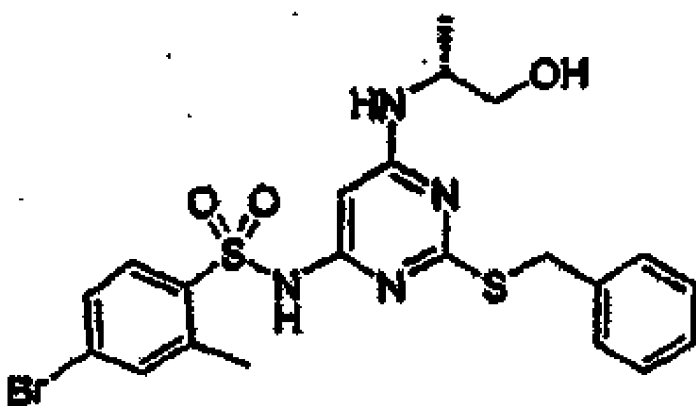


Вихід: 14мг.

МС: ХІАТ (+ve) 479/481 [M+H]⁺

Приклад 96

N-{2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}-4-бром-2-метилбензолсульфонамід

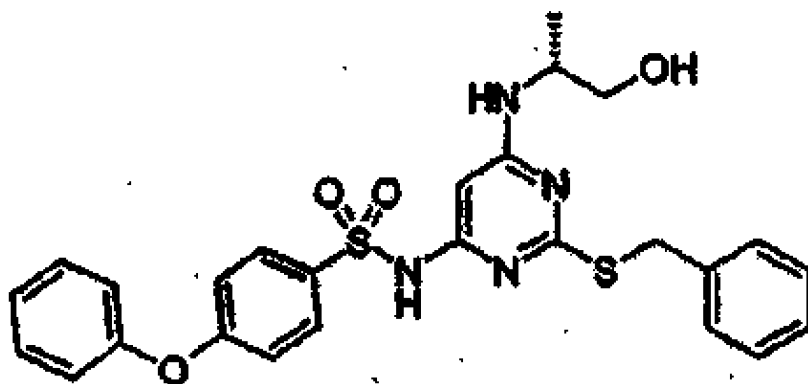


Вихід: 5мг.

МС: ХІАТ (+ve) 523/525 [M+H]⁺

Приклад 97

N-{2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}-4-феноксibenзолсульфонамід

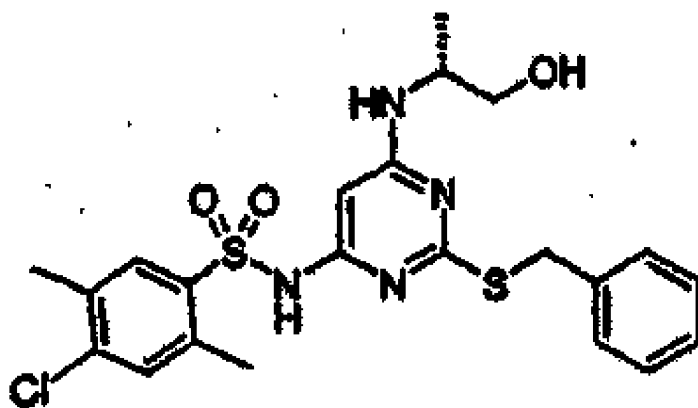


Вихід: 7мг.

МС: ХІАТ (+ve) 523 [M+H]⁺

Приклад 98

N-{2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}-4-хлор-2,5-диметилбензолсульфонамід

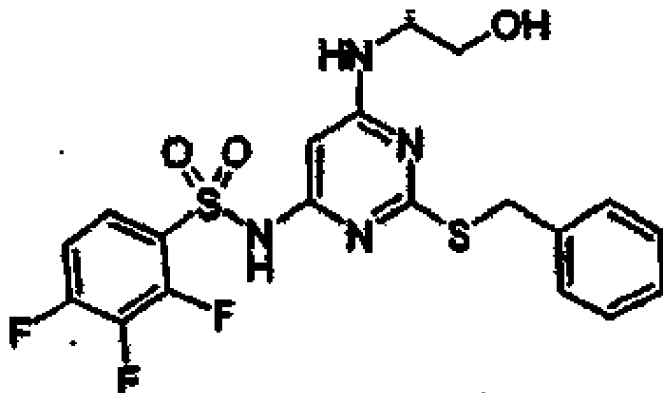


Вихід: 14мг.

МС: ХІАТ (+ve) 493/495 [M+H]⁺

Приклад 99

N-{2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл}-2,3,4-трифлуорбензолсульфонамід



Вихід: 5мг.

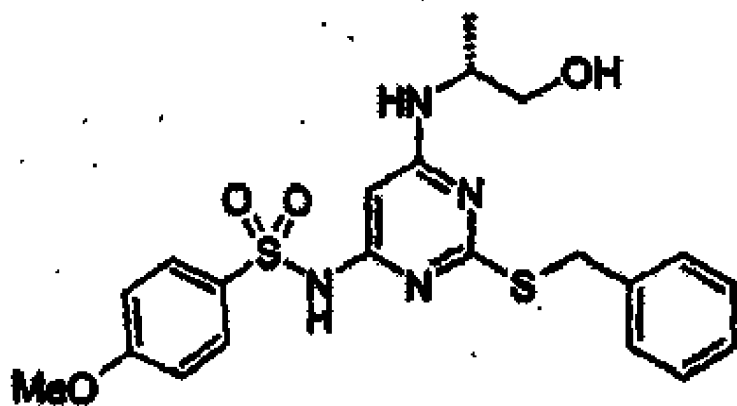
МС: ХІАТ (+ve) 485 [M+H]⁺

Загальний спосіб синтезу для прикладів 100-105.

До потрібного сульфонілхлориду (0,15мМ) додають розчин підзаголовного продукту прикладу 3 етап ii) (0,05мМ) у піридині (0,4мл) та 4-N,N-диметиламінопіридин (0,05мМ) у піридині (0,2мл), а потім реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 діб. 3М хлоридну кислоту (0,2мл) додають та перемішують протягом 18 годин, а потім розчинник видаляють під зниженим тиском. Залишок розчиняють у ДМСО/воді (400мл; 3:1) та фільтрують через фільтр PORVAIR перед тим, як продукт очищають мас-спрямованою зворотно-фазовою ВЕРХ, отримуючи заголовні продукти прикладів 100-105 як розчини.

Приклад 100

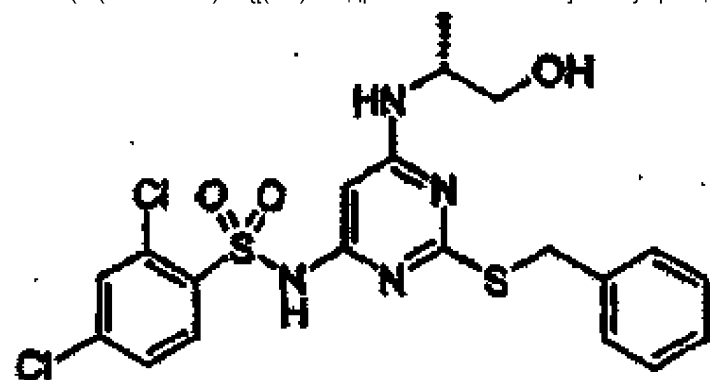
N-(2-(Бензилтіо)-6-{1(1R)-2-гідрокси-1-метилетил}аміно)піримідин-4-іл)-4-метоксибензолсульфонамід



MC: XIAT (+ve) 461 [M+H]⁺

Приклад 101

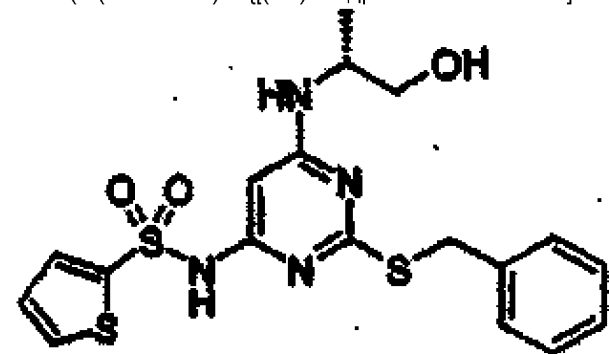
N-(2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл)-2,4-дихлорбензолсульфонамід



MC: XIAT (+ve) 489 [M+H]⁺

Приклад 102

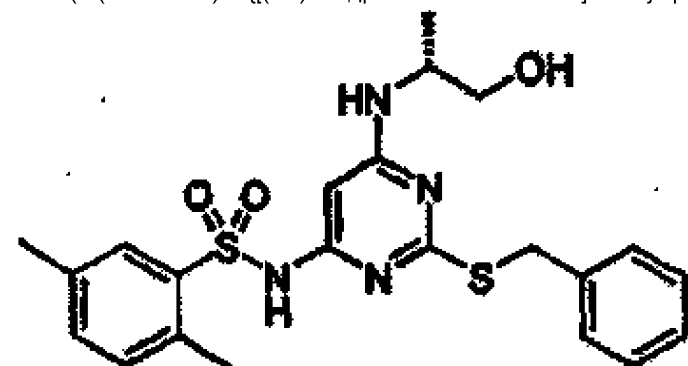
N-(2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл)тіофен-2-сульфонамід



MC: XIAT (+ve) 437 [M+H]⁺

Приклад 103

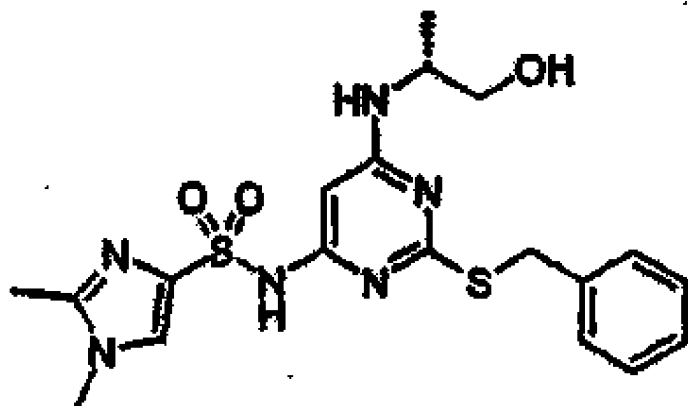
N-(2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл)-2,5-диметилбензолсульфонамід



MC: XIAT (+ve) 459 [M+H]⁺

Приклад 104

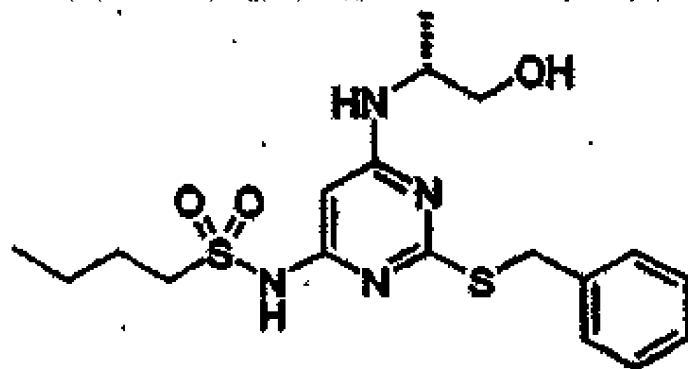
N-(2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл)-1,2-диметил-1H-імідазол-4-сульфонамід



MC: XIAT (+ve) 449 [M+H]⁺

Приклад 105

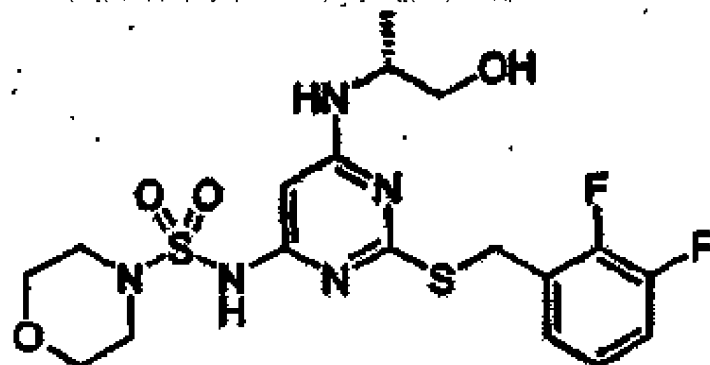
N-(2-(Бензилтіо)-6-[[1R]-2-гідрокси-1-метилетил]аміно}піримідин-4-іл)бутан-1-сульфонамід



MC: XIAT (+ve) 411 [M+H]⁺

Приклад 106

N-(2-[(2,3-Дифлуорбензил)тіо]-6-[[1R]-2-гідрокси-1-метилетил]аміно}-піримідин-4-іл)морфолін-4-сульфонамід



2,3-Дифлуорбензилбромід (0,95г) додають до аліквоти реакційного розчину з етапу iv) (2мл), що містить підзаголовний продукт з етапу iv), та реакційну суміш перемішують протягом 2 годин. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc (20мл) та розсоллом (20мл). Водний шар екстрагують EtOAc (2x20мл) та органічні продукуючи концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на колонці (30% тоді 40% EtOAc/ізо-гексан), отримуючи підзаголовний продукт як масло, що розбавляють в ацетонітрилі (5мл) та 2М хлоридній кислоті (5мл) та перемішують протягом ночі перед видаленням летючих продуктів у вакуумі. Сирий матеріал очищають зворотно-фазовою ВЕРХ (градієнт 95% - 20% 0,02М амоній гідроксид/ацетонітрил) для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 0,17г. MC XIAT (+ve) 476 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (ДМСО) 10,57 (1H, bs), 7,40 (1H, bt), 7,32 (2H, m), 7,15 (1H, m), 5,90 (1H, S), 4,71 (1H, bs), 4,39 (2H, t), 4,02 (1H, bs), 3,60 (4H, t), 3,40 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,18 (4H, bs), 1,06 (3H, d).

