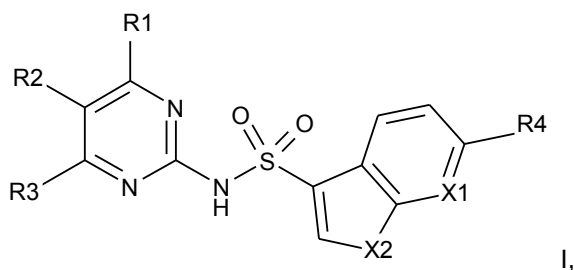


Цей винахід належить до органічних сполук, застосовних для терапії та/або профілактики у ссавця, і, зокрема, до сполук, які модулюють активність GPR17.

У цьому винаході представлені нові сполуки формули I



де

R¹ являє собою H, галоген, алкіл, алкокси, алкоксіалкіл, алкоксіалкокси, ціаноалкіл, галогеналкіл, галогеналкокси, тіолалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, циклоалкокси або гетероциклоалкіл;

R² являє собою ціано, галоген, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкеніалкіл, алкінілалкокси, алкоксіалкіл, алкоксіалкокси, галогеналкіл, галогеналкокси, галогеналкоксіалкіл, (галогеналкоксі)алкокси, ціаноалкіл, ціаноалкокси, тіолалкіл, галогентіолалкіл, галогенгідроксіалкокси, алкілсульфоніалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, циклоалкілалкокси, циклоалкокси, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероциклоалкілалкініл або гетероциклоалкілалкокси;

R³ являє собою H, галоген, алкіл, алкокси, галогеналкокси або тіолалкіл;

X₁ являє собою CR⁵ або N;

X₂ являє собою NH, -N-R⁶, S, -S(O)- або -S(O₂)-;

R⁴ являє собою H, галоген, алкіл, гідроксіалкіл, тіолалкіл, ціаноалкіл, алкокси, галогеналкіл, галогеналкокси, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

R⁵ являє собою H, галоген, ціано, алкіл, алкокси, ціаноалкіл, ціаналкокси, N-алкіл, діалкіламіно, галогеналкіл, галогеналкокси, галогентіолалкіл, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, алкілсульфон, тіолалкіл, гідроксіалкіл, алкоксикарбоніл, гетероциклоалкіл, циклоалкіл або циклоалкокси;

або R⁴ і R⁵ з'єднані з утворенням 5- або 6-членного циклоалкілу, гетероциклоалкілу, заміщеного гетероциклоалкілу, що містить один або два замісники, незалежно вибрані з алкілу та оксо, або гетероароматичного кільця;

R⁶ являє собою H, алкіл, алкілгідрокси або галогеналкіл;

і фармацевтично прийнятні солі.

Крім того, цей винахід включає всі рацемічні суміші, всі відповідні енантіомери та/або оптичні ізомери.

Рівень техніки

Мієлінізація являє собою процес, який відбувається під час розвитку, і, попри велику присутність клітин-попередників олігодендроцитів (ОП) у всій ЦНС дорослої людини, перехід до мієлінізуювальних олігодендроцитів та утворення відновлювальних мієлінових оболонок навколо оголених аксонів порушені при хронічних демієлінізуювальних захворюваннях. Під час розвитку мієлінізація перебігає дуже впорядкованим чином, при цьому ОП, що характеризуються експресією маркерів, таких як нейральний/гліальний антиген 2 (NG2) і фактор росту тромбоцитів альфа (PDGFRα), диференціюються в олігодендроцити, які втрачають експресію NG2 і PDGFRα, таких як основний білок мієліновий (MBP) і мієліновий олігодендроцитарний глікопротеїн (MOG). Утворення мієліну олігодендроцитами є дуже суворо регульованим процесом, і в ЦНС його можна контролювати за допомогою взаємодії з аксонами, що добре відомо в периферичній, але не в центральній нервовій системі (Macklin, W.B. (2010). *Sci. Signal.* 3, pe32-pe32, "The myelin brake: When Enough Is Enough"). Мієлінізація також може контролюватися внутрішніми стримувальними факторами всередині самих олігодендроцитів за допомогою осі фактора транскрипції EB (TFEB)-PUMA або за допомогою антагонізму GPR17 (Chen, Y., et al. (2009). *Nat Neurosci* 12, 1398-1406, "The oligodendrocyte-specific G protein-coupled receptor GPR17 is a cell-intrinsic timer of myelination") (Sun, L.O., et al. (2018). *Cell* 175, 1811-1826.e21, "Spatiotemporal Control of CNS Myelination by Oligodendrocyte Programmed Cell Death through the TFEB-PUMA Axis"). Мієлін служить не тільки для захисту аксонів та полегшення передачі нейронів, але також було показано, що олігодендроцити відіграють важливу роль у метаболізмі аксонів, а також у підтримці балансу електролітів навколо аксонів (Schirmer, L., et al. (2014). *Ann Neurol* 75, 810-828, "Differential loss of KIR4.1 immunoreactivity in multiple sclerosis lesions") (Simons, M., and Nave, K.-A. (2015). *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 22, "Oligodendrocytes: Myelination and Axonal Support").

GPR17 являє собою орфанний рецептор класу А, сполучений із G-білком (GPCR). GPCR являють собою білки з 7 трансмембранними доменами, які сполучають позаклітинні ліганди з

внутрішньоклітинною передачею сигналів за допомогою їх внутрішньоклітинної асоціації з невеликими гетеротримерними комплексами G-білків, що складаються з субодиниць G_α , G_β , G_γ . Саме сполучення GPCR із субодиницею G_α призводить до результатів у низхідних внутрішньоклітинних сигнальних шляхах. Відомо, що GPR17 сполучено безпосередньо з $G_{\alpha i/o}$, що призводить до інгібування активності аденілатциклази, що призводить до зниження продукування циклічного АМФ (сАМФ). Також було показано, що GPR17 зв'язується з $G_{q/11}$, яка націлюється на фосфоліпазу C. Активація фосфоліпази C призводить до розщеплення фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфату з утворенням інозитолтрифосфату (IP_3) та діацилгліцеролу (DAG). Отже, IP_3 зв'язується з рецептором IP_3 на ендоплазматичному ретикулумі та викликає підвищення рівня внутрішньоклітинного кальцію (Hanlon, C.D., and Andrew, D.J. (2015). *J Cell Sci.* 128, 3533-3542, "Outside-in signaling-a brief review of GPCR signaling with a focus on the Drosophila GPCR family") (Inoue, A., et al. (2019), *Cell* 177, 1933-1947.e25, "Illuminating G-Protein-Coupling Selectivity of GPCRs").

Роль GPR17 у мієлінізації була вперше ідентифікована при скринінгу зорових нервів мишей з нокаутом *Olig1* для ідентифікації генів, що регулюють мієлінізацію. Було виявлено, що експресія GPR17 відбувається тільки в мієлінізуювальних клітинах ЦНС і відсутня у швановських клітинах, мієлінізуювальних клітинах периферичної нервової системи. Було виявлено, що експресія GPR17 відбувається виключно у клітинах лінії олігодендроцитів і знижувальним чином регулюється в мієлінізуювальних олігодендроцитах (Chen, Y., et al. (2009)). Зокрема, було виявлено, що експресія GPR17 присутня при низьких рівнях на ранніх стадіях OPC і підвищується в премієлінізуювальних олігодендроцитах до того, як експресія знижується в зрілих мієлінізуювальних олігодендроцитах (Boda, E., et al. (2011), *Glia* 59, 1958-1973, "The GPR17 receptor in NG2 expressing cells: Focus on in vivocell maturation and participation in acute trauma and chronic damage") (Dziedzic, A., et al. (2020). *Int. J. Mol. Sci.* 21, 1852, "The gpr17 receptor-a promising goal for therapy and a potential marker of the neurodegenerative process in multiple sclerosis") (Fumagalli, M. et al. (2011), *J Biol Chem* 286, 10593-10604, "Phenotypic changes, signaling pathway, and functional correlates of GPR17-expressing neural precursor cells during oligodendrocyte differentiation"). Було показано, що тварини з нокаутом GPR17 демонструють передчасну мієлінізацію у всій ЦНС, і, навпаки, трансгенні миші, що надекспресували GPR17 в олігодендроцитах з промотором *CNP-Cre* (2',3'-циклічний нуклеотид 3'-фосфодієстераза) демонстрували дефекти мієліногенезу, відповідно до того, що слід очікувати внутрішнього клітинного стримуального фактора щодо процесу мієлінізації (Chen, Y., et al. (2009)). Крім того, втрата GPR17 посилює ремієлінізацію після демієлінізації за допомогою демієлінізації, індукованої лізофосфатидилхоліном (Lu, C., Dong, et al. (2018), *Sci. Rep.* 8, 4502, "G-Protein-Coupled Receptor Gpr17 Regulates Oligodendrocyte Differentiation in Response to Lysolecithin-Induced Demyelination"). Таким чином, антагонізм GPR17, який сприяє диференціюванню клітин лінії олігодендроцитів у зрілі мієлінізуювальні олігодендроцити, може призводити до підвищення мієлінізації після демієлінізації.

Розсіяний склероз (MS) являє собою хронічне нейродегенеративне захворювання, що характеризується втратою мієліну, захисного жирового ліпідного шару, що оточує аксони, в центральній нервовій системі (ЦНС). Вважається, що запобігання втраті мієліну або ремієлінізація оголених аксонів запобігає дегенерації аксонів і, таким чином, запобігає прогресуванню захворювання (Franklin, R.J. (2002), *Nat Rev Neurosci* 3, 705-714, "Why does remyelination fail in multiple sclerosis?"). Внаслідок відновлювального впливу, який відновлення мієліну надає на центральну нервову систему, таке лікування буде сприятливим для всіх типів MS, а саме рецидивно-ремітального, вторинно-прогресувального, первинно-прогресувального та прогресувального рецидивного MS. Відновлення втраченого мієліну полегшить неврологічні симптоми, пов'язані з MS завдяки нейропротекторному ефекту збереження аксонів.

Внаслідок важливої ролі, яку мієлінізація відіграє у функціонуванні нервової системи, полегшення диференціювання OPC в олігодендроцити може впливати на багато захворювань, при яких спостерігаються дефекти/аномалії білої речовини внаслідок втрати мієлінізуювальних олігодендроцитів або ускладненого диференціювання OPC в олігодендроцити, через саму зворобу або запалення. Це відбувається на додачу до захворювань, при яких змінюється сама експресія GPR17.

Таким чином, захворювання, при яких антагонізм до GPR17 може бути використано для досягнення позитивного результату захворювання, включають без обмеження:

Пряме пошкодження мієлінових оболонок:

- Метаболічні стани, що призводять до руйнування центрального мієліну, такі як центральний понтинний мієліноліз, екстрапонтинний мієліноліз внаслідок надмірно швидкої корекції гіпонатріємії в умовах, наприклад, без обмеження, алкоголізму, захворювання печінки, імуносупресії після трансплантації

- Отруєння монооксидом карбону, при якому повідомлялося про дисфункцію олігодендроцитів і неможливість їх регенерації у глибоких шарах білої речовини головного мозку

- Нестача харчування, що призводить до втрати мієліну або нездатності правильно утворювати мієлін під час розвитку

- Індукована вірусом демієлінізація

Первинні демієлінізуювальні порушення:

- Розсіяний склероз (рецидивно-ремітувальний, вторинно-прогресувальний, первинно-прогресувальний і прогресувальний рецидивний MS)
- Гострий та багатофазний розсіяний енцефаломієліт
- Розлади спектра нейромієліту зорового нерва, включаючи нейрит зорового нерва
- Поперечний мієліт
- Лейкодистрофії, такі як адренолейкодистрофія, адреномієлонеуропатія та інші спадкові лейкодистрофії, що призводять до втрати мієліну

Порушення ЦНС із пов'язаною втратою мієліну:

- Хвороба Альцгеймера
- Шизофренія
- Хвороба Паркінсона
- Хвороба Гентінгтона
- Бічний аміотрофічний
- Ішемія внаслідок інсульту

Інші захворювання:

- Запалення в ЦНС, наприклад, після енцефаліту, первинного ангіїту, менінгіту

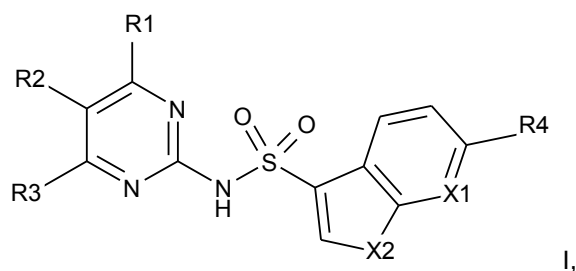
Сполуки формули I зв'язуються з GPR17 і модулюють активність GPR17.

Таким чином, сполуки формули I особливо застосовні для лікування захворювань, пов'язаних з антагонізмом GPR17.

Сполуки формули I особливо застосовні в лікуванні або профілактиці розсіяного склерозу (MS), станів, пов'язаних з безпосереднім пошкодженням мієлінових оболонок, таких як отруєння монооксидом карбону або спричинена вірусом демієлінізація, первинних демієлінізуювальних порушень, таких як гострий та багатофазний дисемінований енцефаломієліт, пов'язані з втратою мієліну, такі як хвороба Альцгеймера, шизофренія, хвороба Паркінсона і хвороба Гентінгтона.

Суть винаходу

У цьому винаході представлені нові сполуки формули I



де

R¹ являє собою H, галоген, алкіл, алкокси, алкоксіалкіл, алкоксіалкокси, ціаноалкіл, галогеналкіл, галогеналкокси, тіолалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, циклоалкокси або гетероциклоалкіл;

R² являє собою ціано, галоген, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкеніалкіл, алкінілалкокси, алкоксіалкіл, алкоксіалкокси, галогеналкіл, галогеналкокси, галогеналкоксіалкіл, (галогеналкоксі)алкокси, ціаноалкіл, ціаноалкокси, тіолалкіл, галогентіолалкіл, галогенгідроксіалкокси, алкілсульфоніалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, циклоалкілалкокси, циклоалкокси, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероциклоалкілалкініл або гетероциклоалкілалкокси;

R³ являє собою H, галоген, алкіл, алкокси, галогеналкокси або тіолалкіл;

X₁ являє собою CR⁵ або N;

X₂ являє собою NH, -N-R⁶, S, -S(O)- або -S(O₂)-;

R⁴ являє собою H, галоген, алкіл, гідроксіалкіл, тіолалкіл, ціаноалкіл, алкокси, галогеналкіл, галогеналкокси, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

R⁵ являє собою H, галоген, ціано, алкіл, алкокси, ціаноалкіл, ціаналкокси, N-алкіл, діалкіламіно, галогеналкіл, галогеналкокси, галогентіолалкіл, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, алкілсульфон, тіолалкіл, гідроксіалкіл, алкоксикарбоніл, гетероциклоалкіл, циклоалкіл або циклоалкокси;

або R⁴ і R⁵ з'єднані з утворенням 5- або 6-членного циклоалкілу, гетероциклоалкілу, заміщеного гетероциклоалкілу, що містить один або два замісники, незалежно вибрані з алкілу та оксо, або гетероароматичного кільця;

R⁶ являє собою H, алкіл, алкілгідрокси або галогеналкіл;

і фармацевтично прийнятні солі.

Термін "алкіл" означає одновалентну лінійну або розгалужену насичену вуглеводневу групу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю. У деяких варіантах здійснення, якщо не зазначено інше, алкіл містить від 1 до 6 атомів вуглецю (C₁₋₆-алкіл) або від 1 до 4 атомів вуглецю (C₁₋₄-алкіл). Приклади C₁₋₆-

алкілу включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил і пентил. Конкретні алкільні групи включають метил, етил і пропіл. При позначенні алкільного залишку, що має певну кількість атомів вуглецю, можуть бути охоплені всі геометричні ізомери, що мають таку кількість атомів вуглецю. Так, наприклад, термін "бутил" може включати н-бутил, втор-бутил, ізобутил та трет-бутил, а термін "пропіл" може включати н-пропіл та ізопропіл.

Термін "алкокси" означає групу формули $-O-R'$, де R' являє собою C_{1-6} -алкільну групу. Приклади C_{1-6} -алкоксигруп включають метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси та трет-бутокси. Конкретними прикладами є метокси та етокси.

Термін "алкоксіалкіл" означає алкільну групу, де щонайменше один з атомів водню алкільної групи заміщено алкоксигрупою. Ілюстративні алкоксіалкільні групи включають метоксиметил, етоксиметил, метоксіетил, етоксіетил, метоксипропіл та етоксипропіл. Конкретні алкоксіалкільні групи включають метоксиметил і метоксіетил.

Термін "алкоксіалкокси" означає алкоксигрупу, де щонайменше один з атомів водню алкоксигрупи заміщено іншою алкоксигрупою. Приклади алкоксіалкоксигруп включають метоксиметокси, етоксиметокси, метоксіетокси, етоксіетокси, метоксипропокси та етоксипропокси. Конкретною алкоксіалкоксигрупою є метоксіетокси.

Термін "алкоксикарбоніл" означає фрагмент формули $-C(O)-R'$, де R' являє собою алкіл, як визначено в цьому документі. Конкретним прикладом є метоксикарбоніл.

Термін "алкеніл" належить до ненасиченого нерозгалуженого або розгалуженого одновалентного вуглеводного ланцюга, що має щонайменше одну ділянку ненасиченого подвійного вуглець-вуглецевого зв'язку (тобто має щонайменше один фрагмент формули $C=C$). У деяких варіантах здійснення, якщо не зазначено інше, алкеніл містить від 2 до 6 атомів вуглецю або від 2 до 4 атомів вуглецю. Приклади алкенільних груп включають без обмеження етеніл, пропеніл, бутеніл. Конкретною алкенільною групою є алліл.

Термін "алкеніалкіл" означає алкільну групу, де щонайменше один з атомів водню алкільної групи заміщено алкенільною групою.

Термін "алкініл" належить до ненасиченого нерозгалуженого або розгалуженого одновалентного вуглеводного ланцюга, що має щонайменше одну ділянку ацетиленової ненасиченості (тобто має щонайменше один фрагмент формули $C\equiv C$). У деяких варіантах здійснення, якщо не зазначено інше, алкініл містить від 2 до 6 атомів вуглецю або від 2 до 4 атомів вуглецю. Приклади алкінільних груп включають без обмеження етиніл (або ацетиленіл), проп-1-ініл, проп-2-ініл (або пропаргіл), бут-1-ініл, бут-2-ініл і бут-3-ініл. Конкретним прикладом є проп-1-ініл.

Термін "алкінілалкіл" означає алкільну групу, де щонайменше один з атомів водню алкільної групи заміщено алкінільною групою.

Термін "алкінілалкокси" означає алкоксигрупу, де щонайменше один з атомів водню алкільної групи заміщено алкінільною групою. Конкретним прикладом є бут-2-інокси.

Термін "алкілсульфон" або "алкілсульфоніл" належить до нижчого алкілсульфону з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, та означає групу зі структурою $S(O)_2$ алкіл, де алкільний фрагмент являє собою прямий алкіл або алкіл, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, і може являти собою, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил або ізобутил. Конкретним прикладом є метилсульфоніл.

Термін "алкілсульфоніалкіл" означає алкільну групу, де щонайменше один з атомів водню алкільної групи заміщено алкілсульфоновою групою. Конкретним прикладом алкілсульфоніалкілу є метилсульфонілетил.

Термін "алкілсульфініл" означає групу формули $-S(O)-R'$, де R' являє собою алкільну групу. Приклади алкілсульфінільних груп включають групи формули $-S(O)-R'$, де R' являє собою метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил або трет-бутил. Конкретні алкілсульфінільні групи включають групу формули $-S(O)-R'$, де R' являє собою метил. Конкретним прикладом алкілсульфінілу є метилсульфініл.

Термін "аміно" означає групу $-NH_2$.

Термін "діалкіламіно" означає аміногрупу, де два атоми водню аміногрупи заміщені двома алкільними групами. Конкретним прикладом є диметиламіно.

Термін "циклоалкіл" означає моноциклічний або поліциклічний насичений або частково ненасичений неароматичний вуглеводень. У деяких варіантах здійснення, якщо не зазначено інше, циклоалкіл містить від 3 до 8 атомів вуглецю, від 3 до 6 атомів вуглецю або від 3 до 5 атомів вуглецю. У деяких варіантах здійснення циклоалкіл являє собою насичений моноциклічний або поліциклічний вуглеводень. В інших варіантах здійснення циклоалкіл містить один або більше подвійних зв'язків (наприклад, циклоалкіл, конденсований з арильним або гетероарильним кільцем, або неароматичний моноциклічний вуглеводень, що містить один або два подвійні зв'язки). Поліциклічні циклоалкільні групи можуть включати спіро-, конденсовані або місткові поліциклічні фрагменти, де кожне кільце являє собою насичений або частково ненасичений неароматичний вуглеводень. Приклади циклоалкільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил,

октагідропенталеніл, спіро[3.3]гептаніл і т.п. Біциклічний означає кільцеву систему, що складається з двох насичених карбоциклів, що мають два спільні атоми вуглецю. Прикладами для моноциклічного циклоалкілу є циклопропіл, циклобутаніл, циклопентил, циклогексил або циклогептил. Конкретним прикладом є циклопропіл.

Термін "циклоалкілалкіл" означає алкільну групу, де щонайменше один з атомів водню алкільної групи замінено циклоалкільною групою. Приклади циклоалкілалкілу включають циклопропілметил.

Термін "циклоалкокси" означає групу формули $-O-R'$, де R' являє собою циклоалкільну групу. Приклади циклоалкоксигрупи включають циклопропокси, циклобутокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси та циклооктилокси. Конкретною циклоалкоксигрупою є циклопропокси.

Термін "циклоалкілалкокси" означає алкоксигрупу, де щонайменше один з атомів водню алкоксигрупи замінено циклоалкільною групою. Приклади циклоалкілалкокси включають циклопропілметокси, циклобутилметокси, циклопентилметокси, циклогексилметокси, циклогептилметокси та циклооктилметокси.

Термін "ціано" означає групу $-C\equiv N$.

"Ціаноалкіл" означає фрагмент формули $-R'-R''$, де R' являє собою алкіл, як визначено в цьому документі, а R'' являє собою ціано або нітрил. Конкретними прикладами є ціанометил і ціаноетил.

"Ціаноалкокси" означає C_{1-6} -алкоксигрупу, де щонайменше один з атомів водню C_{1-6} -алкоксигрупи замінено ціаногрупою. Конкретним прикладом є ціанометокси.

Терміни "галоген", "галогенід" і "гало" використовуються в цьому документі взаємозамінно і позначають флюор, хлор, бром або йод. Конкретними галогенами є флюор, хлор та бром.

Термін "галогеналкіл" означає C_{1-6} -алкільну групу, де щонайменше один з атомів водню C_{1-6} -алкільної групи замінено однаковими або різними атомами галогену. Конкретними прикладами є флюоретил, флюорпропіл і дифлюорметил, дифлюоретил, дифлюорпропіл, трифлюорметил, трифлюоретил, трифлюорпропіл і тетрафлюорпропіл.

Термін "галогеналкокси" означає C_{1-6} -алкоксигрупу, де щонайменше один з атомів водню C_{1-6} -алкоксигрупи замінено однаковими або різними атомами галогену. Конкретними прикладами є флюорметокси, флюоретокси, флюорпропокси, дифлюорметокси, дифлюоретокси, дифлюорпропокси, трифлюорметокси, трифлюоретокси, трифлюорпропокси та тетрафлюоретокси.

Термін "галогеналкоксіалкіл" означає алкільну групу, де щонайменше один з атомів водню алкільної групи замінено на галогеналкоксигрупу. Приклади галогеналкоксіалкілу включають флюорметоксиметил, дифлюорметоксиметил, трифлюорметоксиметил, флюоретоксиметил, дифлюоретоксиметил, трифлюоретоксиметил, флюорметоксіетил, дифлюорметоксіетил, трифлюорметоксіетил, флюоретоксіетил, дифлюоретоксіетил, трифлюоретоксіетил, флюорметоксипропіл, дифлюорметоксипропіл, трифлюорметоксипропіл, флюоретоксипропіл, дифлюоретоксипропіл і трифлюоретоксипропіл.

Термін "галогеналкоксіалкокси" означає алкоксигрупу, де щонайменше один з атомів водню алкоксигрупи замінено на галогеналкоксигрупу. Приклади галогеналкоксіалкілу включають флюорметоксиметокси, дифлюорметоксиметокси, трифлюорметоксиметокси, флюоретоксиметокси, дифлюоретоксиметокси, трифлюоретоксиметокси, флюорметоксіетокси, дифлюорметоксіетокси, трифлюорметоксіетокси, флюоретоксіетокси, дифлюоретоксіетокси, трифлюорефлюорметоксипропокси, дифлюорметоксипропокси, трифлюорметоксипропокси, флюоретоксипропокси, дифлюоретоксипропокси та трифлюоретоксипропокси. Конкретним прикладом є дифлюорметоксіетокси.

Термін "галогенгідроксіалкокси" означає алкоксигрупу, де щонайменше один з атомів водню алкоксигрупи замінено однаковими або різними атомами галогену та щонайменше один з атомів водню алкоксигрупи замінено гідроксилом. Конкретним прикладом є 1,1-дифлюор-2-гідроксіетокси.

Термін "гетероциклоалкіл" означає одновалентну насичену або частково ненасичену моно- або біциклічну кільцеву систему з 4-9 атомів у кільці, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми в кільці, вибрані з N, O і S, при цьому атоми, що залишилися в кільці, являють собою вуглець. Біциклічний означає такий, що складається з двох циклів, що містять два загальні кільцеві атоми, тобто місток, що розділяє два кільця, являє собою одинарний зв'язок або ланцюг з одного або двох кільцевих атомів. Прикладами моноциклічного насиченого гетероциклоалкілу є оксетаніл, азетидиніл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, піразолідиніл, імідазолідиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, тіазолідиніл, піперидиніл, тетрагідропіраніл, тетрагідропіраніл, тетрагідропіраніл або піперазиніл. Прикладами частково ненасиченого гетероциклоалкілу є дигідрофурил, імідазолініл, дигідрооксазоліл, тетрагідропіридиніл або дигідропіраніл. Конкретними прикладами гетероциклоалкільних груп є оксетан, морфоліно, тетрагідрофураніл і тетрагідропіраніл.

Термін "гетероциклоалкокси" означає групу формули $-O-R'$, де R' являє собою гетероциклоалкільну групу. Приклади гетероциклоалкоксигруп включають тетрагідропіранілокси, тетрагідрофуранілокси та оксетанілокси.

Термін "гетероциклоалкілалкокси" означає алкоксигрупу, де щонайменше один з атомів водню

алкоксигрупи заміщено гетероциклоалкільною групою. Приклади гетероциклоалкілалкокси включають тетрагідропіранілметокси, тетрагідрофуранілметокси, оксетанілметокси, тетрагідропіранілетокси, тетрагідрофуранілетокси та оксетанілетокси. Конкретним прикладом гетероциклоалкілалкокси є оксетанілметокси.

"Гетероциклоалкілалкіл" означає гетероциклоалкільний фрагмент, як визначено вище, зв'язаний за допомогою алкільного фрагмента (визначеного вище) з вихідним ядром. Необмежувальні приклади відповідних гетероциклоалкілалкілів включають піперидинілметил, піперазинілметил та оксетанілметил. Конкретним прикладом гетероциклоалкілалкілу є оксетанілетил.

"Гетероциклоалкілалкініл" означає гетероциклоалкільний фрагмент, як визначено вище, зв'язаний за допомогою алкінового фрагмента (визначеного вище) з вихідним ядром. Конкретним прикладом гетероциклоалкілалкінілу є оксетанілетиніл.

"Гетероароматичне кільце" належить до моноциклічної або поліциклічної групи, що містить щонайменше одне ароматичне кільце, де ароматичне кільце містить щонайменше один кільцевий гетероатом. У деяких варіантах здійснення гетероатом незалежно обрано з групи, що складається з N, O і S. Якщо не вказано інше, гетероароматичне кільце може містити 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 кільцевих атомів, що містять 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибраних із N, O і S, де атоми кільця належать до суми атомів вуглецю і гетероатомів в одному або декількох кільцях (наприклад, можуть являти собою 5-членний, 6-членний, 7-членний, 8-членний, 9-членний, 10-членний, 11-членний або 12-членний гетероарил). Приклади гетероарильної групи включають піроліл, фураніл, оксазоліл, піразиніл, піридазиніл, оксадіазоліл, ізооксазол, піразол, триазоліл і піримідиніл. Конкретні приклади гетероароматичних кілець включають піридинін і тіазол.

Термін "гідрокси" означає групу -OH.

Термін "оксо" належить до кисню з подвійним зв'язком (=O), тобто до карбонільної групи.

Термін "гідроксіалкіл" означає алкільну групу, де щонайменше один з атомів водню алкільної групи заміщено гідроксильною групою. Приклади гідроксіалкілу включають гідроксиметил, гідроксиетил, гідроксипропіл, гідроксиметилпропіл і дигідроксипропіл. Конкретним прикладом є 1-гідрокси-1-метилетил.

"Тіолалкільна" група являє собою алкільну групу, як визначено вище, із зазначеним числом атомів вуглецю, ковалентно зв'язаних з групою, яку вона заміщає сірчаним містком (-S-). Конкретним прикладом є метилсульфаніл (-S-CH₃).

"Галогентіолалкільна група" являє собою тіолалкільну групу, де щонайменше один з атомів водню тіолалкільної групи заміщено однаковими або різними атомами галогену. Конкретними прикладами є дифлюорметилтіо або дифлюорметилсульфаніл.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" належить до тих солей, які зберігають біологічну ефективність і властивості вільних основ або вільних кислот, які не є біологічно або іншим чином небажаними. Солі утворюються з неорганічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота, зокрема, хлористоводнева кислота, і органічними кислотами, такими як мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, корична кислота, мигдальна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, саліцилова кислота, N-ацетилцистеїн. Крім того, ці солі можуть бути отримані при додаванні неорганічної або органічної основи до вільної кислоти. Солі, отримані з неорганічної основи, включають без обмеження солі натрію, калію, літію, амонію, кальцію, магнію. Солі, отримані з органічних основ, включають без обмеження солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, у тому числі заміщених амінів, що зустрічаються в природі, циклічних амінів та основних іонообмінних смол, наприклад, ізопропіламіну, триметиламіну, діетиламіну, триетиламіну, трипропіламіну, етаноламіну, лізину, аргініну, N-етилпіперидину, піперидину, поліамінних смол. Сполука формули I також може знаходитися у формі цвіттер-іонів. Особливо доцільними фармацевтично прийнятними солями сполук формули I є солі, утворені з мурашиною кислотою, і солі, утворені з хлористоводневою кислотою, з отриманням гідрохлоридної, дигідрохлоридної або тригідрохлоридної солі.

Скорочення мкМ означає мікромолярний та є еквівалентом символу мкМ.

Скорочення мкл означає мікролітр та є еквівалентом символу мкл.

Скорочення мкг означає мікрограм та є еквівалентом символу мкг.

Сполуки формули I можуть містити кілька центрів асиметрії та можуть бути присутніми у вигляді оптично чистих енантіомерів, сумішей енантіомерів, таких як, наприклад, рацемати, оптично чисті діастереоізомери, суміші діастереоізомерів, рацемати діастереоізомерів або суміші рацематів діастереоізомерів.

Відповідно до правила Кана-Інгольда-Прелога асиметричний атом вуглецю може перебувати в "R"- або "S"-конфігурації.

Також у варіанті здійснення цього винаходу представлені сполуки формули I, описані в цьому

документі, та їх фармацевтично прийнятні солі або естери, зокрема, сполуки формули I, описані в цьому документі, та їх фармацевтично прийнятні солі, більш конкретно сполуки формули I, описані в цьому документі.

У варіанті здійснення цього винаходу представлені сполуки відповідно до формули I, як описано в цьому документі, де R¹ являє собою Н, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси, алкіл, алкокси, алкоксіалкокси, алкоксіалкіл, тіолалкіл, ціаноалкіл, циклоалкокси, циклоалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкіл.

У конкретному варіанті здійснення цього винаходу представлені сполуки відповідно до формули I, як описано в цьому документі, де R¹ являє собою H, алкокси, циклоалкіл або галогеналкокси.

У варіанті здійснення цього винаходу представлені сполуки відповідно до формули І як описано в цьому документі, де R^2 являє собою алкокси, алкоксіалкокси, алкоксіалкіл, алкілсульфоніалкіл, алкіл, алкеніл, алкініл, алкінілалкокси, ціано, ціаноалкіл, циклоалкіл, циклоалкокси, циклоалкілалкіл, ціаноалкокси, галоген, галогеналкокси, (галогеналкокси)алкокси, тіолалкіл, галогентіолалкіл, галогенгідроксіалкокси, галогеналкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероциклоалкілалкініл або гетероциклоалкілалкокси.

У конкретному варіанті здійснення цього винаходу представлені сполуки відповідно до формули I, як описано в цьому документі, де R² являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, алкоксіалкіл, алкініл, ціаноалкокси, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл або циклоалкіл.

У варіанті здійснення цього винаходу представлені сполуки відповідно до формули I, як описано в цьому документі, де R^3 являє собою H або алкокси.

У варіанті здійснення цього винаходу представлені сполуки відповідно до формули I, як описано в цьому документі, де X_2 являє собою NH або S.

У варіанті здійснення цього винаходу представлені сполуки відповідно до формули I, як описано в цьому документі, де R⁴ являє собою H, галоген, алкіл, алкокси, тіолалкіл, ціаноалкіл, циклоалкіл, галогеналкокси, галогеналкіл, гетероциклоалкіл або гідроксіалкіл, а R⁵ являє собою H, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси, галотіолалкіл, алкокси, алкоксикарбоніл, алкіл, гідроксіалкіл, тіолалкіл, алкілсульфіно, алкілсульфано, ціано, ціаноалкіл, ціаноалкокси, діалкіламіно, циклоалкіл, циклоалкокси або гетероциклоалкіл, або R⁴ і R⁵ з'єднані з утворенням 5-членного гетероциклоалкілу, що містить один гетероатом O, 6-членного гетероциклоалкілу, що містить один гетероатом N, заміщений оксо та алкілом, 5-членного гетероароматичного кільця, що містить один гетероатом N і один гетероатом S, або 6-членного гетероароматичного кільця, що містить один гетероатом N.

У варіанті здійснення цього винаходу представлені сполуки відповідно до формули I, як описано в цьому документі, де R^4 являє собою галоген, алкіл або галогеналкіл, а R^5 являє собою H, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси, галогентіоалкіл, алкокси, алкіл, тіоалкіл, ціано, ціаноалкіл, ціаноалкокси, діалкіламіно або циклоалкокси, або R^4 і R^5 з'єднані з утворенням 5-членного гетероциклоалкілу, що містить один гетероатом O, або 6-членного гетероароматичного кільця, що містить один гетероатом N.

У варіанті здійснення цього винаходу представлені сполуки відповідно до формули I, як описано в цьому документі, де R⁴ являє собою H, галоген, алкіл, алкокси, тіолалкіл, ціаноалкіл, циклоалкіл, галогеналкокси, галогеналкіл, гетероциклоалкіл або гідроксіалкіл.

У варіанті здійснення цього винаходу представлені сполуки відповідно до формули I, як описано в цьому документі, де R⁴ являє собою галоген, алкіл або галогеналкіл.

У конкретному варіанті здійснення цього винаходу представлені сполуки відповідно до формули I, як описано в цьому документі, де R^5 являє собою Н, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси, галогентіоалкіл, алкокси, алкіл, гідроксіалкіл, алкоксикарбоніл, тіоалкіл, алкілсульфіно, ціано, ціаноалкіл, ціаноалкокси, діалкіламіно, циклоалкіл, циклоалкокси, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкіл, заміщений алкілом та оксо.

У конкретному варіанті здійснення цього винаходу представлені сполуки відповідно до формули I, як описано в цьому документі, де R⁵ являє собою Н, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси, галогентіолалкіл, алкокси, алкіл, тіолалкіл, ціано, ціаноалкіл, ціаноалкокси, діалкіламіно або циклоалкокси.

У варіанті здійснення цього винаходу представлені сполуки відповідно до формули I, як описано в цьому документі, де

R¹ являє собою Н, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси, алкіл, алкокси, алкоксіалкокси, алкоксіалкіл, тіолалкіл, ціаноалкіл, циклоалкокси, циклоалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкіл;

R² являє собою алкокси, алкоксіалкокси, алкоксіалкіл, алкілсульфоніалкіл, алкіл, алкеніл, алкініл, алкінілалкокси, ціано, ціаноалкіл, циклоалкіл, циклоалкокси, циклоалкілалкіл, ціаноалкокси, галоген, галогеналкокси, (галогеналкоксі)алкокси, тіолалкіл, галогентіолалкіл, галогенгідроксіалкокси, галогеналкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероциклоалкілалкініл або гетероциклоалкілалкокси;

R^3 являє собою H, галоген, алкіл, алкокси, галогеналкокси або тіолалкіл;

X_1 являє собою CR^5 або N ;

X₂ являє собою NH або S;

R⁴ являє собою H, галоген, алкіл, алкокси, тіолалкіл, ціаноалкіл, циклоалкіл, галогеналкокси, галогеналкіл, гетероциклоалкіл або гідроксіалкіл, а R⁵ являє собою H, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси, галогентіолалкіл, алкокси, алкіл, алкоксикарбоніл, гідроксіалкіл, тіолалкіл, алкілсульфіно, алкілсульфано, ціано, ціаноалкіл, ціаноалкокси, діалкіламіно, циклоалкіл, циклоалкокси або гетероциклоалкіл, або R⁴ і R⁵ з'єднані з утворенням 5-членного гетероциклоалкілу, що містить один гетероатом O, 6-членного гетероароматичного кільця, що містить один гетероатом N, заміщений алкілом і оксо, 5-членного гетероароматичного кільця, що містить один гетероатом N і один гетероатом S, або 6-членного гетероароматичного кільця, що містить один гетероатом N;

і фармацевтично прийнятні солі.