Інтермедіати для цієї сполуки отримують так:

i) N-{6-Хлор-2-бензилтіо}піримідин-4-іл)-N-[[2-(триметилсиліл)-етокси]метил}морфолін-4-сульфонамід

Підзаголовну сполуку отримують як масло способом прикладу 32 етап i) (8,9г), застосовуючи підзаголовний продукт прикладу 19 етап ii) та підзаголовний продукт прикладу 36 етап i) (4,7г) та 2-(триметилсиліл)етоксиметилхлорид (6,1г). Вихід: 11,8г. MC XIAT (+ve) 401 [M+H]⁺

ii)

N-(2-Ібензилтіо)-6-[[1R]-2-гідрокси-1-метилетил]аміно}-піримідин-4-іл)-N-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил}морфолін-4-сульфонамід

Підзаголовну сполуку отримують як жовте масло способом прикладу 43 етап ii) реакцією підзаголовного продукту з етапу i) (11,75г) з (R)-аланінолом (3,4мл) у NMP (30мл). Вихід: 12,2г. MC XIAT (+ve) 570 [M+H]⁺

iii)
N-(2-[бензилсульфоніл]-6-[[1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-піримідин-4-іл)-N-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]морфолін-4-сульфонамід

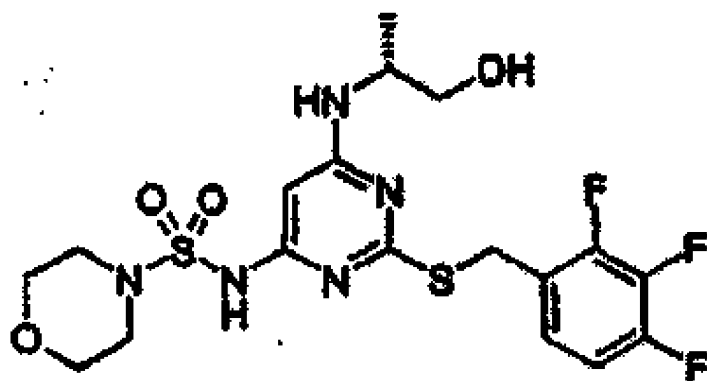
м-Хлорпербензойну кислоту (5,87г) додають одною порцією до розчину підзаголовного продукту з етапу iii) (5,83г) у ДХМ (220мл) та перемішують протягом 2,5 годин. Наступну аліквоту м-хлорпербензойної кислоти (1,0г) додають та перемішують протягом 1 години. Насичений розчин натрій тіосульфату (100мл) додають та енергійно перемішують до відсутності пероксидів. Органічні продукти відокремлюють та екстрагують насиченим розчином натрій гідрокарбонату (200мл) та розсоллом (50мл), сушать магній сульфатом та концентрують для отримання підзаголовної сполуки як сирого бежево-білого твердого продукту. Вихід: 5,6г. МС ХІАТ (+ve) 602 [M+H]⁺

iv) Натрій
4-[[1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-6-((морфолін-4-ілсульфоніл)[2-(триметилсиліл)етокси]метил)аміно]піримідин-2-тіолат

Натрій гідросульфід гідрат (0,62г) додають до розчину підзаголовного продукту з етапу iii) (2,5г) у ДМСО (5мл) та зелений розчин перемішують протягом 1,25 годин. Наступну аліквоту гідрату натрій гідросульфід (0,28г) додають та перемішують протягом 45 хвилин. Наступну аліквоту гідрату натрій гідросульфід (0,32г) додають та перемішують протягом 1,25 годин перед додаванням кінцевої аліквоти гідрату натрій гідросульфід (0,10г) у ДМСО (1мл). Утворений реакційний розчин розбавляють ДМСО (10мл) та застосовують безпосередньо на наступному етапі. Підзаголовну сполуку також зберігають як вихідний розчин для наступної реакції з алкілгалогенідами, описаної у прикладах 107-110. МС ХІАТ (+ve) 480 [M+H]⁺

Приклад 107

N-{6-[[1R)-2-Гідрокси-1-метилетил]аміно]-2-[(2,3,4-трифлуорбензил)тіо]-піримідин-4-іл}морфолін-4-сульфонамід

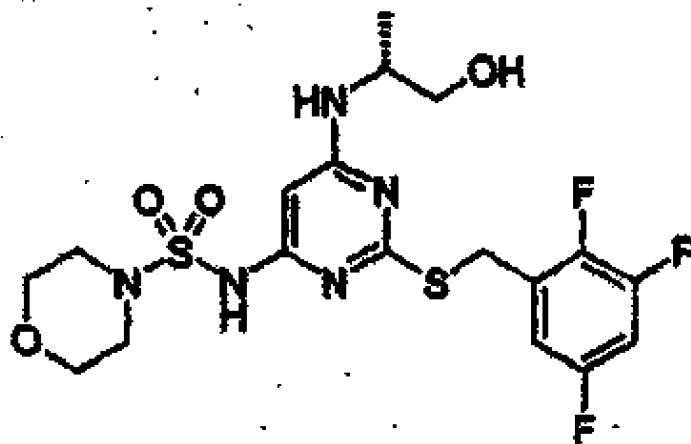


2,3,4-Трифлуорбензилбромід (1,04г) додають до аліквоти реакційного розчину прикладу 106 етап iv) (2мл), що містить підзаголовний продукт прикладу 106 етап iv), та реакційну суміш перемішують протягом 2 годин. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc (20мл) та розсоллом (20мл). Водний шар екстрагують EtOAc (2x20мл) та органічні продукти концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на колонці (50% тоді 60% EtOAc/ізо-гексан), отримуючи підзаголовний продукт як масло, що розбавляють в ацетонітрилі (5мл) та 2М хлоридній кислоті (5мл) та перемішують протягом ночі перед видаленням летючих продуктів у вакуумі. Сирий матеріал очищають зворотно-фазовою ВЕРХ (градієнт 95% - 20% 0,02М амоній гідроксид/ацетонітрил) для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 0,14г. МС ХІАТ (+ve) 494 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (ДМСО) 10,57 (1H, bs), 7,45 (1H, bs), 7,25 (2H, m), 5,90 (1H, s), 4,71 (1H, bs), 4,36 (2H, s), 4,02 (1H, s), 3,60 (4H, bs), 3,38 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,15 (4H, bs), 1,07 (3H, d).

Приклад 108

N-{6-[[1R)-2-Гідрокси-1-метилетил]аміно]-2-[(2,3,4-трифлуорбензил)тіо]-піримідин-4-іл}морфолін-4-сульфонамід



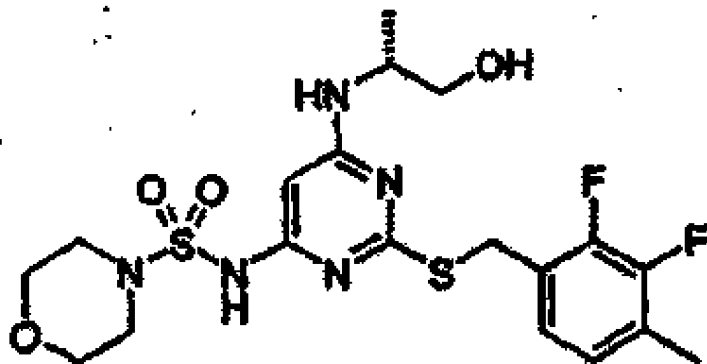
2,3,5-Трифлуорбензилбромід (1,04г) додають до аліквоти реакційного розчину прикладу 106 етап iv) (2мл), що містить підзаголовний продукт прикладу 106 етап iv), та реакційну суміш перемішують протягом 2 годин.

Реакційну суміш розподіляють між EtOAc (20мл) та розсолем (20мл). Водний шар екстрагують EtOAc (2x20мл) та органічні продукти концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на колонці (50% тоді 60% EtOAc/ізо-гексан), отримуючи підзаголовний продукт як масло, що розбавляють в ацетоні-трилі (5мл) та 2М хлоридній кислоті (5мл) та перемішують протягом ночі перед видаленням летючих продуктів у вакуумі. Сирий матеріал очищають зворотно-фазовою ВЕРХ (градієнт 95% - 20% 0,02М амоній гідроксид/ацетонітрил) для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 0,16г. МС ХІАТ (-ve) 492 [M-H]⁺

¹H ЯМР δ (ДМСО) 10,61 (1H, bs), 7,38 (3H, bm), 5,91 (1H, S), 4,71 (1H, bs), 4,36 (2H, t), 4,02 (1H, bs), 3,59 (4H, bs), 3,37 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,14 (4H, bs), 1,05 (3H, d).

Приклад 109

N-(2-[(2,3-Дифлуор-4-метилбензил)тіо]-6-[[{(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]-аміно}піримідин-4-іл]морфолін-4-сульфонамід



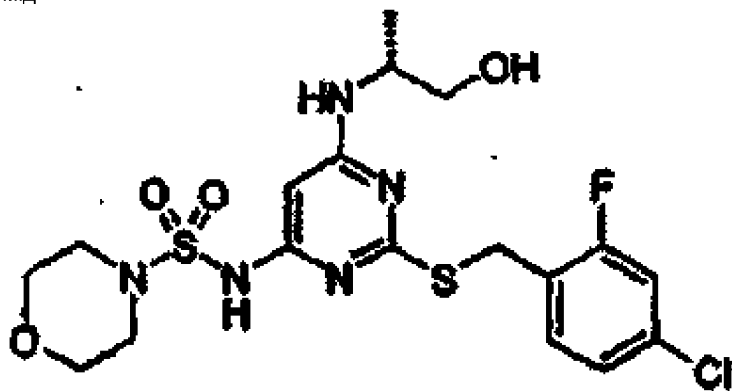
2,3-дифлуор-4-метилбензилбромід (1,02г) додають до аліквоти реакційного розчину прикладу 106 етап iv) (2мл), що містить підзаголовний продукт прикладу 106 етап iv), та реакційну суміш перемішують протягом 2 годин. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc (20мл) та розсолем (20мл). Водний шар екстрагують EtOAc (2x20мл) та органічні продукти концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на колонці (70% EtOAc/ізо-гексан), отримуючи підзаголовний продукт як масло, що розбавляють в ацетонітрилі (5мл) та 2М хлоридній кислоті (5мл) та перемішують протягом ночі перед видаленням летючих продуктів у вакуумі. Сирий матеріал очищають зворотно-фазовою ВЕРХ (градієнт 95% - 20% 0,02М амоній гідроксид/ацетонітрил) для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 0,12г.

МС ХІАТ (-ve) 488 [M-H]⁻

¹H ЯМР δ (ДМСО) 10,57 (1H, bs), 7,28 (2H, bs), 7,02 (1H, t), 5,90 (1H, bs), 4,71 (1H, bs), 4,34 (2H, bm), 4,03 (1H, bs), 3,59 (4H, bs), 3,39 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,15 (4H, bs), 2,24 (3H, s), 1,07 (3H, d).

Приклад 110

N-(2-[(4-Хлор-2-флуорбензил)тіо]-6-[[{(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно}-піримідин-4-іл]морфолін-4-сульфонамід

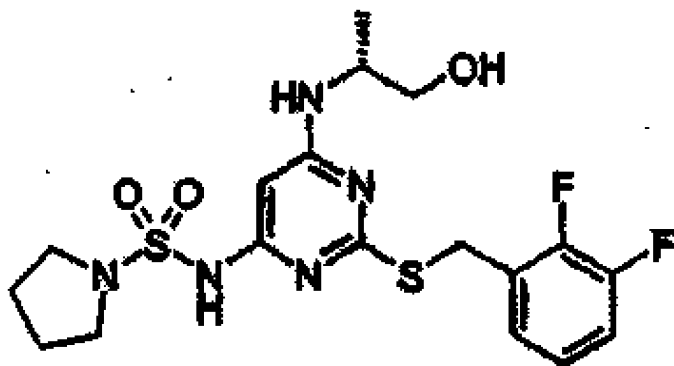


4-Хлор-2-флуорбензилбромід (1,03г) додають до аліквоти реакційного розчину прикладу 106 етап iv) (2мл), що містить підзаголовний продукт прикладу 106 етап iv), та реакційну суміш перемішують протягом 2 годин. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc (20мл) та розсолем (20мл). Водний шар екстрагують EtOAc (2x20мл) та органічні продукти концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на колонці (66% EtOAc/ізо-гексан), отримуючи підзаголовний продукт як масло, що розбавляють в ацетонітрилі (5мл) та 2М хлоридній кислоті (5мл) та перемішують протягом ночі перед видаленням летючих продуктів у вакуумі. Сирий матеріал очищають зворотно-фазовою ВЕРХ (градієнт 95% - 20% 0,02М амоній гідроксид/ацетонітрил) для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 90мг. МС ХІАТ (-ve) 490 [M-H]⁻

¹H ЯМР δ (ДМСО) 10,56 (1H, bs), 7,63 (1H, bt), 7,42 (1H, d), 7,31 (1H, bs), 7,23 (1H, d), 5,90 (1H, S), 4,72 (1H, bs), 4,32 (2H, bs), 4,30 (1H, bs), 3,59 (4H, bs), 3,40 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,15(4H,bs), 1,06 (3H, d).

Приклад 111

N-(2-[(2,3-Дифлуорбензил)тіо]-6-[[{(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно}-піримідин-4-іл]піролідин-1-сульфонамід



2,3-Дифлуорбензилбромід (2,65г) додають до аліквоти реакційного розчину з етапу N) (12,6мл), що містить підзаголовний продукт з етапу N), та реакційну суміш перемішують протягом 1 години. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc (20мл) та H₂O (20мл), органічні продукти збирають, сушать матій сульфатом та концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на колонці (650:350:1 ізо-гексан/EtOAc/AcOH), отримуючи підзаголовну сполуку як масло, що розбавляють трифлуороцтовою кислотою (2мл) та перемішують протягом 12 хвилин перед гасінням реакції додаванням 1М розчину натрій гідроксиду до pH >10. Водний шар промивають ефіром перед додаванням насиченого розчину амоній хлориду до кислотності pH 4, а потім екстракцією EtOAc (3x20мл). EtOAc-екстракти поєднують, сушать магній сульфатом та концентрують у вакуумі. Сирий матеріал очищають зворотно-фазовою ВЕРХ (градієнт 95% - 20% 0,02М амоній гідроксид/ацетонітрил) для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 0,52г. МС ХІАТ (+ve) 460 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7,25-7,20 (1H, m), 7,08-6,97 (2H, m), 5,95 (1H, s), 4,98 (1H, d), 4,34 (2H, s), 4,15-4,01 (1H, m), 3,73-3,69 (1H, m), 3,60-3,55 (1H, m), 3,39 (4H, t), 1,93-1,90 (4H, m), 1,21 (3H, d).

Інтермедіати для цієї сполуки отримують так:

i) Піролідін-1-сульфонамід

Піролідін (3,37г) та сульфамід (7,10г) у 1,4-діоксані (110мл) нагрівають при кипінні під зворотним холодильником протягом 24 годин. Розчинник випарюють під зниженим тиском та утворений твердий продукт суспендують у CHCl₃. Суспензію фільтрують та фільтрат концентрують у вакуумі, отримуючи підзаголовну сполуку як білий твердий продукт Вихід: 5,35г.

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 4,46 (2H, s), 3,31 (4H, t), 1,96-1,92 (4H, m).

ii) N-[2-(Бензилтіо)-6-хлорпіримідин-4-іл]-N-[[2-(триметилсиліл)етокси]-метил]-піролідін-1-сульфонамід

До розчину продукту з етапу i) (5,0г) у сухому ДМФ (60мл) при 0°C під азотом додають 60% натрій гідрид (2,66г). Реакційній суміші дають нагрітисся без охолоджувальної бані протягом 15хв перед новим охолодженням до 0 °C та додаванням продукту з прикладу 19 етап ii) (9,03г) у ДМФ (20мл), та все це перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш гасять 2-(триметилсиліл)етоксиметилхлоридом (6,50мл) та перемішують протягом 18 годин перед видаленням летючих продуктів у вакуумі та розподілом залишку між EtOAc (100мл) та H₂O (200мл). Водний шар промивають EtOAc (2x100мл) та органічні продукти поєднують, сушать магній сульфатом та концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на колонці (1:18:181 AcOH/EtOAc/ізо-гексан), отримуючи підзаголовну сполуку як безбарвне масло. Вихід: 8,26г. МС ХІАТ (+ve) 515 [M+H]⁺

iii)

N-(2-(Бензилтіо)-6-[[{(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно}піримідин-4-іл]-N-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]піролідін-1-сульфонамід

Підзаголовну сполуку отримують як жовте масло способом прикладу 43 етап ii) реакцією підзаголовного продукту з етапу ii) (8,26г) з (R)-аланінолом (3,61г) у НМП (60мл). Вихід: 7,6г. МС ХІАТ (+ve) 554 [M+H]⁺

iv)

N-(2-(Бензилсульфоніл)-6-[[{(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно}піримідин-4-іл]-N-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]піролідін-1-сульфонамід

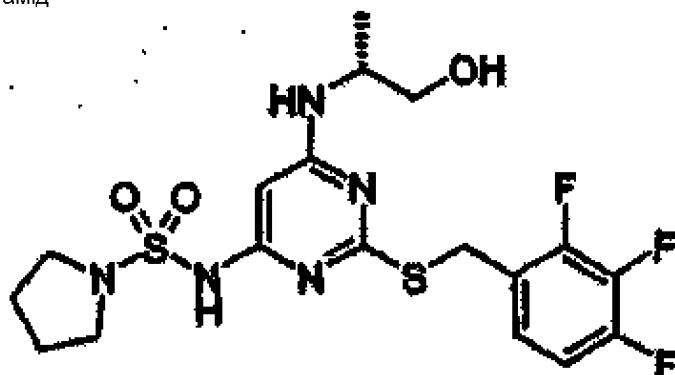
m-Хлорпербензойну кислоту (11,07г) додають одною порцією до розчину підзаголовного продукту з етапу iii) (9,41г) у ДХМ (44мл) та перемішують протягом 6 годин. Насичений розчин натрій тіосульфату (100мл) додають та енергійно перемішують до відсутності пероксидів. Органічні продукти відокремлюють та екстрагують насиченим розчином натрій гідрокарбонату (200мл) та розсолем (50мл), сушать магній сульфатом та концентрують для отримання підзаголовної сполуки як безбарвної піни. Вихід: 1,0г. МС ХІАТ (+ve) 531 [M+H]⁺

N) Натрій

4-[[{(1R)-2-Гідрокси-1-метилетил]аміно}-6-((піролідін-1-ілсульфоніл)[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]аміно)піримідин-2-тіолат

Натрій гідросульфід гідрат (2,15г) додають до розчину підзаголовного продукту з етапу iii) (4,5г) у ДМСО (37,8мл) та зелений розчин перемішують протягом 1 години. Наступну аліквоту гідрату натрій гідросульфиду (0,1г) додають та перемішують протягом 1 години. Ще додають аліквоту гідрату натрій гідросульфиду (0,1г) та перемішують протягом 2 годин перед додаванням кінцевої аліквоти гідрату натрій гідросульфиду (0,05г). Утворений реакційний розчин застосовують безпосередньо на наступному етапі. Підзаголовну сполуку також зберігають як вихідний розчин для наступної реакції з алкілгалогенідами, описаної у прикладах 112-113. МС ХІАТ (+ve) 351 [M+H]⁺

Приклад 112
N-{6-[[{(1R)-2-Гідрокси-1-метилетил]аміно}-2-[(2,3,4-трифлуорбензил)тіо]-піримідин-4-іл]піролідин-1-сульфон
амід



Заголовну сполуку отримують як білий твердий продукт способом прикладу 111, застосовуючи підзаголовний продукт прикладу 111 етап N) (12,6мл) та 2,3,4-трифлуорбензилбромід (2,88г).

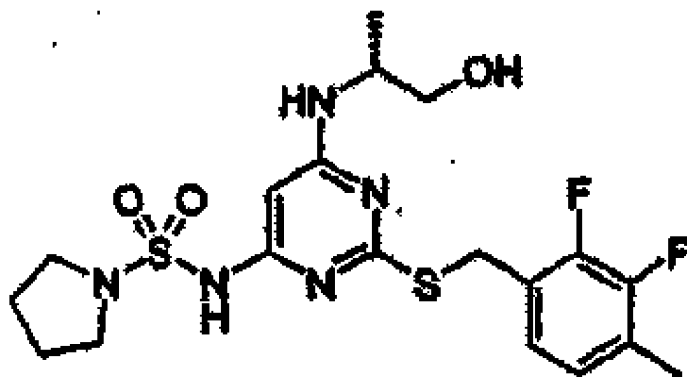
Вихід: 0,12г.

МС ХІАТ (+ve) 478 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7,22-7,16 (1H, m), 7,01-6,86 (2H, m), 5,95 (1H, s), 5,01 (1H, d), 4,30 (2H, s), 4,07 (1H, m), 3,74-3,70 (1H, m), 3,60-3,56 (1H, m), 3,39 (4H, t), 1,94-1,90 (4H, m), 1,23 (3H, d).

Приклад 113

N-(2-[(2,3-Дифлуор-4-метилбензил)тіо]-6-[[{(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно}-піримідин-4-іл]піролідин-1-сульфонамід



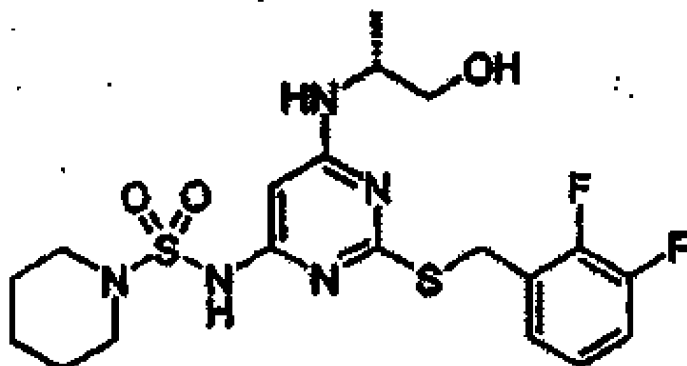
Заголовну сполуку отримують як білий твердий продукт способом прикладу 111, застосовуючи підзаголовний продукт прикладу 111 етап N) (12,6мл) та 2,3-дифлуор-4-метилбензилбромід (2,83г). Вихід: 40мг.

МС ХІАТ (-ve) 372 [M-H]⁻

¹H ЯМР δ (DMCO) 10,36 (1H, s), 7,27 (1H, t), 7,01 (1H, t), 5,78 (1H, s), 4,69 (1H, t), 4,32 (2H, s), 4,03-3,87 (1H, m), 3,33-3,29 (1H, m), 3,28-3,22 (4H, m), 2,24 (3H, s), 1,78-1,75 (4H, m), 1,06 (3H, d).

Приклад 114

N-(2-[(2,3-Дифлуорбензил)тіо]-6-[[{(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно}піримідин-4-іл]піперидин-1-сульфонамід



Підзаголовний продукт з етапу ii) нагрівають у (R)-аланінолі (2мл) протягом 8 діб при 80°C перед розподілом між EtOAc (50мл) та водою (50мл). Органічні продукти збирають, сушать магній сульфатом та концентрують у вакуумі. Залишок очищують хроматографією на колонці (550:450:1 EtOAc/ізо-гексан/АсОН), отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт Вихід: 106мг.

МС ХІАТ (+ve) 474 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7,24-7,20 (1H, m), 7,08-6,98 (2H, m), 6,02 (1H, s), 4,36 (2H, s), 4,18-3,96 (1H, m), 3,74-3,70 (1H, m), 3,61-3,57 (1H, m), 3,26 (4H, t), 1,65-1,59 (4H, m), 1,57-1,51 (2H, m), 1-22 (3H, d).

Інтермедіати для цієї сполуки отримують так:

i) Піперидин-1-сульфонамід

Піперидин (3,0г) та сульфамід (5,93г) у 1,4-діоксані (100 мл) нагрівають при кипінні під зворотним холодильником протягом 24 годин. Розчинник випарюють під зниженим тиском та утворений твердий продукт суспендують у CHCl_3 . Суспензію фільтрують та фільтрат концентрують у вакуумі, отримуючи підзаголовну сполуку як білий твердий продукт Вихід: 3,85г.

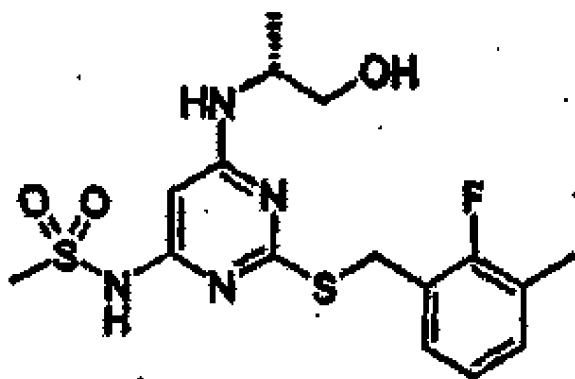
^1H ЯМР δ (ДМСО) 6,65 (2H, s), 2,92 (4H, t), 1,59-1,53 (4H, m), 1,45-1,40 (2H, m).

ii) N-{3-Хлор-5-[(2,3-дифлуорбензил)тіо]феніл}піперидин-1-сульфонамід

60% Натрій гідрид (0,20г) додають до розчину підзаголовного продукту з етапу i) (0,4г) у ДМФ (6,7мл) при 0°C. Реакційній суміші дають нагрітися без охолоджувальної бані протягом 15хв перед новим охолодженням до 0°C протягом 15 хвилин Розчин підзаголовного продукту прикладу 39 етап ii) (0,75г) у ДМФ (2мл) тоді додають та перемішують протягом 3 годин. Реакційну суміш нейтралізують метанольним гідрогенхлоридом перед концентруванням у вакуумі. Залишок розподіляють між EtOAc (100мл) та ефіром (200мл) і органічні продукти збирають, сушать магній сульфатом та концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на колонці (1:20:79 AcOH/EtOAc/ізо-гексан), отримуючи підзаголовну сполуку як безбарвне масло. Вихід: 1,3г. МС XIAT (+ve) 435 [M+H]⁺

Приклад 115

N-{2-[(2-Флуор-3-метилбензил)тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно}-піримідин-4-іл}метансульфонамід



Розчин підзаголовного продукту з етапу iii) (1,0г) у (R)-аланінолі (1,5мл) нагрівають при 80°C протягом 18 годин перед розподілом між EtOAc та ефіром. Органічні продукти збирають, сушать магній сульфатом та концентрують. Залишок очищають хроматографією на колонці (1:76:133 AcOH/EtOAc/ізо-гексан) перед розбавленням сирого матеріалу у трифлуороцтовій кислоті (2мл) та перемішуванням протягом 12 хвилин перед гасінням реакції додаванням 1М розчину натрій гідроксиду до pH >10. Водний шар екстрагують ефіром перед підкисленням насиченим розчином амоній хлориду до pH 4 та екстракцією EtOAc (3x20мл). EtOAc-екстракти сушать магній сульфатом та концентрують у вакуумі. Сирий матеріал очищають зворотно-фазовою ВЕРХ (градієнт 95% - 20% 0,02М амоній гідроксид/ацетонітрил) для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 0,33г. МС XIAT (+ve) 401 [M+H]⁺

^1H ЯМР δ (ДМСО) 10,53 (1H, s), 7,36 (1H, t), 7,17 (1H, t), 7,01 (1H, t), 5,77 (1H, s), 4,70 (1H, s), 4,33 (2H, s), 4,01 (1H, s), 3,42-3,37 (1H, m), 3,32 (3H, s), 3,31-3,26 (1H, m), 2,23 (3H, s), 1,07 (3H, d).

Інтермедіати для цієї сполуки отримують так:

i) 2-[(2-Флуор-3-метилбензил)тіо]піримідин-4,6-діол

Підзаголовну сполуку отримують як жовтий твердий продукт способом прикладу 39 етап i), застосовуючи 2-флуор-,3-метилбензилбромід (7,0г), 2-меркаптопіримідин-4,6-діол (5,0г) та калій гідроксид (1,93г). Вихід: 8,36г.

МС XIAT (+ve) 267 [M+H]⁺

ii) 4,6-Дихлор-2-[(2-флуор-3-метилбензил)тіо]піримідин

Підзаголовну сполуку отримують як білі кристали способом прикладу 39 етап ii), застосовуючи підзаголовний продукт з етапу i) (8,36г), фосфор оксихлорид (47мл) та N,N-диметиламін (8,9мл). Вихід: 7,32г.

^1H ЯМР δ (CDCl₃) 7,32 (1H, t), 7,10 (1H, t), 7,03 (1H, s), 6,96 (1H, t), 4,40 (2H, s), 2,28 (3H, s).

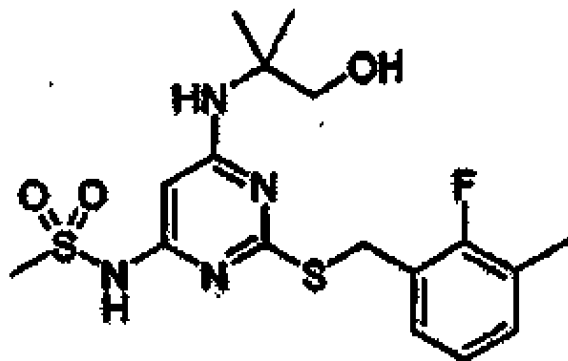
iii)

N-{6-Хлор-2-[(2-флуор-3-метилбензил)тіо]піримідин-4-іл}-N-{[2-(триметилсиліл)-етокси-метил]азетидин-1-сульфо намід

Підзаголовну сполуку отримують як безбарвне масло способом прикладу 39 етап iii), застосовуючи підзаголовний продукт з етапу ii) (2,45г), метансульфонамід (0,76г), 60% натрій гідрид (0,64г) та 2-(триметилсиліл)етоксиметилхлорид (1,42мл). Вихід: 3,14г. МС XIAT (+ve) 434 [M+H]⁺

Приклад 116

N-{2-[(2-Флуор-3-метилбензил)тіо]-6-[(2-гідрокси-1,1-диметилетил)аміно]-піримідин-4-іл}метансульфонамід



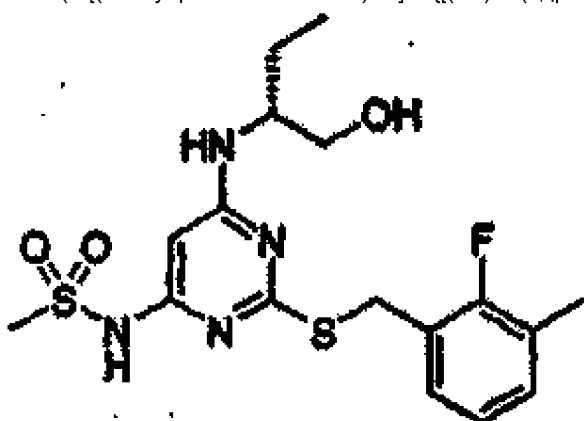
Заголовну сполуку отримують як білий твердий продукт способом прикладу 115, застосовуючи підзаголовний продукт прикладу 115 етап iii) (1,0г), 2-аміно-2-метил-1-пропанол (1,5мл) та трифлуороцтову кислоту (2мл). Вихід: 0,19г.