У конкретному варіанті здійснення цього винаходу представлені сполуки відповідно до формули I, як описано в цьому документі, де

R¹ являє собою H, алкокси, циклоалкіл або галогеналкокси;

R² являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, алкоксіалкіл, алкініл, ціаноалкокси, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл або циклоалкіл;

R³ являє собою H або алкокси;

X₁ являє собою CR⁵ або N;

X₂ являє собою NH або S;

R⁴ являє собою галоген, алкіл або галогеналкіл, а R⁵ являє собою H, галоген, галогеналкіл, галогеналкокси, галогентіолалкіл, алкокси, алкіл, тіолалкіл, ціано, ціаноалкіл, ціаноалкокси, діалкіламіно або циклоалкокси, або R⁴ і R⁵ з'єднані з утворенням 5-членного гетероциклоалкілу, що містить один гетероатом O, або 6-членного гетероароматичного кільця, що містить один гетероатом N;

і фармацевтично прийнятні солі.

У варіанті здійснення цього винаходу представлені сполуки відповідно до формули I, як описано в цьому документі, де R¹ являє собою H, алкіл, алкокси або циклоалкіл.

У конкретному варіанті здійснення цього винаходу представлені сполуки відповідно до формули I, як описано в цьому документі, де R¹ являє собою H, алкокси або циклоалкіл.

У варіанті здійснення цього винаходу представлені сполуки відповідно до формули I, як описано в цьому документі, де R² являє собою алкокси, алкоксіалкокси, алкіл, алкініл, ціано, циклоалкіл, галоген, галогеналкокси, (галогеналкокси)алкокси або галогеналкіл.

У конкретному варіанті здійснення цього винаходу представлені сполуки відповідно до формули I, як описано в цьому документі, де R² являє собою алкіл, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл.

У варіанті здійснення цього винаходу представлені сполуки відповідно до формули I, як описано в цьому документі, де R³ являє собою H, алкокси або галогеналкокси.

У варіанті здійснення цього винаходу представлені сполуки відповідно до формули I, як описано в цьому документі, де X₂ являє собою NH або S.

У варіанті здійснення цього винаходу представлені сполуки відповідно до формули I де R⁴ являє собою галоген.

У варіанті здійснення цього винаходу представлені сполуки відповідно до формули I, як описано в цьому документі, де R⁵ являє собою H, галоген, галогеналкіл або циклоалкіл.

У конкретному варіанті здійснення цього винаходу представлені сполуки відповідно до формули I, як описано в цьому документі, де R⁵ являє собою H, галоген або галогеналкіл.

У варіанті здійснення цього винаходу представлені сполуки відповідно до формули I, як описано в цьому документі, де

R¹ являє собою H, галоген, алкіл, алкокси, алкоксіалкіл, алкоксіалкокси, ціаноалкіл, галогеналкіл, галогеналкокси, тіолалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, циклоалкілалкокси або гетероциклоалкіл;

R² являє собою ціано, галоген, алкіл, алкініл, алкокси, алкеніалкіл, алкоксіалкіл, алкоксіалкокси, галогеналкіл, галогеналкокси, галогеналкоксіалкіл, (галогеналкокси)алкокси, ціаноалкіл, тіолалкіл, галогентіолалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, циклоалкілалкокси, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкокси;

R³ являє собою H, галоген, алкіл, алкокси, галогеналкокси або тіолалкіл;

X₁ являє собою CR⁵ або N;

X₂ являє собою NH, -N-R⁶, S, -S(O)- або -S(O₂)-;

R⁴ являє собою галоген, алкіл, алкокси, галогеналкіл, галогеналкокси, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

R⁵ являє собою H, галоген, ціано, алкіл, алкокси, N-алкіл, галогеналкіл, алкілсульфон, циклоалкіл або циклоалкокси;

або R⁴ і R⁵ з'єднані з утворенням 5- або 6-членного циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероароматичного кільця, що містить гетероатом O, N або S;

R⁶ являє собою H, алкіл, алкілгідрокси або галогеналкіл;

і фармацевтично прийнятні солі.

У варіанті здійснення цього винаходу представлені сполуки відповідно до формули I, як описано в

цьому документі, де

R¹ являє собою Н, алкіл, алкокси або циклоалкіл;

R² являє собою ціано, галоген, алкіл, алкініл, алкокси, алкоксіалкокси, галогеналкіл, галогеналкокси, (галогеналкокси)алкокси або циклоалкіл;

R³ являє собою Н, алкокси або галогеналкокси;

X₁ являє собою CR⁵ або N;

X₂ являє собою NH або S;

R⁴ являє собою галоген;

R⁵ являє собою Н, галоген, галогеналкіл або циклоалкокси;

і фармацевтично прийнятні солі.

У конкретному варіанті здійснення цього винаходу представлені сполуки відповідно до формули I, як описано в цьому документі, де

R¹ являє собою Н, алкокси або циклоалкіл;

R² являє собою алкіл, алкініл, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл;

R³ являє собою Н, алкокси або галогеналкокси;

X₁ являє собою CR⁵ або N;

X₂ являє собою NH або S;

R⁴ являє собою галоген;

R⁵ являє собою Н, галоген або галогеналкіл;

і фармацевтично прийнятні солі.

Конкретні приклади сполук формули I, як описано в цьому документі, вибрані з:

6-хлор-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-7-флюор-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6,7-дихлор-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-7-(дифлюорметил)-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-7-(циклопропокси)-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-(5-етокси-4-метоксипіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[4-метокси-5-(2-метоксіетокси)піримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[5-(дифлюорметокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[5-[2-(дифлюорметокси)етокси]-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;

6-хлор-N-(5-хлор-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;

N-(5-бром-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід;

N-(5-бром-4-етокси-6-метоксипіримідин-2-іл)-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід;

N-[5-бром-4-(2-флюоретокси)-6-метоксипіримідин-2-іл]-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-(5-етил-4-метоксипіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-(5-етил-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-(4,6-диметокси-5-метилпіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;

N-[5-бром-4-(дифлюорметокси)-6-метоксипіримідин-2-іл]-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[4-циклопропіл-5-(2,2-дифлюоретокси)-6-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретокси)-4-метокси-6-метилпіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[5-(3-флюорпропіл)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

N-(5-бром-4-метоксипіримідин-2-іл)-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-(5-ціано-4-метоксипіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]бензотіофен-3-сульфонамід;

6-бром-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-(4-метокси-5-метилпіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]тієно[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;

6-хлор-N-(5-циклопропіл-4-метоксипіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-(4-метокси-5-проп-1-інілпіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;

6-бром-N-(5-бром-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;

N-(5-бром-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-6-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;

6-хлор-N-(5-ціано-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;

та їхні фармацевтично прийнятні солі.

Також конкретні приклади сполук формули I, як описано в цьому документі, вибрані з:

N-(5-бром-4,6-диметилпіримідин-2-іл)-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретокси)піримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретокси)-4-метилсульфанілпіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-(4-метокси-5-метилсульфанілпіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

6-(дифлюорметил)-N-[5-(2,3-дифлюорпропіл)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;

6-бром-N-[5-(2,3-дифлюорпропіл)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[5-(2,3-дифлюорпропіл)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;

N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-8H-піроло[2,3-e][1,3]бензотіазол-6-сульфонамід;

метилового естеру 3-[[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]сульфамоїл]-6-метил-1H-індол-7-карбонової кислоти;

N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-6-метил-7-метил-1H-індол-3-сульфонамід;

N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-9-кето-8-метил-6,7-дигідро-1H-пірол[3,2-h]ізохінолін-3-сульфаніламід;

6-хлор-7-(ціанометокси)-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

та їхні фармацевтично прийнятні солі.

Додаткові конкретні приклади формули I, як описано в цьому документі, вибрані з

6-хлор-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-7-флюор-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6,7-дихлор-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-7-(дифлюорметил)-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;

6-хлор-N-(5-хлор-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;

N-(5-бром-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-(5-етил-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-(4,6-диметокси-5-метилпіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;

N-[5-бром-4-(дифлюорметокси)-6-метоксипіримідин-2-іл]-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[4-циклопропіл-5-(2,2-дифлюоретокси)-6-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[5-(3-флюорпропіл)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]бензотіофен-3-сульфонамід;

6-бром-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]тієно[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;

6-хлор-N-(4-метокси-5-проп-1-інілпіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;

6-бром-N-(5-бром-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;

N-(5-бром-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-6-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;

та їхні фармацевтично прийнятні солі.

Також додаткові конкретні приклади формули I, як описано в цьому документі, вибрані з

6-хлор-7-флюор-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6,7-дихлор-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-7-(дифлюорметил)-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

N-(5-бром-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-(5-етил-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-(4,6-диметокси-5-метилпіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[4-циклопропіл-5-(2,2-дифлюоретокси)-6-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[5-(3-флюорпропіл)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-бром-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-бром-N-(5-бром-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[4-метокси-5-(1,1,2-трифлюоретокси)піримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[5-(3,3-дифлюорпропіл)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[5-(дифлюорметокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[5-(2-флюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[4,6-диметокси-5-(1,1,2-трифлюоретокси)піримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

N-(5-аліл-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-(4,6-диметокси-5-проп-1-інілпіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-(4,6-диметокси-5-пропілпіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[5-(2-флюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

[illegible]

[illegible]

6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-7-метил-1H-індол-3-сульфонамід:

[illegible]

N-[5-(2,2-дифлюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-6-(дифлюорметил)-7-флюор-1H-індол-3-сульфонамід;

N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-6-(дифлюорметил)-7-флюор-1H-індол-3-сульфонамід;

N-[5-(2-ціаноетил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-6-(дифлюорметил)-7-флюор-1H-індол-3-сульфонамід;

N-[5-(ціанометокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-6-(дифлюорметил)-7-флюор-1H-індол-3-сульфонамід;

7-бром-6-хлор-N-[5-(2-ціаноетил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-6-флюор-1H-індол-3-сульфонамід;

N-[5-(2-ціаноетил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-6-флюор-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[5-(дифлюорметоксиметил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[5-(2,3-дифлюорпропіл)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[5-(ціанометокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

6-хлор-N-[5-(ціанометокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

7-бром-6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід;

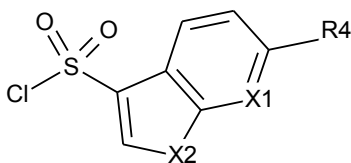
6-хлор-7-(ціанометокси)-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід

та їхні фармацевтично прийнятні солі.

Способи виробництва сполук формули I, описані в цьому документі, є об'єктом цього винаходу.

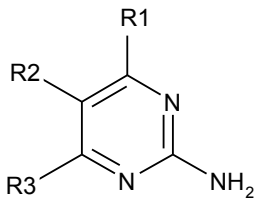
Сполуки формули I та їх фармацевтично прийнятні солі за цим винаходом можуть бути отримані за допомогою способів, відомих у цій галузі техніки, наприклад, способів, описаних нижче, які включають

а) вступ до реакції сполуки формули II



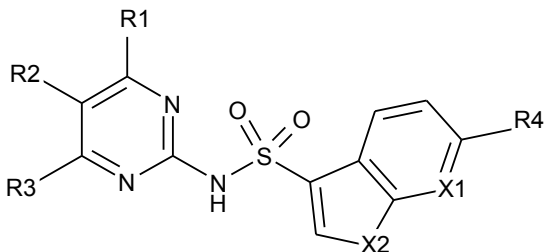
II

зі сполукою формули III



III

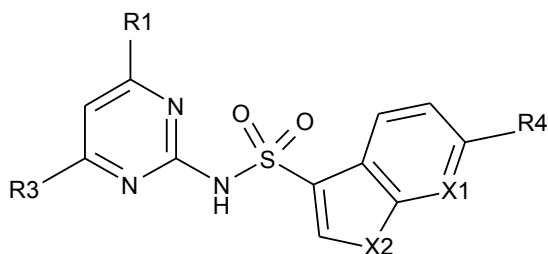
у присутності основи, вибраної з N,N-діізопропілетиламіну або піридину, з отриманням сполуки формули I



I,

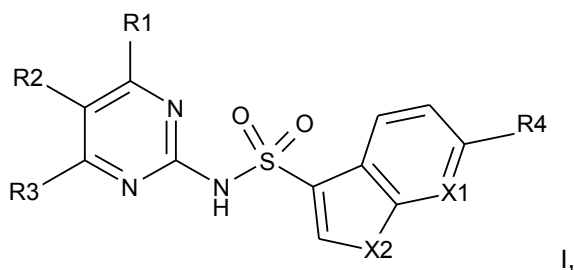
де замісники R¹, R², R³, R⁴ і X₁ і X₂ визначені вище, або

а) за допомогою реакції сполуки формули IV



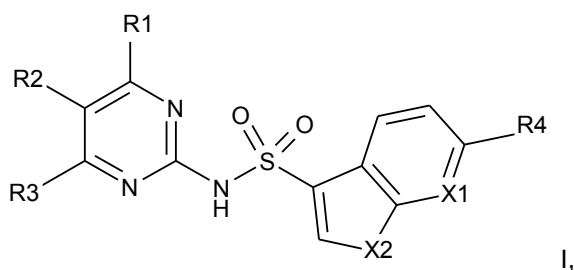
IV

з галогенувальним засобом, таким як N-бромсукцинімід, з отриманням сполуки формули I,

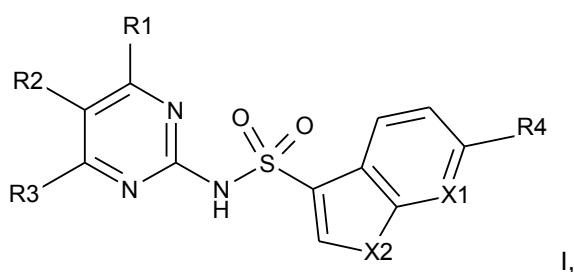


де R² являє собою галоген, подібний до Br, а інші замісники визначені вище.

б) За допомогою реакції сполуки формули I



де R² являє собою галоген з ціанувальним засобом, таким як ціанід цинку, у присутності каталізатора на основі паладію, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій, з отриманням сполуки формули I

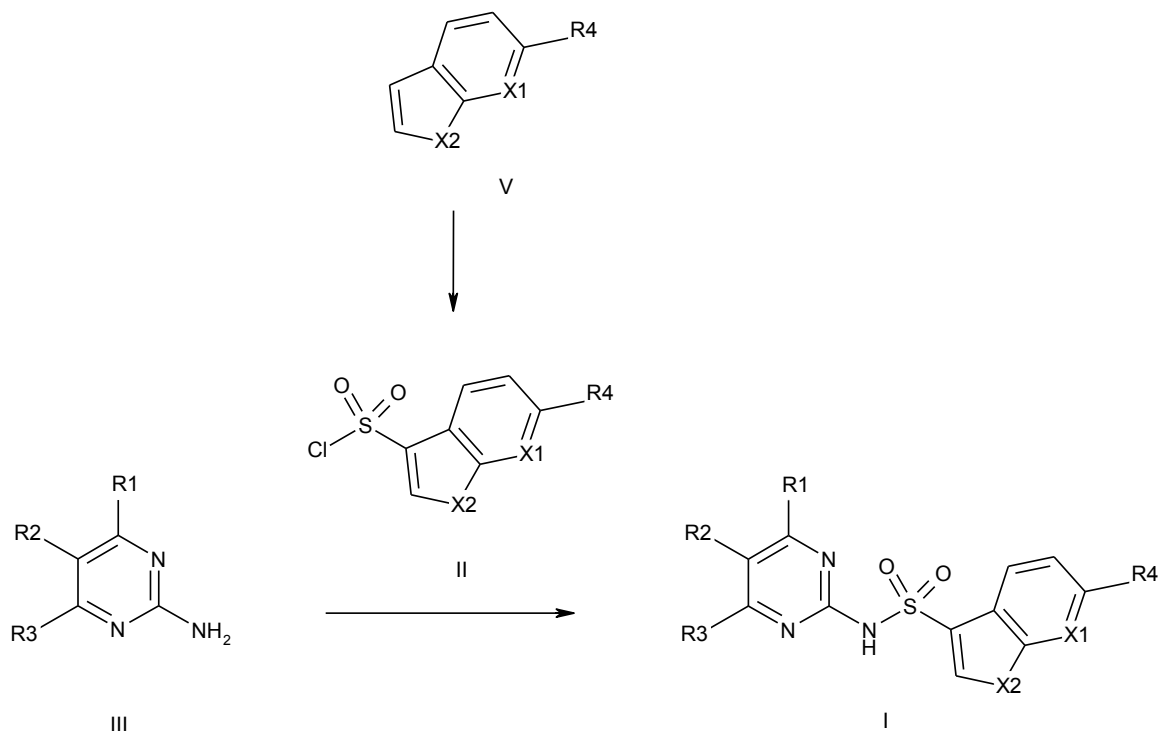


де R² являє собою ціаногрупу, а інші замісники визначені вище.

Загальні схеми синтезу

Сполуки формули I можуть бути отримані відповідно до варіанта способу, описаного вище, і наступної схеми 1. Вихідні речовини є комерційно доступними або можуть бути отримані відповідно до відомих способів.

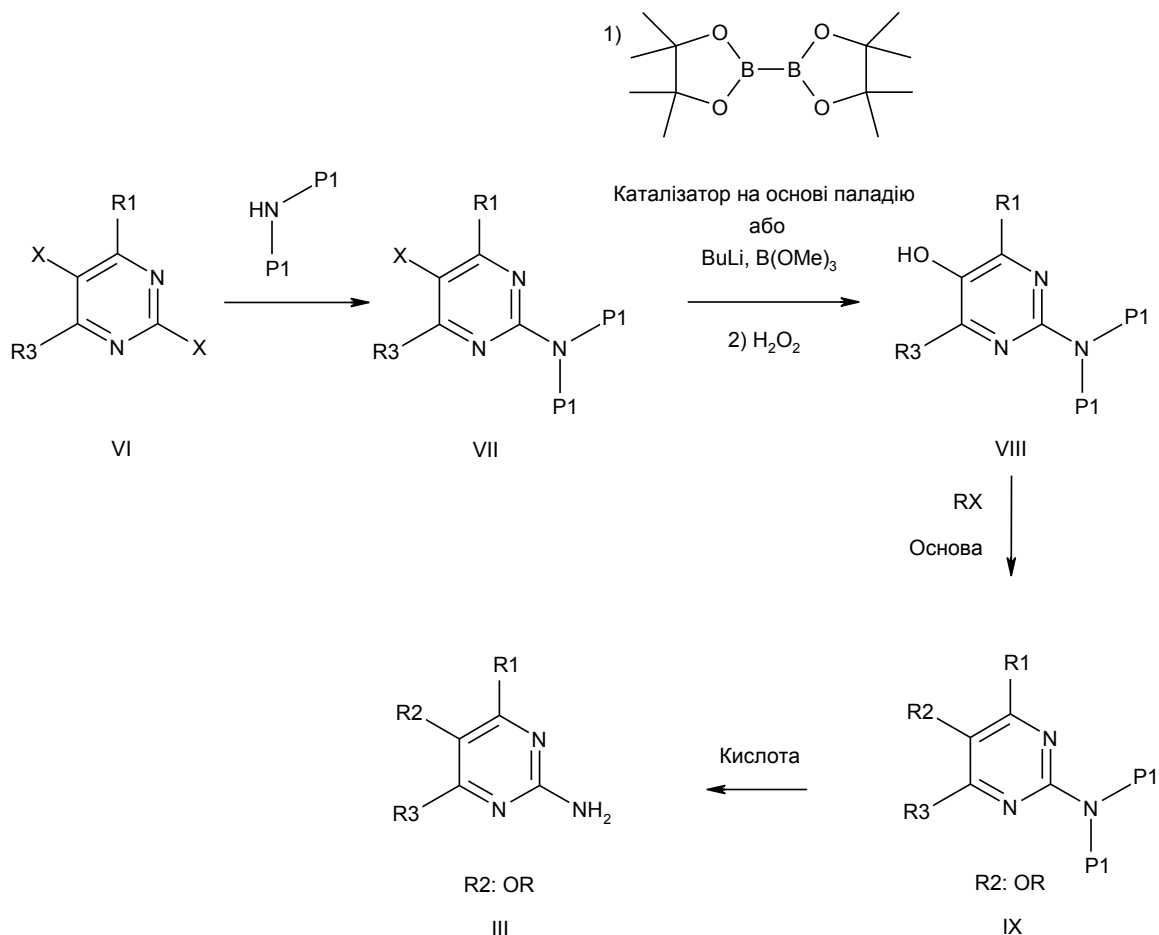
Схема 1



Сполуки загальної формули I можуть бути отримані за допомогою реакції сульфонілхлориду II з 2-амінопіримідином III у присутності основи, такої як N,N-діізопропілетиламін, піридин, фосфат калію або гідрид натрію. II може бути отримано з проміжної сполуки V у присутності хлорсульфонілувального засобу, такого як хлорсульфонова кислота, або у присутності сульфонілувального засобу, такого як комплекс триоксиду сірки N,N-диметилформаміду, з подальшим хлоруванням проміжної сполуки сульфонової кислоти хлорувальним засобом, таким як тіонілхлорид.

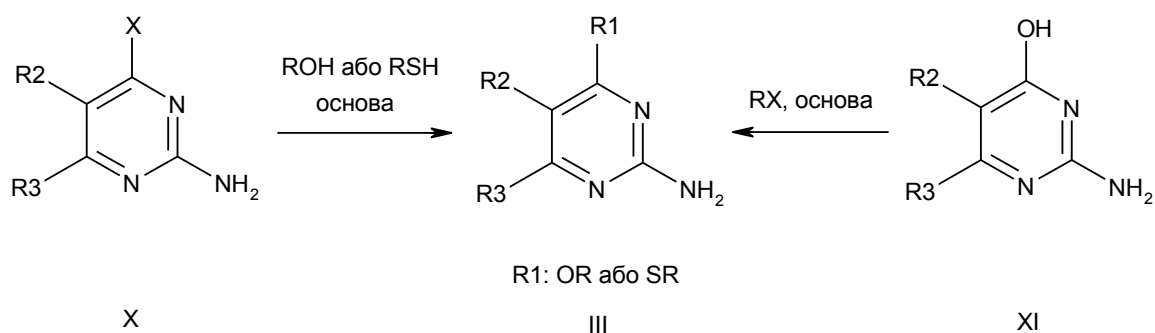
2-Амінопіримідини формули III є комерційно доступними або можуть бути отримані відповідно до відомих способів або можуть бути отримані відповідно до варіанту способу, описаного на наступній схемі 2-7. Вихідні речовини є комерційно доступними або можуть бути отримані відповідно до відомих способів.

Схема 2



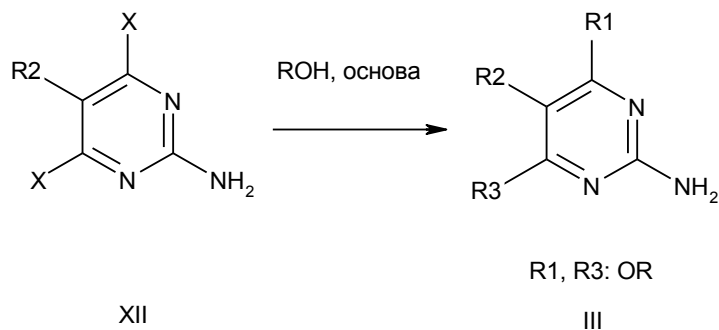
2-Амінопіримідин формули III, де R^2 являє собою алкоксигрупу, може бути отримано за допомогою зняття захисту з проміжної сполуки IX у присутності кислоти, такої як трифлюороцтова кислота, де $P1$ являє собою захисну групу, таку як *p*-метоксибензил, 3-4-диметоксибензил або Вос-група. IX може бути отримано за допомогою алкілювання спирту VIII у присутності основи, такої як карбонат цезію або калію, або гідроксид натрію або калію, та алкілювального засобу RX. Спирт VIII може бути отримано з дигалогенованої вихідної речовини VI за допомогою взаємодії VI із захищеним аміном з отриманням моногалогенованої проміжної сполуки VII, яку спочатку перетворюють на естер боронової кислоти, який потім окислюють у присутності окислювача, такого як пероксид водню.

Схема 3



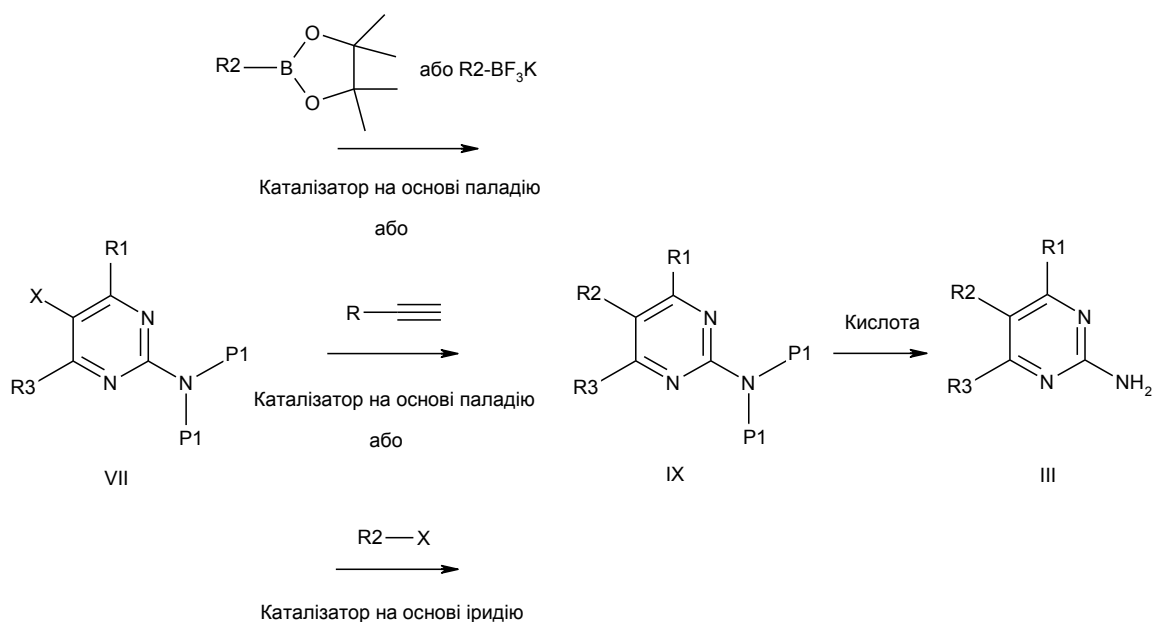
2-Амінопіримідин формули III, де R^1 являє собою алкоксигрупу або тіолалкільну групу, може бути отримано за допомогою реакції галогенованої вихідної речовини X у присутності спирту або тіолу та основи, такої як гідрид натрію, або як альтернатива III, де R^1 являє собою алкоксигрупу, може бути отримано за допомогою алкілювання спирту XI.

Схема 4



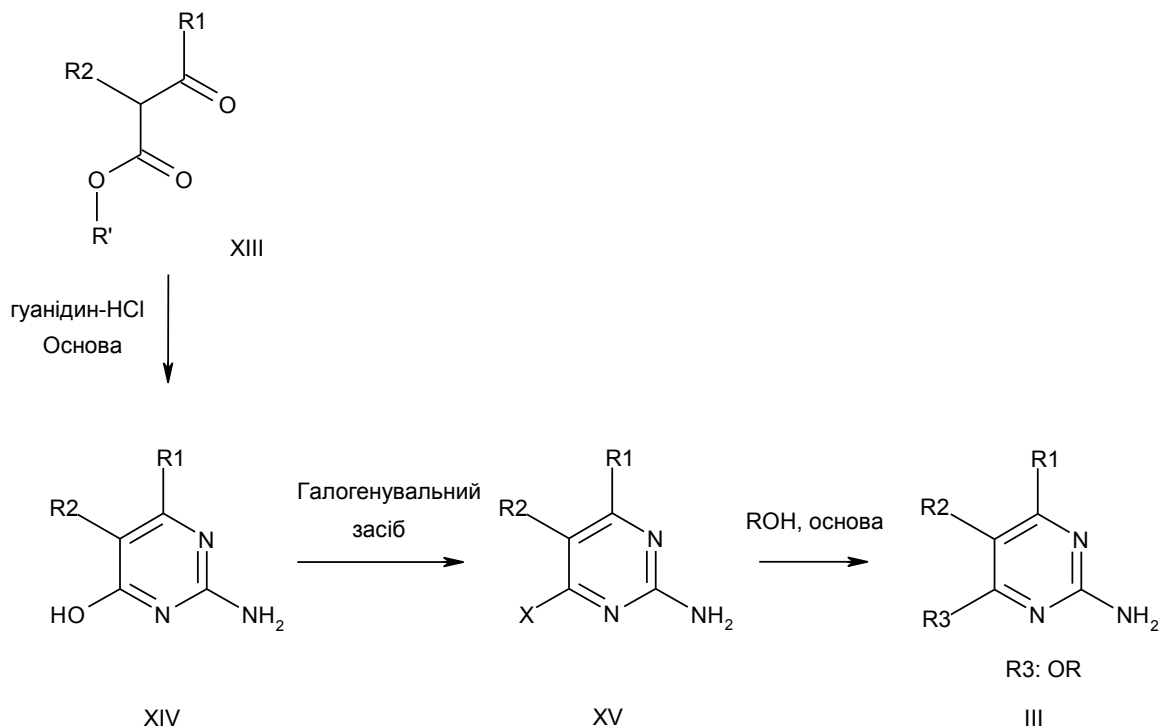
2-Амінопіримідин формули III, де R^1 і R^3 являють собою алкоксигрупи, може бути отримано за допомогою реакції дигалогенованої вихідної речовини XII у присутності спирту та основи, такої як гідрид натрію.

Схема 5



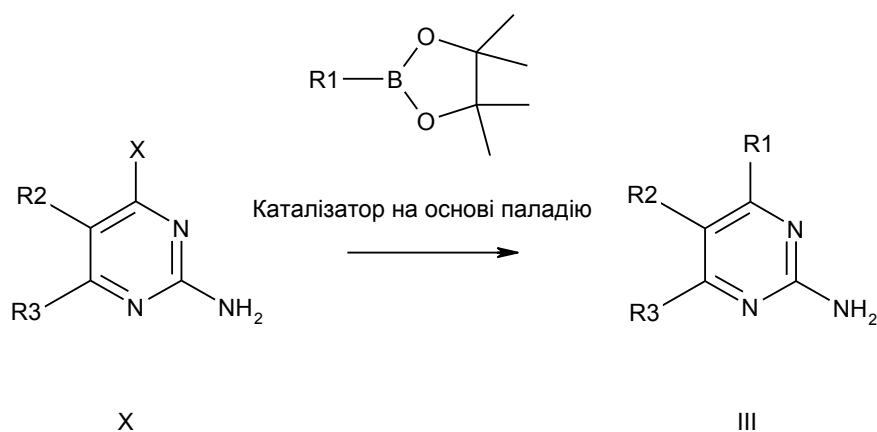
2-Амінопіримідин формули III, де R^2 являє собою алкіл, алкенілалкіл, алкініл, ціаноалкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, може бути отримано за допомогою зняття захисту з проміжної сполуки IX у присутності кислоти, такої як трифлюороцтова кислота, де $P1$ являє собою захисну групу, таку як *p*-метоксибензил або Вос-групу. IX може бути отримано з моногалогенованої проміжної сполуки VII у добре відомих умовах реакцій перехресного зв'язування, що каталізуються металами.

Схема 6



2-Амінопіримідин формули III, де R³ являє собою алкоксигрупу, може бути отримано за допомогою реакції галогенованої вихідної речовини XV у присутності спирту та основи, такої як гідрид натрію. XV може бути отримано з кетоестеру XIII за допомогою його вступу в реакцію з сіллю гуанідину гідрохлориду в присутності основи, такої як метоксид натрію, з отриманням проміжного спирту XIV, який потім піддають вступу в реакцію з галогенувальним засобом, таким як оксихлорид.

Схема 7



2-Амінопіримідин формули III, де R¹ являє собою алкільну, циклоалкільну, гетероциклоалкільну групу, може бути отримано за допомогою реакції галогенованої вихідної речовини X в умовах реакції Сузукі у присутності естеру боронової кислоти та каталізатора на основі паладію.

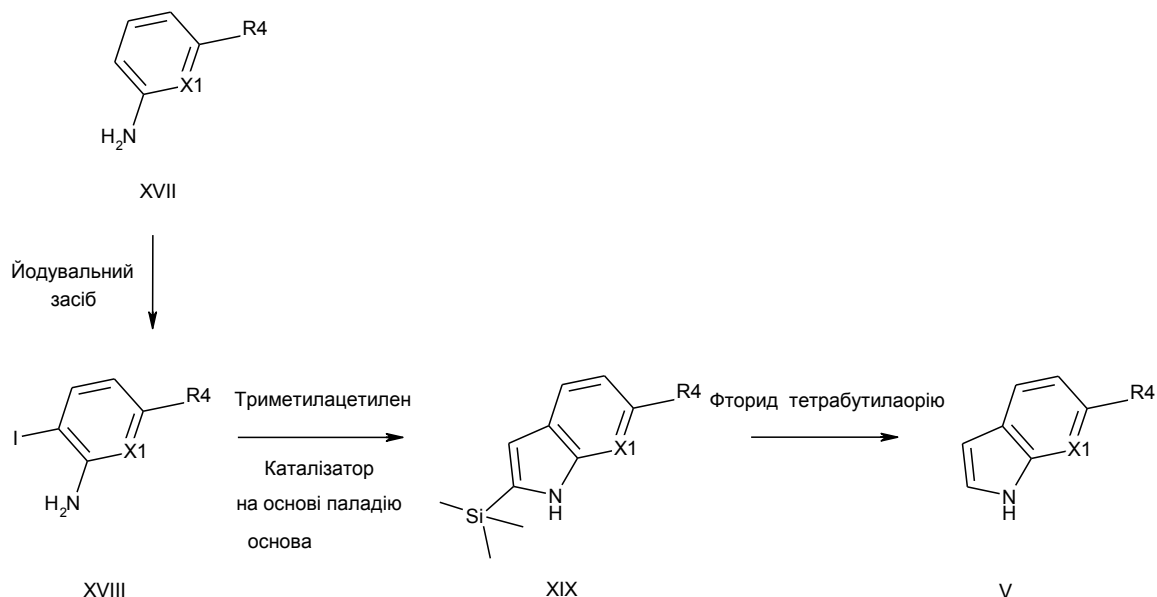
Проміжні сполуки формули V є комерційно доступними або можуть бути отримані відповідно до відомих способів або відповідно до варіанту способу, описаному на наступній схемі 8-9. Вихідні речовини є комерційно доступними або можуть бути отримані відповідно до відомих способів.

Схема 8



Проміжна сполука формули V, де X2 являє собою NH, може бути отримана за допомогою реакції вихідної нітроречовини XVI в умовах реакції Бартолі у присутності вінілмагнійброміду.

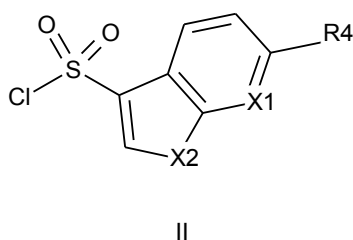
Схема 9



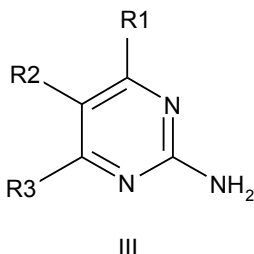
Проміжна сполука формули V, де X2 являє собою NH, може бути отримано шляхом синтезу Ларока, починаючи з аміна XVII, який перетворюється на проміжну сполуку йоду XVIII в присутності йодувального засобу, такого як N-йодсукцинімід. Потім XVIII перетворюється на триметилсилільовану проміжну сполуку XIX в присутності триметилсилілацетилену, каталізатора на основі паладію, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій, і основи, такої як карбонат калію. XIX піддають вступу в реакцію з флюоридом тетрабутиламонію з отриманням проміжної сполуки формули V.

Таким чином, цей винахід належить до сполуки за цим винаходом, виробленим відповідно до способу цього винаходу.

Варіант здійснення цього винаходу являє собою спосіб отримання сполуки формули I, як визначено вище, що включає вступ до реакції сполуки II



зі сполукою формули III



у присутності основи, вибраної з N,N-діізопропілетиламіну або піридину, де R¹, R², R³, R⁴, X¹ і X² визначені вище.

В іншому варіанті здійснення цього винаходу представлені фармацевтична композиція або лікарський препарат, що містять сполуку за цим винаходом і терапевтично інертний носій, розріджувач або допоміжну речовину, а також спосіб застосування сполук за цим винаходом для отримання такої композиції та лікарського препарату. В одному прикладі сполука формули I може бути складена за допомогою змішування при температурі навколишнього середовища при відповідному значенні pH і необхідного ступеня чистоти з прийнятними фізіологічно носіями, тобто носіями, які нетоксичні для реципієнтів у дозуваннях та концентраціях, що використовуються у формі галенового введення. Значення pH складу залежить головним чином від конкретного застосування і концентрації сполуки, але переважно знаходиться в діапазоні від приблизно 3 до приблизно 8. В одному прикладі сполука формули I складена в ацетатному буфері при pH 5. В іншому варіанті здійснення сполука формули I є стерильною. Сполука може зберігатися, наприклад, у вигляді твердої або аморфної композиції, у вигляді ліофілізованого складу або у вигляді водного розчину.

Композиції складають, дозують і вводять способом, що відповідає належній медичній практиці. Фактори, які необхідно враховувати в цьому контексті, включають конкретне порушення, що підлягає лікуванню, конкретного ссавця, що підлягає лікуванню, клінічний стан окремого пацієнта, причину порушення, місце доставлення засобу, спосіб введення, графік введення й інші чинники, відомі лікарям, що практикують.

Сполуки за цим винаходом можна вводити будь-яким відповідним способом, включаючи пероральне, місцеве (включаючи трансбуккальне та сублінгвальне), ректальне, вагінальне, черезшкірне, парентеральне, підшкірне, внутрішньочеревне, внутрішньолегеневе, внутрішньошкірне, інтратекальне, епідуральне та інтраназальне, внутрішньоосередкове введення. Парентеральні інфузії включають внутрішньом'язове, внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, внутрішньочеревинне або підшкірне введення.

Сполуки за цим винаходом можна вводити у будь-якій зручній формі для введення, наприклад, у формі пігулок, порошків, капсул, розчинів, дисперсій, суспензій, сиропів, спреїв, супозиторіїв, гелів, емульсій, пластирів і т.д. Такі композиції можуть містити компоненти, традиційні для фармацевтичних препаратів, наприклад, розчинники, носії, модифікатори pH, підсолоджувачі, засоби для створення об'єму та додаткові активні засоби.