МС ХІАТ (+ve) 415 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7,25 (1H, t), 7,08 (1H, t), 6,97 (1H, t), 5,95 (1H, s), 4,94 (1H, s), 4,34 (2H, S), 3,64 (2H, S), 3,16 (3H, s), 2,28 (3H, s), 1,36 (6H, S).

Приклад 117

N-(2-[[2-Флуор-3-метилбензил]тіо]-6-[[1R)-1-(гідроксиметил)пропіл]аміно]-піримідин-4-іл)метансульфонамід



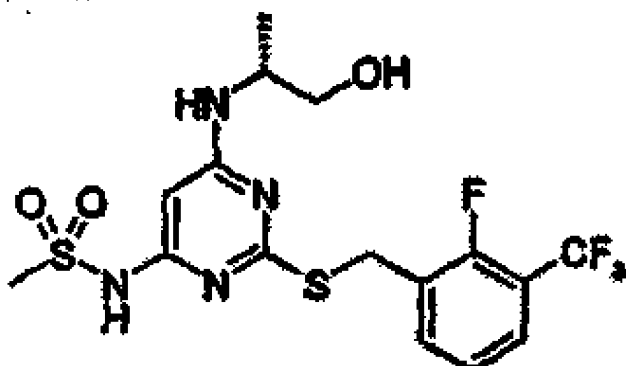
Заголовну сполуку отримують як білий твердий продукт способом прикладу 115, застосовуючи підзаголовний продукт прикладу 115 етап iii) (1,0г), (5S)-2-аміно-1-бутанол (1,5мл) та трифлуороцтову кислоту (2мл). Вихід: 0,19г.

МС ХІАТ (+ve) 415 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (DMSO) 10,52 (1H, s), 7,36 (1H, t), 7,17 (1H, t), 7,01 (1H, t), 5,81 (1H, s), 4,65 (1H, s), 4,32 (2H, s), 3,92 (1H, s), 3,42-3,37 (1H, m), 3,31 (3H, s), 3,34-3,29 (1H, m), 2,23 (3H, S), 1,65-1,56 (1H, m), 1,41-1,32 (1H, m), 0,84 (3H, t).

Приклад 118

N-(2-[[2-Флуор-3-(трифлуорметил)бензил]тіо]-6-[[1R)-1-(гідроксиметил)етил]аміно]-піримідин-4-іл)метансульфонамід



Заголовну сполуку отримують як блідо-жовті кристали способом прикладу 115, застосовуючи підзаголовний продукт з етапу iii) (0,21г) та (R)-аланінол (0,3мл). Вихід: 0,12г.

МС ХІАТ (+ve) 455 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7,71 (1H, t), 7,49 (1H, t), 7,19 (1H, t), 5,95 (1H, S), 5,07 (1H, s), 4,35 (2H, s), 3,74-3,69 (1H, m), 3,59-3,54 (1H, m), 3,15 (3H, S), 1,20 (3H, d).

Інтермедіати для цієї сполуки отримують так:

i) 2-[[2-Флуор-3-(трифлуорметил)бензил]тіо]піримідин-4,6-діол

Підзаголовну сполуку отримують як жовтий твердий продукт способом прикладу 39 етап i), застосовуючи 2-флуор-3-(трифлуорметил)бензилбромід (2,0г), 2-меркаптопіримідин-4,6-діол (1,12г) та калій гідроксид (0,44г). Вихід: 2,23г. МС ХІАТ (+ve) 321 [M+H]⁺

ii) 4,6-Дихлор-2-[(2-флуор-3-(трифлуорметил)бензил)тіо]піримідин

Підзаголовну сполуку отримують як білі кристали способом прикладу 39 етап ii), застосовуючи підзаголовний продукт з етапу i) (2,23г), фосфор оксихлорид (10,4мл) та N,N-диметиланілін (2,0мл). Вихід: 1,7г.

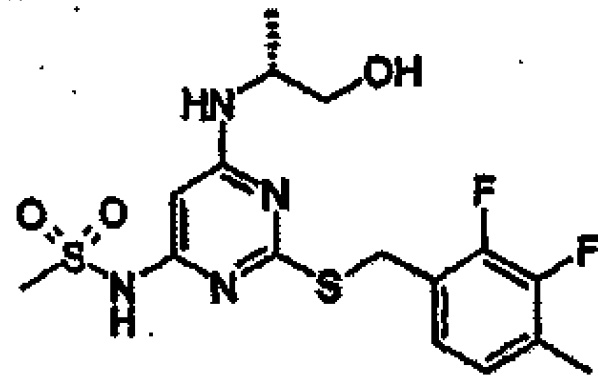
¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7,75 (1H, t), 7,52 (1H, t), 7,18 (1H, t), 7,06 (1H, s), 4,43 (2H, s).

iii)

N-(6-Хлор-2-[(2-флуор-3-(трифлуорметил)бензил)тіо]піримідин-4-іл)-N-[(2-(триметилсиліл)етокси)метил]метансульфонамід

Підзаголовну сполуку отримують як безбарвне масло способом прикладу 39 етап iii), застосовуючи підзаголовний продукт з етапу ii) (0,57г), метансульфонамід (0,15г), 60% натрій гідрид (0,26г) та 2-(триметилсиліл)етоксиметилхлорид (0,3мл). Вихід: 0,21г. ¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7,77 (1H, t), 7,53 (1H, t), 7,19 (1H, t), 7,12 (1H, s), 5,32 (2H, s), 4,45 (2H, s), 3,66 (2H, t), 3,32 (3H, s), 0,93 (2H, t), 0,00 (9H, s).

N-(2-[(2,3-дифлуор-3-метилбензил)тіо]-6-[[[(1R)-1-(гідроксиметил)етил]аміно]-піримідин-4-іл)метансульфонамід

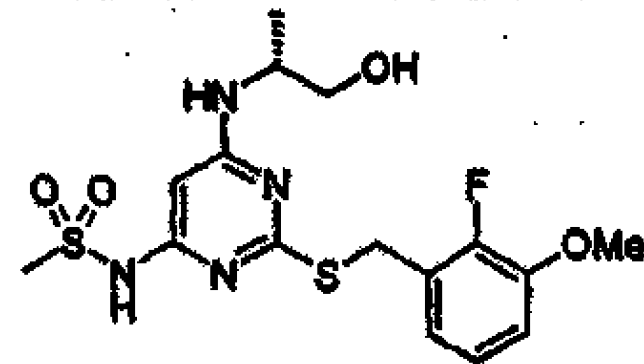


Заголовну сполуку отримують з розчину продукту прикладу 43 етап iv) (4мл) гасінням 2,3-дифлуор-4-метилбензилбромідом (1,46г), застосовуючи спосіб, описаний у прикладі 43, для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 4мг. МС ХІАТ (+ve) 419 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (CD₃OD) 7,27-7,23 (1H, m), 6,93-6,89 (1E, m), 5,56 (1H, s), 4,41 (2H, s), 3,91-3,81 (1H, m), 3,55-3,50 (1H, m), 3,48-3,43 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,25 (3H, s), 1,16 (3H, d).

Приклад 120

N-(2-[(2-Флуор-3-метоксибензил)тіо]-6-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-піримідин-4-іл)метансульфонамід



Заголовну сполуку отримують як білу піну способом прикладу 40, застосовуючи підзаголовний продукт з етапу vii) (0,24г) та трифлуороцтову кислоту (1,0мл). Вихід: 0,11г. МС ХІАТ (+ve) 417 [M+H]⁺

ЯМР δ (DMSO) 7,24 (1H, bs), 7,06 (3H, m), 5,77 (1H, s), 4,70 (1H, bt), 4,33 (2H, t), 4,00 (1H, bs), 3,82 (3H, s), 3,40 (1H, m), 3,28 (1H, m), 3,20 (3H, s), 1,06 (3H, d).

Інтермедіати для цієї сполуки отримують так:

i) 2-Флуор-3-метоксибензойна кислота

Пентаметилендіетилентетрамін (31,2мл) додають до розчину 2-флуоранізола (15,0г) у ТГФ (450мл). Реакційну суміш охолоджують до -78°C та додають краплями н-бутиллітій (59,6мл, 2,5М розчин у гексанах). Перемішують протягом 2 годин перед додаванням краплями розчину у колбу, що містить гранули твердого карбон діоксиду. Після завершення додавання (30хв) суміші дають нагрітися до кімнатної температури перед видаленням летючих продуктів у вакуумі. Залишок розчиняють у 10% розчині натрій гідроксиду (300мл) та екстрагують ефіром (3х). Водний шар підкислюють до pH 1 концентрованою хлоридною кислотою перед екстракцією ДХМ. Органічні продукти промивають водою, сушать магній сульфатом та концентрують у вакуумі, отримуючи підзаголовну сполуку як жовтий твердий продукт. Вихід: 7,1г. ¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7,50 (1H, m), 7,12 (2H, m), 3,91 (3H, s).

ii) (2-Флуор-3-метоксифеніл)метанол

Літій алюмогідрид (83,5мл, 1М розчин у ТГФ) додають краплями до суспензії підзаголовного продукту з етапу i) (7,1г) у діетиловому етері (180мл) при такій швидкості, щоб підтримувати помірне кипіння під зворотним холодильником. Після завершення додавання реакційну суміш перемішують протягом 1,5 годин. 15% розчин натрій гідроксиду додають краплями до припинення виділення газу. Утворений білий осад фільтрують та фільтрат розбавляють водою (100мл). Органічні продукти видаляють у вакуумі та залишок екстрагують ефіром (100мл). Органічні продукти промивають 2М розчином натрій гідроксиду (150мл), водою (150мл), розсолем (150мл), сушать магній сульфатом та концентрують у вакуумі, отримуючи підзаголовну сполуку як білий кристалічний твердий продукт. Вихід: 5,5г.

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7,00 (3H, m), 4,77 (2H, d), 3,89 (3H, s), 1,77 (1H, t).

iii) 1-(Бромметил)-2-флуор-3-метоксибензол

Трифенілфосфін (11,1г) додають до розчину підзаголовного продукту з етапу ii) (5,0г) у ДХМ (200мл), а потім додають порціями карбон тетрабромід (14,0г). Реакційну суміш перемішують протягом 4 годин перед додаванням ще трифенілфосфіну (2,0г) та карбон тетраброміду (2,0г) і перемішують протягом 1 години. Суміш концентрують до об'єму 30мл та розбавляють ефіром (300мл). Твердий осад фільтрують та промивають ефіром (3х) та фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на колонці (10% ефір/ізо-гексан), отримуючи підзаголовну сполуку як прозоре масло. Вихід: 5,2г.

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 7,05 (1H, m), 6,93 (2H, m), 4,52 (2H, s), 3,89 (3H, s).

iv) 2-[(2-Флуор-3-метоксибензил)тіо]піримідин-4,6-діол

Підзаголовну сполуку отримують як білий твердий продукт способом прикладу 39 етап i), застосовуючи 1-(бромметил)-2-флуор-3-метоксибензол (4,5г), 2-меркаптопіримідин-4,6-діол (2,96г) та калій гідроксид (1,15г). Вихід: 5,0г.

¹H ЯМР δ (DMCO) 7,10 (3H, m), 5,21 (1H, bs), 4,38 (2H, s), 3,83 (3H, s).

v) 4,6-Дихлор-2-[(2-флуор-3-метоксибензил)тіо]піримідин

Підзаголовну сполуку отримують як білий твердий продукт способом прикладу 39 етап ii), застосовуючи підзаголовний продукт з етапу iv) (4,91г), фосфор оксихлорид (42,6мл) та N,N-диметиланілін (4,9мл). Вихід: 4,1г.

¹H ЯМР δ (DMCO) 7,74 (1H, s), 7,09 (3H, m), 4,43 (2H, s), 3,83 (3H, s).

vi)

N-{6-Хлор-2-[(2-флуор-3-метоксибензил)тіо]піримідин-4-іл}-N-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]метансульфонамід
Підзаголовну сполуку отримують як безбарвне масло способом прикладу 39 етап iii), застосовуючи підзаголовний продукт з етапу N) (2,0г), метансульфонамід (0,60г), 60% натрій гідрид (0,50г) та 2-(триметилсиліл)етоксиметилхлорид (1,11мл). Вихід: 2,42г. MS XIAT (+ve) 509 [M+H]⁺

vii) N-{6-Хлор-2-[(2-флуор-3-метоксибензил)тіо]піримідин-4-іл}-N-[[2-(триметилсиліл)етокси]

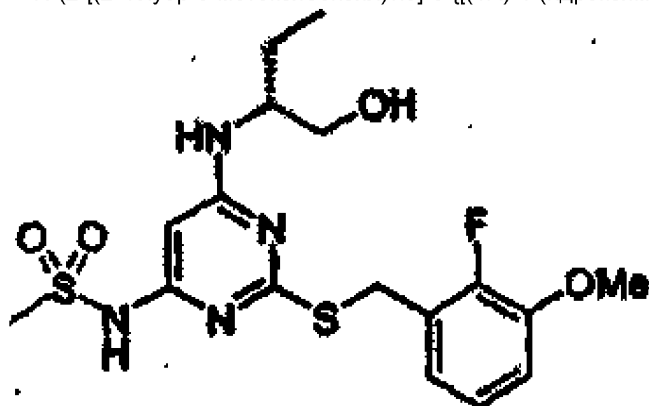
метил]метансульфонамід

Розчин підзаголовного продукту з етапу vi) (0,3г) у (R)-аланінолі (1,5мл) перемішують при 90°C протягом 2,5 годин. Реакційну суміш розбавляють EtOAc (50мл) та промивають водою, розсолем, сушать магній сульфатом та концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на колонці (50% EtOAc/ізо-гексан), отримуючи підзаголовну сполуку як смолу. Вихід: 0,24г.