Типовий склад готують за допомогою змішування сполуки за цим винаходом і носія або допоміжної речовини. Відповідні носії та допоміжні речовини добре відомі фахівцям у цій галузі техніки і докладно описані, наприклад, в Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; i Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Склади можуть також містити один або декілька буферів, стабілізаторів, поверхнево-активних речовин, засобів для змочування, змашувальних засобів, емульгаторів, суспендувальних засобів, консервантів, антиоксидантів, непрозорих засобів, глідантів, технологічних добавок, ароматизаторів, розріджувачів та інших відомих добавок для забезпечення відповідного зовнішнього вигляду лікарського засобу (тобто сполуки за цим винаходом або його фармацевтичної композиції) або для полегшення у виробництві фармацевтичного продукту (тобто лікарського препарату).

Сполуки формули I та їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути оброблені фармацевтично інертними, неорганічними або органічними допоміжними речовинами для виробництва таблеток, таблеток з покриттям, драже, твердих желатинових капсул, розчинів для ін'єкцій або сумішей для місцевого застосування. Лактоза, кукурудзяний крохмаль або похідні, тальк, стеаринова кислота або її солі і т.д. можуть бути використані, наприклад, як такі допоміжні речовини для таблеток, драже і твердих желатинових капсул.

Придатними допоміжними речовинами для м'яких желатинових капсул є, наприклад, рослинні олії, воски, жири, напівтверді речовини та рідкі поліолі й т.д.

Придатними допоміжними речовинами для отримання розчинів і сиропів є, наприклад, вода, поліолі, сахароза, інертний цукор, глюкоза й т.д.

Придатними допоміжними речовинами для ін'єкційних розчинів є, наприклад, вода, спирти, поліюлі, гліцерин, рослинні олії й т.д.

Придатними допоміжними речовинами для супозиторіїв є, наприклад, природні або гідрогенізовані олії, воски, жири, напівтверді або рідкі поліюлі й т.д.

Придатними допоміжними речовинами для очних складів для місцевого застосування є, наприклад, циклодекстрини, маніт або безліч інших носіїв та допоміжних речовин, відомих у цій галузі техніки.

Крім того, фармацевтичні препарати можуть містити консерванти, солюбілізатори, речовини, що підвищують в'язкість, стабілізатори, змочувальні засоби, емульгатори, підсолоджувачі, барвники, ароматизатори, солі для зміни осмотичного тиску, буфери, маскувальні засоби або антиоксиданти. Також вони можуть містити інші речовини, що мають терапевтичну цінність.

Дозування може змінюватися у широкому діапазоні та, звичайно, його слід підбирати під індивідуальні вимоги в кожному конкретному випадку. В цілому, у разі перорального введення добова доза становить від приблизно 0,1 мг до 20 мг на кг маси тіла, переважно від приблизно 0,5 мг до 4 мг на кг маси тіла (наприклад, приблизно 300 мг на людину), переважно вона розділена на 1-3 окремі дози, які можуть складатися, наприклад, з однакових кількостей, якщо це доречно. У разі місцевого застосування склад може містити від 0,001 % до 15 % за масою лікарського препарату, а необхідну дозу, яка може становити від 0,1 до 25 мг, можна вводити один раз на день або тиждень, або у вигляді кількох доз (від 2 до 4) на день, або у вигляді кількох доз на тиждень. При цьому слід розуміти, що у разі відповідного показання верхня або нижня межа, наведена в цьому документі, може бути перевищена.

Цей винахід, зокрема, також належить до:

Сполуки формули I для застосування як терапевтично активної речовини;

Сполуки формули I для застосування в лікуванні захворювання, що модулюється GPR17.

Аналогічним чином, об'єктом цього винаходу є фармацевтична композиція, що містить сполуку відповідно до формули I, як описано в цьому документі, та терапевтично інертний носій.

Застосування сполуки формули I для лікування або профілактики станів, що виникають в результаті безпосереднього пошкодження мієлінових оболонок (включаючи, але не обмежуючись цим центральний понтинний та екстрапонтинний мієліноліз, отруєння монооксидом карбону, демієлінізацію, індуковану недостатністю харчування та вірусною інфекцією), демієлінізуючих розладів (включаючи, але не обмежуючись цим гострий та багатофазний дисемінований енцефаломієліт, розлади спектра нейромієліту зорового нерва та лейкодистрофії), розладів ЦНС, пов'язаних із втратою мієліну (включаючи, але не обмежуючись цим хворобу Альцгеймера, шизофренію, хворобу Паркінсона, хворобу Гентінгтона, бічний аміотрофічний склероз та ішемію внаслідок інсульту), а також запалення в ЦНС, наприклад, після енцефаліту, первинного ангіїту, менінгіту та ожиріння.

Варіантом здійснення цього винаходу є застосування сполуки формули I для лікування або профілактики розсіяного склерозу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона або хвороби Гентінгтона.

Конкретним варіантом здійснення цього винаходу є застосування сполуки формули I для лікування або профілактики розсіяного склерозу.

Застосування сполуки формули I для отримання лікарського препарату для лікування або профілактики станів, що виникають в результаті безпосереднього пошкодження мієлінових оболонок (включаючи, але не обмежуючись цим центральний понтинний та екстрапонтинний мієліноліз, отруєння монооксидом карбону, демієлінізацію, індуковану недостатністю харчування та вірусною інфекцією), демієлінізуючих розладів (включаючи, але не обмежуючись цим гострий та багатофазний дисемінований енцефаломієліт, розлади спектра нейромієліту зорового нерва та лейкодистрофії), розладів ЦНС, пов'язаних із втратою мієліну (включаючи, але не обмежуючись цим хворобу Альцгеймера, шизофренію, хворобу Паркінсона, хворобу Гентінгтона, бічний аміотрофічний склероз та ішемію внаслідок інсульту), а також запалення в ЦНС, наприклад, після енцефаліту, первинного ангіїту, менінгіту та ожиріння.

Варіантом здійснення цього винаходу є застосування сполуки формули I для отримання лікарського препарату для лікування або профілактики розсіяного склерозу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона або хвороби Гентінгтона.

Конкретним варіантом здійснення цього винаходу є застосування сполуки формули I для отримання лікарського препарату для лікування або профілактики розсіяного склерозу.

Сполука відповідно до формули I для застосування в лікуванні або профілактиці станів, що виникають в результаті безпосереднього пошкодження мієлінових оболонок (включаючи, але не обмежуючись цим центральний понтинний та екстрапонтинний мієліноліз, отруєння монооксидом карбону, демієлінізацію, індуковану недостатністю харчування та вірусною інфекцією), демієлінізуючих розладів (включаючи, але не обмежуючись цим розсіяний склероз, гострий і багатофазний дисемінований енцефаломієліт, розлади спектра нейромієліту зорового нерва та лейкодистрофії), розладів ЦНС, пов'язаних із втратою мієліну (включаючи, але не обмежуючись цим хворобу

Альцгеймера, шизофренію, хворобу Паркінсона, хворобу Гентінгтона, бічний аміотрофічний склероз та ішемію внаслідок інсульту), а також запалення в ЦНС, наприклад, після енцефаліту, первинного ангіїту, менінгіту та ожиріння.

Варіантом здійснення цього винаходу є сполука формули I для застосування у лікуванні або профілактиці розсіяного склерозу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона або хвороби Гентінгтона.

Конкретним варіантом здійснення цього винаходу є сполука відповідно до формули I для застосування в лікуванні або профілактиці розсіяного склерозу.

Спосіб лікування або профілактики станів, що виникають в результаті безпосереднього пошкодження мієлінових оболонок (включаючи, але не обмежуючись цим центральний понтинний та екстрапонтинний мієліноліз, отруєння монооксидом карбону, демієлінізацію, індуковану недостатністю харчування та вірусною інфекцією), демієлінізуючих розладів (включаючи, але не обмежуючись цим розсіяний склероз, гострий і багатофазний дисемінований енцефаломієліт, розлади спектра нейромієліту зорового нерва та лейкодистрофії), розладів ЦНС, пов'язаних із втратою мієліну (включаючи, але не обмежуючись цим хворобу Альцгеймера, шизофренію, хворобу Паркінсона, хворобу Гентінгтона, бічний аміотрофічний склероз та ішемію внаслідок інсульту), а також запалення в ЦНС, наприклад, після енцефаліту, первинного ангіїту, менінгіту та ожиріння, при цьому вказаний спосіб включає введення ефективної кількості сполуки формули I пацієнту, який цього потребує.

Варіантом здійснення цього винаходу є спосіб лікування або профілактики розсіяного склерозу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона або хвороби Гентінгтона, який включає введення ефективної кількості сполуки формули I пацієнту, який цього потребує.

Конкретним варіантом здійснення цього винаходу є спосіб лікування або профілактики розсіяного склерозу, який включає введення ефективної кількості сполуки формули I пацієнту, який цього потребує.

Також варіант здійснення цього винаходу представлені сполуки формули I, як описано в цьому документі, при виробництві відповідно до будь-якого з описаних способів.

Аналітичні процедури

Протокол аналізу hGPR17 на основі cAMP:

Клітини CHO-K1, що стабільно експресують вектор, що містить немічену коротку ізоформу GPR17 людини (Roche), культивували при 37 °C/5 % CO₂ в середовищі DMEM (модифіковане за Дульбекко середовище Ігла):F-12 (1:1) з додаванням 10 % ембріональної бичачої сироватки та 400 мкг/мл генетицину.

Зміни рівнів внутрішньоклітинного циклічного аденозинмонофосфату (cAMP) кількісно оцінювали з використанням набору для аналізу виявлення Nano-TRF (Roche Diagnostics, каталожн. № 05214386001). Цей аналіз дозволяє проводити пряме кількісне визначення cAMP у гомогенному розчині. cAMP виявляють на основі передачі енергії флуоресценції з тимчасовим дозволом (TR-FRET) і конкурентного зв'язування рутенільованого cAMP та ендogenous cAMP з моноклональним антитілом до cAMP, міченим AlexaFluor-700. Комплекс рутенію виступає як донор FRET і передає енергію AlexaFluor-700. Сигнал FRET є обернено пропорційний концентрації cAMP.

Клітини CHO-GPR17S відокремлювали за допомогою акутази та ресуспендували в буфері для аналізу, що складається зі збалансованого сольового розчину Хенкса (HBSS), 10 mM HEPES (розчин 4-(2-гідроксietил)піперазин-1-етансульфонової кислоти) і 0,1 сироваткового альбуміну (pH 7,4). Клітини висівали в чорні 384-лункові планшети (Corning) при щільності 10000 клітин/20 мкл буфера для аналізу до додавання сполук.

Досліджувані сполуки-антагоністи серійно розбавляли диметилсульфоксидом (DMSO) і вносили до 384-лункових планшетів. Потім сполуки розбавляли в буфері HBSS з додаванням в концентрації EC80 MDL29,951 (3-(2-карбокси-4,6-дихлориндол-3-іл)пропіонова кислота) (агоніст GPR17) плюс 3-ізобутил-1-метилксантин (IBMX) (кінцева концентрація 0,5 mM) та додавали до клітин при кімнатній температурі. Форсколін (кінцева концентрація 15 мкМ) додавали через 5 хвилин після досліджуваних сполук, клітини інкубували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Аналіз зупиняли додаванням суміші для виявлення cAMP (що містить детергенти для лізису клітин) протягом 90 хвилин при кімнатній температурі.

Клітковий cAMP вимірювали за допомогою рідера Paradigm (Molecular Devices). Необроблені дані використовували для розрахунку сигналу FRET на основі P-фактора аналізу відповідно до інструкцій набору для аналізу на основі cAMP. Дані нормалізували щодо максимальної активності еталонного антагоніста, і криві залежності доза-відповідь узгоджували з відсотком активності досліджуваних сполук з використанням сигмоїдальної моделі доза-відповідь (Genedata Screener).

Результати аналізу hGPR17 на основі cAMP представлені для сполук формули I у таблиці 1.

Таблиця 1

Номер прикладу	Аналіз hGPR17 на основі cAMP IC50 [мкМ]
1	0,069
2	0,036
3	0,050
4	0,034
5	0,103
6	0,129
7	0,403
8	0,182
9	0,218
10	0,096
11	0,091
12	0,020
13	0,236
14	0,215
15	0,132
16	0,023
17	0,019
18	0,083
19	0,049
20	0,399
21	0,012
22	0,515
23	0,256
24	0,051
25	0,023
26	0,809
27	0,083
28	0,653
29	0,080
30	0,043
31	0,076
32	0,232
33	0,569
34	0,924
35	0,479
36	0,119
37	0,068
38	2,675
39	0,287
40	0,628
41	0,021
42	0,194
43	0,060
44	0,131
45	0,082
46	0,918
47	0,019
48	0,026
49	0,809
50	2,791
51	0,094
52	0,032
53	0,011
54	0,017
55	0,017

56	0,013
57	0,034
58	0,017
59	0,013
60	0,008
61	0,007
62	0,012
63	0,182
64	0,039
65	0,061
66	0,019
67	0,065
68	0,009
69	0,014
70	2,741
71	11,456
72	0,040
73	0,124
74	0,142
75	0,946
76	0,916
77	0,148
78	0,244
79	0,128
80	20,833
81	5,705
82	0,752
83	0,078
84	0,521
85	0,623
86	0,117
87	0,066
88	0,033
89	0,212
90	0,029
91	0,030
92	0,018
93	0,010
94	0,076
95	0,068
96	0,029
97	0,050
98	0,025
99	0,102
100	0,160
101	0,029
102	0,014
103	0,011
104	0,209
105	0,014
106	0,007
107	0,012
108	0,642
109	0,036
110	0,025
111	0,013
112	0,016
113	0,021
114	0,045

115	0,026
116	0,026
117	0,030
118	0,033
119	0,161
120	0,040
121	0,016
122	0,036
123	0,091
124	0,034
125	0,023
126	0,082
127	0,030
128	0,446
129	0,961
130	0,386
131	0,116
132	0,039
133	0,076
134	0,124
135	0,187
136	0,747
137	0,442
138	20,833
139	0,106
140	0,050
141	0,014
142	0,029
143	0,109
144	0,050
145	0,152
146	0,089
147	0,104
148	0,049
149	0,147
150	0,039
151	0,029
152	0,104
153	0,353
154	0,045
155	0,116
156	0,092
157	0,176
158	0,047
159	0,218
160	0,011
161	0,072
162	0,248
163	0,216
164	0,126
165	1,107
166	1,155
167	0,259
168	0,026
169	0,020
170	0,162
171	0,089
172	0,015
173	0,877

174	0,484
175	0,073
176	0,047
177	0,162
178	0,108
179	0,031
180	0,305
181	16,815
182	0,101
183	0,023
184	0,029
185	0,089
186	0,013
187	0,018
188	0,028
189	0,167
190	0,106
191	0,033
192	0,020
193	0,096
194	0,025
195	0,054
196	0,016
197	0,981
198	0,036
199	0,008
200	0,066
201	0,030
202	0,028
203	0,127
204	0,029
205	0,049
206	0,057
207	0,014
208	0,025
209	0,068
210	0,018
211	0,030
212	0,045
213	0,034
214	0,038
215	0,028
216	0,043
217	0,017
218	0,014
219	0,018
220	0,027
221	0,065
222	0,291
223	0,040
224	0,025
225	0,032
226	0,035
227	0,022
228	0,161
229	0,027
230	0,041
231	0,021
232	0,035

233	0,202
234	0,016
235	0,032
236	0,014
237	0,034
238	0,383
239	0,046
240	0,048
241	0,021
242	0,043
243	0,009
244	0,016
245	0,027
246	0,019
247	0,042
248	0,367
249	0,036
250	0,035
251	0,022
252	0,014
253	0,020
254	0,075
255	0,038
256	0,215
257	0,084
258	0,037
259	0,025
260	0,488
261	0,091
262	0,040
263	2,061
264	0,023
265	0,014
266	0,090
267	0,049
268	0,165
269	0,138
270	0,072
271	0,290
272	1,177
273	0,128
274	0,237
275	0,128
276	0,136
277	0,718
278	0,229
279	0,069
280	0,062
281	0,237
282	0,110
283	0,013
284	0,273
285	0,117
286	0,203
287	0,114
288	0,057
289	0,069
290	0,405
291	0,842

292	0,433
293	0,240
294	0,024

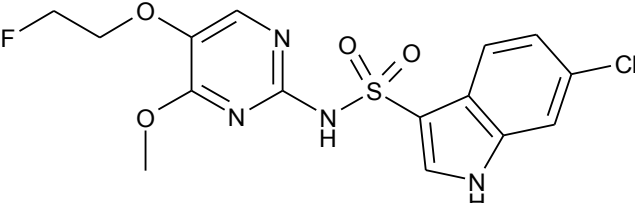
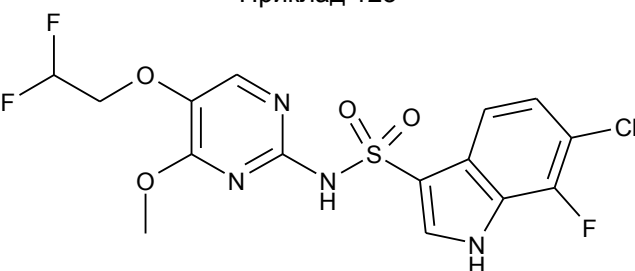
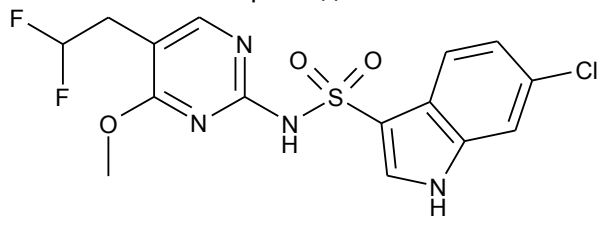
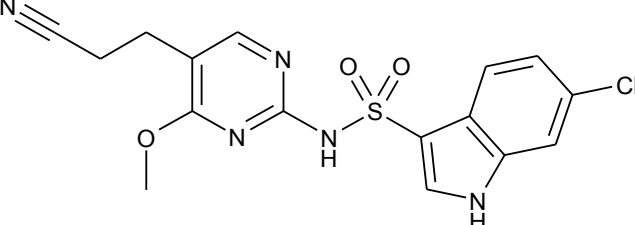
Протокол аналізу мікросомального кліренсу:

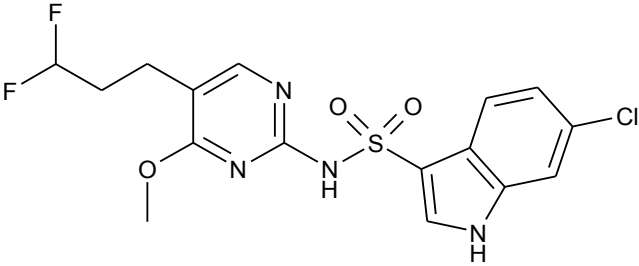
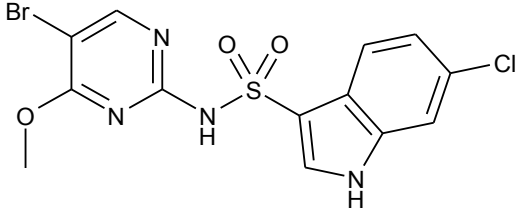
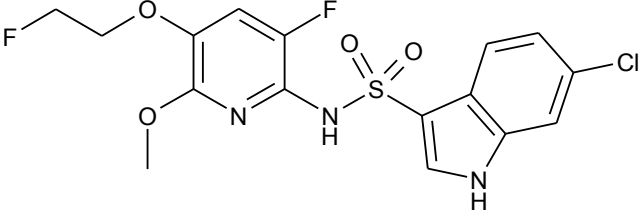
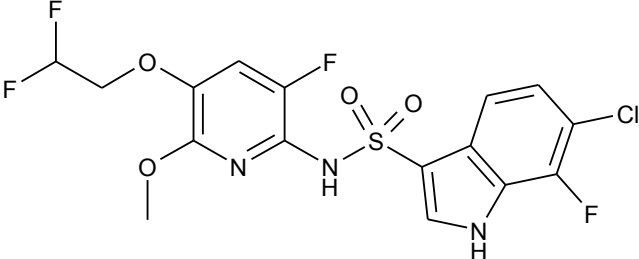
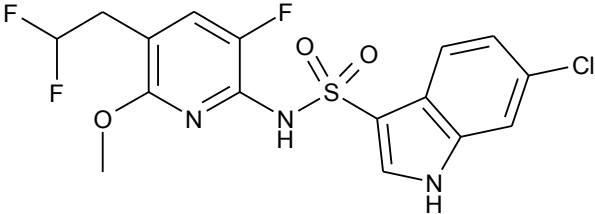
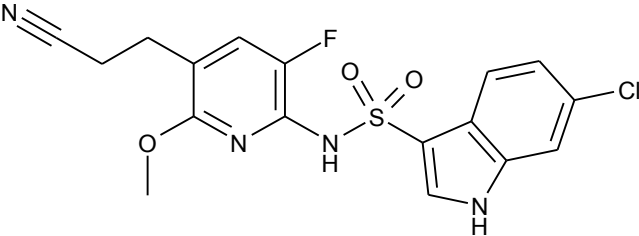
Інкубацію досліджуваної сполуки в концентрації 1 мМ у мікросомах (0,5 мг/мл) плюс кофактор NADPH проводять у 96-лункових планшетах при 37 °С на автоматизованій системі обробки рідин TECAN (Tescan Group Ltd, Швейцарія). Кінцева концентрація досліджуваної сполуки при інкубації становить 1 мкМ. Після 10-хвилинного кроку попередньої інкубації досліджуваної сполуки з мікросомами починають ферментативну реакцію шляхом додавання кофакторів. Через 1, 3, 6, 9, 15, 25, 35 і 45 хвилин аліквоти інкубацій видаляють і гасять ацетонітрилом 1:3 (об./об.), що містить внутрішні стандарти. Потім зразки охолоджують та центрифугують перед аналізом супернатанта за допомогою LC-MS/MS.

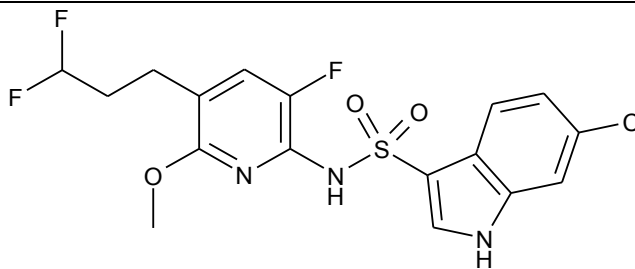
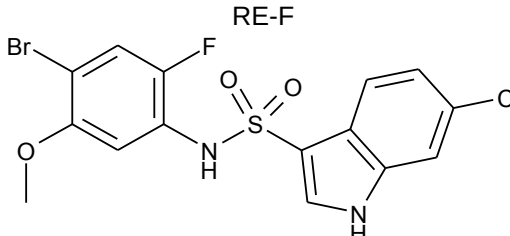
Еталонні приклади RE-A, RE-B, RE-C, RE-D, RE-E і RE-F отримували, як описано в цьому документі.

Еталонні сполуки досліджували порівняно з наведеними як приклади сполуками щодо їх мікросомального кліренсу. Результати наведено в таблиці 2 нижче.

Таблиця 2

Сполука	Мікросомальний кліренс у людини, миші, щура (мкл/хв/мг білка)
Приклад 1 	16, 10, 29
Приклад 123 	10, 10, 10
Приклад 47 	10, 10, 110
Приклад 179 	10, 10, 33
Приклад 48	10, 29

	
Приклад 22 	10, 10, 10
RE-A 	121, 77, 357
RE-B 	11, 26, 65
RE-C 	35, 81, 286
RE-D 	103, 121, 869
RE-E	153, 385

	
	29, 129, 166

Цей винахід буде проілюстровано нижченаведеними прикладами, які не мають обмежувального характеру.

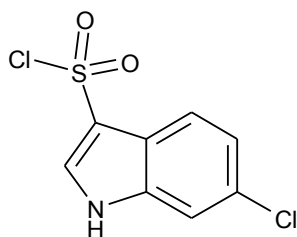
Якщо препаративні приклади отримують у вигляді суміші енантіомерів, чисті енантіомери можна отримувати за допомогою способів, описаних у цьому документі, або за допомогою способів, відомих фахівцям у цій галузі техніки, таких як, наприклад, хіральна хроматографія або кристалізація.

Приклади

Усі приклади та проміжні сполуки отримували в атмосфері азоту, якщо не вказано інше.

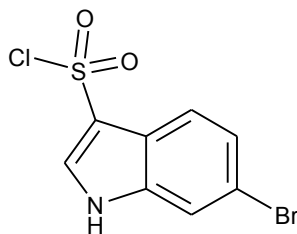
Проміжні сполуки А

Проміжна сполука А1: 6-хлор-1Н-індол-3-сульфонілхлорид



Проміжна сполука А1 є комерційною (CAS: 1216060-79-5)

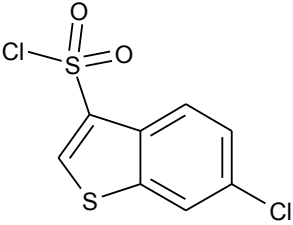
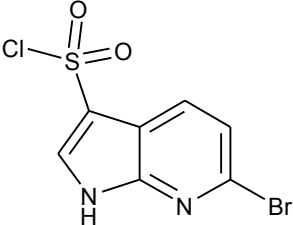
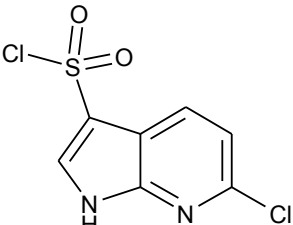
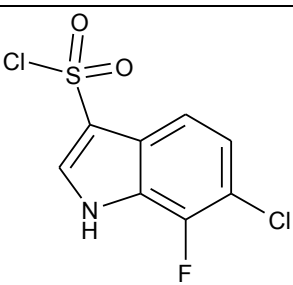
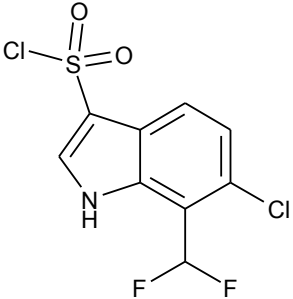
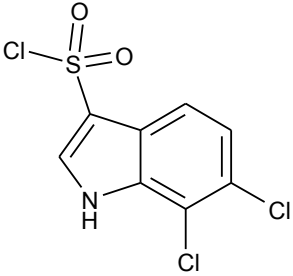
Проміжна сполука А2: 6-бром-1Н-індол-3-сульфонілхлорид

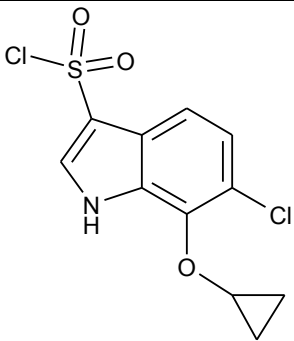


Проміжна сполука А2 є комерційною (CAS: 2137914-35-1)

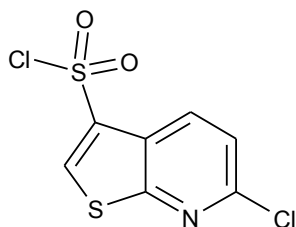
Проміжні сполуки А3-А9

Проміжні сполуки А3-А9 відомі та їх отримували відповідно до процедур, описаних у зазначених заявках на патент:

Номер проміжної сполуки	Структура	Назва (номер CAS)	Номер заявки на патент
A3		6-хлорбензотіофен-3-сульфонілхлорид (1593831-66-3)	WO2018122232
A4		6-бром-1Н-піроло[2,3- b]піридин-3-сульфонілхлорид (2231234-27-6)	WO2018122232
A5		6-хлор-1Н-піроло[2,3- b]піридин-3-сульфонілхлорид (2231234-21-0)	WO2018122233
A6		6-хлор-7-флюор-1Н-індол-3-сульфонілхлорид (2231234-36-7)	WO2018122233
A7		6-хлор-7-(дифлюорметил)- 1Н-індол-3-сульфонілхлорид (2404661-51-2)	WO2019243398
A8		6,7-дихлор-1Н-індол-3-сульфонілхлорид (1780326-24-0)	WO2019243398

A9		6-хлор-7-(циклопропокси)- 1H-індол-3- сульфонілхлорид (2404661- 50-1)	WO2019243398
----	---	--	--------------

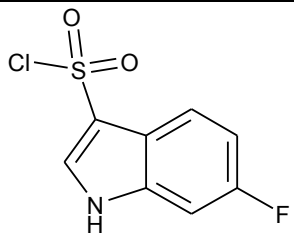
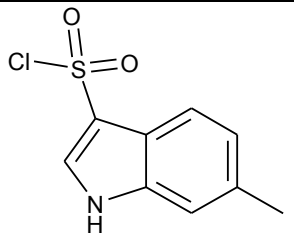
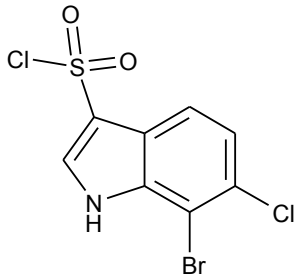
Проміжна сполука A10: 6-хлортієно[2,3-b]піридин-3-сульфонілхлорид

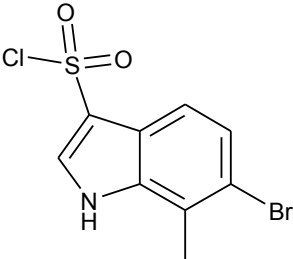
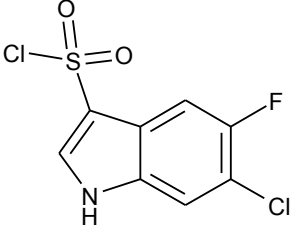
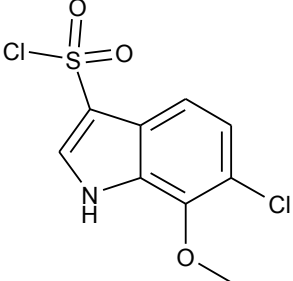
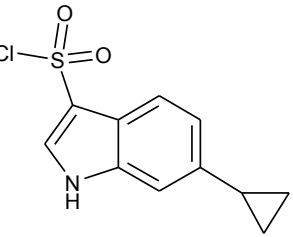
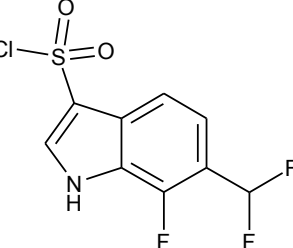
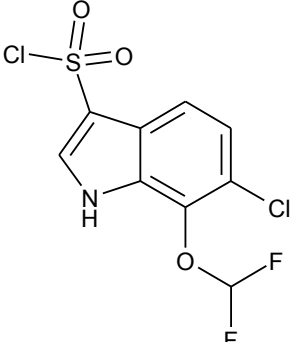


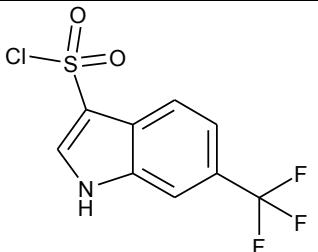
6-Хлортієно[2,3-b]піридин (50 мг, 0,295 ммоль, CAS: 62226-18-0) розчиняли в хлорсульфоновій кислоті (708,12 мг, 406,97 мкл, 5,9 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 60 °C протягом 2 годин і потім додавали до перемішувальної суміші суміш крижана вода (10 мл)/етилацетат (10 мл). Обидва шари швидко розділяли. Водну фазу екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини темно-коричневого кольору (80 мг, вихід 96 %). MS (IEP): m/z=268,0 [M+H]⁺

Проміжні сполуки A11-A20

Проміжні сполуки A11-A20 відомі та їх отримували відповідно до процедур, описаних у зазначених заявках на патент:

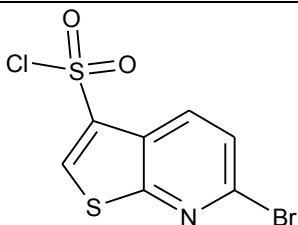
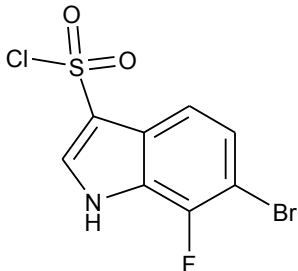
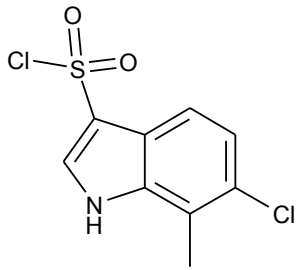
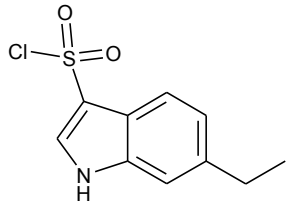
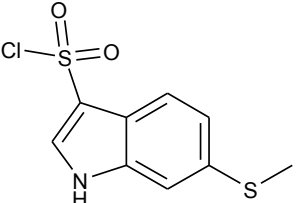
Номер проміжної сполуки	Структура	Назва (номер CAS)	Номер заявки на патент
A11		6-дифлюор-1H-індол-3- сульфонілхлорид (1216026- 07-1)	WO2018122232
A12		6-метил-1H-індол-3- сульфонілхлорид (1367937- 31-2)	WO2018122232
A13		7-бром-6-хлор-1H-індол-3- сульфонілхлорид (2231234- 40-3)	WO2018122232

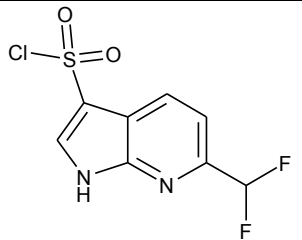
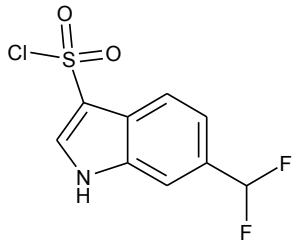
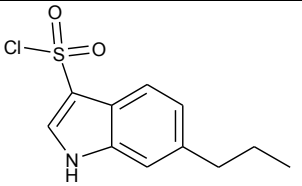
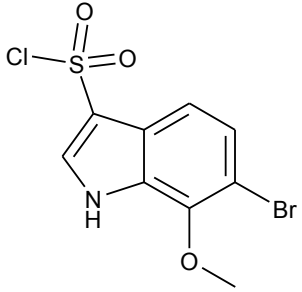
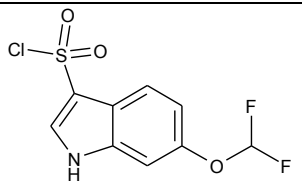
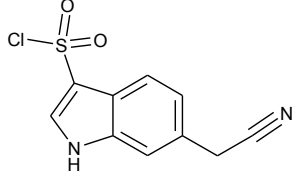
A14		6-бром-7-метил-1H-індол-3-сульфонілхлорид (2231234-52-7)	WO2018122232
A15		6-хлор-5-флюор-1H-індол-3-сульфонілхлорид (2231234-44-7)	WO2018122232
A16		6-хлор-7-метокси-1H-індол-3-сульфонілхлорид (2231234-35-6)	WO2018122232
A17		6-циклопропіл-1H-індол-3-сульфонілхлорид (2231234-20-9)	WO2018122232
A18		6-(дифлюорметил)-7-флюор-1H-індол-3-сульфонілхлорид (2404661-52-3)	WO2019243398
A19		6-хлор-7-(дифлюорметокси)-1H-індол-3-сульфонілхлорид (2231234-59-4)	WO2018122232

A20		6-(трифлюорметил)-1H-індол-3-сульфонілхлорид (1784173-91-6)	WO2018122232
-----	---	--	--------------

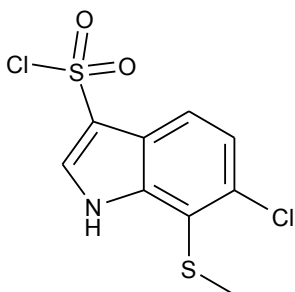
Проміжні сполуки A21-A31

Проміжні сполуки A21-A31 отримували аналогічно проміжній сполуці A10 сульфонілхлориду за допомогою хлорсульфонування їх відповідних нессульфонованих попередників у присутності хлорсульфонової кислоти. Попередники є або комерційними або описані у зазначених заявках на патент:

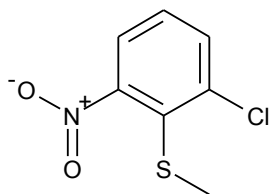
Номер проміжної сполуки	Структура	Назва	Назва нессульфонованої вихідної речовини (номер CAS, номер заявки на патент)
A21		6-бромтієно[2,3-b]піридин-3-сульфонілхлорид	6-бромтієно[2,3-b]піридин (CAS: 1836214-86-8, комерційний)
A22		6-бром-7-флюор-1H-індол-3-сульфонілхлорид	6-бром-7-флюор-1H-індол (CAS: 936901-94-9, комерційний)
A23		6-хлор-7-метил-1H-індол-3-сульфонілхлорид	6-хлор-7-метил-1H-індол (CAS: 57817-09-1, комерційний)
A24		6-етил-1H-індол-3-сульфонілхлорид	6-етил-1H-індол (CAS: 4765-24-6, комерційний)
A25		6-метилсульфаніл-1H-індол-3-сульфонілхлорид	6-(метилтіо)-1H-індол (CAS: 202584-22-3, комерційний)

A26		6-(дифлюорметил)-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-сульфонілхлорид	6-(дифлюорметил)-1H-піроло[2,3-б]піридин (CAS: 1261488-22-5, WO2018122232)
A27		6-(дифлюорметил)-1H-індол-3-сульфонілхлорид	6-(дифлюорметил)-1H-індол (CAS: 127956-27-8, комерційний)
A28		6-пропіл-1H-індол-3-сульфонілхлорид	6-пропіл-1H-індол (CAS: 1043602-17-0, WO2015110092)
A29		6-бром-7-метокси-1H-індол-3-сульфонілхлорид	6-бром-7-метокси-1H-індол (CAS: 938061-65-5, US20070123527)
A30		6-(дифлюорметокси)-1H-індол-3-сульфонілхлорид	6-(дифлюорметокси)-1H-індол (CAS: 200207-21-2, комерційний)
A31		6-(ціанометил)-1H-індол-3-сульфонілхлорид	2-(1H-індол-6-іл)ацетонітрил (CAS: 39689-57-1, WO2021111124)

Проміжна сполука A32: 6-хлор-7-метилсульфаніл-1H-індол-3-сульфонілхлорид

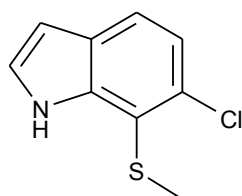


Крок 1: 1-хлор-2-(метилтіо)-3-нітробензол



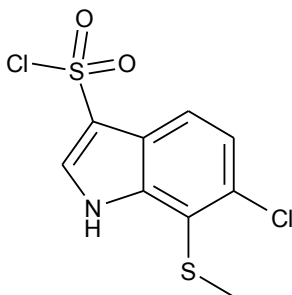
До розчину 1-хлор-2-флюор-3-нітробензолу (600 мг, 402,68 мкл, 3,42 ммоль, комерційний) у N,N-диметилформаміді, надсухий (7 мл), в атмосфері аргону, додавали NaSMe (311,44 мг, 4,44 ммоль). Реакційну суміш коричневого кольору перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 годин, додавали ще 0,5 еквівалента NaSMe. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв, гасили хлорним вапном і 3 рази екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-5 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді олії оранжевого кольору (311 мг, вихід 44 %).

Крок 2: 6-хлор-7-метилсульфаніл-1H-індол



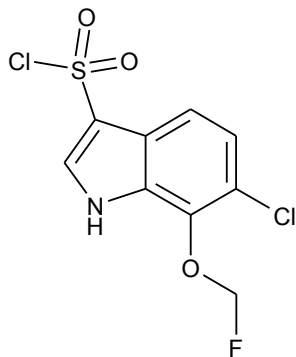
В атмосфері аргону розчин 1-хлор-2-(метилтіо)-3-нітробензолу (346 мг, 1,53 ммоль) у THF, надсухий (5 мл), охолоджували до -78 °С. Протягом 8 хв додавали 1 М вінілмагнійбромід (4,59 мл, 4,59 ммоль), розчин темно-оранжевого кольору перемішували протягом 4,5 год. Додавали 1 М вінілмагнійбромід (0,76 мл, 0,765 ммоль). Через 5,5 год. реакційну суміш гасили насиченим розчином хлориду амонію. Водну фазу екстрагували двічі етилацетатом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-5 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді олії оранжевого кольору (150 мг, вихід 50 %). MS (IEP): m/z=198,1 [M+H]⁺

Крок 3: 6-хлор-7-метилсульфаніл-1H-індол-3-сульфонілхлорид

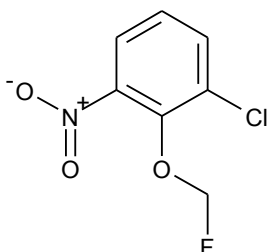


Титульну сполуку отримували аналогічно проміжній сполуці A10 з 6-хлор-7-метилсульфаніл-1H-індолу у вигляді олії світло-жовтого кольору. MS (IEP): m/z=294,0 [M+H]⁺

Проміжна сполука A33: 6-хлор-7-(флюорметокси)-1H-індол-3-сульфонілхлорид

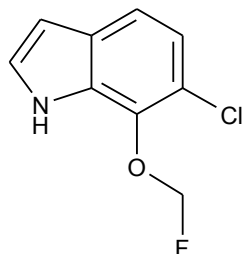


Крок 1: 1-хлор-2-(флюорметокси)-3-нітробензол



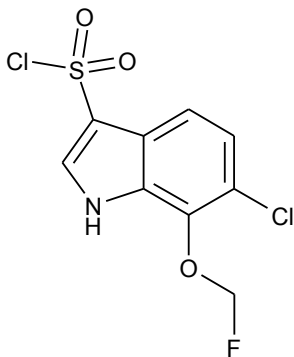
До розчину 2-хлор-6-нітрофенолу (1,8 г, 10,37 ммоль, комерційний) DMF (40 мл) додавали NaH (622,82 мг, 15,56 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 0,5 години та додавали флюор(йод)метан (2,5 г, 15,56 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 12 годин, гасили водою (50 мл) і потім екстрагували двічі етилацетатом (50 мл). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/ефір 0-5 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді олії світло-жовтого кольору (1,6 г, вихід 75 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=7,79 (dd, J=1,6, 8,2 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=1,6, 8,1 Гц, 1H), 7,32 (t, J=8,2 Гц, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,63 (s, 1H)

Крок 2: 6-хлор-7-(флюорметокси)-1H-індол



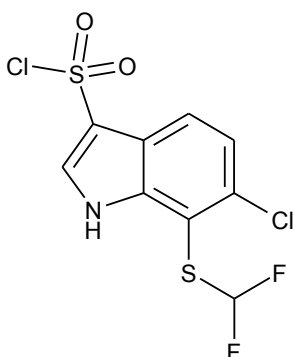
Титульну сполуку отримували аналогічно проміжній сполуці A32, крок 2, з 1-хлор-2-(флюорметокси)-3-нітробензолу у вигляді олії коричневого кольору. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,41-8,84 (m, 1 H), 7,39-7,43 (m, 1 H), 7,23-7,26 (m, 1 H), 7,10-7,14 (m, 1 H), 6,54-6,58 (m, 1 H), 5,67-5,85 (m, 2 H)

Крок 3: 6-хлор-7-(флюорметокси)-1H-індол-3-сульфонілхлорид

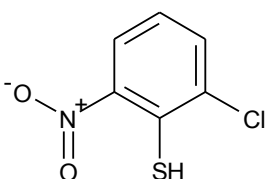


Титульну сполуку отримували аналогічно проміжній сполуці А10 з 6-хлор-7-(флюорметокси)-1Н-індолу у вигляді олії сірого кольору.

Проміжна сполука А34: 6-хлор-7-(дифлюорметилсульфаніл)-1Н-індол-3-сульфонілхлорид

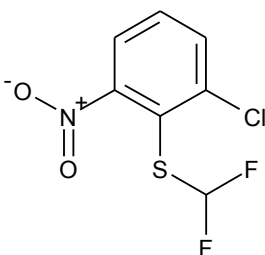


Крок 1: 2-хлор-6-нітробензолтіол



До розчину 2,3-дихлорнітробензолу (20,0 г, 104,17 ммоль, комерційний) DMSO (300 мл) додавали сульфід натрію (8,53 г, 109,38 ммоль) при 25 °С. Суміш перемішували при 25 °С протягом 18 годин. Реакційну суміш виливали у воду (1000 мл) і до реакційної суміші додавали 3 М НСІ доти, поки значення рН не доводили до 4, екстрагували етилацетатом (3×300 мл), об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/ефір 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини коричневого кольору (12 г, вихід 61 %).

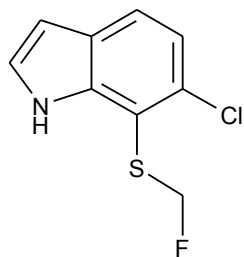
Крок 2: 1-хлор-2-(дифлюорметилсульфаніл)-3-нітробензол



До суміші 2-хлор-6-нітробензолтіолу (6,0 г, 31,64 ммоль) в ацетонітрилі (300 мл) при 30 °С додавали КОН (17,75 г, 316,42 ммоль), а потім діетил(бромдифлюорметил)фосфонат (33,8 г, 126,57 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 30 °С протягом 12 годин, виливали у воду (500 мл),

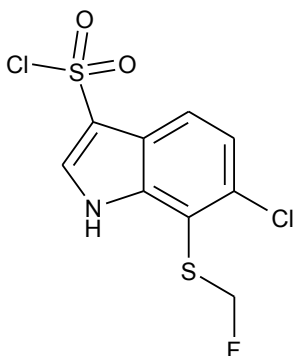
екстрагували етилацетатом (3×200 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/ефір 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини коричневого кольору (5 г, вихід 66 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=8,06-7,98 (m, 2H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,59-7,28 (m, 1H)

Крок 3: 6-хлор-7-(флюорметилсульфаніл)-1H-індол



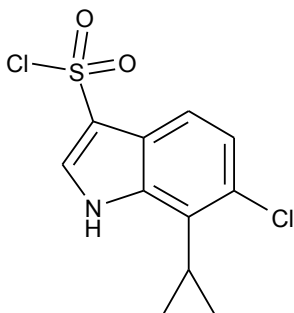
Титульну сполуку отримували аналогічно проміжній сполуці A32, крок 2, з 1-хлор-2-(дифлюорметилсульфаніл)-3-нітробензолу у вигляді олії жовтого кольору. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=11,50 (шир. s, 1H), 7,72 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,54-7,36 (m, 2H), 7,25 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,57 (dd, J=1,9, 3,1 Гц, 1H)

Крок 4: 6-хлор-7-(флюорметилсульфаніл)-1H-індол-3-сульфонілхлорид

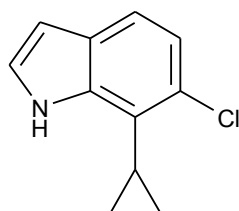


Титульну сполуку отримували аналогічно проміжній сполуці A10 з 6-хлор-7-(флюорметилсульфаніл)-1H-індолу у вигляді твердої речовини світло-червоного кольору.

Проміжна сполука A35: 6-хлор-7-циклопропіл-1H-індол-3-сульфонілхлорид

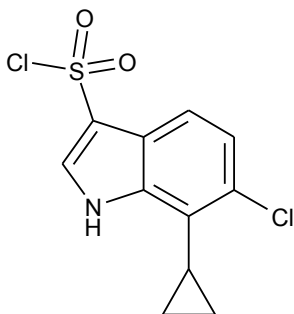


Крок 1: 6-хлор-7-циклопропіл-1H-індол



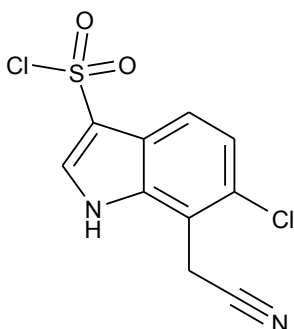
До розчину 7-бром-6-хлор-1H-індолу (6,50 г, 28,2 ммоль, комерційний) і циклопропілборонової кислоти (3,63 г, 42,3 ммоль, 3,59 мл) у діоксані (100 мл) та у воді (10,0 мл) додавали PdCl₂(dppf) (2,30 г, 2,80 ммоль) і фосфат калію (11,9 г, 56,4 ммоль) однією порцією при 25 °С в атмосфері азоту. Суміш перемішували при 100 °С протягом 16 годин. Суміш фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок екстрагували дихлорметаном (2×50 мл), об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином (2×50,0 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою обернено-фазової хроматографії (колонка: YMC Triart C18 250× 50мм×7мкм) з використанням градієнта вода (10 мМ NH₄HCO₃) - ACN 48-68 % з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (5 г, вихід 92,6 %). MS (IEP): m/z=191,9 [M+H]⁺

Крок 2. 6-хлор-7-метилсульфаніл-1H-індол-3-сульфонілхлорид

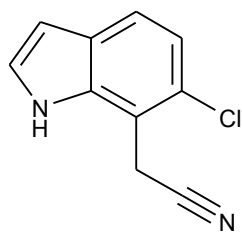


Титульну сполуку отримували аналогічно проміжній сполуці A10 з 6-хлор-7-циклопропіл-1H-індолу у вигляді твердої речовини білого кольору. MS (IEP): m/z=288,1 [M+H]⁺

Проміжна сполука A36: 6-хлор-7-(ціанометил)-1H-індол-3-сульфонілхлорид

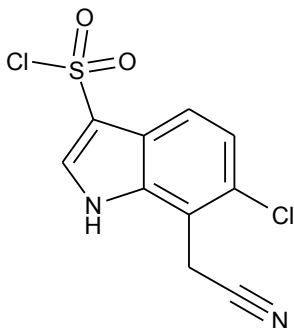


Крок 1: 2-(6-хлор-1H-індол-7-іл)ацетонітрил

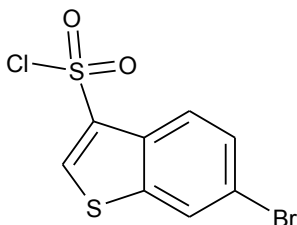


До суміші 7-бром-6-хлор-1H-індолу (12,7 г, 55,1 ммоль, комерційний) і 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл) ізоксазолу (13,9 г, 71,6 ммоль, комерційний) у DMSO (380 мл) та H₂O (190 мл) додавали KF (9,60 г, 165 ммоль, 3,87 мл) однією порцією при 25 °С в атмосфері N₂, потім до суміші додавали Pd(dppf)Cl₂ (8,06 г, 11,0 ммоль). Суміш повільно нагрівали до 120 °С і перемішували протягом 12 годин. Суміш гасили H₂O (950 мл), екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином (2×50,0 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/ефір 0-100 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини сірого кольору (1,3 г, вихід 12 %). MS (IEP): m/z=191,0 [M+H]⁺

Крок 2: 6-хлор-7-(ціанометил)-1H-індол-3-сульфонілхлорид

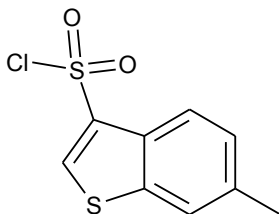


Титульну сполуку отримували аналогічно проміжній сполуці A10 з 2-(6-хлор-1H-індол-7-іл)ацетонітрилу у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. MS (IEP): $m/z=287,1$ $[M-H]^-$
Проміжна сполука A37: 6-бромбензотіофен-3-сульфонілхлорид



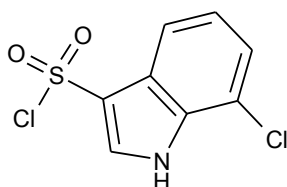
До суспензії комплексу триоксиду сірки *n,n*-диметилформаміду (539,06 мг, 3,52 ммоль) в 1,2-дихлоретані (2,5 мл) додавали при 22 °С 6-бромбензотіофен (500 мг, 2,35 ммоль, CAS: 17347-32-9) і перемішували при 22 °С протягом 1 години, а потім нагрівали до 70 °С протягом 18 годин. Реакційної суміші давали охолонути до кімнатної температури та додавали тіонілхлорид (614,14 мг, 376,77 мкл, 5,16 ммоль). Суміш перемішували при 22 °С протягом 30 хв, нагрівали до 80 °С протягом 1 год. і концентрували. Залишок екстрагували двічі етилацетатом і двічі промивали водою. Органічні шари об'єднували, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи гептан як елюент, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (282 мг, вихід 38 %). MS (IEP): $m/z=292,9$ $[M-H]^-$ (сульфонова кислота)

Проміжна сполука A38: 6-метилбензотіофен-3-сульфонілхлорид



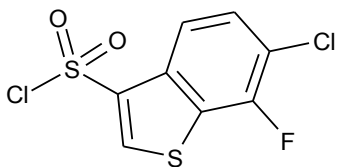
Титульну сполуку отримували аналогічно проміжній сполуці A37 з 6-метилбензотіофену (CAS: 16587-47-6, комерційний) у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. MS (IEP): $m/z=227,1$ $[M-H]^-$ (сульфонова кислота)

Проміжна сполука A39: 7-хлор-1H-індол-3-сульфонілхлорид

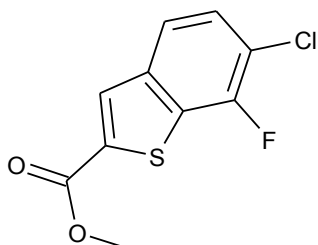


Проміжна сполука A39 є комерційною (CAS: 1369230-76-1)

Проміжна сполука A40: 6-хлор-7-флюорбензотіофен-3-сульфонілхлорид

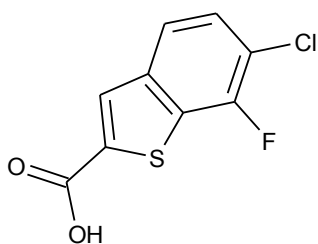


Крок 1: метил-6-хлор-7-флюорбензотіофен-2-карбоксилат



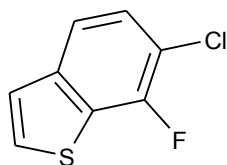
До суміші метилтіогліколяту (4,57 г, 43,05 ммоль) в DMF (90 мл) додавали 4-хлор-2,3-дифлюорбензальдегід (7,6 г, 43,05 ммоль, CAS: 1160573-23-8) і карбонат калію (11,87 г, 86,09 ммоль). Суміш перемішували при 40 °С протягом 16 годин, розбавляли водою та екстрагували тричі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-5 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (8,7 г, вихід 83 %). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ =8,03 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=6,6, 8,5 Гц, 1H), 3,97 (s, 4H)

Крок 2: 6-хлор-7-флюорбензотіофен-2-карбонова кислота



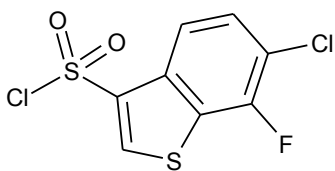
До суміші метил-6-хлор-7-флюорбензотіофен-2-карбоксилату (8700,0 мг, 35,56 ммоль) у метанолі (100 мл) і тетрагідрофурані (50 мл) додавали 5 М водний розчин NaOH (50,0 мл, 250 ммоль) по краплях. Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 16 годин. До реакційної суміші додавали 5 М HCl для доведення рН до 1-2. Суміш розбавляли водою та екстрагували тричі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (8 г, вихід 98 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ =8,13 (d, J=3,7 Гц, 1H), 7,87 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=7,0, 8,5 Гц, 1H)

Крок 3: 6-хлор-7-флюорбензотіофен



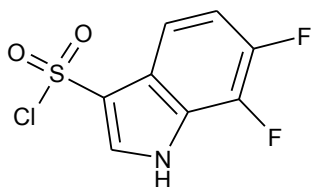
До суміші 6-хлор-7-флюорбензотіофен-2-карбонової кислоти (1,0 г, 4,34 ммоль) в DMF (40 мл) додавали хлорид міді (I) (1697,88 мг, 17,34 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 120 °С протягом 16 годин, розбавляли водою та екстрагували тричі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-1 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (600 г, вихід 74 %). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ =7,54 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H)

Крок 4: 6-хлор-7-флюорбензотіофен-3-сульфонілхлорид



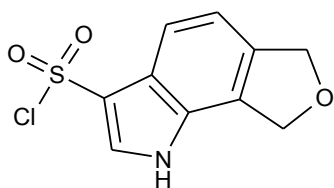
До розчину 6-хлор-7-флюорбензотіофену (100 мг, 0,536 ммоль) в ацетонітрилі, надсухий (5 мл), додавали по краплях хлорсульфонову кислоту (202,92 мг, 115,75 мкл, 1,74 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 22 °С протягом ночі. Додавали оксихлорид фосфору (361,5 мг, 219,75 мкл, 2,36 ммоль) і суміш перемішували при 50 °С протягом 2 годин та протягом 22 годин при 70 °С. Суміш по краплях поміщали на лід (25 мл) та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, и та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору (152 мг, вихід 100 %). MS (IEP): $m/z=265,0$ $[M-H]^-$ (сульфонова кислота)

Проміжна сполука A41: 6,7-дифлюор-1H-індол-3-сульфонілхлорид

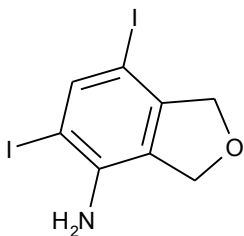


Титульну сполуку отримували аналогічно проміжній сполуці A10 з 6,7-дифлюор-1H-індолу (CAS: 271780-84-8) у вигляді твердої речовини червоного кольору. MS (IEP): $m/z=250,0$ $[M-H]^-$

Проміжна сполука A42: 6,8-дигідро-1H-фуоро[3,4-g]індол-3-сульфонілхлорид

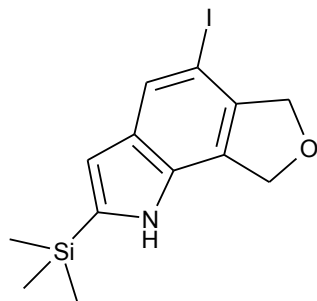


Крок 1: 5,7-дийод-1,3-дигідроізобензофуран-4-амін



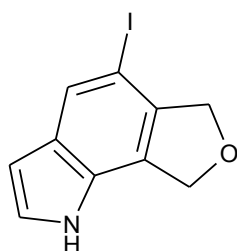
До перемішувальної суспензії 1,3-дигідроізобензофуран-4-аміну (1 г, 7,18 ммоль, CAS: 98475-10-6) в толуолі (10 мл) додавали оцтову кислоту (452,52 мг, 430,97 мкл, 7,54 ммоль) і потім н-йодосукцинімід (1,75 г, 7,54 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з використанням градієнта етилацетат/гептан 0-50 % з подальшою флеш-хроматографією на колонці C18 RediSepRf Gold з використанням градієнта ацетонітрил/вода 10-100 % з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (273 мг, вихід 10 %). MS (IEP): $m/z=388,0$ $[M+H]^+$

Крок 2: (5-йод-6,8-дигідро-1H-фуоро[3,4-g]індол-2-іл)-триметилсилан



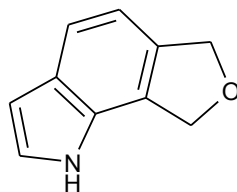
У запаяній пробірці суміш 5,7-дйодо-1,3-дигідроізобензофуран-4-аміну (1 г, 2,58 ммоль), карбонату калію (721,53 мг, 5,17 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (301,64 мг, 0,258 ммоль), XPhos (246,39 мг, 0,517 ммоль) і триметилсилілацетилену (310,81 мг, 438,37 мкл, 3,1 ммоль) у тетрагідрофурані (40 мл) нагрівали до 75 °С і перемішували протягом 15 годин. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з використанням градієнта етилацетат/гептан 0-20 % з подальшою флеш-хроматографією на колонці C18 RediSepRf Gold з використанням градієнта ацетонітрил/вода 10-100 % з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (341 мг, вихід 37 %). MS (IEP): $m/z=358,0$ $[M+H]^+$

Крок 3: 5-йод-6,8-дигідро-1H-фуоро[3,4-*g*]індол



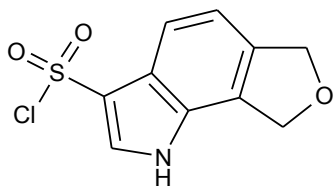
До перемішувального розчину (5-йод-6,8-дигідро-1H-фуоро[3,4-*g*]індол-2-іл)триметилсилану (339 мг, 0,949 ммоль) в тетрагідрофурані (7 мл) додавали по краплях 1 М розчин флюориду тетрабутиламонію THF (4,74 мл, 4,74 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали до 50 °С і перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш виливали в насич. NaHCO_3 та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з дихлорметаном, фільтрували та сушили у вакуумі з отриманням 220 мг необхідного продукту. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з використанням градієнта етилацетат/гептан 0-30 % з отриманням 24 мг необхідного продукту. В цілому спосіб приводив до отримання титульної сполуки у вигляді твердої речовини оранжевого кольору (244 мг, вихід 90 %). MS (IEP): $m/z=286,0$ $[M+H]^+$

Крок 4: 6,8-дигідро-1H-фуоро[3,4-*g*]індол



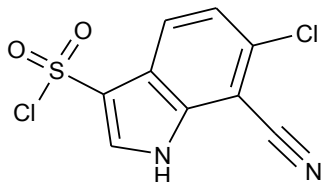
Суспензію 5-йод-6,8-дигідро-1H-фуоро[3,4-*g*]індолу (250 мг, 0,877 ммоль) і триетиламіну (97,61 мг, 134,45 мкл, 0,965 ммоль) в етанолі (15 мл) дегазували аргонном і додавали паладій на активованому вугіллі (93,32 мг, 0,088 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі при тиску 1 атм. водню протягом 1 години, фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-50 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (125 мг, вихід 90 %). MS (IEP): $m/z=160,1$ $[M+H]^+$

Крок 5: 6,8-дигідро-1H-фуоро[3,4-*g*]індол-3-сульфонілхлорид

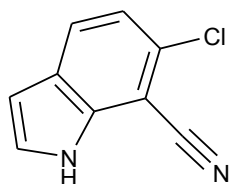


Розчин 6,8-дигідро-1H-фур[3,4-*g*]індолу (65 мг, 0,408 ммоль) в ацетонітрилі (1,5 мл) охолоджували до 0 °С. По краплях додавали хлорсульфонову кислоту (123,71 мг, 71,1 мкл, 1,06 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв, при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш виливали в суміш лід/етилацетат та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору (44 мг, вихід 42 %). MS (IEP): $m/z=256,0$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука A43: 6-хлор-7-ціано-1H-індол-3-сульфонілхлорид

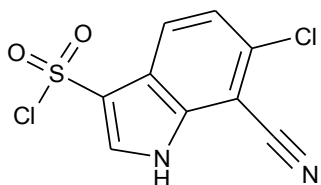


Крок 1: 6-хлор-1H-індол-7-карбонітрил



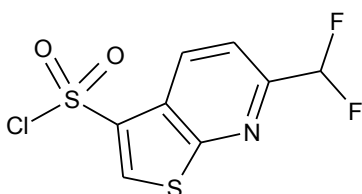
Суспензію 7-бром-6-хлор-1H-індолу (377 мг, 1,6 ммоль, CAS: 1427439-04-0), ціаніду цинку (768,39 мг, 6,41 ммоль) і тетракіс[трифенілфосфін]паладію (0) (333,04 мг, 0,285 ммоль) у N,N-диметилацетаміді (10 мл) нагрівали в мікрохвильовій печі при 160 °С протягом 20 хв. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали двічі сольовим розчином. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-20 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (233 мг, вихід 82 %). MS (IEP): $m/z=175,0$ $[M-H]^-$

Крок 2. 6-хлор-7-ціано-1H-індол-3-сульфонілхлорид

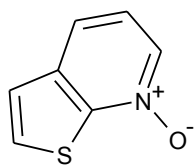


Титульну сполуку отримували аналогічно проміжній сполуці A10 з 6-хлор-1H-індол-7-карбонітрилу у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. MS (IEP): $m/z=273,0$ $[M-H]^-$

Проміжна сполука A44: 6-(дифлюорметил)тієно[2,3-*b*]піридин-3-сульфонілхлорид

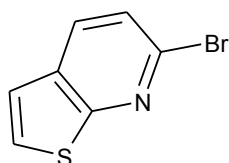


Крок 1: 7-оксидотієно[2,3-*b*]піридин-7-ий



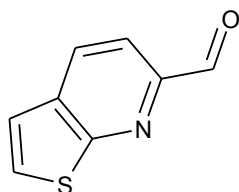
До розчину тієно[2,3-*b*]піридину (2 г, 1,54 мл, 14,79 ммоль, CAS: 272-23-4) у дихлорметані (20 мл) та етилацетаті (20 мл) порціями додавали *m*-CPBA (4,38 г, 17,75 ммоль) при 0 °С протягом 20 хв. Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розбавляли дихлорметаном і промивали тричі насич. NaHCO₃. Об'єднані водні шари екстрагували двічі дихлорметаном. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді олії жовтого кольору (2,2 г, вихід 96 %). MS (IEP): *m/z*=152,1 [M+H]⁺

Крок 2: 6-бромтієно[2,3-*b*]піридин



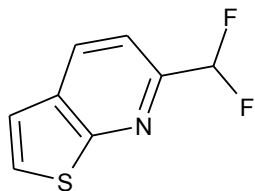
7-Оксидотієно[2,3-*b*]піридин-7-ий (2,2 г, 14,13 ммоль) розчиняли в *N,N*-диметилформаміді, надсухий (12,54 мл), і диметиловому ефірі етиленгліколю (75,24 мл) в атмосфері аргону. Перемішувальний розчин охолоджували до 0 °С і додавали бромід тетрабутиламонію (5,47 г, 16,96 ммоль) однією порцією. Порціями додавали ангідрид метансульфоїкислоти (4,92 г, 28,27 ммоль) протягом 15 хв при 0 °С. Розчин коричневого кольору перемішували протягом 2 годин при 0 °С, потім йому давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували ще протягом 3 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в дихлорметані (80 мл) і воді (40 мл). Значення pH суміші обережно доводили до 7 за допомогою 2 н. NaOH. Водний шар тричі екстрагували дихлорметаном. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з використанням градієнта етилацетат/гептан 0-70 % з отриманням суміші регіоізомерів, які розділяли SFC з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (900 мг, вихід 29 %). MS (IEP): *m/z*=213,9 [M+H]⁺

Крок 3: тієно[2,3-*b*]піридин-6-карбальдегід



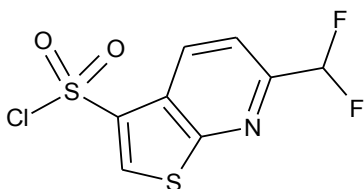
6-Бромтієно[2,3-*b*]піридин (994 мг, 4,64 ммоль) закладали в автоклав і розчиняли в ацетонітрилі (47,16 г, 60 мл, 1148,84 ммоль). Додавали Pd(dppp)Cl₂ (758,35 мг, 0,929 ммоль, CAS: 59831-02-6), триетилсилан (809,85 мг, 1,11 мл, 6,96 ммоль) та ацетат натрію (761,75 мг, 9,29 ммоль). Реактор закривали, 5 разів промивали при тиску 10 бар, а потім доводили до 30 бар. Реакційну суміш перемішували протягом 24 годин при 60 °С і 30 бар. Суміш фільтрували, виливали у воду та невелику кількість сольового розчину та тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-20 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (473 мг, вихід 52 %). MS (IEP): *m/z*=163,9 [M+H]⁺

Крок 4: 6-(дифлюорметил)тієно[2,3-*b*]піридин



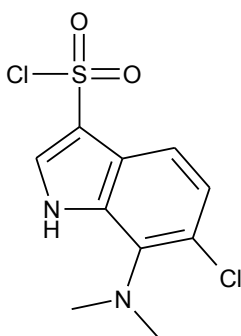
До розчину тієно[2,3-*b*]піридин-6-карбальдегіду (470 мг, 2,42 ммоль) у дихлорметані, надсухий (13,16 мл), додавали Deохо-fluor®, 2,7М (50 мас. %) розчин у толуолі (1,34 мл, 3,63 ммоль) по краплях при 0 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 0 °С, потім давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Суміш розбавляли насич. NaHCO₃, а потім екстрагували тричі дихлорметаном. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-40 %, з отриманням титильної сполуки у вигляді безбарвної рідини (185 мг, вихід 41 %). MS (IEP): *m/z*=186,0 [M+H]⁺

Крок 5: 6-(дифлюорметил)тієно[2,3-*b*]піридин-3-сульфонілхлорид

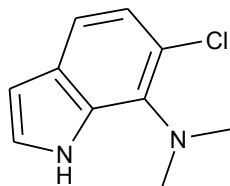


Титульну сполуку отримували аналогічно проміжній сполуці А10 з 6-(дифлюорметил)тієно[2,3-*b*]піридину у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору. MS (IEP): *m/z*=283,9 [M+H]⁺

Проміжна сполука А45: 6-хлор-7-(диметиламіно)-1Н-індол-3-сульфонілхлорид

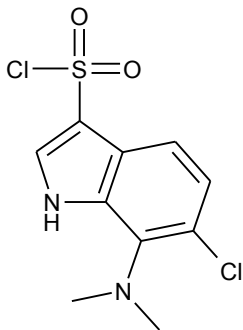


Крок 1: 6-хлор-N,N-диметил-1Н-індол-7-амін



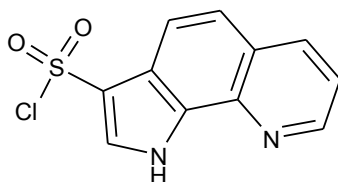
До розчину (2-хлор-6-нітрофеніл)-диметиламіну (600 мг, 2,99 ммоль, CAS: 96994-75-1) у тетрагідрофурані, надсухий (9,97 мл), додавали по краплях 1 М розчин вінілмагнійброміду в THF (11,96 мл, 11,96 ммоль, 4 екв.) при -78 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 45 хв, давали нагрітися до 0 °С, гасили додаванням насиченого розчину амонію хлориду та тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-50 %, з отриманням титильної сполуки у вигляді олії жовтого кольору (353,5 мг, вихід 59 %). MS (IEP): *m/z*=195,0 [M+H]⁺

Крок 2: 6-хлор-7-(диметиламіно)-1Н-індол-3-сульфонілхлорид



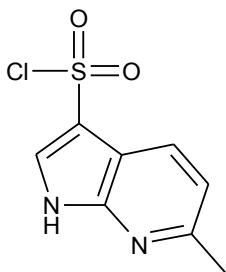
До розчину 6-хлор-N,N-диметил-1H-індол-7-аміну (100 мг, 0,514 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл) додавали хлорсульфонову кислоту (119,72 мг, 68,8 мкл, 1,03 ммоль) по краплях при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2 годин, при кімнатній температурі протягом 1 години, при 60 °С протягом 2 годин і потім при 80 °С протягом ночі. Оксихлорид фосфору (329 мг, 200 мкл, 2,15 ммоль) додавали по краплях при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом ночі та охолоджували до кімнатної температури. Додавали оксихлорид фосфору (329 мг, 200 мкл, 2,15 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 2 днів, виливали в суміш лід/етилацетат та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини темно-коричневого кольору (150 мг, вихід 100 %). MS (IEP): $m/z=293,0$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука A46: 1H-піроло[3,2-h]хінолін-3-сульфонілхлорид



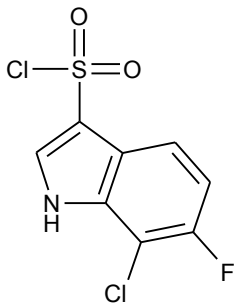
Проміжна сполука A46 відома та її отримували відповідно до процедур, описаних у WO2018122232, з 1H-піроло[3,2-h]хіноліну (CAS: 233-88-5).

Проміжна сполука A47: 6-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонілхлорид



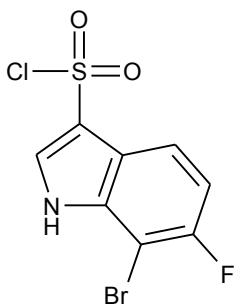
До розчину 6-метил-1H-піроло[2,3-b]піридину (0,500 г, 3,78 ммоль, CAS: 824-51-1) в ацетонітрилі, надсухий (12,5 мл), по краплях додавали хлорсульфонову кислоту (1,43 г, 823,39 мкл, 12,3 ммоль) за 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години та при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали оксихлорид фосфору (2,55 г, 1,55 мл, 16,65 ммоль) і суміш перемішували при 70 °С протягом ночі. Суміш по краплях додавали в суміш лід/етилацетат і тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-70 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді порошку білого кольору (642 мг, вихід 66 %). MS (IEP): $m/z=231,0$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука A48: 7-хлор-6-флюор-1H-індол-3-сульфонілхлорид



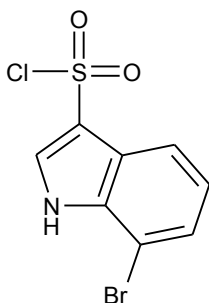
Проміжна сполука A48 відома та її отримували відповідно до процедур, описаних у WO2018122232, з 7-хлор-6-флюор-1H-індолу (CAS: 259860-04-3).