MS XIAT (+ve) 547 [M+H]⁺

Приклад 121

N-(2-[(2-Флуор-3-метоксибензил)тіо]-6-[[1(R)-1-(гідроксиметил)пропіл]аміно]-піримідин-4-іл)метансульфонамід



Заголовну сполуку отримують як білу піну способом прикладу 40, застосовуючи підзаголовний продукт з етапу i) (0,24г) та трифлуороцтову кислоту (1,0мл). Вихід: 0,11г.

MS XIAT (+ve) 431 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (DMCO) 7,10 (1H, bs), 7,06 (3H, m), 5,80 (1H, bs), 4,64 (1H, bs), 4,30 (2H, t), 3,85 (1H, bs), 3,82 (3H, s), 3,39 (1H, bm), 3,20 (3H, bs), 1,61 (1H, p), 1,36 (1H, p), 0,83 (3H, t).

Інтермедіати для цієї сполуки отримують так:

i)

N-(2-[(2-Флуор-3-метокси-бензил)тіо]-6-[[1(R)-1-(гідроксиметил)пропіл]-аміно]-піримідин-4-іл)-N-[[2-(триметил силіл)етокси]метил]метансульфонамід

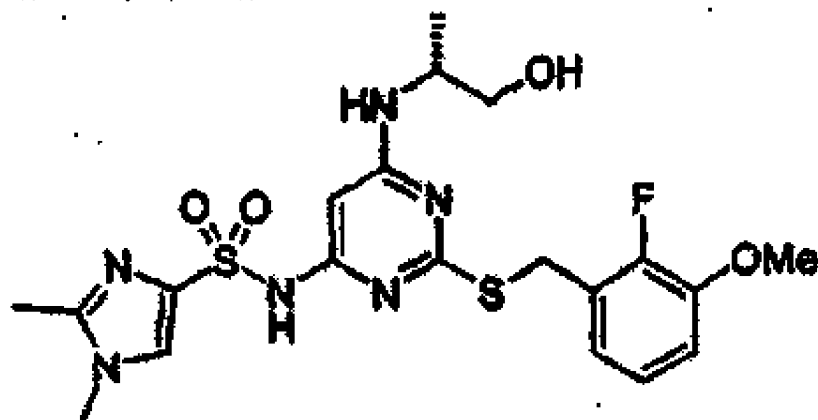
Розчин підзаголовної сполуки прикладу 120 етап vi) (0,3г) у (2H)-2-амінобутан-1-олі (1,5мл) перемішують

при 90°C протягом 2,5 годин. Реакційну суміш розбавляють EtOAc (50мл) та промивають водою і розсолем, сушать матій сульфатом та концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на колонці (50% EtOAc/ізо-гексан), отримуючи підзаголовну сполуку як смолу. Вихід: 0,26г.

МС ХІАТ (+ve) 561 [M+H]⁺

Приклад 122

N-{6-[(R)-2-Гідрокси-1-метилетил]аміно}-2-[(3-метокси-2-метилбензил)тіо]-піримідин-4-іл}-1,2-диметил-1H-імідазол-4-сульфонамід



Розчин підзаголовної сполуки з етапу i) (0,4г) та (1R)-аланінолу (0,11мл) у НМП (1,0мл) перемішують при 90°C протягом 2 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляють ацетонітрилом (4мл) та 2М хлоридною кислотою (1мл) та перемішують протягом 10 хвилин. Розчинник частково випарюють під зниженим тиском та реакційну суміш розбавляють EtOAc (50мл) та промивають водою (5мл), сушать магній сульфатом та концентрують у вакуумі, отримуючи жовте масло. Залишок очищають зворотно-фазовою ВЕРХ (градієнт 90% - 5% 0,02М амоній гідроксид/ацетонприл) для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 12мг. МС ХІАТ (+ve) 497 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (ДМСО) 7,70 (1H, bs), 7,03 (4H, m), 5,88 (1H, bs), 4,69 (2H, bs), 3,90 (1H, bs), 3,54 (3H, s), 3,37 (1H, m), 3,28 (3H, s), 3,25 (1H, m), 2,26 (3H, s), 1,03 (3H, d).

Інтермедіати для цієї сполуки отримують так:

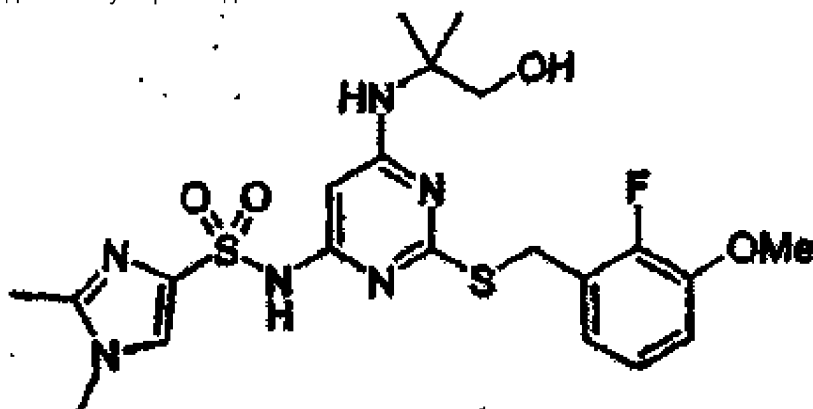
i)

N-[6-Хлор-2-[(3-метокси-2-метилбензил)тіо]піримідин-4-іл]-1,2-диметил-N-(триметилсиліл)етокси]метил}-1H-імідазол-4-сульфонамід

Підзаголовну сполуку отримують як безбарвне масло способом прикладу 39 етап iii), застосовуючи підзаголовний продукт прикладу 120 етап N) (2,3г), 1,2-диметил-1H-імідазол-4-сульфонамід (0,60г), 60% натрій гідрид (0,87г) та 2-(триметилсиліл)етоксиметилхлорид (1,5мл). Вихід: 2,2г. МС ХІАТ (+ve) 646 [M+H]⁺

Приклад 123

N-{6-[(2-Гідрокси-1,1-диметилетил)аміно]-2-[(3-метокси-2-метилбензил)тіо]піримідин-4-іл}-1,2-диметил-1H-імідазол-4-сульфонамід

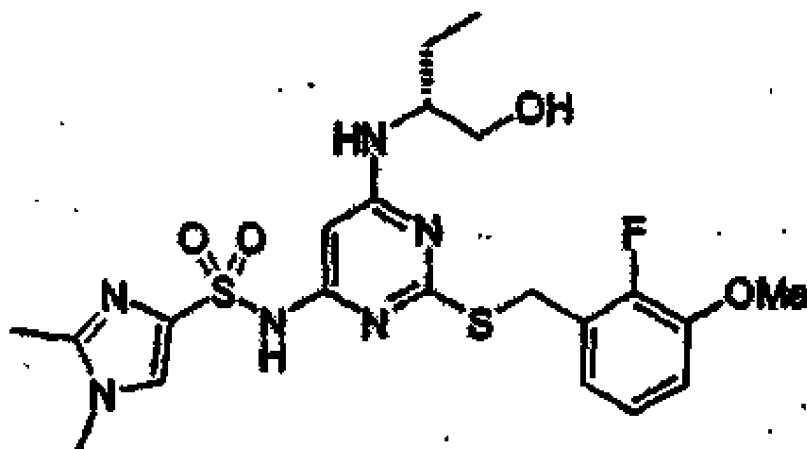


Заголовну сполуку отримують як білий твердий продукт способом прикладу 122, застосовуючи підзаголовний продукт прикладу 122 етап i) (0,40г) та 2-аміно-2-метилпропан-1-ол (0,20мл), а тоді 2М хлоридну кислоту (1,0мл). Вихід: 13мг. МС ХІАТ (+ve) 511 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (ДМСО) 7,28 (1H, bs), 7,04 (3H, m), 5,23 (1H, bs), 5,72 (1H, s), 4,23 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,52 (3H, s), 3,35 (2H, bs), 2,25 (3H, s), 1,18 (6H, s).

Приклад 124

N-{6-[(1R)-1-(Гідроксиметил)пропіл]аміно}-2-[(3-метокси-2-метилбензил)тіо]піримідин-4-іл}-1,2-диметил-1H-імідазол-4-сульфонамід



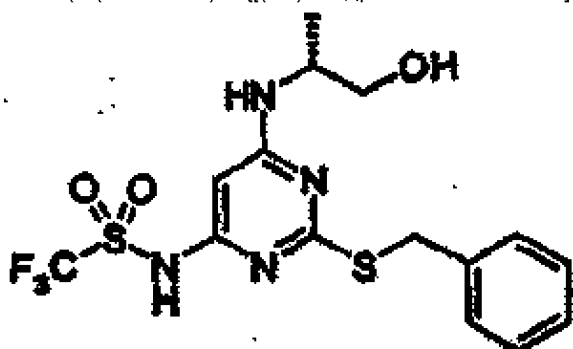
Заголовну сполуку отримують як білий твердий продукт способом прикладу 122, застосовуючи підзаголовний продукт прикладу 122 етап i) (0,40г), та (ф-2-амінобутанол (0,19мл) тоді 2М хлоридну кислоту (1,0мл). Вихід: 46мг.

МС ХІАТ (+ve)511 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (ДМСО) 7,72 (1H, bs), 7,03 (1H, bs), 7,00 (3H, bs), 5,92 (1H, bs), 4,62 (1H, bs), 4,26 (2H, S), 3,82 (4H, bs+s), 3,54 (3H, s), 3,36 (1H, m), 2,27 (3H, s), 1,57 (1H, m), 1,35 (1H, m), 0,81 (3H, t).

Приклад 125

N-(2-(Бензилтіо)-6-[[1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]піримідин-4-іл)-1,1,1-трифлуорметансульфонамід



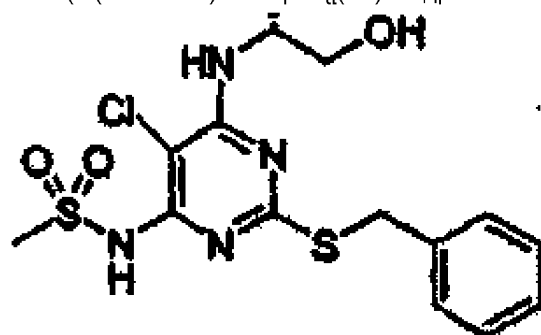
Трифлатний ангідрид (0,38мл) додають краплями до розчину підзаголовного продукту прикладу 3 етап ii) (0,4г) та N,N-діізопропілетиламіну (1,7мл) у ДХМ при -10°C. Після 15хвил насичений натрій гідрокарбонат (10мл) додають та органічні продукти збирають екстракцією ДХМ (2x10мл). Органічні продукти поєднують, промивають водою, розсоллом, сушать матій сульфатом та концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють у ТГФ (10мл) та обробляють тетрабутиламоній флуоридом (5мл, 1М у ТГФ) протягом 15 хвилин перед підкисленням до рН 1 1М хлоридною кислотою. EtOAc (10мл) додають, органічні продукти промивають розсоллом, сушать магній сульфатом та концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на колонці (2% метанол/ДХМ), отримуючи смолу, котру сушать сублімацією від діоксану (20мл) для отримання заголовної сполуки як піни. Вихід: 0,37г.

МС ХІАТ (+ve) 422 [M+H]⁺

ЯМР δ (ДМСО) 13,30 (1H, S), 8,44 (1H, d), 7,42 (2H, d), 7,37-7,24 (3H, m), 6,20 (1H, s), 4,48-4,41 (2H, m), 4,28-4,16 (1H, m), 3,46-3,28 (2H, m), 1,09 (3H, d).

Приклад 126

N-(2-(Бензилтіо)-5-хлор-6-[[1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]піримідин-4-іл)метансульфонамід



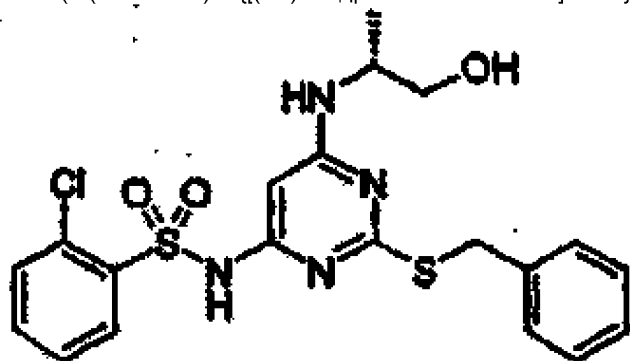
Заголовну сполуку прикладу 3 (0,4г) розчиняють у ДХМ (20мл) та обробляють N-хлорсукцинімідом (0,14г) протягом 2 годин. Летючі продукти видаляють у вакуумі та залишок очищають зворотно-фазовою ВЕРХ ((градієнт 95% - 20% 0,02М амоній гідроксид/ацетонітрил) для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 0,25г.

МС ХІАТ (-ve) 402 [M-H]⁻

¹H ЯМР δ (ДМСО) 10,33 (1H, S), 7,41 (2H, d), 7,35-7,20 (3H, m), 6,76 (1H, d), 4,79 (1H, t), 4,39-4,29 (2H, m), 4,28-4,16 (1H, m), 3,50-3,31 (2H, m), 1,12 (3H, d).

Приклад 127

N-(2-(Бензилтіо)-6-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]піримідин-4-іл]-2-хлорбензолсульфонамід

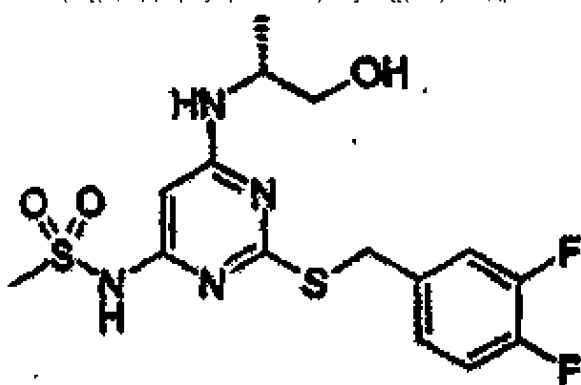


2-Хлорфенілметансульфонілхлорид (0,17г) додають до розчину підзаголовного продукту прикладу 3 етап ii) (66мг) у піридині (2мл) та N,N-диметиламінопіридині (24мг). Реакційну суміш перемішують протягом 18 годин. Летучі продукти видаляють під зниженим тиском та залишок розбавляють ТГФ (5мл) та обробляють 2М хлоридною кислотою (5мл) протягом 5 хвилин. Розчинник випарюють та залишок розподіляють між ДХМ та обробляють насиченим натрій гідрокарбонатом до нейтрального рН. Органічний шар промивають водою та розсоллом. Органічні продукти сушать магній сульфатом та концентрують для отримання твердого продукту. Цей матеріал очищають хроматографією на колонці (20% EtOAc/ДХМ) для отримання заголовної сполуки як

оранжевого твердого продукту. Вихід: 19мг. МС ХІАТ (+ve) 464 [M+H]⁺
ЯМР δ (ДМСО) 10,88 (1H, s), 8,07 (1H, d), 7,66 (2H, m), 7,56 (1H, m), 7,27 (5H, m), 6,45 (1H, bd), 6,09 (1H, S), 5,91 (1H, S), 4,24 (2H, q), 3,85 (1H, bt), 3,30 (2H, m), 1,02 (3H, d).

Приклад 128

N-(2-[(3,4-Дифлуорбензил)тіо]-6-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]піримідин-4-іл])метансульфонамід



Заголовну сполуку отримують способом прикладу 27, застосовуючи підзаголовний продукт з етапу iii) (0,3г) та метансульфонілхлорид (0,16мл). Вихід: 77мг.

МС ХІАТ (+ve) 405 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (ДМСО) 7,51 (1H, m), 7,33 (2H, m), 5,78 (1H, s), 4,70 (1H, bs), 4,30 (2H, q), 3,95 (1H, bs), 3,33 (2H, m), 3,20 (3H, s), 1,05 (3H, d).

Інтермедіати для вищезазначеної сполуки отримують так:

i) 6-Аміно-2-[(3,4-дифлуорбензил)тіо]піримідин-4-ол

Підзаголовну сполуку отримують способом прикладу 1 етап i) обробкою 4-аміно-6-гідрокси-2-меркаптопіримідину моногідрату (2,0г) 3,4-дифлуорбензилбромідом (2,66г), отримуючи підзаголовну сполуку як білий твердий продукт. Вихід: 3,35г.

¹H ЯМР δ (ДМСО) 7,54 (1H, m), 7,32 (2H, m), 6,58 (2H, bs), 4,96 (1H, bs), 4,29 (2H, s).

ii) 6-Хлор-2-[(3,4-дифлуорбензил)тіо]піримідин-4-амін

Підзаголовну сполуку отримують з продукту з етапу i) (3,35г) способом прикладу 1 етап ii), отримуючи підзаголовний продукт як зелену піну, котру застосовують безпосередньо у наступному етапі. МС: ХІАТ (+ve) 368 [M+H]⁺

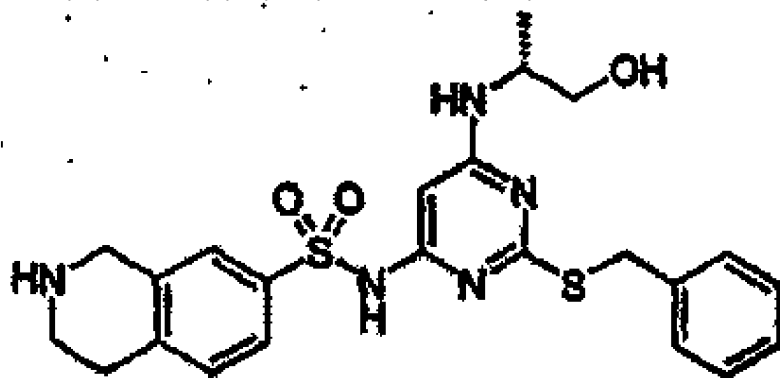
iii) N-((1,1)-2-[[трет-Бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетил)-2-[(3,4-дифлуорбензил)тіо]піримідин-4,6-діамін

N,N-діізопропілетиламін (4,9мл) додають до розчину (R)-аланінолу (5,0мл) та підзаголовного продукту з етапу ii) та перемішують при 120°C протягом 8 діб перед розподілом між водою та ДХМ. Органічні продукти промивають ефіром, розсоллом, сушать водою та ДХМ. Органічні продукти промивають ефіром, розсоллом, сушать магній сульфатом та концентрують у вакуумі, отримуючи залишок, котрий очищають хроматографією на колонці (8:1 EtOAc/ізо-гексан). Залишок обробляють імідазолом (0,29г) та розчином трет-бутилдиметилсилілхлориду (0,63г) у ДМФ (1,5мл) та перемішують протягом 18 годин. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc та водою та органічні продукти збирають, сушать магній сульфатом та концентрують у

вакуумі. Залишок очищають хроматографією на колонці (6:4 ефір/ізо-гексан), отримуючи підзаголовну сполуку як
оранжеву смолу. Вихід: 0,61г. МС: ХІАТ (+ve) 441 [M+H]⁺

Приклад 129

N-(2-(Бензилтіо)-(тетрагидроізохінолін-7-сульфонамід



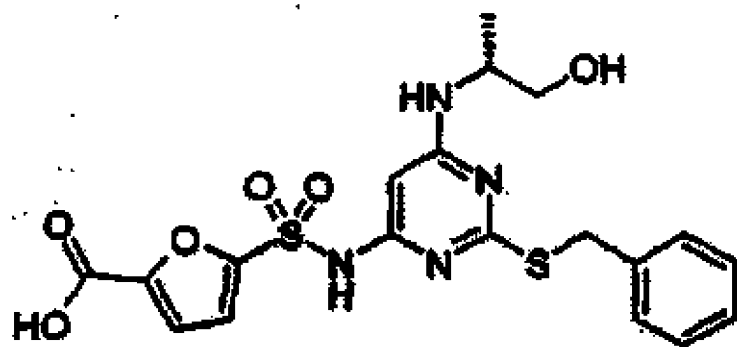
Заголовну сполуку отримують способом прикладу 127, застосовуючи підзаголовний продукт прикладу 3 етапу
ii) (0,2г) та 2-(трифлуорацетил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонілхлорид (0,49г). Вихід: 84мг.

МС ХІАТ (+ve) 486 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (DMSO/D₂O) 7,59 (1H, d), 7,55 (1H, b), 7,27 (6H, m), 5,65 (1H, s), 4,17 (2H, t), 4,01 (2H, S),
3,31 (1H, bs), 3,37 (1H, m), 3,24 (1H, m), 3,09 (2H, t), 2,84 (2H, t), 1,03 (3H, d).

Приклад 130

5-(((2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл)аміно)сульфоніл)-2-фуранкарбонова
кислота



Гідрогенхлорид (2мл, 4М у діоксан) додають до підзаголовного продукту з етапу ii) (30мг) та перемішують
протягом 2 годин. Летючі продукти видаляють у вакуумі та залишок очищають зворотно-фазовою ВЕРХ (градієнт
95% - 50% 0,02М амоній гідроксид/ацетонітрил) для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту
Вихід: 20мг.

МС ХІАТ (+ve) 436 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (DMSO) 7,40 (2H, d), 7,30 (3H, m), 6,97 (1H, d), 6,91 (1H, d), 5,85 (1H, s), 4,34 (2H, q), 4,02
(1H, bs), 3,39 (1H, m), 3,30 (1H, m), 1,07 (3H, d).

Інтермедіати для цієї сполуки отримують так:

i)

Метил-5-(((2-(бензилтіо)-6-(((1R)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл)аміно)суль-
фоніл)-2-фураат

Метил 5-(хлорсульфоніл)-2-фураат (0,54г) додають до розчину підзаголовного продукту прикладу 3 етапу ii)
(0,5г) у піридині (15мл) та N,N-диметиламінопіридині (0,15г). Реакційну суміш перемішують протягом 18 годин.
Наступну аліквоту сульфонілхлориду (0,27г) додають та перемішують ще 18 годин. Розчинник випарюють та
залишок очищають хроматографією на колонці (25% EtOAc/ізо-гексан) для отримання підзаголовної сполуки як
жовтого скла. Вихід: 0,24г.

¹H ЯМР δ (DMSO) 7,38 (7H, m), 7,09 (1H, bs), 5,95 (1H, s), 4,42 (2H, s), 4,26 (1H, bs), 3,87 (3H, s),
3,54 (2H, bm), 1,12 (3H, d), 0,85 (9H, s), 0,01 (6H, m).

ii)

5-(((2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл)аміно)сульфоні-
л)-2-фуранкарбонова кислота

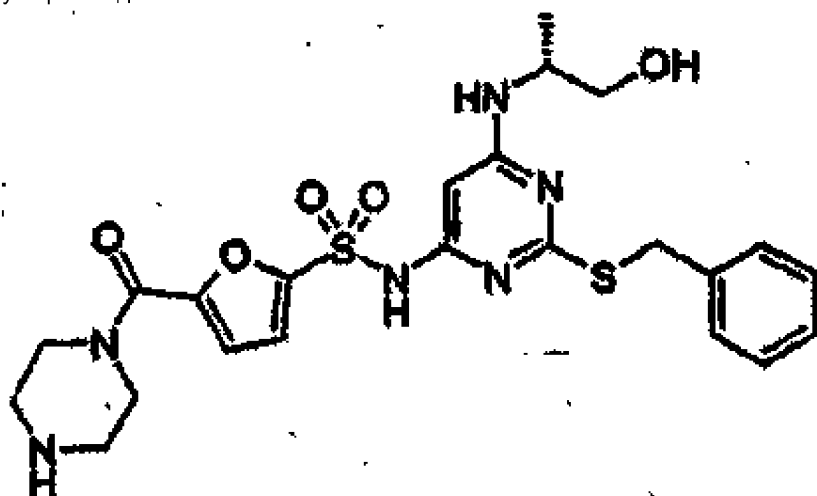
Літій гідроксид (33мг) додають до розчину підзаголовного продукту з етапу i) (0,23г) у ТГФ/воді (1мл/1мл)
та перемішують протягом 1 години. ТГФ видаляють у вакуумі та залишок нейтралізують AcOH перед екстракцією
EtOAc. Органічні продукти тоді промивають ефіром, сушать магній сульфатом та концентрують у вакуумі.
Залишок очищають зворотно-фазовою ВЕРХ (градієнт 95% - 20% 0,02М амоній гідроксид/ацетонітрил) для
отримання заголовної сполуки як білуватого твердого продукту. Вихід: 0,14г.

¹H ЯМР δ (DMSO) 7,13 (6H, m), 6,84 (2H, d), 5,72 (1H, s), 4,26 (2H, s), 3,93 (1H, bs), 3,58 (1H, m),

3,34 (1H, m), 1,07 (3H, d), 0,84 (9H, s), 0,00 (6H, s).

Приклад 131

N-(2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл)-5-(піперазин-1-ілкарбоніл)фуран-2-сульфонамід



Гідроген хлорид (2мл, 4М у діоксан) додають до підзаголовного продукту з етапу i) (0,12г) та перемішують протягом 2 годин. Летучі продукти видаляють у вакуумі та залишок очищають зворотно-фазовою ВЕРХ (градієнт 95% - 50% 0,02М амоній гідроксид/ацетонітрил) для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 68мг.

МС ХІАТ (+ve) 533 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (ДМСО) 7,35 (2H, d), 7,24 (3H, m), 7,02 (1H, d), 6,86 (1H, d), 5,68 (1H, s), 4,21 (2H, t), 3,84 (1H, bs), 3,73 (4H, bs), 3,38 (1H, m), 3,25 (1H, m), 3,01 (4H, bs), 1,05 (3H, d).

Інтермедіати для цієї сполуки отримують так:

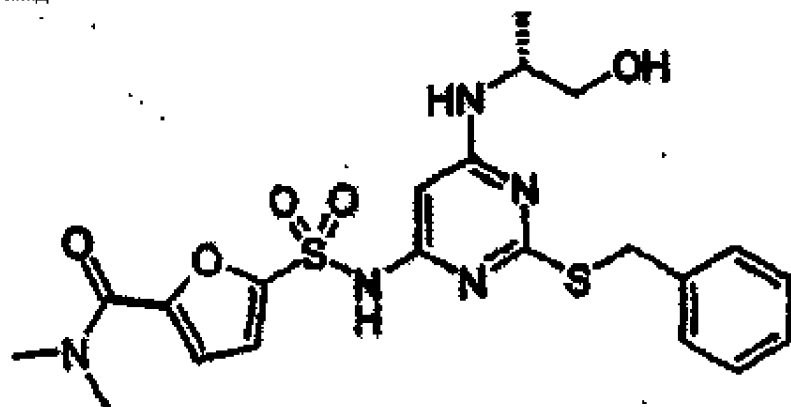
i) трет-Бутил

4-(((2-(бензилтіо)-6-(((1R)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси)-1-метилетил)аміно]піримідин-4-іл)аміно)сульфоніл)піперазин-1-карбоксилат

трет-Бутилпіперазин-1-карбоксилат (45мг), N-гідроксибензотриазол (33мг), а тоді дициклогексилкарбодіімід (50мг) додають до розчину підзаголовного продукту прикладу 130 етап ii) (0,14г) у ДХМ (5мл). через 1 годину реакційну суміш фільтрують та добре промивають ДХМ. Поеднані фільтрати промивають розсоллом, сушать магній сульфатом та концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на колонці (40% EtOAc/ізо-гексан) для отримання підзаголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 0,17г. МС ХІАТ (+ve) 747 [M+H]⁺

Приклад 132

5-(((2-(Бензилтіо)-6-(((1R)-2-гідрокси-1-метилетил)аміно)піримідин-4-іл)аміно)сульфоніл)-N,N-диметил-2-фуртамід



2М хлоридну кислоту додають до розчину підзаголовного продукту з етапу i) (0,20г) у ТГФ (10мл) та перемішують протягом 3 годин. Летучі продукти видаляють у вакуумі та залишок екстрагують ДХМ. Органічні продукти промивають розсоллом, сушать магній сульфатом та концентрують у вакуумі. Залишок очищають зворотно-фазовою ВЕРХ (градієнт 95% - 50% 0,02М амоній гідроксид/ацетонітрил) для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 31мг.

МС ХІАТ (-ve) 490 [M-H]⁻

¹H ЯМР δ (ДМСО) 7,39 (2H, d), 7,28 (3H, m), 7,05 (2H, bs), 5,93 (1H, vbs), 4,78 (1H, bs), 4,35 (2H, bs), 4,13 (1H, vbs), 3,40 (2H, m), 3,09 (3H, bs), 2,95 (3H, bs), 1,07 (3H, d).