Проміжна сполука A49: 7-бром-6-флюор-1H-індол-3-сульфонілхлорид



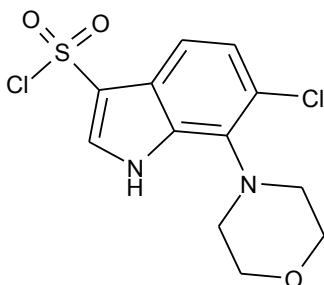
До розчину 7-бром-6-флюор-1H-індолу (0,250 г, 1,17 ммоль, CAS: 1000339-62-7) в ацетонітрилі, надсухий (4 мл), додавали по краплях хлорсульфонову кислоту (442,33 мг, 254,21 мкл, 3,25 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години, при кімнатній температурі протягом 2 годин, виливали в суміш лід/етилацетат та екстрагували тричі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (304 мг, вихід 83 %). MS (IEP): m/z=312,0 [M+H]⁺

Проміжна сполука A50: 7-бром-1H-індол-3-сульфонілхлорид

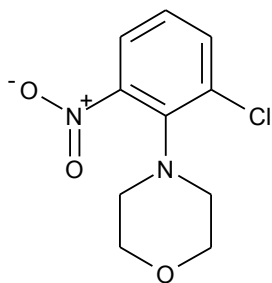


Проміжна сполука A50 є комерційною (CAS: 2137914-27-1)

Проміжна сполука A51: 6-хлор-7-морфоліно-1H-індол-3-сульфонілхлорид

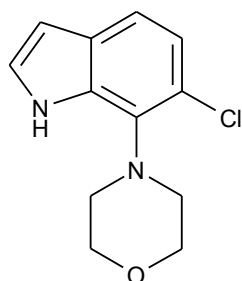


Крок 1: 4-(2-хлор-6-нітрофеніл)морфолін



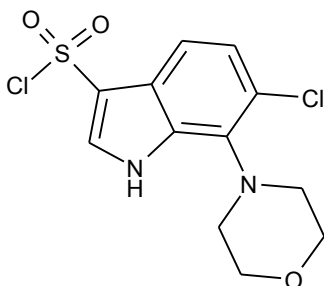
До розчину морфоліну (744,45 мг, 744,45 мкл, 8,55 ммоль) і триетиламіну (1,15 г, 1,59 мл, 11,39 ммоль) у тетрагідрофурані (20 мл) додавали 1-хлор-2-флюор-3-нітробензол (1 г, 666,67 мкл, 5,7 ммоль, CAS: 2106-49-2) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш нагрівали до 60 °C і перемішували протягом ночі. Знову додавали морфолін (248,15 мг, 248,15 мкл, 2,85 ммоль). Суміш нагрівали до точки кипіння з використанням зворотного охолоджувача, і через кілька годин знову додавали морфолін (248,15 мг, 248,15 мкл, 2,85 ммоль) і триетиламін (1,15 г, 1,59 мл, 11,39 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 70 °C протягом ночі, охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою і тричі екстрагували дихлорметаном. Органічні шари висушували над натрієвим сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини оранжевого кольору (1,36 г, вихід 93 %). MS (IEP): $m/z=243,0$ $[M+H]^+$

Крок 2: 4-(6-хлор-1H-індол-7-іл)морфолін



До розчину жовтого кольору 4-(2-хлор-6-нітрофеніл)морфоліну (1,27 г, 5,22 ммоль) у тетрагідрофурані, надсухий (20 мл), додавали 1 М розчин вінілмагнійброміду в THF (20,49 г, 20,89 мл, 20,89 ммоль) по краплях при -78 °C. Через 1 годину суміші давали нагрітися до 0 °C і гасили насиченим розчином хлориду амонію. Водний шар тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з використанням градієнта етилацетат/гептан 0-70 % з подальшою флеш-хроматографією на колонці C18 RediSepRf Gold з використанням градієнта ацетонітрил/вода 10-100 % з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини коричневого кольору (120 мг, вихід 9 %). MS (IEP): $m/z=237,1$ $[M+H]^+$

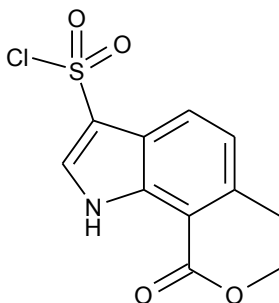
Крок 3. 6-хлор-7-морфоліно-1H-індол-3-сульфонілхлорид



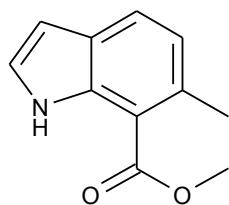
До перемішаного розчину 4-(6-хлор-1H-індол-7-іл)морфоліну (120 мг, 0,492 ммоль) в ацетонітрилі, надсухий (2,4 мл), по краплях додавали хлорсульфонову кислоту (143,25 мг, 82,33 мкл, 1,23 ммоль) при 0 °C. Через 30 хв реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури. Оксихлорид фосфору (301,61 мг, 183,35 мкл, 1,97 ммоль) додавали по краплях при кімнатній температурі. Суміш нагрівали до 70 °C, перемішували протягом ночі, охолоджували до кімнатної температури, виливали в суміш лід/етилацетат та екстрагували тричі етилацетатом. Органічні шари

сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді воскоподібної твердої речовини темно-червоного кольору (164,8 мг, вихід 100 %). MS (IEP): $m/z=335,0$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука A52: метил-3-хлорсульфоніл-6-метил-1H-індол-7-карбоксилат

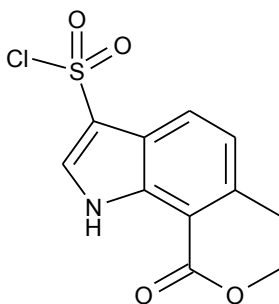


Крок 1: метил-6-метил-1H-індол-7-карбоксилат



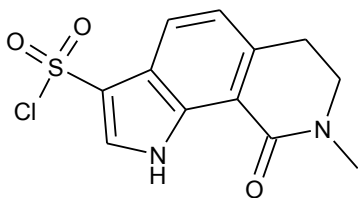
У реакційній посудині 7-бром-6-метил-1H-індол (370 мг, 1,76 ммоль, CAS: 1360885-93-3), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II) (4,32 мг, 0,005 ммоль), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (8,95 мг, 0,016 ммоль) і триетиламін (178,23 мг, 245 мкл, 1,76 ммоль) змішували з метанолом (7,4 мл). Реакційну посудину герметизували та продували монооксидом карбону (5×10 атм), пресували монооксидом карбону (40 атм), поміщали в шейкер, нагрівали до 130 °C і струшували протягом 48 годин. Процедуру повторювали двічі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з використанням градієнта етилацетат/гептан з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (210 мг, вихід 49 %). MS (IEP): $m/z=190,1$ $[M+H]^+$

Крок 2: метил 3-хлорсульфоніл-6-метил-1H-індол-7-карбоксилат

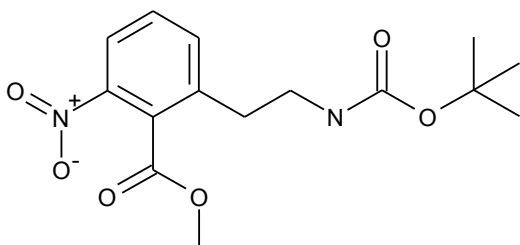


До розчину метил-6-метил-1H-індол-7-карбоксилату (187 мг, 0,939 ммоль) в ацетонітрилі (6 мл) додавали хлорсульфонову кислоту (287,33 мг, 164,19 мкл, 2,44 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години, при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, виливали в суміш лід/етилацетат та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари висушували над натрієвим сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини оранжевого кольору (221 г, вихід 82 %). MS (IEP): $m/z=285,9$ $[M-H]^-$

Проміжна сполука A53: 8-метил-9-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[3,2-h]ізохінолін-3-сульфонілхлорид

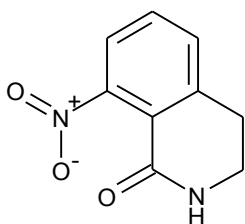


Крок 1: метил 2-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил]-6-нітробензоат



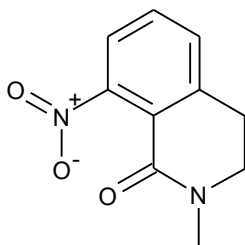
Суміш метилового естеру 2-бром-6-нітробензойної кислоти (1,5 г, 5,65 ммоль, CAS: 135484-76-3), калію (2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)трифлюороборату (2,24 г, 8,48 ммоль), карбонату цезію (6,6 г, 20,07 ммоль), паладію (II) ацетату (76,15 мг, 0,339 ммоль) та RuPhos (333,21 мг, 0,678 ммоль) у толуолі (30 мл) та воді (10 мл) нагрівали до 95 °C і перемішували протягом 15 годин. Суміш виливали у воду та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-40 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді в'язкої олії жовтого кольору (1,69 г, вихід 87 %). MS (EPI): $m/z=225,1$ $[M+H-BOC]^+$

Крок 2: 8-нітро-3,4-дигідро-2H-ізохінолін-1-он



До перемішаного розчину метил-2-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил]-6-нітробензоату (1,69 г, 4,9 ммоль) в дихлорметані (15 мл) додавали трифлюороцтову кислоту (5,58 г, 3,75 мл, 48,98 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 годин і концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли 1,4-діоксаном (40 мл) і додавали н-етилдіізопропіламін (6,46 г, 8,54 мл, 48,98 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 80 °C, перемішували протягом 15 годин і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-100 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (743 мг, вихід 79 %). MS (IEP): $m/z=193,0$ $[M+H]^+$

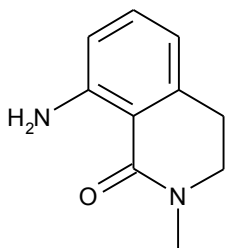
Крок 3: 2-метил-8-нітро-3,4-дигідроізохінолін-1-он



Розчин 8-нітро-3,4-дигідро-2H-ізохінолін-1-она (741 мг, 3,86 ммоль) у N,N-диметилформаміді (20 мл) охолоджували до 0 °C. Додавали гідрід натрію (169,65 мг, 4,24 ммоль). Після перемішування при 0 °C протягом 30 хв додавали йодметан (656,77 мг, 289,33 мкл, 4,63 ммоль). Реакційну суміш

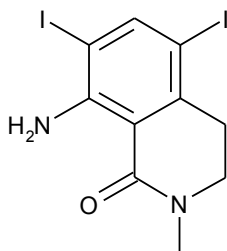
перемішували при 0 °С протягом 30 хв, гасили насиченим розчином хлориду амонію, виливали в сольовий розчин та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-100 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (760 мг, вихід 96 %). MS (IEP): $m/z=207,1$ $[M+H]^+$

Крок 4: 8-аміно-2-метил-3,4-дигідроізохінолін-1-он



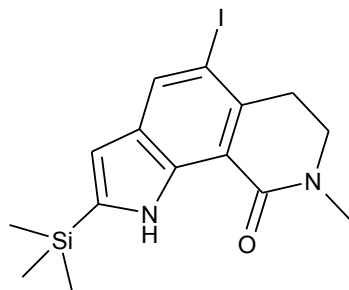
Суспензію 2-метил-8-нітро-3,4-дигідроізохінолін-1-она (758 мг, 3,68 ммоль) в етилацетаті (24 мл) дегазували аргоном і додавали паладій на активованому вугіллі (391,2 мг, 0,368 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі при тиску 1 атм. водню протягом 4 годин, фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (629 мг, вихід 94 %). MS (IEP): $m/z=177,0$ $[M+H]^+$

Крок 5: 8-аміно-5,7-дйод-2-метил-3,4-дигідроізохінолін-1-он



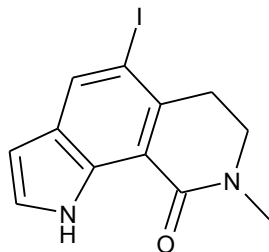
До перемішуваного розчину 8-аміно-2-метил-3,4-дигідроізохінолін-1-она (627 мг, 3,45 ммоль) та оцтової кислоти (455,97 мг, 434,25 мкл, 7,59 ммоль) в толуолі (10 мл) додавали н-йодосукцинімід (1,76 г, 7,59 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин, розбавляли етилацетатом і промивали один раз водою. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-20 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (1,41 мг, вихід 95 %). MS (IEP): $m/z=428,9$ $[M+H]^+$

Крок 6: 5-йод-8-метил-2-триметилсиліл-6,7-дигідро-1H-піроло[3,2-h]ізохінолін-9-он



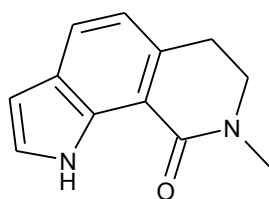
У запаяній пробірці суміш 8-аміно-5,7-дйод-2-метил-3,4-дигідроізохінолін-1-она (1,4 г, 3,27 ммоль), карбонату калію (913,26 мг, 6,54 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (381,8 мг, 0,327 ммоль), XPhos (321,51 мг, 0,654 ммоль) і триметилсилілацетилену (393,4 мг, 554,86 мкл, 3,93 ммоль) у тетрагідрофурані (34 мл) нагрівали до 75 °С і перемішували протягом 15 годин. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-20 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді в'язкої олії жовтого кольору (552 г, вихід 40 %). MS (IEP): $m/z=399,0$ $[M+H]^+$

Крок 7: 5-йод-8-метил-6,7-дигідро-1Н-піроло[3,2-*h*]ізохінолін-9-он



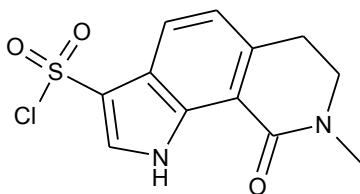
До перемішаного розчину 5-йод-8-метил-2-триметилсиліл-6,7-дигідро-1Н-пірол[3,2-*h*]ізохінолін-9-она (550 мг, 1,31 ммоль) в тетрагідрофурані (8 мл) додавали 1 М розчин флюориду тетрабутиламонію в THF (6,56 мл, 6,56 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали до 50 °С, перемішували протягом 1 години, виливали в насич. NaHCO_3 та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-40 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (359 мг, вихід 76 %). MS (IEP): $m/z=327,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Крок 8: 8-метил-6,7-дигідро-1Н-піроло[3,2-*h*]ізохінолін-9-он



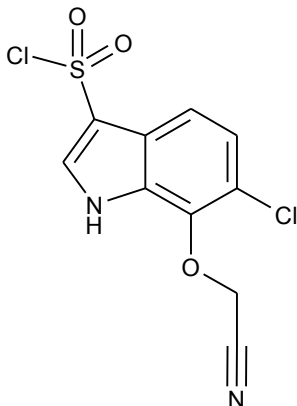
Суспензію 5-йод-8-метил-6,7-дигідро-1Н-пірол[3,2-*h*]ізохінолін-9-она (357 мг, 0,985 ммоль) і триетиламініу (109,66 мг, 151,05 мкл, 1,08 ммоль) в етанолі (15 мл) дегазували аргонном і додавали паладій на активованому вугіллі (104,84 мг, 0,099 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі при тиску 1 атм. водню протягом 3,5 годин, фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з використанням градієнта етилацетат/гептан 0-60 % з подальшою флеш-хроматографією на колонці C18 RediSepRf Gold з використанням градієнта ацетонітрил/вода 10-60 % з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (150 мг, вихід 76 %). MS (IEP): $m/z=201,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Крок 9: 8-метил-9-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[3,2-*h*]ізохінолін-3-сульфонілхлорид

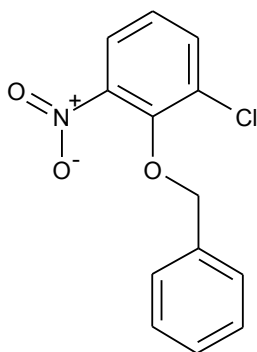


Розчин 8-метил-6,7-дигідро-1Н-пірол[3,2-*h*]ізохінолін-9-она (114 мг, 0,569 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) охолоджували до 0 °С. Додавали хлорсульфонову кислоту (174,22 мг, 99,39 мкл, 1,48 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв. Потім додавали оксихлорид фосфору (436,47 мг, 264,53 мкл, 2,85 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 70 °С і перемішували протягом 5,5 годин. Реакційну суміш виливали в суміш лід/етилацетат та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-червоного кольору (232 мг, вихід 100 %). MS (IEP): $m/z=298,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Проміжна сполука A54: 6-хлор-7-(ціанометокси)-1Н-індол-3-сульфонілхлорид

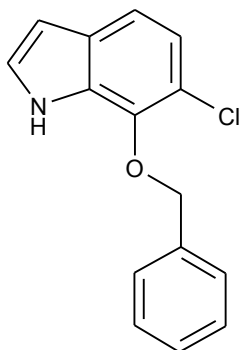


Крок 1: 2-бензилокси-1-хлор-3-нітробензол



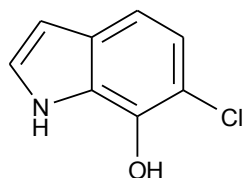
До суміші 2-хлор-6-нітрофенолу (10 г, 57,6 ммоль, CAS: 603-86-1) і карбонату калію (15,927 г, 115,2 ммоль) у сухому ацетонітрилі (150 мл) додавали бензилбромід (9,85 г, 6,85 мл, 57,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 70 °С протягом ночі, виливали у воду та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді воскоподібної твердої речовини коричневого кольору (15 г, вихід 89 %), яку безпосередньо використовували в наступному кроці без додаткового очищення.

Крок 2: 7-бензилокси-6-хлор-1H-індол



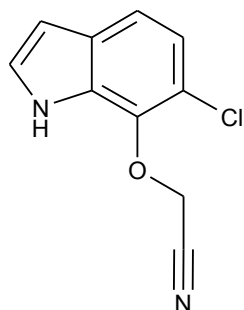
Перемішуваний розчин вінілмагнійхлориду (284,44 мл, 284,44 ммоль) у сухому тетрагідрофурані (500 мл) охолоджували до -40 °С і додавали 2-бензилокси-1-хлор-3-нітробензол (15,0 г, 56,89 ммоль). Реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хв, гасили насиченим розчином хлориду амонію та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з одержанням титульної сполуки у вигляді воскоподібної твердої речовини світло-коричневого кольору (5,5 г, вихід 36 %). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ=11,44 (шир. s, 1H), 7,59 (шир. d, J=7,3 Гц, 2H), 7,44-7,30 (m, 5H), 7,01 (dd, J=2,1, 8,4 Гц, 1H), 6,54-6,41 (m, 1H), 5,11 (s, 2H)

Крок 3: 6-хлор-1H-індол-7-ол



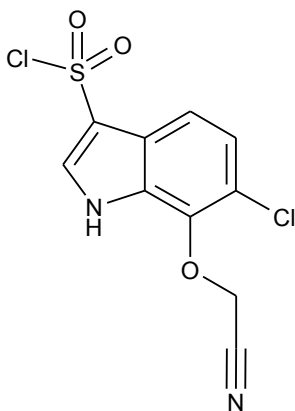
Розчин 7-бензилокси-6-хлор-1H-індолу (4,0 г, 15,52 ммоль) у сухому етилацетаті (100 мл) дегазували аргоном і додавали паладій на активованому вугіллі (350 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі при тиску 1 атм. водню протягом ночі, фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді олії коричневого кольору (3 г, вихід 98 %). MS (IEP): $m/z=168,0$ $[M+H]^+$

Крок 4: 2-[(6-хлор-1H-індол-7-іл)окси]ацетонітрил



До розчину, що перемішується 6-хлор-1H-індол-7-олу (4,0 г, 20,29 ммоль) і карбонату калію (5,61 г, 40,58 ммоль) в сухому ацетонітрилі (40 мл) додавали бромацетонітрил (2,68 г, 22,32 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осад відфільтровували. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли водою та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт ТВМЕ/гексан, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору (1,9 г, вихід 45 %). MS (IEP): $m/z=207,0$ $[M+H]^+$

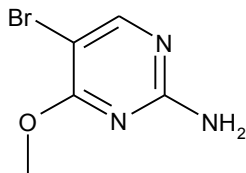
Крок 5: 6-хлор-7-(ціанометокси)-1H-індол-3-сульфонілхлорид



Розчин 2-[(6-хлор-1H-індол-7-іл)окси]ацетонітрилу (100 мг, 0,484 ммоль) в ацетонітрилі (4 мл) охолоджували до 0 °С. По краплях додавали хлорсульфонову кислоту (148,1 мг, 84,48 мкл, 1,26 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години, при кімнатній температурі протягом 16 годин, виливали в суміш лід/етилацетат та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді смоли світло-червоного кольору (123 мг, вихід 83 %). MS (IEP): $m/z=302,9$ $[M-H]^-$

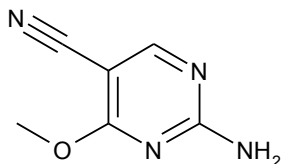
Проміжна сполука Б

Проміжна сполука Б1: 5-бром-4-метоксипіримідин-2-амін



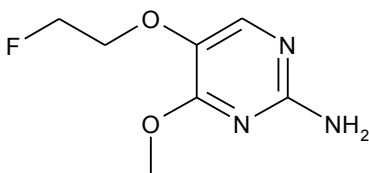
Проміжна сполука Б1 є комерційною (CAS: 36082-45-8)

Проміжна сполука Б2: 2-аміно-4-метоксипіримідин-5-карбонітрил

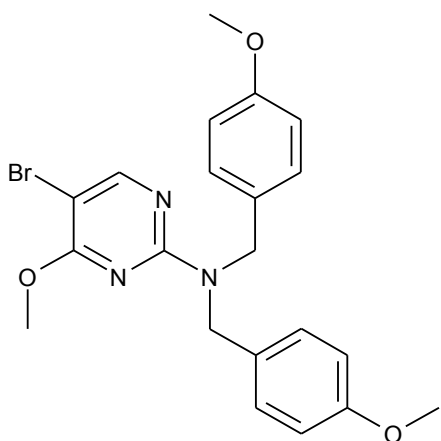


Проміжна сполука Б2 є комерційною (CAS: 81066-95-7)

Проміжна сполука Б3: 5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-амін

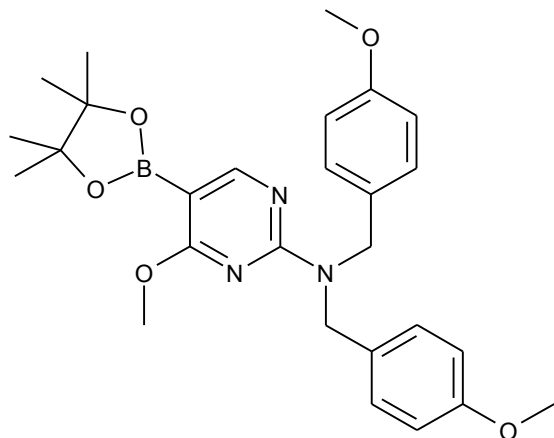


Крок 1: (5-бром-4-метоксипіримідин-2-іл)-біс(п-анізіл)амін



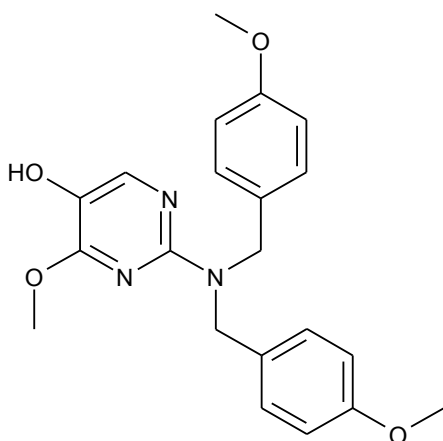
Суспензію 5-бром-2-хлор-4-метоксипіримідину (1,02 г, 4,48 ммоль, CAS: 57054-929), біс(п-анізіл)аміну (1,29 г, 4,92 ммоль) та н-етилдіізопропіламіну (858 мкл, 4,92 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) нагрівали при 70 °С протягом 2 днів. Отриманий розчин виливали у насичений водний розчин бікарбонату натрію та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та сушили у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-20 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді в'язкої безбарвної олії (998 мг, вихід 50 %). MS (IEP): $m/z=446,2$ $[M+H]^+$

Крок 2: [4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-іл]-біс(п-анізіл)амін



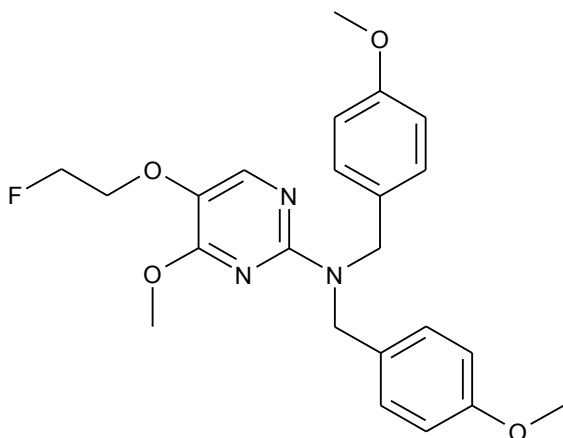
Суспензію (5-бром-4-метоксипіримідин-2-іл)-біс(п-анізил)аміну (500 мг, 1,13 ммоль), біс(пінаколато)дибору (354 мг, 1,35 ммоль) та ацетату калію (335 мг, 3,38 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) продували аргоном протягом 5 хв. Додавали адукт на основі дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію (ii) дихлорметану (91,9 мг, 0,113 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 90 °C і перемішували протягом 16 годин. Отриману суспензію темного кольору виливали в етилацетат і промивали один раз насич. NaCl. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді в'язкої безбарвної олії (157 мг, вихід 29 %). MS (IEP): $m/z=492,4$ $[M+H]^+$

Крок 3: 2-[біс(п-анізил)аміно]-4-метоксипіримідин-5-ол



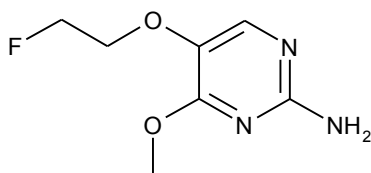
Розчин [4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-іл]-біс(п-анізил)аміну (130 мг, 0,265 ммоль) у тетрагідрофурані (2,5 мл) охолоджували до 0 °C. Додавали 35 % пероксид водню (500 мкл, 5,71 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 15 хвилин, нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 3 годин. Реакційну суміш виливали в холодний 0,1 н. розчин сульфату натрію та екстрагували двічі EtOAc. Органічні шари двічі промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді в'язкої олії світло-жовтого кольору (103 мг, вихід 100 %). MS (IEP): $m/z=382,3$ $[M+H]^+$

Крок 4: [5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-біс(п-анізил)амін



Суспензію 2-[біс(п-анізил)аміно]-4-метоксипіримідин-5-олу (100 мг, 0,236 ммоль), карбонату калію (98,82 мг, 0,708 ммоль) і 1-бром-2-флюоретану (61,14 мг, 35,75 мкл, 0,472 ммоль) ацетонітрилі (2,5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин і при 80 °С протягом 6 годин. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували двічі EtOAc. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді в'язкої безбарвної олії (22 мг, вихід 22 %). MS (IEP): m/z=428,3 [M+H]⁺

Крок 5: [5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]амін

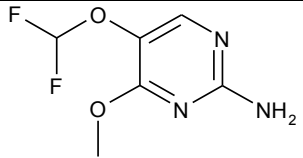
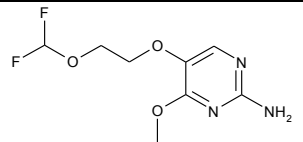


Розчин [5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]біс(п-анізил)аміну (87 мг, 0,204 ммоль) у дихлорметані (500 мкл) охолоджували до 0 °С. Додавали трифлюороцтову кислоту (1,41 г, 944,56 мкл, 12,21 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 16 годин при 55 °С протягом ще двох годин. Отриманий розчин пурпурового кольору виливали у насич. водний розчин бікарбонату натрію та екстрагували двічі EtOAc. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-100 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (27 мг, вихід 71 %). MS (IEP): m/z=188,1 [M+H]⁺

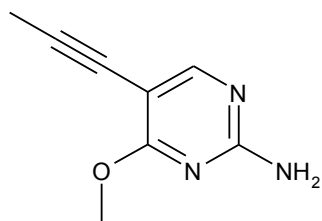
Проміжна сполука Б4-Б7

Проміжні сполуки Б4-Б7 отримують аналогічно проміжній сполуці Б3 за допомогою алкілювання 2-[біс(п-анізил)аміно]-4-метоксипіримідин-5-олу (проміжна сполука Б3, крок 3) з використанням основи та алкілувального засобу, зазначеного в наступній таблиці, з подальшим видаленням захисту біс(п-анізильної) захисної групи за допомогою TFA (проміжна сполука Б3, крок 5):

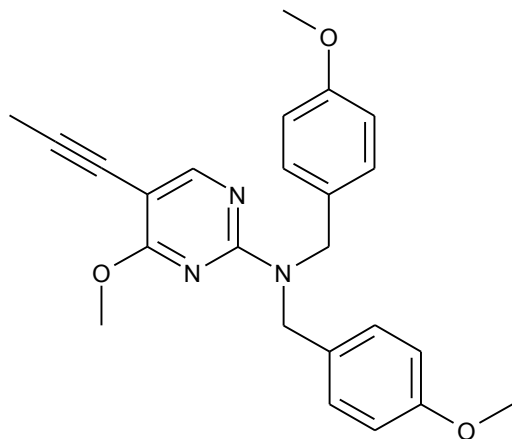
Номер проміжної сполуки	Структура	Назва	Алкілувальний засіб	основа	MS (IEP): m/z, [M+H] ⁺
Б4		(5-етокси-4-метоксипіримідин-2-іл)амін	Брометан	K ₂ CO ₃	170,2
Б5		[4-метокси-5-(2-метоксіетокси)піримідин-2-іл]амін	1-Бром-2-метоксіетан	K ₂ CO ₃	200,2

Б6		[5-(Дифлюорметокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]амін	Хлордифлюо рацетат натрію	Cs_2CO_3	192,1
Б7		5-[2-(Дифлюорметокси)етокси]-4-метоксипіримідин-2-амін	1-Бром-2-(дифлюорметокси)етан	K_2CO_3	236,2

Проміжна сполука Б8: (4-метокси-5-проп-1-інілпіримідин-2-іл)амін

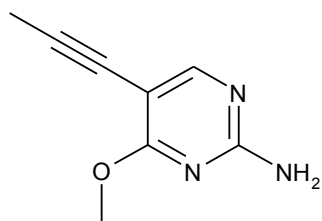


Крок 1: (4-метокси-5-проп-1-інілпіримідин-2-іл)-біс(п-анізил)амін



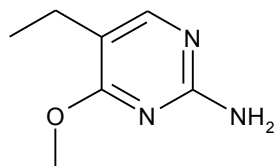
(5-Бром-4-метоксипіримідин-2-іл)-біс(п-анізил)амін (500 мг, 1,13 ммоль, проміжна сполука Б3, крок 1) розчиняли в N,N-диметилформаміді (5 мл) і додавали триетиламін (455,48 мг, 627,39 мкл, 4,5 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш продували аргоном і 1 М проп-1-іном у 1 М DMF (1,35 мл, 1,35 ммоль), хлоридом біс(трифенілфосфін)паладію (II) (78,99 мг, 0,113 ммоль) та йодидом міді (I) (32,15 ммоль, 0,169 ммоль). Суміш перемішували при температурі 50 °С протягом 72 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим розчином бікарбонату натрію та екстрагували двічі EtOAc. Органічні шари промивали водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-100 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді олії світло-жовтого кольору (130 мг, вихід 24 %). MS (IEP): $m/z=404,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Крок 2: (4-метокси-5-проп-1-інілпіримідин-2-іл)амін

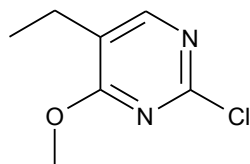


Титульну сполуку отримували аналогічно проміжній сполуці Б3, крок 5, з (4-метокси-5-проп-1-інілпіримідин-2-іл)-біс(п-анізил)аміну у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору. MS (IEP): $m/z=164,1$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б9: (5-етил-4-метоксипіримідин-2-іл)амін

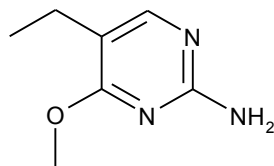


Крок 1: 2-хлор-5-етил-4-метоксипіримідин



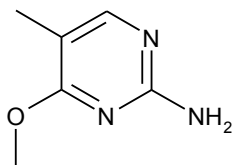
До суспензії 2,4-дихлор-5-етилпіримідину (274,3 мг, 1,55 ммоль, CAS: 34171-40-9) до MeOH (7 мл) додавали NaH (65,07 мг, 1,63 ммоль, 1,05 екв.) при RT. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли EtOAc та екстрагували 3 рази. Об'єднані органічні шари 3 рази промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-50 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безбарвної олії (154 мг, вихід 57 %). MS (IEP): $m/z=173,1$ $[M+H]^+$

Крок 2: (5-етил-4-метоксипіримідин-2-іл)амін



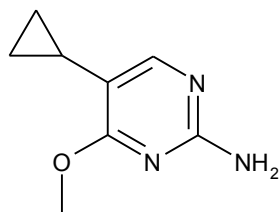
В автоклав додавали в атмосфері аргону під рукавичною камерою 2-хлор-5-етил-4-метоксипіримідин (130,4 мг, 0,77 ммоль), трет-бутоксид натрію (82,33 мг, 0,8 ммоль) і каталізатор $[Pd(аліл)(tBuBrettPhos)] OTf$ (11,8 мг, 0,015 ммоль) і 1,4-діоксан (3,26 мл). Автоклав закривали та вводили аміак (15 ммоль) при кімнатній температурі за допомогою аміачної газової бомби. Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 20 год. Реакційну суміш фільтрували та промивали EtOAc, розчинник видаляли під вакуумом. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан ефір 30-100 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді порошку білого кольору (78 мг, вихід 64 %). MS (IEP): $m/z=154,1$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б10: (4-метокси-5-метилпіримідин-2-іл)амін

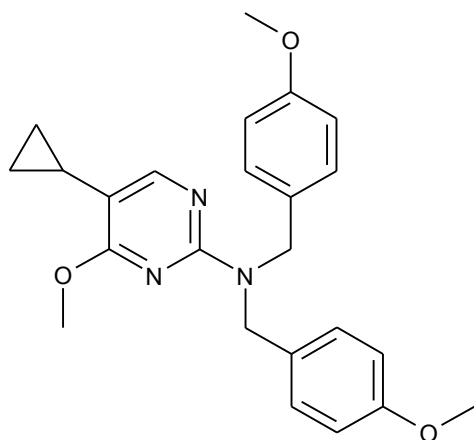


Титульну сполуку отримували аналогічно проміжній сполуці Б9, крок 2, з 2-хлор-4-метокси-5-метилпіримідину у вигляді твердої речовини білого кольору. MS (IEP): $m/z=140,1$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б11: (5-циклопропіл-4-метоксипіримідин-2-іл)амін

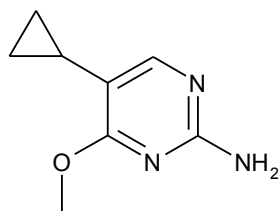


Крок 1: 5-циклопропіл-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



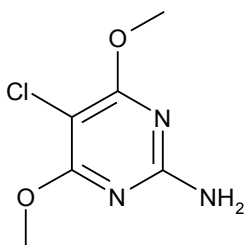
У скляній трубці розчин (5-бром-4-метоксипіримідин-2-іл)-біс(п-анізил)аміну (500 мг, 1,13 ммоль, проміжна сполука БЗ, крок 1), 2-циклопропіл-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (945,49 мг, 5,63 ммоль) і трикалійфосфат (716,61 мг, 3,38 ммоль) у 1,4-діоксані (9,18 мл) і воді (2,3 мл) дегазували в атмосфері аргону. Додавали комплекс 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію (II) дихлориду дихлорметану (93,03 мг, 0,113 ммоль) і суміш дегазували аргonom. Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли насиченим насич. розчином бікарбонату натрію та екстрагували двічі EtOAc. Органічні шари промивали водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-50 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безбарвної олії (417 мг, вихід 91 %). MS (IEP): $m/z=406,3$ $[M+H]^+$

Крок 2: (5-циклопропіл-4-метоксипіримідин-2-іл)амін



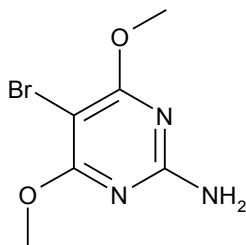
Титульну сполуку отримували аналогічно проміжній сполуці БЗ, крок 5, з 5-циклопропіл-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну у вигляді твердої речовини білого кольору. MS (IEP): $m/z=166,1$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б12: (5-хлор-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)амін



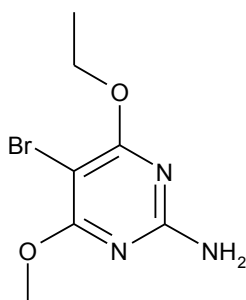
До перемішаного розчину (4,6-диметоксипіримідин-2-іл)аміну (100 мг, 0,632 ммоль, CAS: 36315-01-2) в ацетонітрилі (2 мл) додавали N-хлорсукцинімід (109,65 мг, 0,821 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі, отриманий розчин світло-жовтого кольору розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-50 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (87 мг, вихід 71 %). MS (IEP): $m/z=190,1$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б13: (5-бром-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)амін

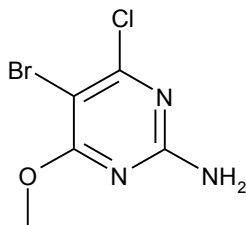


Титульну сполуку отримували аналогічно проміжній сполуці Б12 з (4,6-диметоксипіримідин-2-іл)аміну (CAS: 36315-01-2) з використанням N-бромсукциніміду як бромувального засобу. Тверда речовина білого кольору. MS (IEP): $m/z=234,1$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б14: (5-бром-4-етокси-6-метоксипіримідин-2-іл)амін

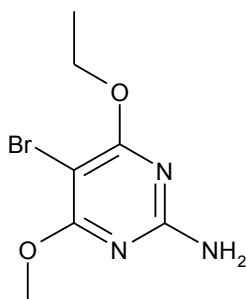


Крок 1: (5-бром-4-хлор-6-метоксипіримідин-2-іл)амін



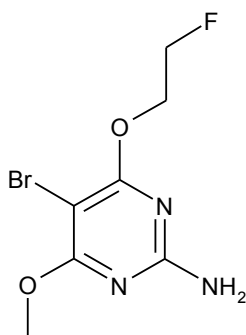
Титульну сполуку отримували аналогічно проміжній сполуці Б12 з (4-хлор-6-метоксипіримідин-2-іл)аміну (CAS: 5734-64-5) з використанням N-бромсукциніміду як бромувального засобу. Тверда речовина білого кольору. MS (IEP): $m/z=238,1$ $[M+H]^+$

Крок 2: (5-бром-4-етокси-6-метоксипіримідин-2-іл)амін



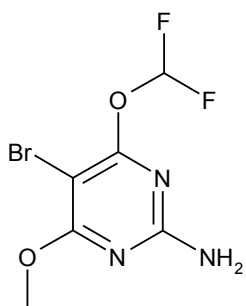
До суспензії NaH (22,81 мг, 0,570 ммоль) 0,5 мл DMF додавали етанол (28,9 мг, 36,63 мкл, 0,627 ммоль) і перемішували протягом 15 хвилин при rt. До цієї реакційної суміші додавали розчин (5-бром-4-хлор-6-метоксипіримідин-2-іл)аміну (68 мг, 0,285 ммоль) в 1 мл DMF. Отриману реакційну суміш нагрівали до 80 °С. Через 1 годину реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили насиченим розчином амонію хлориду, екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-15 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (30 мг, вихід 30 %). MS (IEP): m/z=248,1 [M+H]⁺

Проміжна сполука Б15: 5-бром-4-(2-флюоретокси)-6-метоксипіримідин-2-амін

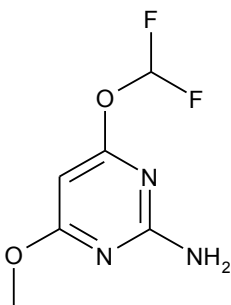


Титульну отримували аналогічно проміжній сполуці Б14, крок 2, (5-бром-4-хлор-6-метоксипіримідин-2-іл)аміну з використанням 2-флюоретанолу як спирту та THF як розчинника. Тверда речовина білого кольору. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ=4,86-4,72 (m, 3H), 4,69-4,58 (m, 2H), 4,55-4,48 (m, 1H), 3,94 (s, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, хлороформ-d) δ=-224,63 (s, 1F)

Проміжна сполука Б16: [5-бром-4-(дифлюорметокси)-6-метоксипіримідин-2-іл]амін



Крок 1: [4-(Дифлюорметокси)-6-метоксипіримідин-2-іл]амін

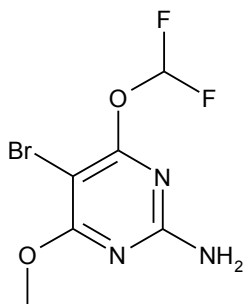


До суспензії 2-аміно-6-метоксипіримідин-4-олу (20 мг, 0,135 ммоль, CAS: 59081-28-6) в ацетонітрилі (1,5 мл) по краплях додавали 5 М гідроксид калію (538,51 мкл, 2,69 ммоль) при 0 °С з подальшим додаванням крапель бромдифлюорметилдіетилфосфонату (71,89 мг, 47,83 мкл, 0,269 ммоль) в ацетонітрилі (200 мкл) при 0 °С. Після 15-хвилинного перемішування при 0 °С реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 2 годин. Отриманий двофазний розчин жовтого кольору гасили водою та екстрагували двічі EtOAc. Органічні шари промивали водою, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-

50 %, з отриманням титильної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (8 мг, вихід 31 %).