Інтермедіати для цієї сполуки отримують так:

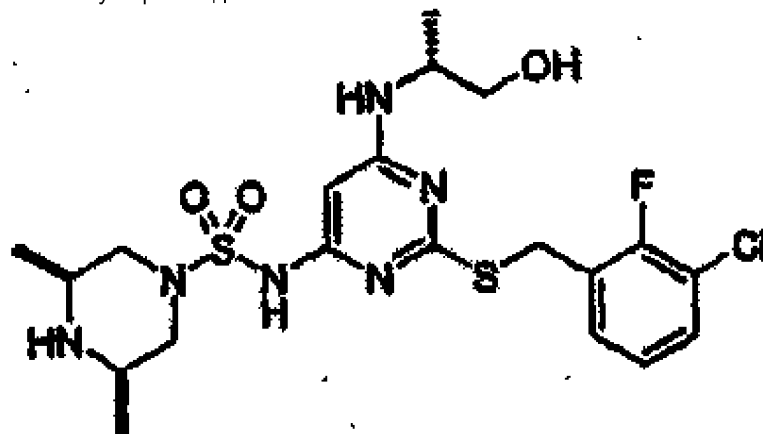
i)

5-[(2-(Бензилтіо)-6-[(1R)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-метилетил]аміно]-піримідин-4-іл]аміно)сульфоніл]-N,N-диметил-2-фурамід

Розчин підзаголовного продукту прикладу 130 етап i) (0,37г) у 40% водному диметиламіні (4,2мл) перемішують протягом 18 годин. Летючі продукти видаляють у вакуумі та залишок екстрагують BtOAc. Органічні продукти промивають розсоллом, сушать магній сульфатом та концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на колонці (50% EtOAc/ізо-гексан) для отримання підзаголовної сполуки як жовтої смоли. Вихід: 0,14г. МС ХІАТ (+Ne) 606 [M+H]⁺

Приклад 133

N-(2-[(3-Хлор-2-флуорбензил)тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно)піримідин-4-іл)-цис-3,5-диметилпіперазин-1-сульфонамід



Заголовну сполуку отримують як білий твердий продукт способом прикладу 39, застосовуючи підзаголовний продукт з етапу ii) (0,37г), та (R)-аланінол (1мл). Вихід: 6мг. МС ХІАТ (+ve) 519 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (ДМСО) 7,5,9 (1H, t), 7,47 (1H, p), 7,15 (1H, s), 5,80 (1H, s), 4,67 (1H, t), 4,35 (2H, S), 3,90 (1H, bs), 3,57 (2H, s), 3,38 (4H, m), 2,24 (2H, t), 1,04 (3H, d), 0,94 (6H, d).

Інтермедіати для цієї сполуки отримують так:

i) цис-3,5-диметилпіперазин-1-сульфонамід

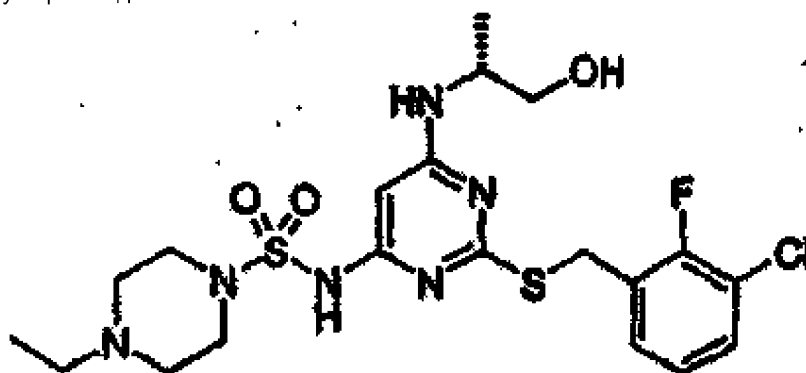
Розчин цис-2,6-диметилпіперазину (5,0г) та сульфаміду (10,0г) у 1,4-діоксані (100мл) перемішують протягом 72 годин при 110°C. Летючі продукти видаляють у вакуумі та залишок суспендують у EtOAc. Фільтрат випарюють до жовтого твердого продукту (4,3г), 1г цього матеріалу розчиняють у метанолі та наносять на патрон SCX (10г). Патрон промивають 50% водним метанолом (200мл), а потім підзаголовний продукт елюють 5% розчин амоній гідроксиду/метанол (200мл). Розчинник видаляють під зниженим тиском для отримання підзаголовної сполуки як жовтого твердого продукту. Вихід: 0,46г. МС ХІАТ (+ve) 194 [M+H]⁺

ii) N-(6-хлор-2-[(3-хлор-2-флуорбензил)тіо]-піримідин-4-іл)-цис-3,5-диметил-піперазин-1-сульфонамід

60% Натрій гідрид (0,19г) додають до перемішаного розчину підзаголовного продукту з етапу i) (0,45г) у ДМФ (4,2мл) при 0°C. Охолоджувальну баню видаляють протягом 15 хвил перед новим охолодженням до 0 °C та додавання розчину підзаголовного продукту прикладу 31 етап iii) (0,76г) у ДМФ (2мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 годин суміш підкислюють 2М хлоридною кислотою до pH 4 та летючі продукти видаляють у вакуумі. Залишок розчиняють у метанолі та наносять на патрон SCX (10г). Патрон промивають метанолом (200мл), а потім підзаголовний продукт елюють сумішшю 10% триетиламін/метанол (300мл). Розчинник видаляють під зниженим тиском та залишок розтирають з діетиловим етером для отримання підзаголовної сполуки як жовтого твердого продукту. Вихід: 0,37г. МС ХІАТ (+ve) 480/482/484 [M+H]⁺

Приклад 134

N-(2-[(3-Хлор-2-флуорбензил)тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно)піримідин-4-іл)-4-етилпіперазин-1-сульфонамід



Розчин підзаголовного продукту з етапу ii) (1,92г) у (R)-аланінолі (5мл) нагрівають при 80°C протягом 72 годин. Реакційну суміш тоді розбавляють метанолом та очищають зворотно-фазовою ВЕРХ (градієнт 95% - 60% 0,02M амоній гідроксид/ацетонітрил) для отримання заголовної сполуки як жовтого скла. Вихід: 90мг.

МС ХІАТ (+ve) 519 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (ДМСО) 7,59 (1H, t), 7,47 (1H, t), 7,16 (2H, bt), 5,86 (1H, s), 4,69 (1H, bm), 4,36 (2H, t), 3,91 (1H, vbs), 3,38 (2H, m), 3,12 (4H, bs), 2,28 (6H, m), 1,05 (3H, d), 0,96 (3H, t).

Інтермедіати для цієї сполуки отримують так:

i) 4-Етилпіперазин-1-сульфонамід

Розчин N-етилпіперазину (5,0г) та сульфаміду (10,0г) у 1,4-діоксані (100мл) перемішують протягом 72 годин при 110°C. Летючі продукти видаляють у вакуумі та 5г залишку розчиняють у метанолі та наносять на патрон SCX (70г). Патрон промивають 50% водним метанолом (200мл), а потім підзаголовний продукт елюють сумішшю 10% триетиламін/метанол (100мл) Розчинник видаляють під зниженим тиском для отримання підзаголовної сполуки як блідо-бежевого твердого продукту. Вихід: 3,0г. МС ХІАТ (-ve) 192

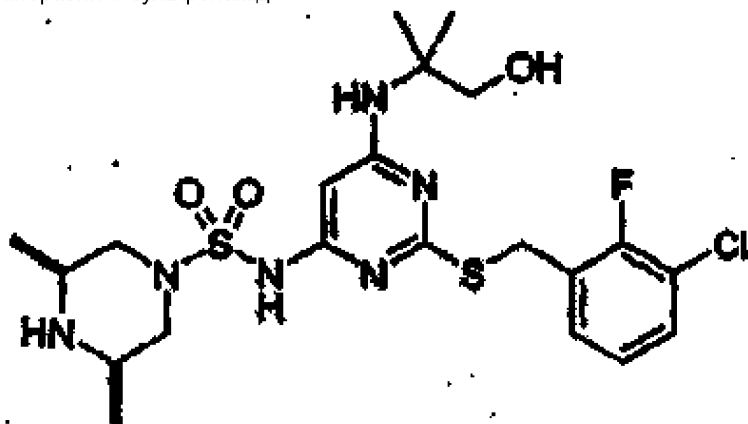
ii) N-(6-хлор-2-[(3-хлор-2-флуорбензил)тіо]піримідин-4-іл)-4-етил-піперазин-1-сульфонамід

Підзаголовну сполуку отримують як оранжеву смолу способом прикладу 133 етап ii), застосовуючи підзаголовний продукт з етапу i) (3,0г), 60 % натрій гідрид (1,24г) та підзаголовний продукт прикладу 31 етап iii) (5,0г). Вихід: 0,73г.

МС ХІАТ (+ve) 480 [M+H]⁺

Приклад 135

N-{2-[(3-Хлор-2-флуорбензил)тіо]-6-[(2-гідрокси-1,1-диметилетил)аміно]-піримідин-4-іл}-цис-3,5-диметил піперазин-1-сульфонамід



Розчин підзаголовного продукту з етапу i) (0,26г) у 2-аміно-2-метилпропанол (1мл) нагрівають при 90°C протягом 3,5 годин, а тоді 55°C протягом 72 годин. Реакційну суміш тоді розбавляють EtOAc та промивають водою, сушать сульфатом натрію та концентрують у вакуумі. Залишок розбавляють трифлуороцтовою кислотою (2мл) та перемішують протягом 15хв перед видаленням летючих продуктів у вакуумі та азеотропуванням залишку з толуолом (2х). Сирий матеріал очищають зворотно-фазовою ВЕРХ (градієнт 95% - 50% 0,02M амоній гідроксид/ацетонітрил) для отримання заголовної сполуки як твердого продукту. Вихід: 48мг.

МС ХІАТ (+ve) 533 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (ДМСО) 7,58 (1H, t), 7,47 (1H, t), 7,17 (1H, t), 5,88 (1H, s), 4,36 (2H, s), 3,46 (4H, m), 2,73 (2H, bs), 2,30 (2H, t), 1,21 (6H, s), 0,97 (6H, d).

Інтермедіати для цієї сполуки отримують, як нижченаведено;

i)

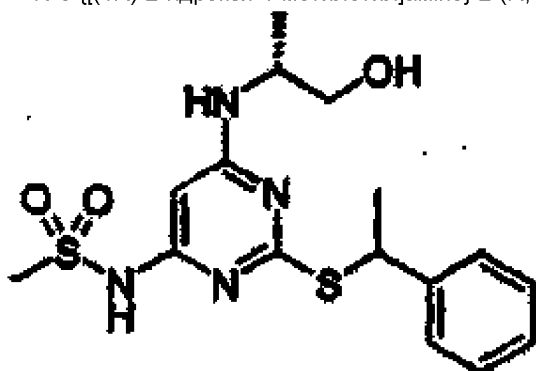
N-{6-Хлор-2-[(3-хлор-2-флуорбензил)тіо]піримідин-4-іл}-цис-3,5-диметил-N-{2-(триметилсиліл)етокси}метилпіперазин-1-сульфонамід

Підзаголовну сполуку отримують як жовту смолу способом прикладу 39 етап iii), застосовуючи підзаголовний продукт прикладу 133 етап i) (2,6г), підзаголовний продукт прикладу 31 етап iii) (4,3 г), 60% натрій гідрид (0,99г) та 2-(триметилсиліл)етоксиметилхлорид (2,38мл). Вихід: 3,4г.

МС ХІАТ (+ve) 610 [M+H]⁺

Приклад 136

N-6-[[1(R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-2-(R,S)-[(1-фенілетил)тіо]піримідин-4-іл}метансульфонамід



Метансульфоніл хлорид (0,16мл) додають при перемішуванні до розчину підзаголовного продукту з етапу ii)

(0,29г) та N,N-діізопропілетиламіну (0,36мл) у ДХМ (5мл). Після перемішування протягом 18 годин летючі продукти видаляють під зниженим тиском та залишок розбавляють ТГФ (8мл) та обробляють 1М розчином натрій гідроксиду (4,2мл). Після 6 годин 2М хлоридну кислоту додають до рН 1 та перемішують протягом 3 діб. Реакційну суміш тоді нейтралізують насиченим розчином натрій гідрокарбонату та продукт екстрагують ДХМ. Органічні продукти промивають ефіром, сушать натрій сульфатом та концентрують у вакуумі. Залишок очищають зворотно-фазовою ВЕРХ (градієнт 95% - 25% 0,02М амоній гідроксид/ацетонітрил) для отримання заголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 90мг. МС ХІАТ (+ve) 383 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (DMSO) 7,45 (2H, d), 7,33 (2H, t), 7,24 (1H, m), 5,77 (1H, bs), 4,93 (1H, q), 4,71 (1H, bs), 3,41 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,23 (3H, bs), 1,67 (3H, dd), 1,07 (3H, dd).

Інтермедіати для заголовної сполуки отримують так:

i) 6-Аміно-2-[(1-фенілетил)тіо]піримідин-4-ол

Підзаголовну сполуку отримують способом прикладу 1 етап i) обробкою 4-аміно-6-гідрокси-2-меркаптопіримідину моногідрату (5,0г) метилбензилбромідом (5,74г), отримуючи підзаголовну сполуку, котру застосовують безпосередньо у наступному етапі.

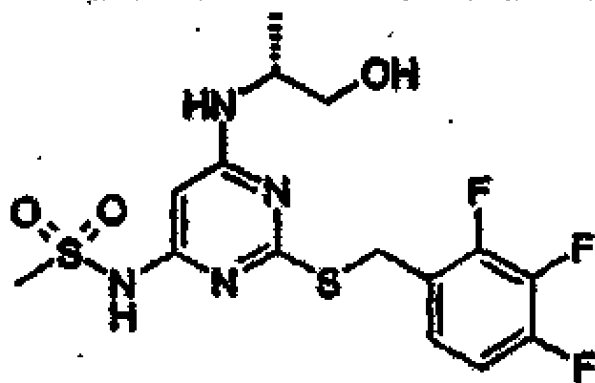
МС ХІАТ (+ve) 352 [M+H]⁺

ii) N-[(1R)-2-[(трет-бутил(диметил)силіл)окси]-метилетил-2-R,S)-[(1-фенілетил)тіо]піримідин-4,6-діамін

Підзаголовну сполуку отримують з продукту етапу i) способом прикладу 1 етап ii), отримуючи підзаголовний продукт як зелену піну, котру тоді розбавляють (R)-аланінолом (12,2мл), N,N-діізопропілетиламіном (11,8мл) та НМП (16мл) та перемішують при 130°C протягом 3 діб перед розподілом між Н₂О та ДХМ. Органічні продукти промивають водою, сушать магній сульфатом та концентрують у вакуумі, отримуючи залишок, котрий очищають хроматографією на колонці (8:2 EtOAc/ізо-гексан). Залишок обробляють імідазолом (2,7г) та розчином трет-бутилдиметилсилілхлориду (5,95г) у ДМФ (30мл) та перемішують протягом 18 годин. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc та водою і органічні продукти збирають, сушать магній сульфатом та концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на колонці (6:4 діетиловий етер/ізо-гексан), отримуючи підзаголовну сполуку як смолу. Вихід: 1,3г. МС: ХІАТ (+ve) 419 [M+H]⁺

Приклад 137

N-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно-2-[(2,3,4-трифлуорбензил)тіо]-піримідин-4-іл]метансульфонамід

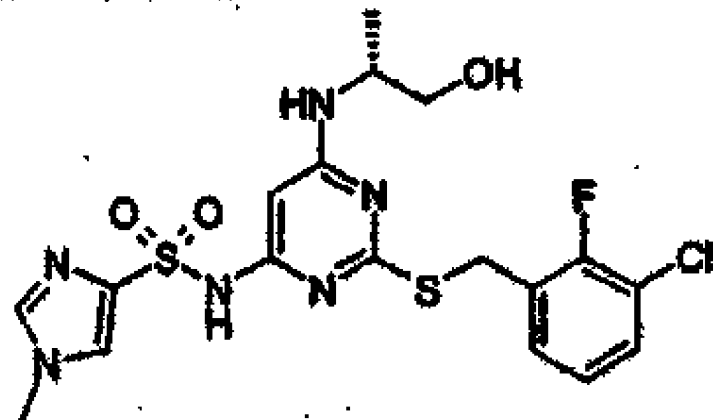


Заголовний продукт отримують з розчину продукту прикладу 43 етап iv) (4мл) гасінням 2,3,4-трифлуорбензилбромідом (0,5г), застосовуючи спосіб прикладу 43 для отримання заголовної сполуки як білої піни. Вихід: 32мг.