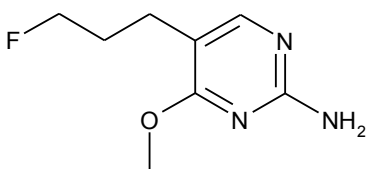
MS (IEP): $m/z=192,1$ $[M+H]^+$

Крок 2: [5-бром-4-(дифлюорметокси)-6-метоксипіримідин-2-іл]амін

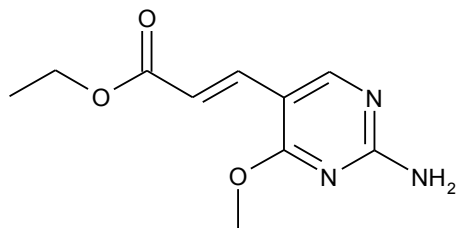


Титульну сполуку отримували аналогічно проміжній сполуці Б12 з [4-(дифлюорметокси)-6-метоксипіримідин-2-іл]аміну з використанням N-бромсукциніміду як бромувального засобу. Тверда речовина білого кольору. MS (IEP): $m/z=272,0$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б17: 5-(3-флюорпропіл)-4-метоксипіримідин-2-амін

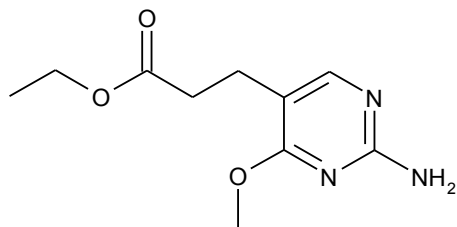


Крок 1: етиловий естер (Е)-3-(2-аміно-4-метоксипіримідин-5-іл)акрилової кислоти



У запаяній пробірці суміш (5-бром-4-метоксипіримідин-2-іл)аміну (200 мг, 0,961 ммоль, CAS: 36082-45-8), трет-бутилат калію (165 мг, 1,44 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (112,14 мг, 0,096 ммоль) і етилового естеру (Е)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)акрилової кислоти (260,63 мг, 258,05 мкл, 1,15 ммоль) в 1,4-діоксані (4 мл) і воді (4 мл) нагрівали до 90 °С і перемішували протягом 15 годин. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували двічі EtOAc. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-50 %, з отриманням титильної сполуки у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (43 мг, вихід 20 %). MS (IEP): $m/z=224,2$ $[M+H]^+$

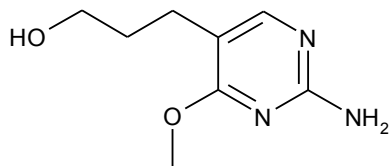
Крок 2: етиловий естер 3-(2-аміно-4-метоксипіримідин-5-іл)пропіонової кислоти



Суспензію етилового естеру (Е)-3-(2-аміно-4-метоксипіримідин-5-іл)акрилової кислоти (41 мг, 0,184 ммоль) у метанолі (2 мл) продували аргоном протягом 5 хв. Додавали паладій на активованому вугіллі (19,55 мг, 0,018 ммоль). Реакційну суміш продували воднем і перемішували при 1 атм. водню

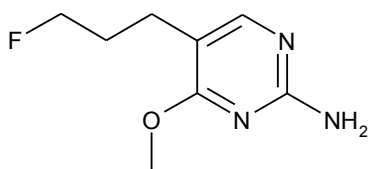
при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-сірого кольору (36 мг, вихід 74 %). MS (IEP): $m/z=226,2$ $[M+H]^+$

Крок 3: 3-(2-аміно-4-метоксипіримідин-5-іл)пропан-1-ол



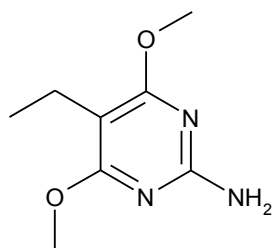
Розчин етилового естеру 3-(2-аміно-4-метоксипіримідин-5-іл)пропіонової кислоти (35 мг, 0,132 ммоль) у тетрагідрофурани (400 мкл) охолоджували до 0 °С. Додавали по краплях 1 М розчин $LiAlH_4$ THF (264,16 мкл, 0,264 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години. Реакційну суміш обережно гасили насиченим розчином хлориду амонію та екстрагували двічі EtOAc. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з використанням градієнта етилацетат/гептан 0-100 % і 10 % MeOH з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (11 мг, вихід 46 %). MS (IEP): $m/z=184,1$ $[M+H]^+$

Крок 4: 5-(3-флюорпропіл)-4-метоксипіримідин-2-амін



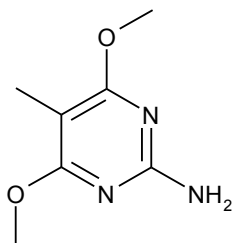
Суспензію 3-(2-аміно-4-метоксипіримідин-5-іл)пропан-1-олу (70 мг, 0,352 ммоль) у дихлорметані (1,38 мл) охолоджували до 0 °С. По краплях додавали Deoxo-fluor®, 2,7 М (50 мас. %) розчин у толуолі (622,15 мг, 518,46 мкл, 1,41 ммоль). Реакційної суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 3 днів. Отриманий розчин жовтого кольору розбавляли EtOAc та обережно гасили насич. $NaHCO_3$. Органічний шар відокремлювали, промивали один раз водою, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-100 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (9 мг, вихід 14 %). MS (IEP): $m/z=186,1$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б18: (5-етил-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)амін

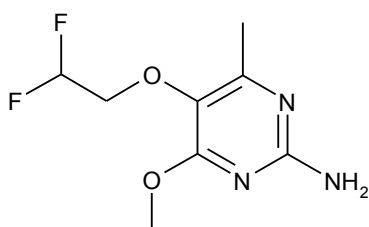


Суспензію (4,6-дихлор-5-етилпіримідин-2-іл)аміну (100 мг, 0,521 ммоль, CAS: 6343-68-6) і метилату натрію (296,11 мг, 5,21 ммоль) у метанолі (2,5 мл) нагрівали до 100 °С і перемішували протягом 15 годин. Знову додавали метилат натрію (148,04 мг, 2,6 ммоль) і продовжували перемішування при 100 °С протягом 20 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок виливали у воду та екстрагували двічі EtOAc. Органічні шари висушували над натрієвим сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (88 г, вихід 90 %). MS (IEP): $m/z=183,8$ $[M+H]^+$

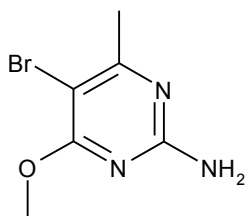
Проміжна сполука Б19: (4,6-диметокси-5-метилпіримідин-2-іл)амін



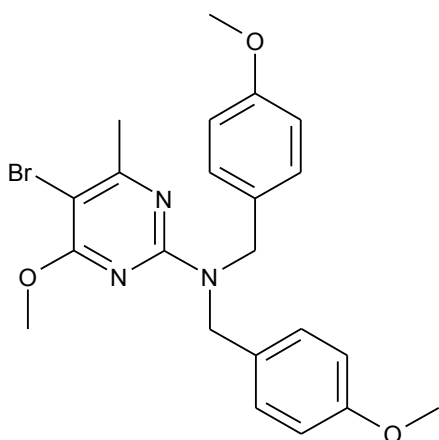
Титульну сполуку отримували аналогічно проміжній сполуці Б18 (4,6-дихлор-5-метилпіримідин-2-іл)аміну (CAS: 7153-13-1) у вигляді твердої речовини білого кольору. MS (IEP): $m/z=169,8$ $[M+H]^+$
Проміжна сполука Б20: [5-(2,2-дифлюоретокси)-4-метокси-6-метилпіримідин-2-іл]амін



Крок 1: (5-бром-4-метокси-6-метилпіримідин-2-іл)амін



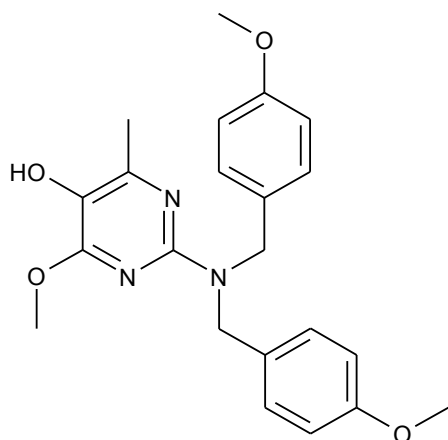
Титульну сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору отримували аналогічно проміжній сполуці Б12 з (4-метокси-6-метилпіримідин-2-іл)аміну (CAS: 7749-47-5) з використанням N-бромсукциніміду як бромувального засобу. MS (IEP): $m/z=218,0$ $[M+H]^+$
Крок 2: (5-бром-4-метокси-6-метилпіримідин-2-іл)амін



Розчин (5-бром-4-метокси-6-метилпіримідин-2-іл)аміну (700 мг, 3,21 ммоль) в N,N-диметилацетаміді (8 мл) охолоджували до 0 °С. Порціями додавали гідрид натрію (385,2 мг, 9,63 ммоль) (3×128 мг). Перемішування продовжували при 0 °С протягом 30 хв. По краплях додавали 4-метоксибензилхлорид (1,03 г, 884,52 мкл, 6,42 ммоль). Реакційної суміші давали нагрітисся до кімнатної температури та перемішували протягом 1,5 годин. Реакційну суміш обережно гасили насич. розчином хлориду амонію, виливали у воду та екстрагували двічі EtOAc. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією

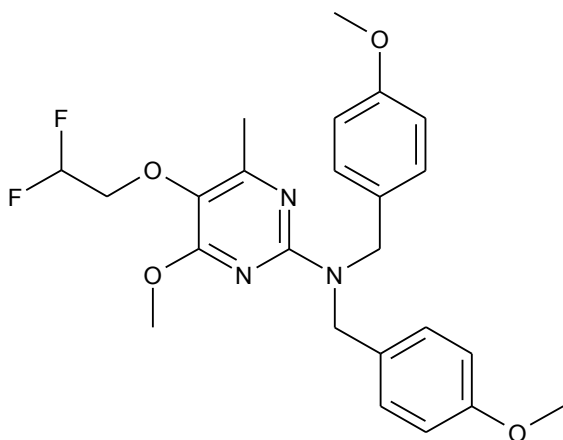
на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-20 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (1,24 мг, вихід 84 %). MS (IEP): $m/z=460,2$ $[M+H]^+$

Крок 3: 2-[біс(п-анізил)аміно]-4-метокси-6-метилпіримідин-5-ол



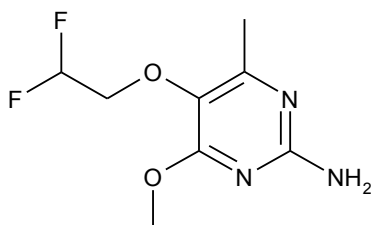
До безбарвного розчину (5-бром-4-метокси-6-метилпіримідин-2-іл)біс(п-анізил)аміну (290 мг, 0,633 ммоль) у тетрагідрофурані (2 мл) додавали 1,6 М н-бутилїтій у гексанах (442,1 мг, 514,07 мкл, 0,823 ммоль) по краплях при -78°C . Отриманий розчин жовтого кольору перемішували при -78°C протягом 30 хв. Додавали по краплях триметилборат (98,62 мг, 105,81 мкл, 0,949 ммоль) і перемішування продовжували при -78°C протягом 1,5 годин. Реакційній суміші давали нагрітися до 0°C і по краплях додавали оцтову кислоту (75,99 мг, 72,42 мкл, 1,27 ммоль), а потім 35 % пероксид водню (92,23 мг, 83,09 мкл, 0,949 ммоль). Перемішування продовжували при 0°C протягом 45 хв. Отриману суспензію світло-жовтого кольору виливали в 0,1 н. розчин сульфїту натрію та екстрагували двічі EtOAc. Органічні шари двічі промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безбарвної смоли (104 мг, вихід 42 %). MS (IEP): $m/z=396,3$ $[M+H]^+$

Крок 4: [5-(2,2-дифлюоретокси)-4-метокси-6-метилпіримідин-2-іл]-біс(п-анізил)амін



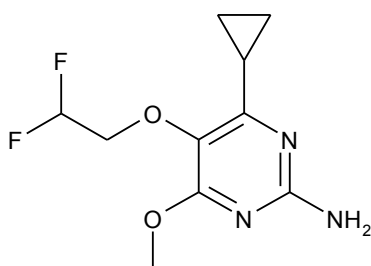
До перемішуваної суспензії 2-[біс(п-анізил)аміно]-4-метокси-6-метилпіримідин-5-олу (46 мг, 0,116 ммоль) і карбонату цезію (114,85 мг, 0,349 ммоль) в N,N-диметилформаміді (1,5 мл) додавали 2,2-дифлюоретилловий естер трифлюорметансульфонової кислоти (27,96 мг, 17,36 мкл, 0,128 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували двічі EtOAc. Органічні шари двічі промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді смоли світло-жовтого кольору (30 мг, вихід 53 %). MS (IEP): $m/z=460,4$ $[M+H]^+$

Крок 5: [5-(2,2-дифлюоретокси)-4-метокси-6-метилпіримідин-2-іл]амін

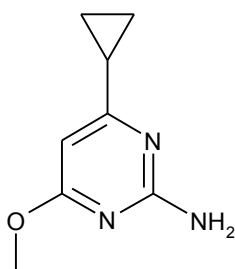


Титульну сполуку отримували аналогічно проміжній сполуці БЗ, крок 5, з [5-(2,2-дифлюоретокси)-4-метокси-6-метилпіримідин-2-іл]-біс(п-анізил)аміну у вигляді твердої речовини білого кольору. MS (IEP): $m/z=220,2$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б21: 4-циклопропіл-5-(2,2-дифлюоретокси)-6-метоксипіримідин-2-амін

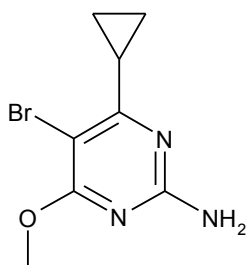


Крок 1: (4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-2-іл)амін



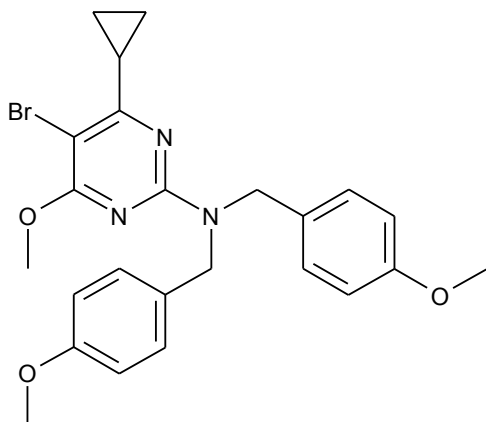
У запаяній пробірці суспензію (4-хлор-6-циклопропілпіримідин-2-іл)аміну (300 мг, 1,77 ммоль, CAS:21573-09-1) і метилату натрію (502,92 мг, 8,84 ммоль) у метанолі (10,39 мл) нагрівали при 85 °С протягом 20 годин. Отриману суспензію світло-жовтого кольору концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли етилацетатом. Додавали воду та обидва шари розділяли. Водний шар екстрагували двічі етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (259 мг, вихід 89 %). MS (IEP): $m/z=282,1$ $[M-H]$

Крок 2: (5-бром-4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-2-іл)амін

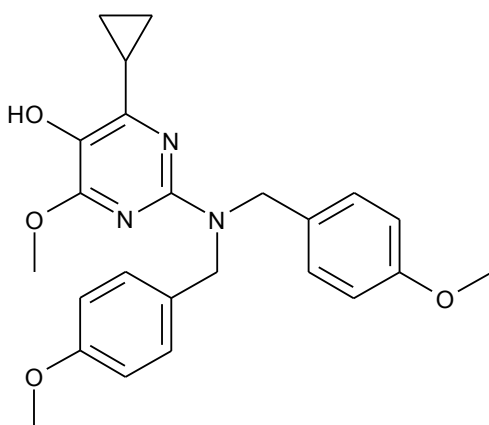


Титульну сполуку отримували аналогічно проміжній сполуці Б20, крок 1, з (4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-2-іл)аміну у вигляді твердої речовини білого кольору. MS (IEP): $m/z=244,1$ $[M+H]^+$

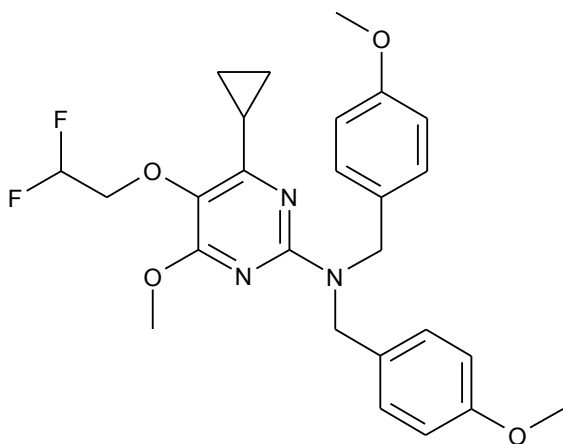
Крок 3: (5-бром-4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-2-іл)-біс(п-анізил)амін



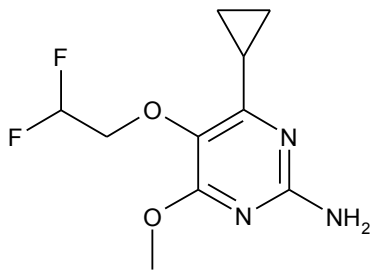
Титульну сполуку отримували аналогічно проміжній сполуці Б20, крок 2, (5-бром-4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-2-іл)аміну у вигляді твердої речовини білого кольору. MS (IEP): $m/z=486,3$ $[M+H]^+$
Крок 4: 2-[біс(п-анізил)аміно]-4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-ол



Титульну сполуку отримували аналогічно проміжній сполуці Б20, крок 3, з (5-бром-4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-2-іл)-біс(п-анізил)аміну у вигляді твердої речовини білого кольору. MS (IEP): $m/z=422,3$ $[M+H]^+$
Крок 5: [4-циклопропіл-5-(2,2-дифлюоретокси)-6-метоксипіримідин-2-іл]-біс(п-анізил)амін

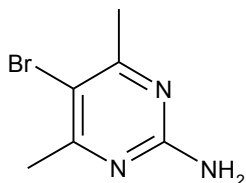


Титульну сполуку отримували аналогічно проміжній сполуці Б20, крок 4, з 2-[біс(п-анізил)аміно]-4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-олу у вигляді твердої речовини білого кольору. MS (IEP): $m/z=486,4$ $[M+H]^+$
Крок 6: 4-циклопропіл-5-(2,2-дифлюоретокси)-6-метоксипіримідин-2-амін



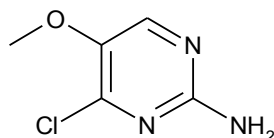
Титульну сполуку отримували аналогічно проміжній сполуці БЗ, крок 5, з [4-циклопропіл-5-(2,2-дифлюоретокси)-6-метоксипіримідин-2-іл]-біс(п-анізил)аміну у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. MS (IEP): $m/z=246,1$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б22: 5-бром-4,6-диметилпіримідин-2-амін



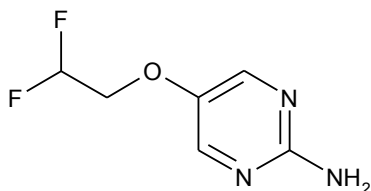
Проміжна сполука Б22 є комерційною (CAS: 4214-57-7)

Проміжна сполука Б23: 4-хлор-5-метоксипіримідин-2-амін

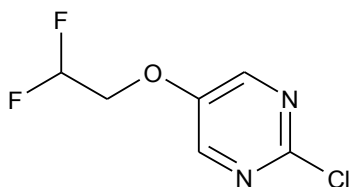


Проміжна сполука Б23 є комерційною (CAS: 4763-36-4)

Проміжна сполука Б24: 5-(2,2-дифлюоретокси)піримідин-2-амін

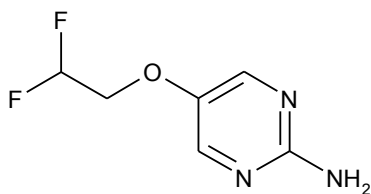


Крок 1: 2-хлор-5-(2,2-дифлюоретокси)піримідин



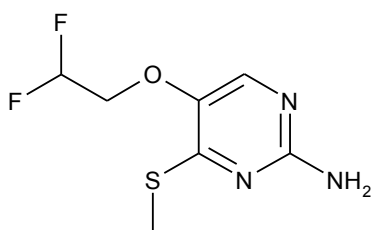
До перемішуваної суспензії 2-хлорпіримідин-5-олу (100 мг, 0,776 ммоль, CAS:4983-28-2) і карбонату калію (158,83 мг, 1,15 ммоль) в ацетоні (2,7 мл) додавали 2,2-дифлюоретилловий естер трифлюорметансульфонові кислоти (188,64 мг, 0,881 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин, потім розбавляли діетиловим ефіром, фільтрували та концентрували у вакуумі. До залишку додавали дихлорметан. Суміш обробляли ультразвуком протягом 5 хв, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-15 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (86 мг, вихід 57 %). MS (IEP): $m/z=195,1$ $[M+H]^+$

Крок 2: 5-(2,2-дифлюоретокси)піримідин-2-амін

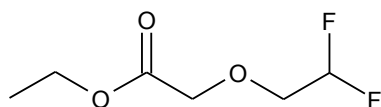


У скляній пробірці суміш 2-хлор-5-(2,2-дифлюоретокси)піримідину (20 мг, 0,101 ммоль), натрію трет. бутоксиду (10,65 мг, 0,111 ммоль) і [tBuBrettPhos Pd(аліл)]Otf (2,36 мг, 0,003 ммоль, CAS:1798782-15-6) продували аргоном і додавали 0,5 М розчину аміаку в діоксані (2,42 мл, 1,21 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 30 °С протягом 2 годин і потім концентрували у вакуумі. До залишку додавали дихлорметан. Суміш фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді олії світло-жовтого кольору (23 мг, вихід 100 %). MS (IEP): m/z=176,1 [M+H]⁺

Проміжна сполука Б25: 5-(2,2-дифлюоретокси)-4-метилсульфанілпіримідин-2-амін

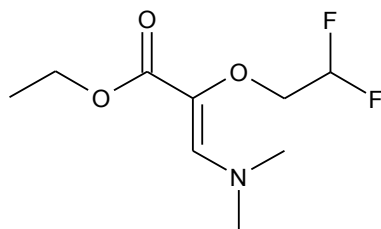


Крок 1: етил 2-(2,2-дифлюоретокси)ацетат



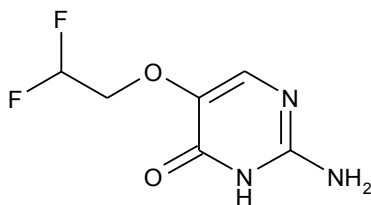
До суміші гідриду натрію, 60 % в олії (5,0 г, 208,33 ммоль) в тетрагідрофурані (500 мл) при 0° С по краплях додавали 2,2-дифлюоретанол (12,96 мл, 204,75 ммоль). Через 5 хв реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та по краплях додавали етилбромацетат (21,78 мл, 196,41 ммоль). Після перемішування при 22 °С протягом 24 годин суміш виливали у водний розчин NaHSO₄ й екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та обережно випарювали з отриманням титульної сполуки у вигляді олії темно-коричневого кольору (32 г, вихід 74 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 6,12 (tt, J=3,6, 54,9 Гц, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,13-4,06 (m, 2H), 3,79-3,68 (m, 2H), 1,16 (t, J=1,0 Гц, 3H)

Крок 2: етил (Z)-2-(2,2-дифлюоретокси)-3-(диметиламіно)проп-2-еноат



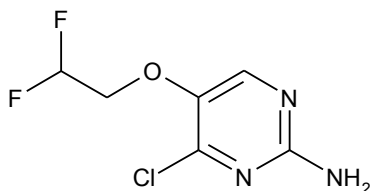
Суміш етил-2-(2,2-дифлюоретокси)ацетату (32 г, 190,32 ммоль) і трет-бутоксидіс(диметиламіно)метану (168,8 г, 200 мл, 968,6 ммоль) нагрівали до 140 °С і перемішували протягом 20 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді олії темно-коричневого кольору (52 г, вихід 86 %), яке відразу використовували в наступному кроці без додаткового очищення.

Крок 3: 2-аміно-5-(2,2-дифлюоретокси)-1H-піримідин-6-он



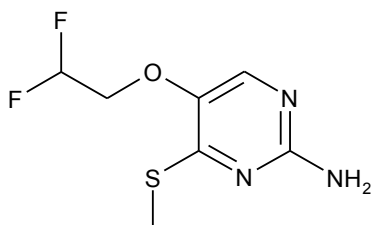
До перемішаного розчину етил-(Z)-2-(2,2-дифлюоретокси)-3-(диметиламіно)проп-2-еноату (52 г, 232,95 ммоль) в N-метил-2-піролідіноні (200 мл) додавали карбонат гуанідину (41,97 г, 232,95 ммоль) і карбонат калію (64,39 г, 465,91 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 150 °C протягом 24 годин і потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (16,3 г, вихід 29 %). MS (IEP): $m/z=192,0$ $[M+H]^+$

Крок 4: 4-хлор-5-(2,2-дифлюоретокси)піримідин-2-амін



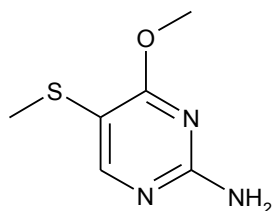
Розчин 2-аміно-5-(2,2-дифлюоретокси)-1H-піримідин-6-она (3,0 г, 15,7 ммоль) в оксихлориді фосфору (29,26 мл, 313,91 ммоль) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Після цього реакційну суміш випарювали насухо і додавали воду (10 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і додавали 6 % водний розчин гідроксиду амонію (10 мл). Утворений осад відфільтровували. Фільтрат розбавляли сольовим розчином і екстрагували тричі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини коричневого кольору (2,5 г, вихід 61 %). 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ = 8,21 (s, 1H), 6,33 (tt, $J=3,4$, 54,3 Гц, 1H), 4,29 (dt, $J=3,5$, 14,7 Гц, 2H)

Крок 5: 5-(2,2-дифлюоретокси)-4-метилсульфанілпіримідин-2-амін

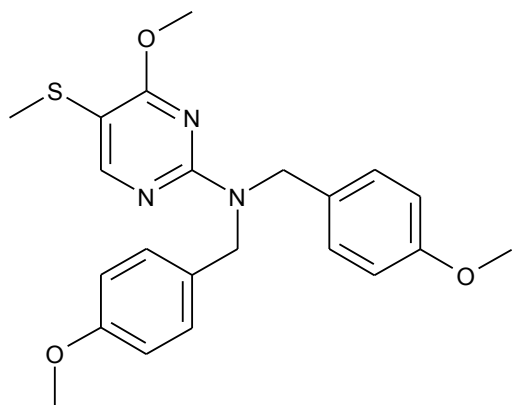


До перемішаного розчину 4-хлор-5-(2,2-дифлюоретокси)піримідин-2-аміну (1,1 г, 5,25 ммоль) в N,N-диметилформаміді (30 мл) додавали 21 % розчин тіометоксиду натрію у воді (2,63 мл, 2,63 г, 7,87 ммоль) по краплях при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години та при кімнатній температурі протягом ночі, потім виливали у воду та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари двічі промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді олії оранжевого кольору (330 мг, вихід 23 %). MS (IEP): $m/z=222,0$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б26: 4-метокси-5-метилсульфанілпіримідин-2-амін

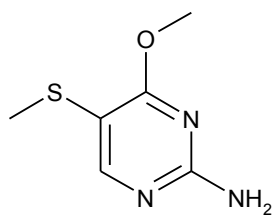


Крок 1: 4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]-5-метилсульфанілпіримідин-2-амін



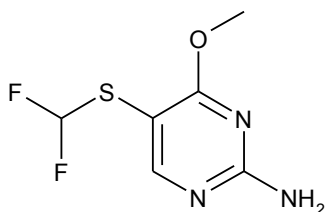
До розчину 5-бром-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну (800,0 мг, 1,8 ммоль, проміжна сполука Б3, крок 1) у тетрагідрофурани (10 мл) при -78 °С, по краплях додавали 2,5 М розчин н-бутиллітію в гексані (0,94 мл, 2,34 ммоль). Суміш перемішували при -60 °С протягом 1 години, потім додавали метилметантіосульфат (681,67 мг, 5,4 ммоль) і суміші давали нагрітися до кімнатної температури. Після перемішування протягом 16 годин суміш гасили насиченим розчином хлориду амонію і концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли водою та екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною HPLC з отриманням титульної сполуки (117 мг, вихід 16 %). MS (IEP): $m/z=412,2$ $[M+H]^+$

Крок 2: 4-метокси-5-метилсульфанілпіримідин-2-амін

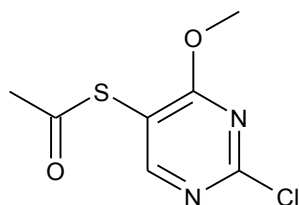


До розчину 4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]-5-метилсульфанілпіримідин-2-аміну (117,0 мг, 0,280 ммоль) у дихлорметані (10 мл) додавали трифлюороцтову кислоту (1,95 г, 1,31 мл, 17,06 ммоль). Суміш нагрівали при 50 °С протягом 15 годин і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у водному розчині карбонату натрію та екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою, сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки (42 мг, вихід 86 %). MS (IEP): $m/z=172,0$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б27: 5-(дифлюорметилсульфаніл)-4-метоксипіримідин-2-амін

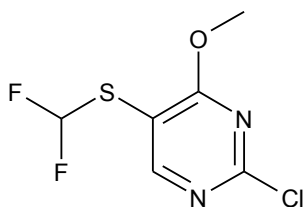


Крок 1: S-(2-хлор-4-метоксипіримідин-5-іл)етантіоат



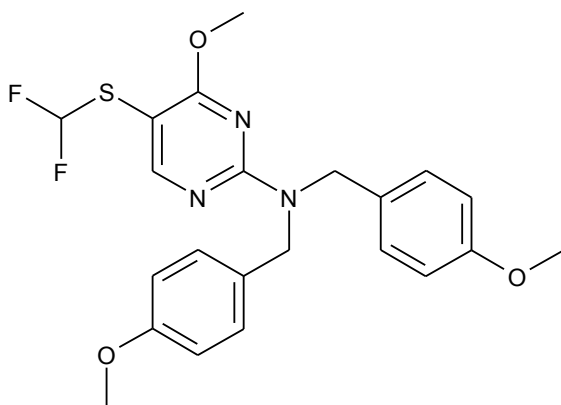
Суміш 5-бром-2-хлор-4-метоксипіримідину (1 г, 4,39 ммоль, CAS: 57054-92-9), трис(дибензилиденацетон)дипаладію (0) (211,37 мг, 0,219 ммоль), хантphos (258,94 мг, 0,439 ммоль), н-етилдіізопропіламіну (1,74 г, 2,29 мл, 13,16 ммоль) і тіоацетату калію (766,65 мг, 6,58 ммоль) у 1,4-діоксані (20 мл) нагрівали в мікрохвильовій печі при 120 °С протягом 30 хв. Реакційну суміш виливали в сольовий розчин та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-20 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді олії оранжевого кольору (254 мг, вихід 26 %). MS (IEP) $m/z=219,0$ $[M+H]^+$

Крок 2: 2-хлор-5-(дифлюорметилсульфаніл)-4-метоксипіримідин



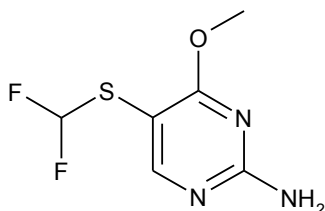
До розчину S-(2-хлор-4-метоксипіримідин-5-іл)етантіоату (190 мг, 0,869 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл) додавали 5 М розчин гідроксиду калію в воді (3,48 мл, 17,38 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. По краплях додавали бромдифлюорметилдіетилфосфонат (464,02 мг, 308,73 мкл, 1,74 ммоль) в ацетонітрилі (600 мкл) і продовжували перемішування при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-20 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді в'язкої безбарвної олії (57 мг, вихід 29 %). MS (IEP) $m/z=227,0$ $[M+H]^+$

Крок 3: 5-(дифлюорметилсульфаніл)-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



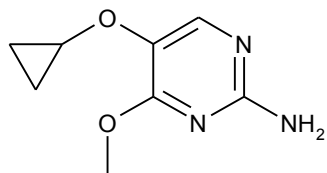
Безбарвний розчин 2-хлор-5-(дифлюорметилсульфаніл)-4-метоксипіримідину (68 мг, 0,300 ммоль), біс(п-анізил)аміну (77,21 мг, 0,300 ммоль) і н-етилдіізопропіламіну (79,14 мг, 104,68 мкл, 0,600 ммоль) N-метил-2-піролідиноні (1,4 мл) нагрівали до 80 °С і перемішували протягом 4,5 годин. Отриманий розчин світло-червоного кольору розбавляли етилацетатом і промивали двічі сольовим розчином. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-20 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безбарвної смоли (99 мг, вихід 74 %). MS (IEP) $m/z=448,3$ $[M+H]^+$

Крок 4: 5-(дифлюорметилсульфаніл)-4-метоксипіримідин-2-амін

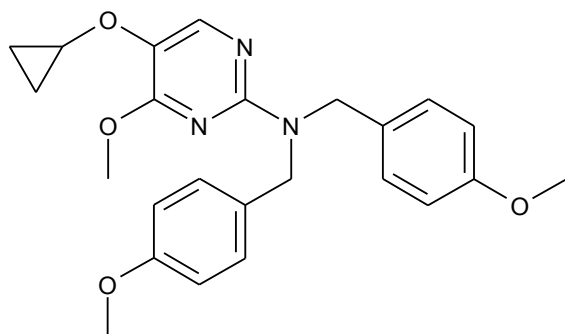


Розчин 5-(дифлюорметилсульфаніл)-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну (98 мг, 0,219 ммоль) в дихлорметані (300 мкл) охолоджували до 0 °С. Додавали трифлюороцтову кислоту (1,5 г, 1,01 мл, 13,14 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв, при кімнатній температурі протягом 2 днів, при 60 °С протягом 40 годин і концентрували у вакуумі. Залишок виливали в насич. NaHCO₃ та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-60 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (38 мг, вихід 84 %). MS (IEP) m/z=208,1 [M+H]⁺

Проміжна сполука Б28: 5-(циклопропокси)-4-метоксипіримідин-2-амін

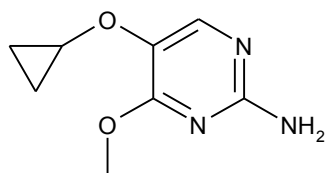


Крок 1: 5-(циклопропокси)-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



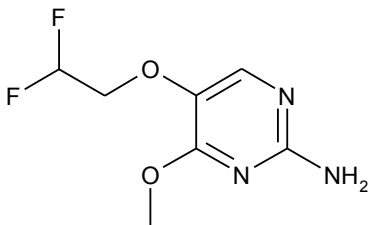
Суспензію 2-[біс(п-анізил)аміно]-4-метоксипіримідин-5-олу (200 мг, 0,524 ммоль, проміжна сполука Б3, крок 3), карбонату цезію (341,68 мг, 1,05 ммоль) і бромциклопропану (317,17 мг, 210,05 мкл, 2,62 ммоль) в N-метил-2-піролідіноні (3 мл) перемішували при 130 °С протягом 5 годин і при 140 °С протягом 2,5 годин. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, виливали у воду та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною HPLC з отриманням титульної сполуки у вигляді в'язкої олії оранжевого кольору (49 мг, вихід 19 %). MS (IEP) m/z=422,4 [M+H]⁺

Крок 2: 5-(циклопропокси)-4-метоксипіримідин-2-амін

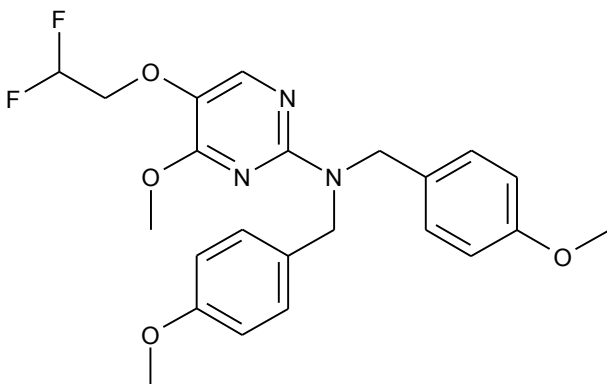


До розчину 5-(циклопропокси)-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну (48,9 мг, 0,116 ммоль) у дихлорметані (100 мкл) додавали трифлюороцтову кислоту (737 мг, 536,28 мкл, 6,96 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 23 годин, потім виливали у воду та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-60 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді порошку білого кольору (18 мг, вихід 76 %). MS (IEP) m/z=182,1 [M+H]⁺

Проміжна сполука Б29: 5-(2,2-дифлюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-амін

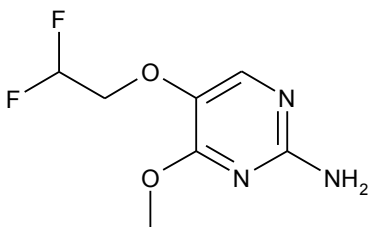


Крок 1: 5-(2,2-дифлюоретокси)-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



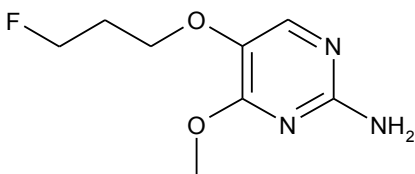
До розчину 2-[біс(п-анізил)аміно]-4-метоксипіримідин-5-олу (120 мг, 0,315 ммоль, проміжна сполука БЗ, крок 3) в N,N-диметилформаміді (3 мл) додавали карбонат цезію (307,51 мг, 0,944 ммоль) і 2,2-дифлюоретилловий ефір трифлюорметансульфонової кислоти (75,61 мг, 46,96 мкл, 0,346 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв, виливали у воду та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді в'язкої олії світло-жовтого кольору (113 мг, вихід 81 %). MS (IEP) $m/z=446,3$ $[M+H]^+$

Крок 2: 5-(2,2-дифлюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-амін



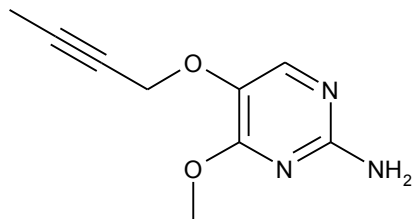
Розчин 5-(2,2-дифлюоретокси)-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну (111 мг, 0,249 ммоль) в дихлорметані (600 мкл) охолоджували до 0 °С. Додавали трифлюороцтову кислоту (1,77 г, 1,19 мл, 15,36 ммоль). Після перемішування при 0 °С протягом 30 хв реакційної суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом 2 днів. Отриманий розчин червоного кольору виливали в насич. NaHCO_3 та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-100 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (36 мг, вихід 70 %). MS (IEP) $m/z=206,1$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б30: 5-(3-флюорпропокси)-4-метоксипіримідин-2-амін



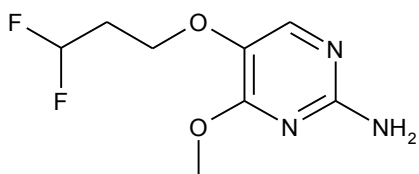
Титульну сполуку отримували аналогічно проміжній сполуці Б29 за допомогою алкілювання 2-[біс(п-анізил)аміно]-4-метоксипіримідин-5-олу (проміжна сполука Б3, крок 3) з використанням карбонату цезію як основи і 3-флюорпропілового естеру 4-метилбензолсульфонової кислоти як алкілувального засобу з подальшим видаленням захисту біс(п-анізильної) захисної групи за допомогою TFA у вигляді твердої речовини жовтого кольору. MS (IEP): $m/z=202,1$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б31: 5-бут-2-інокси-4-метоксипіримідин-2-амін

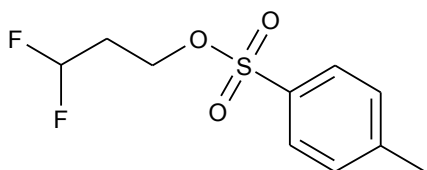


Титульну сполуку отримували аналогічно проміжній сполуці Б29 за допомогою алкілювання 2-[біс(п-анізил)аміно]-4-метоксипіримідин-5-олу (проміжна сполука Б3, крок 3) з використанням карбонату цезію як основи і 1-бромбут-2-іну або як алкілувального засобу з подальшим видаленням захисту біс(п-анізильної) захисної групи за допомогою TFA у вигляді твердої речовини білого кольору. MS (IEP): $m/z=194,1$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б32: 5-(3,3-дифлюорпропокси)-4-метоксипіримідин-2-амін

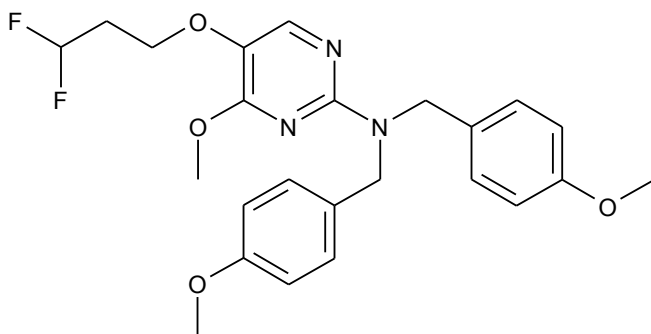


Крок 1: 3,3-дифлюорпропіл-4-метилбензолсульфонат



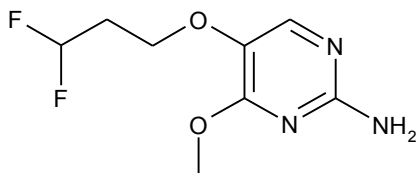
До розчину 3,3-дифлюорпропан-1-олу (1,3 г, 13,53 ммоль) в дихлорметані (40 мл) в атмосфері азоту додавали триетиламін (3,42 г, 4,7 мл, 33,83 ммоль), а потім п-толуолсульфонілхлорид (3,13 г, 16,24 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, потім виливали насич. NaHCO_3 та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безбарвної рідини (3 мг, вихід 84 %). ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ = 7,79 (d, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,37 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 5,89 (tt, $J=4,5$, 56,0 Гц, 1H), 4,18 (t, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,29-2,13 (m, 2H)

Крок 2: 5-(3,3-дифлюорпропокси)-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



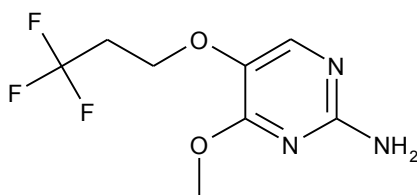
До розчину 2-[біс(п-анізил)аміно]-4-метоксипіримідин-5-олу (317 мг, 0,790 ммоль, проміжна сполука Б3, крок 3) в N,N-диметилформаміді (3,95 мл) додавали карбонат цезію (771,73 мг, 2,37 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали 3,3-дифлюорпропіл-4-метилбензолсульфонат (310,49 мг, 0,868 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш виливали у воду та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари двічі промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-70 %, з отриманням титальної сполуки у вигляді олії жовтого кольору (126 мг, вихід 30 %). MS (IEP) $m/z=460,3$ $[M+H]^+$

Крок 3: 5-(3,3-дифлюорпропокси)-4-метоксипіримідин-2-амін



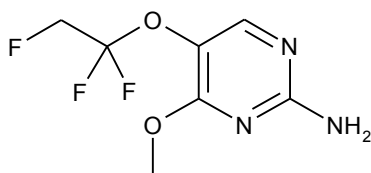
До перемішаного розчину 5-(3,3-дифлюорпропокси)-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну (126,2 мг, 0,233 ммоль) в дихлорметані (399 мкл) додавали трифлюороцтову кислоту (1,6 г, 1,08 мл, 14,01 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 15 годин і потім концентрували у вакуумі. Залишок виливали в насич. NaHCO₃ та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт метанол/дихлорметан 0-10 %, з отриманням титальної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (32 мг, вихід 59 %). MS (IEP) $m/z=220,1$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б33: 4-метокси-5-(3,3,3-трифлюорпропокси)піримідин-2-амін

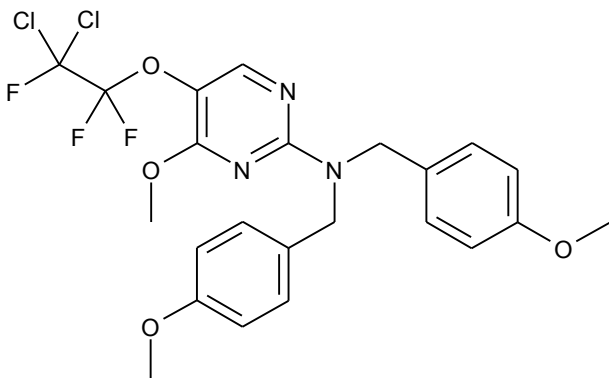


Титульну сполуку отримували аналогічно проміжній сполуці Б29 за допомогою алкілювання 2-[біс(п-анізил)аміно]-4-метоксипіримідин-5-олу (проміжна сполука Б3, крок 3) з використанням карбонату цезію як основи і 3,3,3-трифлюорпропілового естеру трифлюорметансульфонової кислоти як алкілювального засобу з подальшим видаленням захисту біс(п-анізильної) захисної групи за допомогою TFA у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору. MS (IEP): $m/z=238,1$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б34: 4-метокси-5-(1,1,2-трифлюоретокси)піримідин-2-амін

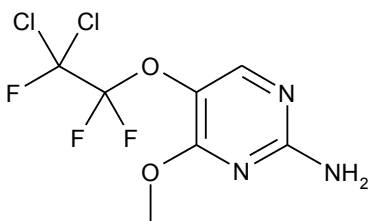


Крок 1: 5-(2,2-дихлор-1,1,2-трифлюоретокси)-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



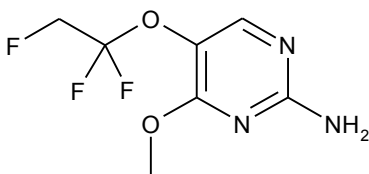
Суміш 2-[біс(п-анізил)аміно]-4-метоксипіримідин-5-олу (1100,0 мг, 2,62 ммоль, проміжна сполука БЗ, крок 3), 1,1,2-трихлортрифлюоретану (1081 мг, 5,80 ммоль) і карбонату цезію (1409 мг, 4,3 ммоль) у диметилсульфоксиді (25 мл) нагрівали до 50 °С і перемішували протягом 12 годин в атмосфері азоту. Реакційну суміш виливали у воду та тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді олії жовтого кольору (800 г, вихід 11 %). MS (IEP) m/z =498,2 $[M+H]^+$

Крок 2: 5-(2,2-дихлор-1,1,2-трифлюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-амін



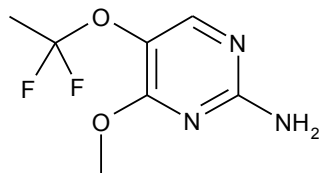
Суміш 5-(2,2-дихлор-1,1,2-трифлюоретокси)-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну (1200 мг, 2,25 ммоль) у трифлюороцтовій кислоті (55 мл) перемішували при 60 °С протягом 12 годин. Реакційну суміш виливали в насич. NaHCO_3 з доведенням значення рН до 7-8 та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді напівтвердої речовини жовтого кольору (660 мг, вихід 100 %). MS (IEP) m/z =291,6 $[M+H]^+$

Крок 3: 4-метокси-5-(1,1,2-трифлюоретокси)піримідин-2-амін

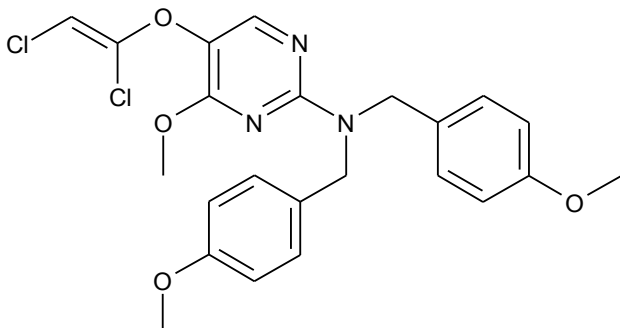


До перемішуваної суспензії 5-(2,2-дихлор-1,1,2-трифлюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-аміну (3000,0 мг, 10,27 ммоль) в триетилсилані (40,0 мл) додавали триетиламін (4,3 мл, 30,82 ммоль) і каталітичну кількість дихлориду паладію (182,16 мг, 1,03 ммоль) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 80 °С протягом 48 годин, виливали у воду та чотири рази екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною HPLC з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (790 мг, вихід 34 %). MS (IEP) m/z =224,0 $[M+H]^+$

Проміжна сполука БЗ5: 5-(1,1-дифлюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-амін

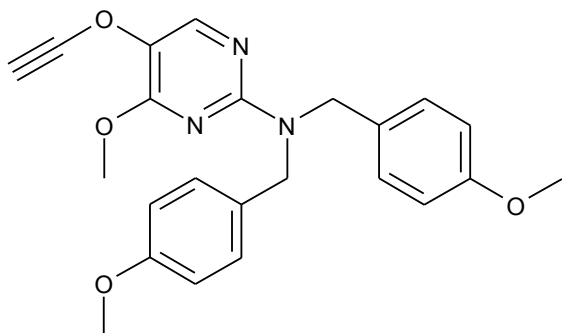


Крок 1: 5-[(Z)-1,2-дихлорвінілокси]-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



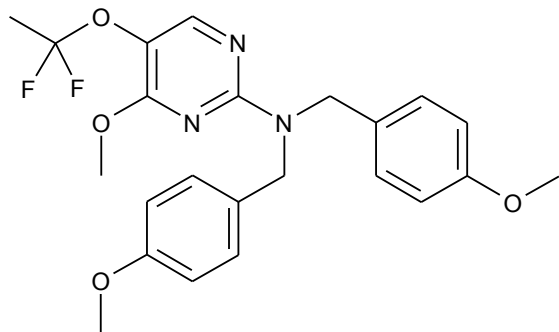
До розчину трихлоретилену (620,04 мг, 4,72 ммоль) у N,N-диметилформаміді (10 мл) додавали гідрид натрію (103,82 мг, 2,6 ммоль) при 20 °С. Реакційну суміш перемішували при 20 °С протягом 1 години. До реакційної суміші додавали розчин 2-[біс(п-анізил)аміно]-4-метоксипіримідин-5-олу (900,0 мг, 2,36 ммоль, проміжна сполука Б3, крок 3) у N,N-диметилформаміді (10 мл). Суміш перемішували при 50 °С протягом 16 годин та очищали безпосередньо флеш-хроматографією на силікагелі з використанням градієнта етилацетат/петролейний ефір 0-13 % з отриманням титульної сполуки у вигляді безбарвної олії (900 мг, вихід 80 %).

Крок 2: 5-етинокси-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



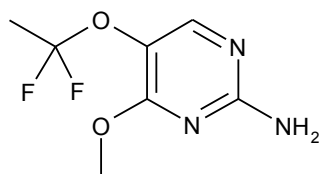
До розчину 5-[(Z)-1,2-дихлорвінілокси]-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну (630,0 мг, 1,32 ммоль) у сухому діетиловому ефірі (30 мл) додавали 2,5 М розчин н-бутиллітію (2,65 мл, 6,61 ммоль) при -78 °С в атмосфері азоту. Суміш перемішували при -78 °С протягом 1 години. Потім суміш нагрівали до -40 °С і перемішували при -40 °С протягом ще 2 годин. Реакційну суміш гасили насиченим розчином хлориду амонію і тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-15 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безколірної олії (89 г, вихід 17 %). MS (IEP) m/z=405,9 [M+H]⁺

Крок 3: 5-(1,1-дифлюоретокси)-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



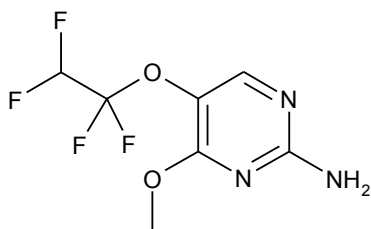
5-Етинокси-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін (130,0 мг, 0,320 ммоль) додавали в тефлонову колбу та розчиняли в дихлорметані (6 мл). Розчин охолоджували до -78°C і перемішували протягом 15 хв. Додавали флюорородород-піридин (220,0 мг, 1,44 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин, залишали для досягнення 25°C , потім виливали в насич. NaHCO_3 та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді олії світло-коричневого кольору (142,3 мг, вихід 100 %). MS (IEP) $m/z=445,8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Крок 4: 5-(1,1-дифлюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-амін

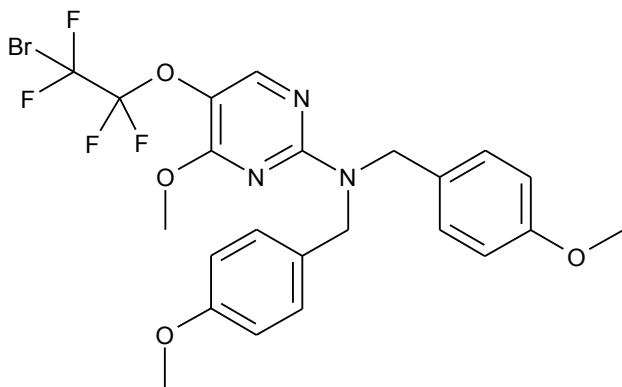


До суміші 5-(1,1-дифлюоретокси)-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну (150,0 мг, 0,340 ммоль) у дихлорметані (0,500 мл) додавали трифлюороцтову кислоту (1,5 мл, 19,47 ммоль) при 25°C . Реакційну суміш перемішували протягом 5 годин при 60°C , потім виливали в насич. NaHCO_3 і тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-80 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді напівтвердої речовини брудно-білого кольору (50 мг, вихід 72 %). MS (IEP) $m/z=206,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Проміжна сполука Б36: 4-метокси-5-(1,1,2,2-тетрафлюоретокси)піримідин-2-амін

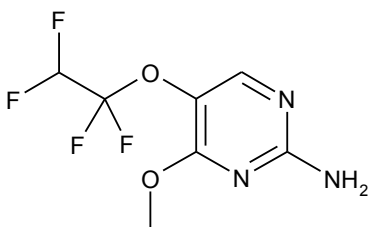


Крок 1: 5-(2-бром-1,1,2,2-тетрафлюоретокси)-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



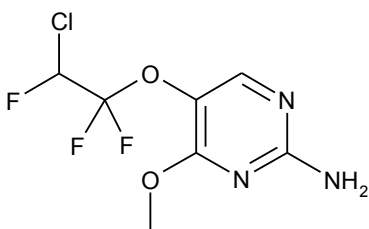
Суміш 2-[біс(п-анізил)аміно]-4-метоксипіримідин-5-олу (400 мг, 1,05 ммоль, проміжна сполука БЗ, крок 3), 1,2-дибромтетрафлюоретану (0,25 мл, 2,1 ммоль) і карбонату цезію (512,52 мг, 1,57 ммоль) у диметилсульфоксиді (10 мл) нагрівали до 50 °С і перемішували протягом 2 годин в атмосфері азоту. Реакційну суміш тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-20 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безколірної олії (341 г, вихід 58 %). MS (IEP) $m/z=559,9$ $[M+H]^+$

Крок 2: 4-метокси-5-(1,1,2,2-тетрафлюоретокси)піримідин-2-амін

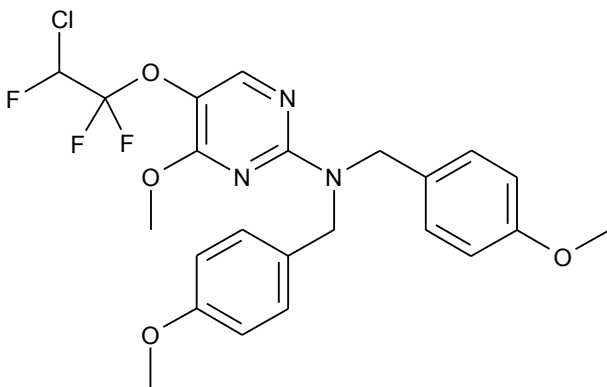


Суміш 5-(2-бром-1,1,2,2-тетрафлюоретокси)-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну (300 мг, 0,540 ммоль) у метанолі (30 мл) продували азотом. Додавали гідроксид паладію (300 мг). Суміш продували воднем, а потім перемішували при 80 °С протягом 16 годин при 2,7 атм. водню. Реакційну суміш фільтрували та фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-100 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безколірної олії (50 г, вихід 38 %). MS (IEP) $m/z=241,7$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука БЗ7: 5-(2-хлор-1,1,2-трифлюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-амін

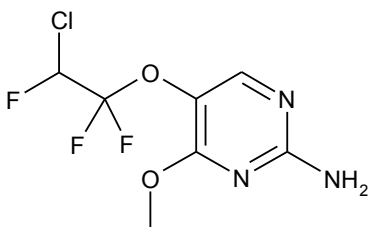


Крок 1: 5-(2-хлор-1,1,2-трифлюоретокси)-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



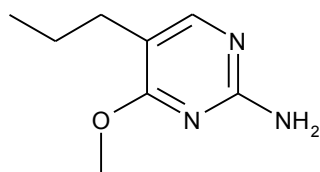
Суміш 2-[біс(п-анізил)аміно]-4-метоксипіримідин-5-олу (1100 мг, 2,62 ммоль, проміжна сполука Б3, крок 3), 1,1,2-трихлортрифлюоретану (1081 мг, 5,80 ммоль) і карбонату цезію (1409 мг, 4,3 ммоль) у диметилсульфоксиді (25 мл) нагрівали до 50 °С і перемішували протягом 12 годин в атмосфері азоту. Реакційну суміш виливали у воду та тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді олії жовтого кольору (800 г, вихід 11 %). MS (IEP) $m/z=498,2$ $[M+H]^+$

Крок 2: 5-(2-хлор-1,1,2-трифлюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-амін

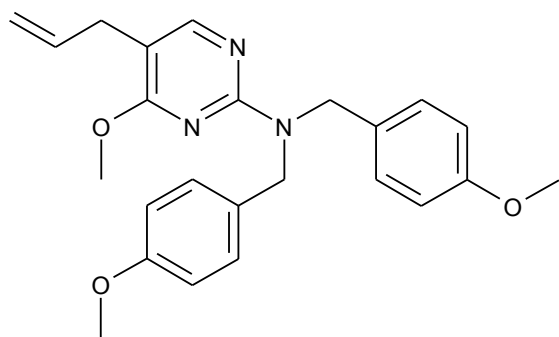


Суміш 5-(2-хлор-1,1,2-трифлюоретокси)-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну (720,0 мг, 1,45 ммоль) у трифлюороцтовій кислоті (7 мл) перемішували при 80 °С протягом 12 годин. Реакційну суміш гасили додаванням насич. NaHCO_3 і тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини темно-коричневого кольору (373 мг, вихід 100 %). MS (IEP) $m/z=258,1$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б38: 4-метокси-5-пропілпіримідин-2-амін

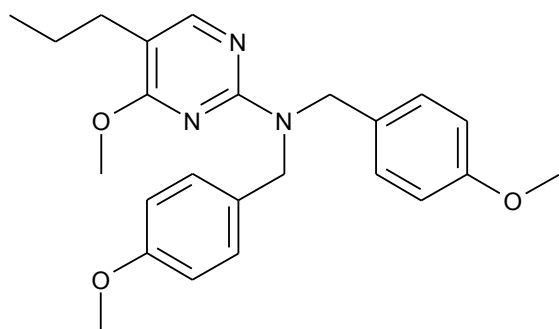


Крок 1: 5-аліл-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



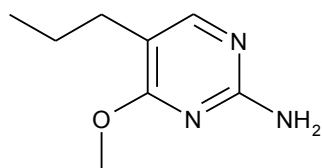
Суміш (5-бром-4-метоксипіримідин-2-іл)-біс(п-анізил)аміну (400 мг, 0,900 ммоль, проміжна сполука БЗ, крок 1), 2-аліл-4,4,5,5-тетраметил -1,3,2-діоксаборолану (302,56 мг, 338,43 мкл, 1,8 ммоль), карбонату калію (373,27 мг, 2,7 ммоль) та адукту на основі дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію (II) дихлорметану (22,06 мг, 0,027 ммоль) в 1,4-діоксані (4,19 мл) і воді (1,05 мл) нагрівали до 90 °С і перемішували протягом 6 годин. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-7 %, з отриманням титильної сполуки у вигляді безбарвної воскоподібної твердої речовини (200 мг, вихід 27 %). MS (IEP) $m/z=406,3$ $[M+H]^+$

Крок 2: 4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]-5-пропілпіримідин-2-амін



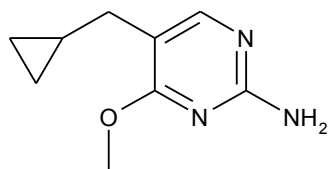
Суспензію 5-аліл-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну (200 мг, 0,493 ммоль) у метанолі (2 мл) і паладію на активованому вугіллі (26,24 мг 0,025 ммоль) перемішували при 1 атм. водню при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі з отриманням титильної сполуки у вигляді безбарвної воскоподібної твердої речовини (200 мг, вихід 80 %). MS (IEP) $m/z=408,3$ $[M+H]^+$

Крок 3: 4-метокси-5-пропілпіримідин-2-амін

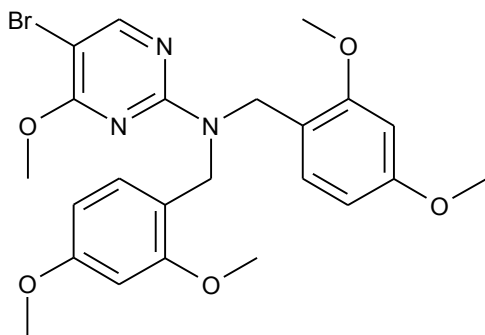


Суміш 4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]-5-пропілпіримідин-2-аміну (200 мг, 0,491 ммоль) у трифлюороцтовій кислоті (1,99 мл) перемішували при 50 °С протягом 17 годин і концентрували у вакуумі з отриманням титильної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (80 мг, вихід 93 %). MS (IEP) $m/z=168,1$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б39: 5-(циклопропілметил)-4-метоксипіримідин-2-амін

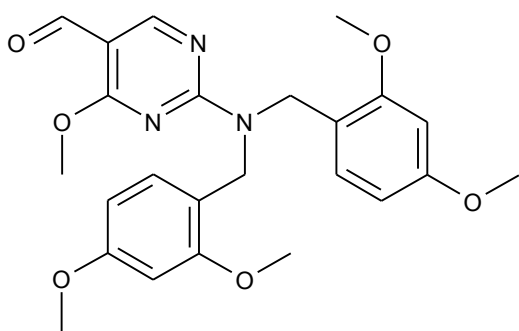


Крок 1: 5-бром-N,N-біс[(2,4-диметоксифеніл)метил]-4-метоксипіримідин-2-амін



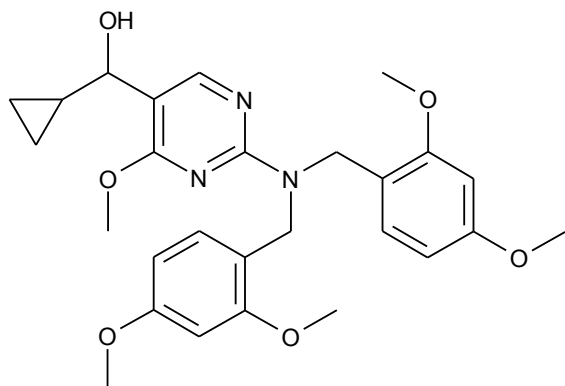
Розчин 5-бром-2-хлор-4-метоксипіримідину (5,0 г, 22,38 ммоль, CAS: 57054-92-9), н-етилдіізопропіламіну (8,68 г, 11,72 мл, 67,13 ммоль) і біс(2,4-диметоксибензил)аміну (10,65 г, 33,56 ммоль) в ацетонітрилі (45 мл) перемішували при 80 °С протягом 23 годин, потім охолоджували до кімнатної температури та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-25 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді аморфної речовини світло-жовтого кольору (9,18 мг, вихід 77 %). MS (IEP) $m/z=506,2$ $[M+H]^+$

Крок 2: 2-[біс[(2,4-диметоксифеніл)метил]аміно]-4-метоксипіримідин-5-карбальдегід



Розчин світло-жовтого кольору 5-бром-N,N-біс[(2,4-диметоксифеніл)метил]-4-метоксипіримідин-2-аміну (1,52 г, 2,86 ммоль) в тетрагідрофурані (25 мл) охолоджували до -72 °С. По краплях додавали 1,6 М розчин н-бутиллітію в гексанах (1,54 г, 1,79 мл, 2,86 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -72 °С протягом 15 хвилин і додавали N,N-диметилформамід (313,9 мг, 332,17 мкл, 4,29 ммоль). Перемішування продовжували при -72 °С протягом 45 хв. Реакційну суміш гасили насиченим розчином хлориду амонію та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-40 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді в'язкої безбарвної олії (730 мг, вихід 56 %). MS (IEP) $m/z=454,3$ $[M+H]^+$

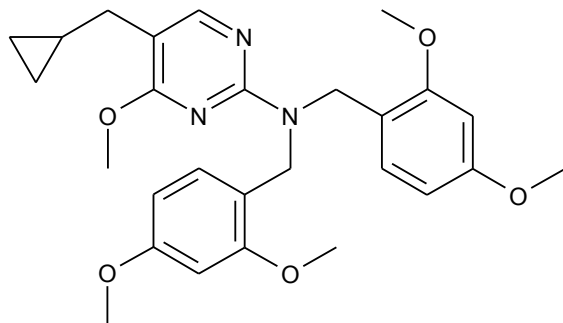
Крок 3: [2-[біс[(2,4-диметоксифеніл)метил]аміно]-4-метоксипіримідин-5-іл]циклопропілметанол



До розчину 2-[біс[(2,4-диметоксифеніл)метил]аміно]-4-метоксипіримідин-5-карбальдегіду (100 мг, 0,221 ммоль) у тетрагідрофурані (4 мл) при 0 °С по краплях додавали 1 М розчин циклопропілмагнійброміду у 2-метилтетрагідрофурані (441,02 мкл, 0,441 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 15 хв, потім гасили насиченим розчином хлориду амонію та

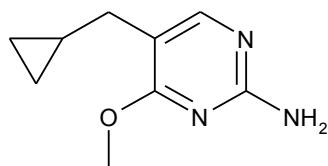
екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-50 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (94 мг, вихід 86 %). MS (IEP) $m/z=496,3$ $[M+H]^+$

Крок 4: 5-(циклопропілметил)-N,N-біс[(2,4-диметоксифеніл)метил]-4-метоксипіримідин-2-амін



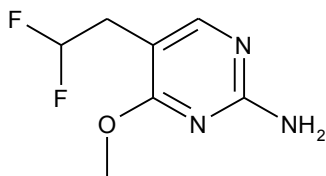
Розчин [2-біс[(2,4-диметоксифеніл)метил]аміно]-4-метоксипіримідин-5-іл]циклопропілметанолу (85 мг, 0,172 ммоль) у дихлорметані (1 мл) охолоджували до 0 °С. По краплях додавали триетилсилан (201,46 мг, 276,73 мкл, 1,72 ммоль), а потім трифлюороцтову кислоту (58,67 мг, 39,38 мкл, 0,515 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 20 хв, при кімнатній температурі протягом 20 годин, потім виливали в насич. NaHCO_3 та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-20 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (57 мг, вихід 69 %). MS (IEP) $m/z=480,3$ $[M+H]^+$

Крок 5: 5-(циклопропілметил)-4-метоксипіримідин-2-амін

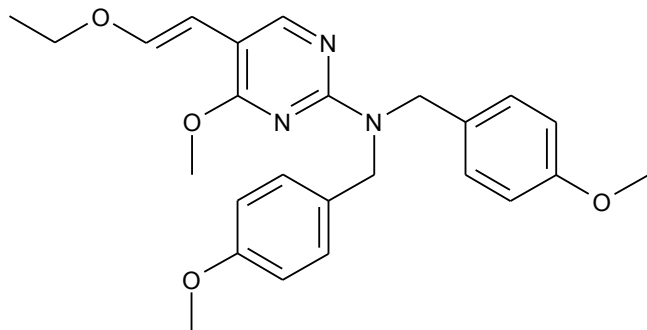


Безбарвний розчин 5-(циклопропілметил)-N,N-біс[(2,4-диметоксифеніл)метил]-4-метоксипіримідин-2-аміну (57 мг, 0,119 ммоль) в дихлорметані (100 мкл) охолоджували до 0 °С. Додавали трифлюороцтову кислоту (813,14 мг, 545,73 мкл, 7,13 ммоль). Реакційної суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 2 годин. Отриману суміш пурпурового кольору виливали в насич. NaHCO_3 та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари висушували над натрієвим сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (22 г, вихід 100 %). MS (IEP) $m/z=180,2$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б40: 5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-амін

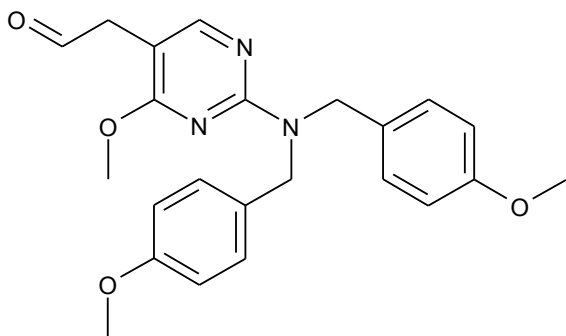


Крок 1: 5-[(E)-2-етоксивініл]-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



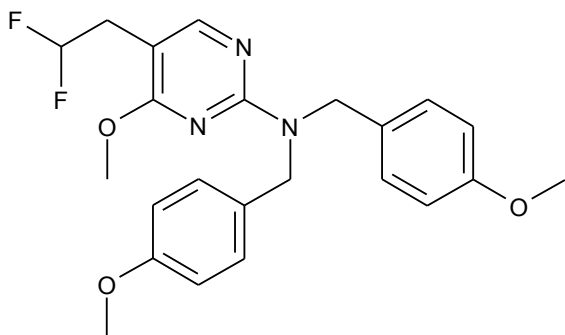
У круглодонну колбу на 250 мл один за одним додавали (5-бром-4-метоксипіримідин-2-іл)-біс(п-анізил)амін (11,1 г, 23,73 ммоль, проміжна сполука БЗ, крок 1), 2-[(E)-2-етоксивініл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (6,11 г, 30,85 ммоль), 1,4-діоксан (97 мл) / вода (16 мл), адукт на основі дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію (II) дихлорметану (1,94 г, 2,37 ммоль) і карбонат цезію (23,2 г, 71,2 ммоль) (вакуум/аргон після кожного додавання). Реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 15 годин, виливали у воду та три рази екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді олії світло-жовтого кольору (4,2 мг, вихід 39 %). MS (IEP) $m/z=436,3$ $[M+H]^+$

Крок 2: 2-[2-біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4-метоксипіримідин-5-іл]ацетальдегід



5-[(E)-2-етоксивініл]-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін (1 г, 2,3 ммоль) у мурашиній кислоті (3,17 г, 2,64 мл, 68,88 ммоль) перемішували при 60 °С протягом 30 хв, потім виливали насич. NaHCO_3 при охолодженні льодом та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді олії світло-жовтого кольору (1,01 г, вихід 97 %). MS (IEP) $m/z=408,3$ $[M+H]^+$

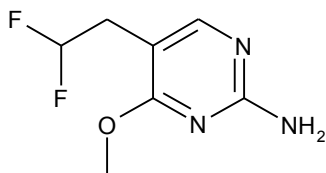
Крок 3: 5-(2,2-дифлюоретил)-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



Розчин 2-[2-біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4-метоксипіримідин-5-іл]ацетальдегіду (1,01 г, 2,23 ммоль) у дихлорметані, надсухий (10 мл), охолоджували до 0 °С. По краплях додавали Deoxo-fluor®, 2,7 М (50 мас. %) розчин у толуолі (1,98 г, 1,65 мл, 4,46 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв, потім виливали в насич. NaHCO_3 та екстрагували двічі етилацетатом.