МС ХІАТ (+ve) 423 [M+H]⁺

Приклад 138

N-[2-[(3-Хлор-2-флуорфеніл)метил]тіо]-6-[(R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно-4-піримідиніл]-1-метил-1H-імідазол-4-сульфонамід



Заголовну сполуку отримують як білий твердий продукт способом прикладу 37 з продукту прикладу 27 етап iii) (1,4г), застосовуючи 1-метил-1H-імідазол-4-сульфонілхлорид (1,0г). Очистка хроматографією на колонці (ДХМ/метанол/АсОН 190:10:1). Вихід: 1,0г. МС ХІАТ (+ve) 488 [M+H]⁺

¹H ЯМР δ (ДМСО) 7,85 (1H, bs), 7,75 (1H, s), 7,50 (2H, m), 7,18 (1H, m), 5,91 (1H, m), 4,36 (2H, S), 3,60 (3H, s), 3,30 (2H, m), 1,10 (3H, d).

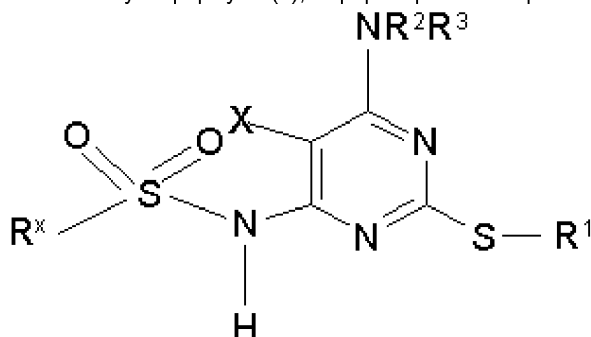
5

Формула винаходу

1. Сполука формули (1), її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або здатний до гідролізу in vivo естер:

10

15



20

де R¹ вибрано з груп: C₃₋₇карбоцикліл, C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл та C₂₋₆алкініл; де групу, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з флуору, нітрилу, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, фенілу або гетероарилу; де феніл та гетероарил, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁₋₆алкілу та трифлуорметилу;

25

де R² представляє C₃₋₇карбоцикліл, що, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з:

(а) флуору, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹;

(b) 3-8-членного кільця, що містить, як варіант, 1, 2 або 3 атоми, вибрані з O, S, -NR⁸, та у відповідності з чим кільце, як варіант, заміщено C₁₋₃алкілом або флуором; або

30

(c) фенілу або гетероарилу, кожний з яких, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -NR⁸COR⁹, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁₋₆алкілу та трифлуорметилу;

або R² вибрано з груп: C₁₋₈алкіл, C₂₋₆алкеніл або C₂₋₆алкініл, де група є заміщеною 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з гідрокси, аміно, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкіламіно, ді(C₁₋₆алкіл)аміно, N-(C₁₋₆алкіл)-N-(феніл)аміно, N-C₁₋₆алкілкарбамоїлу, N,N-ді(C₁₋₆алкіл)карбамоїлу, N-(C₁₋₆алкіл)-N-(феніл)карбамоїлу, карбокси, феноксикарбонілу, -NR⁸COR⁹, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶ та -NR⁸SO₂R⁹;

35

де R³ - гідроген або незалежно R²;

R⁴ - гідроген або його вибрано з груп: C₁₋₆алкіл та феніл, де групу, як варіант, заміщено 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з галогену, фенілу, -OR¹¹ та -NR¹²R¹³;

40

R⁵ та R⁶ незалежно представляють гідроген або їх вибрано з груп: C₁₋₆алкіл та феніл, де групу, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, фенілу, -OR¹⁴, -NR¹⁵R¹⁶, -COOR¹⁴, -CONR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵COR¹⁶, -SO₂R¹⁰, -SONR¹⁵R¹⁶ та NR¹⁵SO₂R¹⁶,

або

45

R⁵ та R⁶ разом з атомом нітрогену, до котрого вони приєднані, утворюють 4-7-членну насичену гетероциклічну кільцеву систему, що містить, як варіант, ще один гетероатом, вибраний з атомів кисню та нітрогену, це кільце, як варіант, заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з фенілу, -OR¹⁴, -COOR¹⁴, -NR¹⁵R¹⁶, -CONR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵COR¹⁶, -SO₂R¹⁰, -SONR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵SO₂R¹⁶ або C₁₋₆алкілу (що, як варіант, заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з галогену, -NR¹⁵R¹⁶ та -OR¹⁷);

50

R¹⁰ представляє гідроген або його вибрано з груп: C₁₋₆алкіл або феніл, де групу, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, фенілу, -OR¹⁷ та -NR¹⁵R¹⁶; а кожний з R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ незалежно представляє гідроген, C₁₋₆-алкіл або феніл;

55

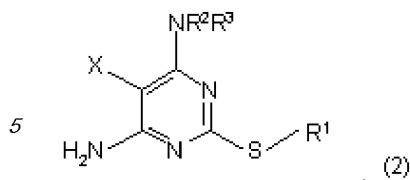
X представляє гідроген, галоген, ціано, нітро, гідрокси, C₁₋₆алкокси (що, як варіант, заміщено 1 або 2 замісниками, вибраними з галогену, -OR¹¹ та -NR¹²R¹³), -NR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, тіо, C₁₋₆алкілтіо (що, як варіант, заміщено 1 або 2 замісниками, вибраними з галогену, -OR¹⁷, -NR¹⁵R¹⁶), -SO₂R¹⁰ або групу, вибрану з: C₃₋₇карбоциклілу, C₁₋₈алкілу, C₂₋₆алкенілу або C₂₋₆алкінілу, де група, як варіант, заміщена 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶ та -NR⁸SO₂R⁹;

60

R^X представляє трифлуорметил, -NR⁵R⁶, феніл, нафтил, моноциклічний або дициклічний гетероарил, де гетерокільце може бути частково або повністю насиченим, а один чи більше кільцевих атомів карбону утворюють карбоніл, де кожний феніл або гетероарил, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁₋₆алкілу або трифлуорметилу;

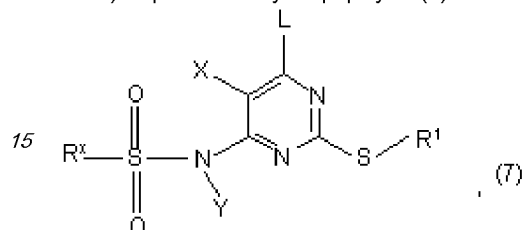
65

- або R^x вибрано з груп: C₃₋₇карбоцикліл, C₁₋₈алкіл, C₂₋₆алкеніл та C₂₋₆алкініл, групу, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, фенілу або гетероарилу; де кожний феніл або гетероарил, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁₋₆алкілу або трифлуорметилу;
- або R^x та X разом утворюють 4-8-членне сульфонамідне кільце, як варіант, заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, NR⁸SO₂R⁹, фенілу або гетероарилу; де феніл та гетероарил, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁₋₆алкілу та трифлуорметилу.
2. Сполука, її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або здатний до гідролізу in vivo естер за п. 1, де R² представляє C₁₋₈алкіл, що, як варіант, заміщений 1 або 2 гідроксизамісниками.
3. Сполука, її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або здатний до гідролізу in vivo естер за п. 1, де R¹ представляє бензил, що, як варіант, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з флуору, хлору, бром, метокси, метилу та трифлуорметилу.
4. Сполука, її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або здатний до гідролізу in vivo естер за п. 1, де R³ представляє гідроген.
5. Сполука, її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або здатний до гідролізу in vivo естер за п. 1, де X представляє гідроген,
6. Сполука, її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або здатний до гідролізу in vivo естер за п. 1, де R^x представляє метил, 1-метилімідазоліл, 1,2-диметилімідазоліл, N,N-диметиламіно, азетидиніл, піролідиніл, морфолініл та піперидиніл.
7. Сполука за п. 1, вибрана з групи:
N-(2-[(3-хлор-2-флуорбензил)тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно)піримідин-4-іл)метансульфонамід;
N-[2-[(3-хлор-2-флуорбензил)тіо]-6-[(2-гідрокси-1-метилетил)аміно]-4-піримідиніл]-4-морфолінсульфонамід;
N-[2-[(3-хлор-2-флуорфеніл)метил]тіо]-6-[(2-гідрокси-1-метилетил)аміно]-4-піримідиніл]-1,2-диметил-1H-імідазол-4-сульфонамід;
N-(2-[(2,3-дифлуорбензил)тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно)піримідин-4-іл)піперидин-1-сульфонамід;
N-(2-[(2,3-дифлуорбензил)тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно)піримідин-4-іл)піролідин-1-сульфонамід;
N-(2-[(2,3-дифлуорбензил)тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно)піримідин-4-іл)азетидин-1-сульфонамід;
N-{6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно}-2-[(2,3,4-трифлуорбензил)тіо]-піримідин-4-іл)морфолін-4-сульфонамід;
N-(2-[(2,3-дифлуорбензил)тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно)піримідин-4-іл)морфолін-4-сульфонамід;
N-(2-[(3-хлор-2-флуорбензил)тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно)піримідин-4-іл)азетидин-1-сульфонамід;
N-{6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно}-2-[(2,3,4-трифлуорбензил)тіо]-піримідин-4-іл)азетидин-1-сульфонамід;
N'-(2-[(3-хлор-2-флуорбензил)тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно)піримідин-4-іл)-N,N-диметилсульфонамід;
N-[2-[(3-хлор-2-флуорфеніл)метил]тіо]-6-[(R)-(2-гідрокси-1-метилетил)аміно]-4-піримідиніл]-1-метил-1H-імідазол-4-сульфонамід;
- та її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або здатний до гідролізу in vivo естер.
8. Сполука, її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або здатний до гідролізу in vivo естер за будь-яким з пп. 1 - 7 для застосування як медикаменту.
9. Сполука, її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або здатний до гідролізу in vivo естер за будь-яким з пп. 1 - 7 для застосування як медикаменту для лікування астми, алергічного риніту, ХОХЛ, запальної хвороби кишечника, остеоартриту, остеопорозу, ревматоїдного артрити або псоріазу.
10. Сполука, її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або здатний до гідролізу in vivo естер за будь-яким з пп. 1 - 7, для застосування як медикаменту для лікування раку.
11. Застосування сполуки, її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або здатного до гідролізу in vivo естеру за будь-яким з пп. 1 - 7 у виробництві медикаменту для лікування хвороби або стану людини, при котрих корисною є модуляція активності рецептора хемокіну.
12. Застосування сполуки, її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або здатного до гідролізу in vivo естеру, за будь-яким з пп. 1 - 7 у виробництві медикаменту для лікування астми, алергічного риніту, ХОХЛ, запальної хвороби кишечника, синдрому подразненого кишечника, остеоартриту, остеопорозу, ревматоїдного артрити або псоріазу.
13. Застосування сполуки, її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або здатного до гідролізу in vivo естеру, за будь-яким з пп. 1 - 7 у виробництві медикаменту для лікування раку.
14. Фармацевтична композиція, що містить сполуку, її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або здатний до гідролізу in vivo естер за будь-яким з пп. 1 - 7; та фармацевтично прийнятний розріджувач або носій.
15. Спосіб отримання сполуки за п. 1, який включає етапи:
а) обробки сполуки формули (2):



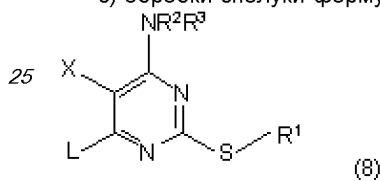
де R^1 , R^2 , R^3 та X визначено у п. 1, сульфонілхлоридами (R^XSO_2Cl , де R^X визначено у п. 1);
або

10 б) обробки сполуки формули (7):



20 де R^1 , R^X та X визначено у формулі (1), L представляє галоген, а Y представляє гідроген або захисну групу, нуклеофільними амінами типу NR^2R^3 , які визначено у формулі (1), у присутності або відсутності придатних основи та розчинника; або

с) обробки сполуки формули (8):



30 де R^1 , R^X та X визначено у формулі (1), а L представляє галоген, сульфонамідами формули $R^XSO_2NH_2$, де R^X визначено у формулі (1), за винятком NR^5R^6 , у присутності придатних основи та розчинника,

та

незалежно для кожного з варіантів а), б) або с) способу, як варіант, після цього етапи (1), (ii), (iii), (iv) або (v) у будь-якому порядку:

- 35
- i) видалення будь-яких захисних груп;
 - ii) перетворення сполуки формули (1) у ще одну сполуку формули (1);
 - iii) утворення солі;
 - iv) утворення проліків;
 - v) утворення здатного до гідролізу in vivo естеру.

40 16. Спосіб лікування шляхом комбінованої терапії, в якому вводять сполуку формули (1), або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або здатний до гідролізу in vivo естер, або фармацевтичну композицію або композицію, що містить сполуку формули (1), одночасно або послідовно з іншою терапією та/або іншим фармацевтичним засобом.

45 17. Спосіб за п. 16 для лікування астми, алергічного риніту, ХОХЛ, запальної хвороби кишечника, синдрому подразненого кишечника, остеоартриту, остеопорозу, ревматоїдного артрити або псоріазу.

18. Спосіб за п. 16 для лікування раку.

19. Фармацевтична композиція, котра містить сполуку формули (1) або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або здатний до гідролізу in vivo естер, у сполученні з іншим фармацевтичним засобом.

50 20. Фармацевтична композиція за п. 19 для лікування астми, алергічного риніту, ХОХЛ, запальної хвороби кишечника, синдрому подразненого кишечника, остеоартриту, остеопорозу, ревматоїдного артрити або псоріазу.

21. Фармацевтична композиція за п. 19 для лікування раку.

55 Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 14, 10.09.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

60

65