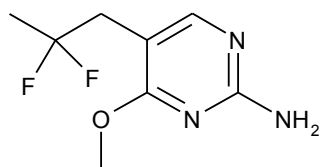
Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безбарвної олії (763 мг, вихід 72 %). MS (IEP) $m/z=430,3$ $[M+H]^+$

Крок 4: 5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-амін

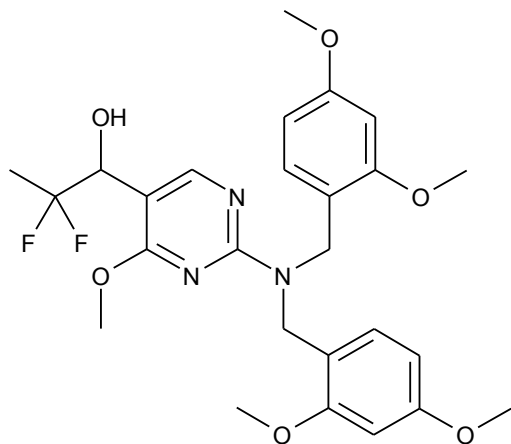


До перемішаного розчину 5-(2,2-дифлюоретил)-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну (763 мг, 1,6 ммоль) в дихлорметані (8 мл) додавали трифлюороцтову кислоту (10,94 г, 7,39 мл, 95,94 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 днів, потім концентрували у вакуумі. Залишок виливали в насич. NaHCO_3 та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-100 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (220 мг, вихід 73 %). MS (IEP) $m/z=190,1$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б41: 5-(2,2-дифлюорпропіл)-4-метоксипіримідин-2-амін

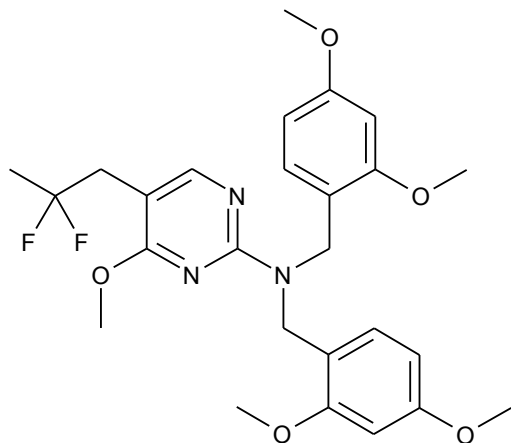


Крок 1: 1-[2-біс[(2,4-диметоксифеніл)метил]аміно]-4-метоксипіримідин-5-іл]-2,2-дифлюорпропан-1-ол



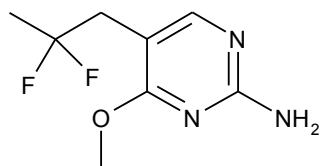
До розчину 5-бром-N,N-біс[(2,4-диметоксифеніл)метил]-4-метоксипіримідин-2-аміну (1,5 г, 2,97 ммоль, проміжна сполука Б39, крок 1) в тетрагідрофурани, надсухий (10 мл), додавали по краплях 1,6 М н-бутилїтію в гексанах (2,42 мл, 3,87 ммоль) при -78 °C. Через 1 годину по краплях додавали етиловий естер 2,2-дифлюорпропіонової кислоти (2,05 г, 14,87 ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом додаткової години при -78 °C перед нагріванням до 0 °C. Через 45 хв додавали метанол (2 мл), а потім натрію боргідрид (112,51 мг, 2,97 ммоль). Реакційну суміш гасили насиченим розчином хлориду амонію та екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-35 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді піни білого кольору (805 мг, вихід 42 %). MS (IEP) $m/z=520,4$ $[M+H]^+$

Крок 2: 5-(2,2-дифлюорпропіл)-N,N-біс[(2,4-диметоксифеніл)метил]-4-метоксипіримідин-2-амін



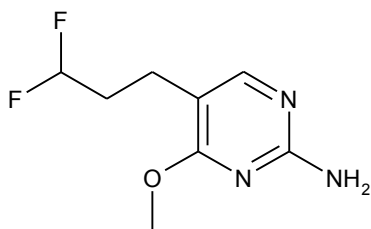
1-[2-[біс[(2,4-диметоксифеніл)метил]аміно]-4-метоксипіримідин-5-іл]-2,2-дифлюорпропан-1-ол (580 мг, 1,12 ммоль) і 1,1'-тіокарбонілдіімідазол (298,42 мг, 1,67 ммоль) змішували з тетрагідрофураном (8 мл) і перемішували при 70 °С протягом 5,5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом і промивали сольовим розчином. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в толуолі (11,6 мл) і дегазували. Додавали 2,2'-азобіс(2-метилпропіонітрил) (36,66 мг, 0,223 ммоль) і гідрид три-н-бутилтину (1,62 г, 1,49 мл, 5,58 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 85 °С протягом 3 годин, охолоджували до кімнатної температури, наносили на силікагель, концентрували у вакуумі та очищали флеш-хроматографією з використанням градієнта етилацетат/гептан 0-20 % з отриманням титульної сполуки у вигляді безбарвної аморфної речовини (242 мг, вихід 34 %). MS (IEP) $m/z=504,4$ $[M+H]^+$

Крок 3: 5-(2,2-дифлюорпропіл)-4-метоксипіримідин-2-амін

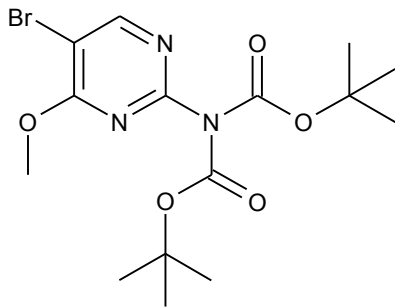


5-(2,2-дифлюорпропіл)-N,N-біс[(2,4-диметоксифеніл)метил]-4-метоксипіримідин-2-амін (242 мг, 0,384 ммоль) розчиняли в трифлюороцтовій кислоті (4,44 г, 3 мл, 38,94 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин і концентрували у вакуумі. Залишок виливали в насич. NaHCO_3 та екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-70 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (52 мг, вихід 63 %). MS (IEP) $m/z=204,2$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б42: 5-(3,3-дифлюорпропіл)-4-метоксипіримідин-2-амін

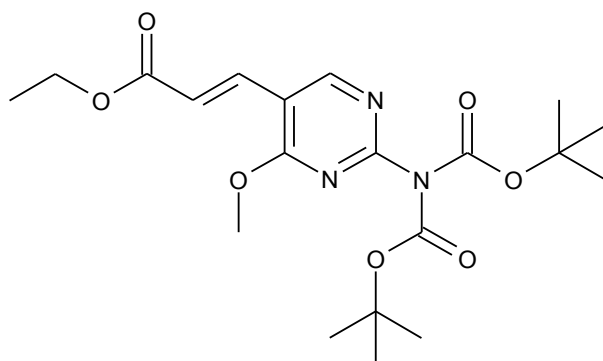


Крок 1: трет-бутил-N-(5-бром-4-метоксипіримідин-2-іл)-N-трет-бутоксикарбонілкарбамат



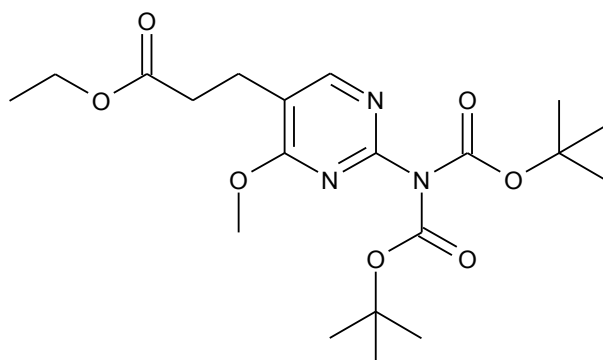
(5-бром-4-метоксипіримідин-2-іл)амін (3 г, 14,7 ммоль, CAS: 36082-45-8) суспендували в дихлорметані (72 мл) і додавали н-етилдіізопропіламін (2,28 г, 3,08 мл, 17,65 ммоль). Суміш охолоджували до 5 °С і по краплях додавали розчин ди-трет-бутилдикарбонату (6,42 г, 6,83 мл, 29,41 ммоль) у дихлорметані (36 мл) і 4-диметиламінопіридину (179,64 мг, 1,47 ммоль). Після додавання охолоджувальну баню видаляли та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин, потім виливали у воду та тричі екстрагували дихлорметаном. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-50 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді олії світло-жовтого кольору (4,68 мг, вихід 79 %). MS (EPI) $m/z=204,0$ $[M+H-2\text{BOC}]^+$

Крок 2: етил (E)-3-[2-[біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-метоксипіримідин-5-іл]проп-2-еноат



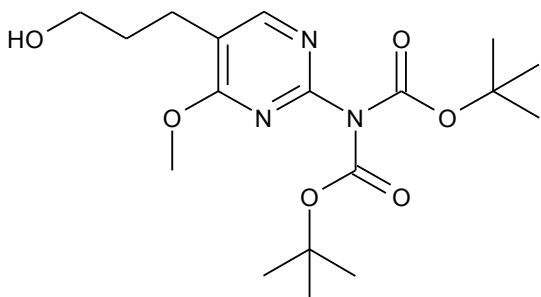
У круглодонну колбу додавали один за одним трет-бутил-N-(5-бром-4-метоксипіримідин-2-іл)-N-трет-бутоксикарбоніл-карбамат (4,68 г, 11,58 ммоль), етиловий естер (е)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)акрилової кислоти (3,4 г, 3,37 мл, 15,05 ммоль), 1,4-діоксан, надсухий (30 мл), воду (5 мл) і 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію (II) дихлорид (847,07 мг, 1,16 ммоль) (3 цикли вакуум-аргон після кожного додавання). Реакційну суміш нагрівали до 110 °С. Після 1 години перемішування при 110 °С додавали карбонат цезію (11,32 г, 34,73 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 20 годин, виливали у воду та три рази екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді олії світло-жовтого кольору (2,72 мг, вихід 55 %). MS (IEP) $m/z=424,2$ $[M+H]^+$

Крок 3: етил 3-[2-[біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-метоксипіримідин-5-іл]пропаноат



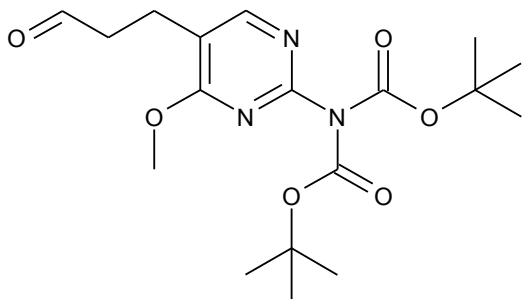
Розчин етил(Е)-3-[2-[біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-метоксипіримідин-5-іл]проп-2-еноату (2,72 г, 6,42 ммоль) в етилацетаті (24,8 мл) продували аргоном протягом 5 хв. Додавали паладій на активованому вугіллі (683,56 мг, 0,642 ммоль). Реакційну суміш продували воднем і перемішували при 1 атм. водню при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді олії світло-сірого кольору (2,54 мг, вихід 90 %). MS (IEP): $m/z=426,2$ $[M+H]^+$

Крок 4: трет-бутил-N-трет-бутоксикарбоніл-N-[5-(3-гідроксипропіл)-4-метоксипіримідин-2-іл]карбамат



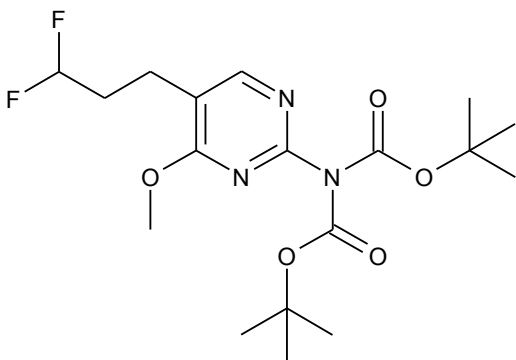
Етил-3-[2-[біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-метоксипіримідин-5-іл]пропаноат (2,54 г, 5,79 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані, надсухий (25,62 мл), в атмосфері аргону. Розчин охолоджували до 0 °C і по краплях додавали 1 M DIBAL-H в тетрагідрофурані (11,58 мл, 11,58 ммоль). Після додавання реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури, перемішували протягом 2 годин та обережно гасили, повільно додаючи насичений розчин натрію тартрату при 0 °C. Потім суміш виливали у воду та тричі екстрагували дихлорметаном. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. До залишку додавали дихлорметан, відфільтровували нерозчинні речовини та очищали фільтрат флеш-хроматографією на силікагелі з використанням градієнта етилацетат/гептан 0-60 % з отриманням титульної сполуки у вигляді безбарвної олії (1,02 г, вихід 44 %). MS (IEP) $m/z=384,2$ $[M+H]^+$

Крок 5: трет-бутил-N-трет-бутоксикарбоніл-N-[4-метокси-5-(3-оксопропіл)піримідин-2-іл]карбамат



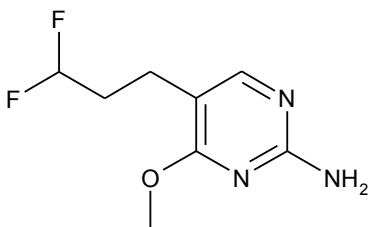
Трет-бутил-N-трет-бутоксикарбоніл-N-[5-(3-гідроксипропіл)-4-метоксипіримідин-2-іл]карбамат (483 мг, 1,26 ммоль) розчиняли в дихлорметані, надсухий (3,91 мл). Суміш дегазували обробкою ультразвуком в ультразвуковій ванні в атмосфері аргону. 1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигідро-1,2-бензодіоксол-3-(1H)-он (641,12 мг, 1,51 ммоль) додавали 2 порціями. Суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі, потім виливали насич. NaHCO_3 та екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-60 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безбарвної олії (419,3 мг, вихід 86 %). MS (IEP) $m/z=382,2$ $[M+H]^+$

Крок 6: трет-бутил-N-трет-бутоксикарбоніл-N-[5-(3,3-дифлюорпропіл)-4-метоксипіримідин-2-іл]карбамат



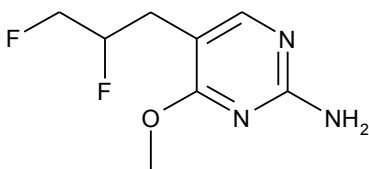
До розчину трет-бутил-N-трет-бутоксикарбоніл-N-[4-метокси-5-(3-оксопропіл)піримідин-2-іл]карбамату (419,3 мг, 1,08 ммоль) у дихлорметані (4,73 мл) додавали по краплях Deохо-fluor®, 2,7 М (50 мас. %) розчин у толуолі (399,01 мкл, 1,08 ммоль) при 0 °С в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при 0 °С, потім виливали в насич. NaHCO₃ та екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді рідини жовтого кольору (434,2 мг, вихід 97 %). MS (IEP) m/z=404,3 [M+H]⁺

Крок 7: 5-(3,3-дифлюорпропіл)-4-метоксипіримідин-2-амін

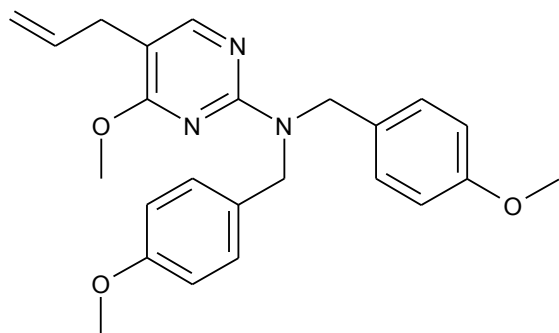


Суміш трет-бутил-N-трет-бутоксикарбоніл-N-[5-(3,3-дифлюорпропіл)-4-метоксипіримідин-2-іл]карбамату (434,2 мг, 1,04 ммоль) і 4 М розчину HCl в 1,4-діоксані (3,92 мл, 15,66 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин, потім виливали в насич. NaHCO₃ та екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-80 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (170,9 мг, вихід 79 %). MS (IEP) m/z=203,9 [M+H]⁺

Проміжна сполука Б43: 5-(2,3-дифлюорпропіл)-4-метоксипіримідин-2-амін

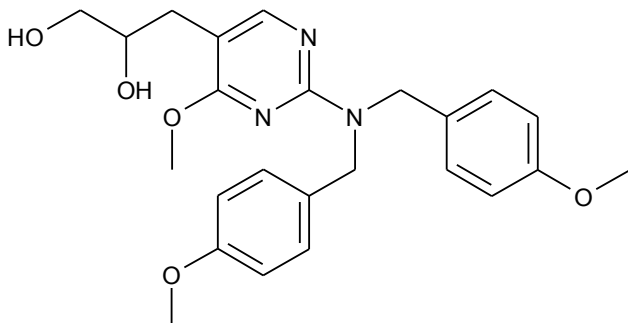


Крок 1: 5-аліл-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



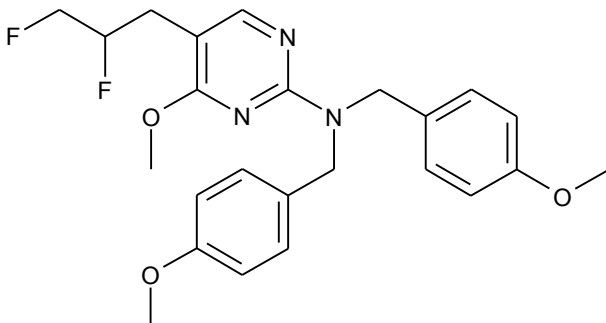
До розчину (5-бром-4-метоксипіримідин-2-іл)-біс(п-анізил)аміну (1000,0 мг, 2,25 ммоль, проміжна сполука БЗ, крок 1) в 1,4-діоксані (20 мл) і води (4 мл), додавали пінаколовий естер аллілборонової кислоти (567,29 мг, 3,38 ммоль), карбонат цезію (1466,6 мг, 4,5 ммоль) і комплекс 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію (II) дихлориду дихлорметану (82,34 мг, 0,110 ммоль). Суміш вакуумували та заповнили азотом (тричі), а потім перемішували протягом 12 годин при 100 °С. Реакційну суміш тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-10 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безколірної олії (700 г, вихід 77 %). MS (IEP) $m/z=406,1$ $[M+H]^+$

Крок 2: 3-[2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4-метоксипіримідин-5-іл]пропан-1,2-діол



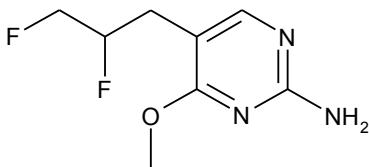
До розчину 5-аліл-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну (630,0 мг, 1,55 ммоль) і N-метилморфолін-N-оксиду (364,03 мг, 3,11 ммоль) в ацетоні (84 мл) і воді (21 мл) додавали тетраоксид осмію (40,0 мг, 0,160 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Додавали розчин сульфату натрію (50 мл) і продовжували перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали послідовно водою і сольовим розчином. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-100 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безколірної олії (500 г, вихід 73 %). MS (IEP) $m/z=440,2$ $[M+H]^+$

Крок 3: 5-(2,3-дифлюорпропіл)-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



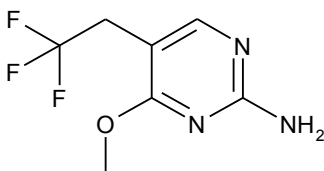
До розчину 3-[2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4-метоксипіримідин-5-іл]пропан-1,2-діолу (300,0 мг, 0,680 ммоль) у дихлорметані (6 мл) додавали трифлюорид діетиламіносірки (0,45 мл, 3,41 ммоль) при 0 °С. Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури, перемішували протягом 4 годин, а потім додавали повільно в лід/воду. Значення pH доводили до 7 за допомогою насич. NaHCO_3 . Суміш екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною TLC (елюенти: етилацетат/петролейний ефір 1/5) з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (60 мг, вихід 20 %). MS (IEP) $m/z=444,1$ $[M+H]^+$

Крок 4: 5-(2,3-дифлюорпропіл)-4-метоксипіримідин-2-амін

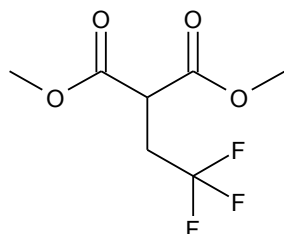


Розчин 5-(2,3-дифлюорпропіл)-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну (60,0 мг, 0,140 ммоль) у трифлюороцтовій кислоті (2,0 мл, 26,93 ммоль) перемішували протягом 2 годин при 60 °С, потім виливали насич. NaHCO_3 та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною TLC (елюенти: етилацетат/петролейний ефір 1/2) з отриманням титульної сполуки у вигляді безбарвної смоли (20 мг, вихід 73 %). MS (IEP) m/z =203,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Проміжна сполука Б44: 4-метокси-5-(2,2,2-трифлюоретил)піримідин-2-амін

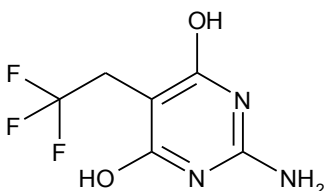


Крок 1: диметил 2-(2,2,2-трифлюоретил)пропандіоат



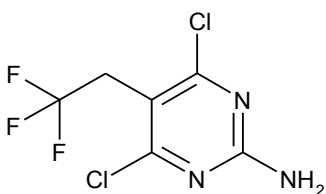
До суспензії гідриду натрію (296,72 мг, 7,42 ммоль) в тетрагідрофурані, надсухий (20 мл) в атмосфері аргону, краплями додавали диметилмалонат (1 г, 869,57 мкл, 7,42 ммоль) протягом 5 хвилин 0 °С. Через 20 хвилин при кімнатній температурі додавали 2,2,2-трифлюоретилловий естер трифлюорметансульфонової кислоти (1,72 г, 1,07 мл, 7,42 ммоль). Отриманий розчин світло-жовтого кольору нагрівали до 50 °С і перемішували протягом 6 годин. Знову додавали 2,2,2-трифлюоретилловий естер трифлюорметансульфонової кислоти (1,72 г, 1,07 мл, 7,42 ммоль) і продовжували перемішування при 50 °С протягом 1 години. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, виливали у воду та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини оранжевого кольору (1,19 г, вихід 60 %), яку безпосередньо використовували в наступному кроці без додаткового очищення. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ = 3,88 (t, J =7,1 Гц, 1H), 3,71 (s, 6H), 2,87 (dq, J =7,2, 11,0 Гц, 2H)

Крок 2: 2-аміно-5-(2,2,2-трифлюоретил)піримідин-4,6-діол



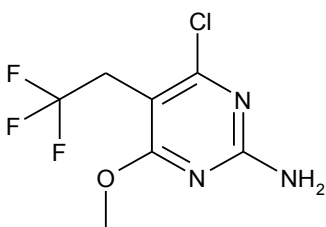
До розчину оранжевого кольору диметил-2-(2,2,2-трифлюоретил)пропандіоату (1,19 г, 4,45 ммоль) в етанолі (11 мл) додавали гуанідину гідрохлорид (424,7 мг, 4,45 ммоль). Суспензію перемішували при 75 °С протягом 5 годин, потім розбавляли водою (5 мл) та оцтовою кислотою (902,34 мг, 860,19 мкл, 15,03 ммоль). Суміш нагрівали при 80 °С протягом 10 хв, охолоджували до кімнатної температури, концентрували у вакуумі та перекристалізовували з етанолу з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини коричневого кольору (240 мг, вихід 25 %). MS (IEP) m/z =208,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Крок 3: 4,6-дихлор-5-(2,2,2-трифлюоретил)піримідин-2-амін



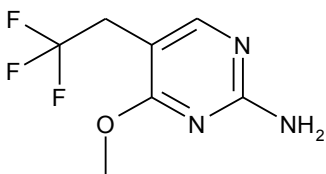
2-Аміно-5-(2,2,2-трифлюоретил)піримідин-4,6-діол (240 мг, 1,09 ммоль) суспендували в оксихлорид фосфору (2,01 г, 1,22 мл, 13,08 ммоль) і нагрівали при 100 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали в суміш лід/вода та екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-17 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору (108 мг, вихід 38 %). MS (IEP) m/z =246,1 [M+H]⁺

Крок 4: 4-хлор-6-метокси-5-(2,2,2-трифлюоретил)піримідин-2-амін



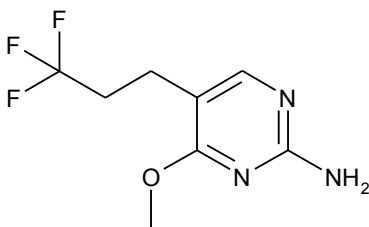
Розчин 4,6-дихлор-5-(2,2,2-трифлюоретил)піримідин-2-аміну (108 мг, 0,439 ммоль) і метоксиду натрію (23,71 мг, 0,439 ммоль) у метанолі (2 мл) нагрівали до 45 °С і перемішували протягом 23 годин. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-20 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (83 мг, вихід 74 %). MS (IEP) m/z =242,1 [M+H]⁺

Крок 5: 4-метокси-5-(2,2,2-трифлюоретил)піримідин-2-амін

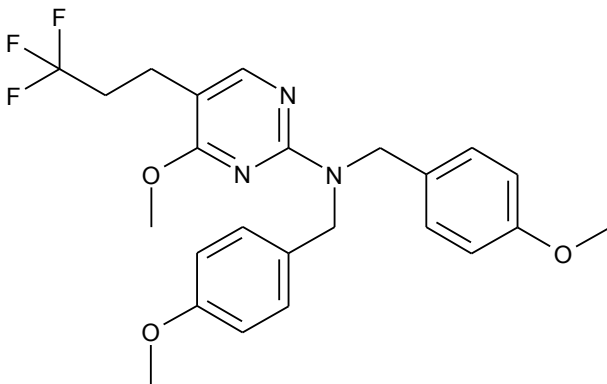


Суспензія 4-хлор-6-метокси-5-(2,2,2-трифлюоретил)піримідин-2-аміну (83 мг, 0,326 ммоль) і паладію на активованому вугіллі (70 мг) в етилацетаті (3 мл) перемішували в атмосфері водню і перемішували при 1 атм. водню при кімнатній температурі протягом 9 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-80 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої безбарвної речовини (35 мг, вихід 49 %). MS (IEP): m/z =208,2 [M+H]⁺

Проміжна сполука Б45: 4-метокси-5-(3,3,3-трифлюорпропіл)піримідин-2-амін

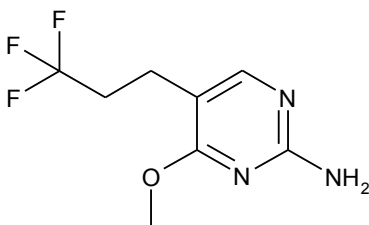


Крок 1: 4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]-5-(3,3,3-трифлюорпропіл)піримідин-2-амін



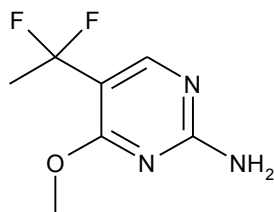
До розчину (5-бром-4-метоксипіримідин-2-іл)-біс(п-анізил)аміну (200,0 мг, 0,450 ммоль, проміжна сполука Б3, крок 1) у 1,4-діоксані (10 мл) і воді (2 мл) додавали 3,3,3-трифлюорпропан-1-трифлюорборат калію (459,04 мг, 2,25 ммоль), карбонат цезію (1466,6 мг, 4,5 ммоль) і комплекс 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію (II) дихлориду дихлорметану (16,47 мг, 0,020 ммоль). Суміш перемішували протягом 12 годин при 100 °С, потім виливали у воду та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари промивали послідовно водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-20 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безколірної олії (150 г, вихід 46 %). MS (IEP) $m/z=462,1$ $[M+H]^+$

Крок 2: 4-метокси-5-(3,3,3-трифлюорпропіл)піримідин-2-амін

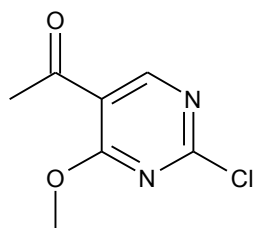


Розчин 4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]-5-(3,3,3-трифлюорпропіл)піримідин-2-аміну (130,0 мг, 0,280 ммоль) у трифлюороцтовій кислоті (3,0 мл, 40,39 ммоль) перемішували протягом 2 годин при 60 °С, потім виливали в насич. NaHCO_3 та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари промивали послідовно водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною TLC (елюенти: етилацетат/петролейний ефір 1/1) з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (20 мг, вихід 32 %). MS (IEP) $m/z=222,4$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б46: 5-(1,1-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-амін

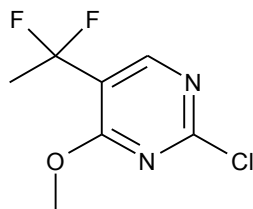


Крок 1: 1-(2-хлор-4-метоксипіримідин-5-іл)етанон



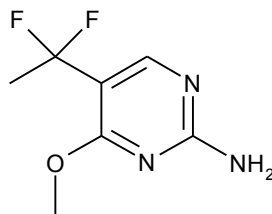
До розчину трибутил(1-етоксивініл)олова (4,85 г, 13,43 ммоль) і 5-бром-2-хлор-4-метоксипіримідину (3,0 г, 13,43 ммоль, CAS: 57054-92-9) в N,N-диметилформаміді (50 мл) додавали дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію (II) (0,94 г, 1,34 ммоль) в атмосфері азоту. Суміш перемішували при 120 °С протягом 3 годин, потім виливали у воду та тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари концентрували у вакуумі. До залишку додавали етилацетат (100 мл) і 2 М розчин HCl (200 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв і тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-10 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (1,32 г, вихід 53 %). MS (IEP) m/z =186,7 [M+H]⁺

Крок 2: 2-хлор-5-(1,1-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин



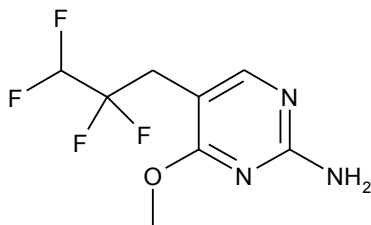
До розчину 1-(2-хлор-4-метоксипіримідин-5-іл)етанону (1,32 г, 7,07 ммоль) у дихлорметані (20 мл) додавали трифлюорид діетиламіносірки (5,7 г, 35,37 ммоль) при -78 °С в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при 20 °С протягом 12 годин в атмосфері азоту. Чотири рази додавали трифлюорид діетиламіносірки (5,7 г, 35,37 ммоль) при -78 °С в атмосфері азоту та реакційну суміш перемішували при 20 °С протягом 12 годин в атмосфері азоту. Потім реакційну суміш виливали в насич. NaHCO₃ і екстрагували двічі дихлорметаном. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-13 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді олії жовтого кольору (1 г, вихід 68 %). MS (IEP) m/z =209,0 [M+H]⁺

Крок 3: 5-(1,1-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-амін

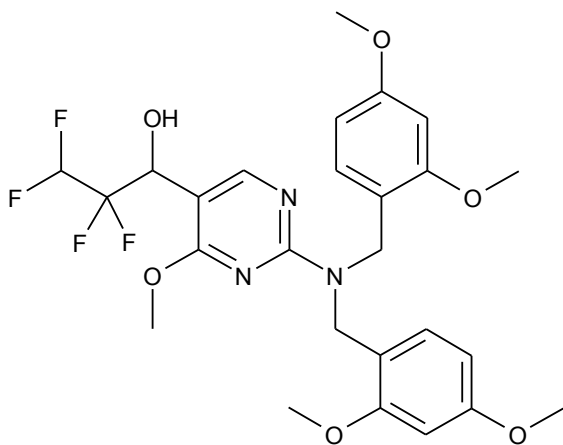


Суміш 2-хлор-5-(1,1-дифлюоретил)-4-метоксипіримідину (300,0 мг, 1,44 ммоль) і розчину NH₃ у тетрагідрофурані (5,0 мл, 25 ммоль) перемішували при 60 °С протягом 16 годин і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-43 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (100 г, вихід 26 %). MS (IEP) m/z =190,0 [M+H]⁺

Проміжна сполука Б47: 4-метокси-5-(2,2,3,3-тетрафлюорпропіл)піримідин-2-амін

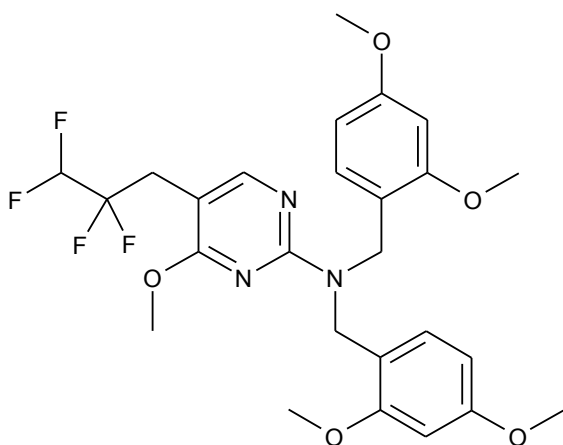


Крок 1: 1-[2-[біс[(2,4-диметоксифеніл)метил]аміно]-4-метоксипіримідин-5-іл]-2,2,3,3-тетрафлюорпропан-1-ол



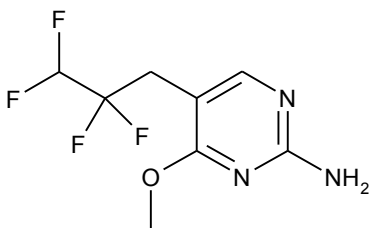
До розчину 5-бром-N,N-біс[(2,4-диметоксифеніл)метил]-4-метоксипіримідин-2-аміну (1,8 г, 3,57 ммоль, проміжна сполука Б39, крок 1) в тетрагідрофурані (12 мл) додавали по краплях 1,6 М розчин н-бутиллітію в гексанах (2,9 мл, 4,64 ммоль) при -78 °С. Через 1 годину по краплях додавали етиловий естер 2,2,3,3-тетрафлюорпропіонової кислоти (1,86 г, 10,71 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом додаткової години при -78 °С перед нагріванням до 0 °С. Через 20 хвилин додавали метанол (2,4 мл), а потім натрію боргідрид (135,01 мг, 3,57 ммоль). Реакційну суміш гасили насиченим розчином хлориду амонію та екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-15 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (1,25 мг, вихід 54 %). MS (IEP) m/z =556,4 [M+H]⁺

Крок 2: N,N-біс[(2,4-диметоксифеніл)метил]-4-метокси-5-(2,2,3,3-тетрафлюорпропіл)піримідин-2-амін



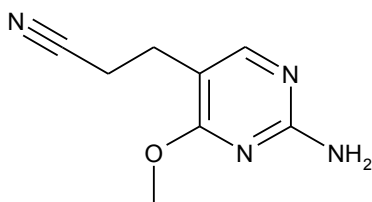
1-[2-біс[(2,4-диметоксифеніл)метил]аміно]-4-метоксипіримідин-5-іл]-2,2,3,3-тетрафлюорпропан-1-ол (745 мг, 1,14 ммоль) і 1,1'-тіокарбонілдіімідазол (304,72 мг, 1,71 ммоль) змішували з тетрагідрофураном (12,42 мл) і перемішували при 70 °С протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом і промивали сольовим розчином. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в толуолі (8 мл) і 2,2'-азобіс(2-метилпропіонітрилі) (37,44 мг, 0,228 ммоль) з подальшим додаванням гідриду три-н-бутилтину (1,66 г, 1,52 мл, 5,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 85 °С протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури, наносили на силікагель, концентрували у вакуумі й очищали флеш-хроматографією з використанням градієнта етилацетат/гептан 0-22 % з отриманням титульної сполуки у вигляді безбарвної в'язкої олії (99 мг, вихід 16 %). MS (IEP) m/z =540,4 [M+H]⁺

Крок 3: 4-метокси-5-(2,2,3,3-тетрафлюорпропіл)піримідин-2-амін

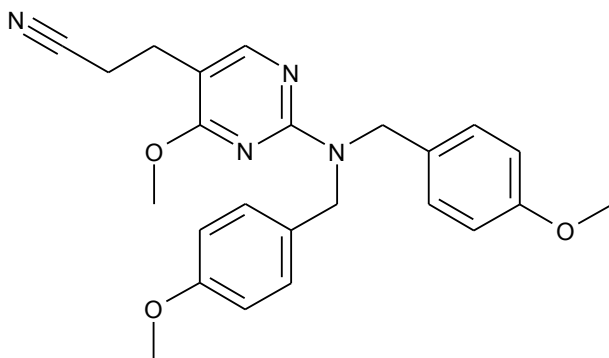


N,N-біс[(2,4-диметоксифеніл)метил]-4-метокси-5-(2,2,3,3-тетрафлюорпропіл)піримідин-2-амін (99 мг, 0,184 ммоль) розчиняли в трифлюороцтовій кислоті (2,96 г, 2мл, 141,48 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин і концентрували у вакуумі. Залишок виливали в насич. NaHCO_3 та екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-10 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (31 мг, вихід 67 %). MS (IEP) $m/z=240,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Проміжна сполука Б48: 3-(2-аміно-4-метоксипіримідин-5-іл)пропанітрил

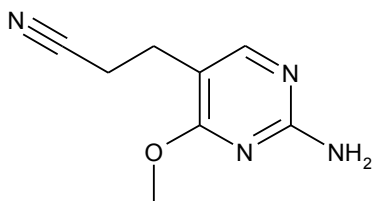


Крок 1: 3-[2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4-метоксипіримідин-5-іл]пропанітрил



До розчину (5-бром-4-метоксипіримідин-2-іл)-біс(п-анізил)аміну (4000,0 мг, 9 ммоль, проміжна сполука Б3, крок 1) у метоксициклопентані (20 мл) додавали 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)пропанітрил (1955,78 мг, 10,8 ммоль), карбонат цезію (8799,6 мг, 27,01 ммоль) і cataCXium® A Pd G3 (655,63 мг, 0,9 ммоль, CAS: 1651823-59-4) в атмосфері азоту. Суміш тричі продували азотом, перемішували протягом 12 годин при 90 °C, потім виливали у воду та тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді олії жовтого кольору (3100 г, вихід 82 %). MS (IEP) $m/z=418,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

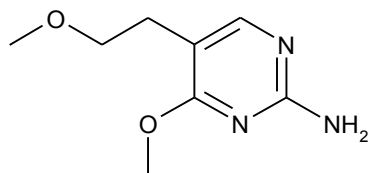
Крок 2: 3-(2-аміно-4-метоксипіримідин-5-іл)пропанітрил



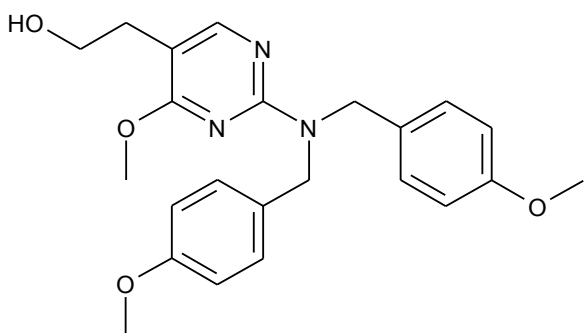
Суміш 3-[2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4-метоксипіримідин-5-іл]пропанітрилу (2000,0 мг,

4,78 ммоль) у трифлюороцтовій кислоті (21 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин і концентрували у вакуумі. Реакційну суміш гасили насич. NaHCO_3 і тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-100 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (674 г, вихід 78 %). MS (IEP) $m/z=179,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Проміжна сполука Б49: 4-метокси-5-(2-метоксіетил)піримідин-2-амін

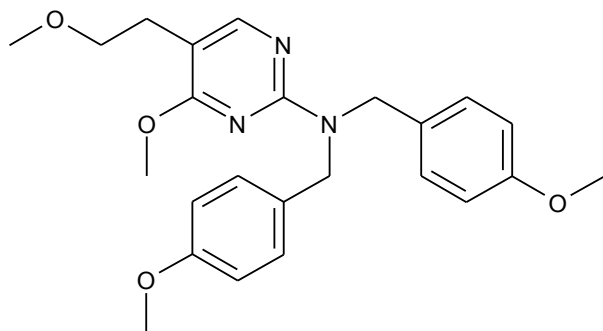


Крок 1: 2-[2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4-метоксипіримідин-5-іл]етанол



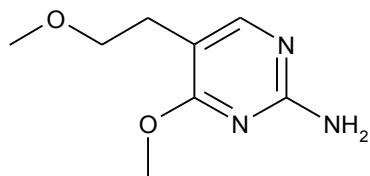
2-[2-[Біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4-метоксипіримідин-5-іл]ацетальдегід (1,07 г, 2,22 ммоль, проміжна сполука Б40, крок 2) розчиняли в тетрагідрофурани, надсухий (12 мл), в атмосфері аргону та охолоджували до -70°C . По краплях додавали 1 M DIBAL-H у тетрагідрофурани (2,67 мл, 2,67 ммоль). Після додавання реакційної суміші давали нагрітися до 0°C , перемішували протягом 1 години і гасили додаванням насиченого розчину тартрату натрію у воді. Потім суміш виливали у воду та екстрагували дихлорметаном. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-80 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді олії світло-жовтого кольору (342 мг, вихід 34 %). MS (IEP) $m/z=410,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Крок 2: 4-метокси-5-(2-метоксіетил)-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



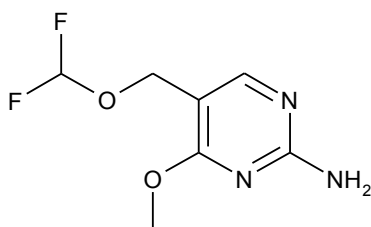
Розчин 2-[2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4-метоксипіримідин-5-іл]етанолу (342 мг, 0,835 ммоль) в N,N-диметилформаміді, надсухий (3 мл), додавали по краплях при 0°C до суспензії гідриду натрію (36,75 мг, 0,919 ммоль) у N,N-диметилформаміді (1 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0°C . Потім додавали йодистий метил (130,4 мг, 57,19 мкл, 0,919 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, виливали у воду та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-80 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безбарвної олії (225 мг, вихід 61 %). MS (IEP) $m/z=424,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Крок 3: 4-метокси-5-(2-метоксietил)піримідин-2-амін

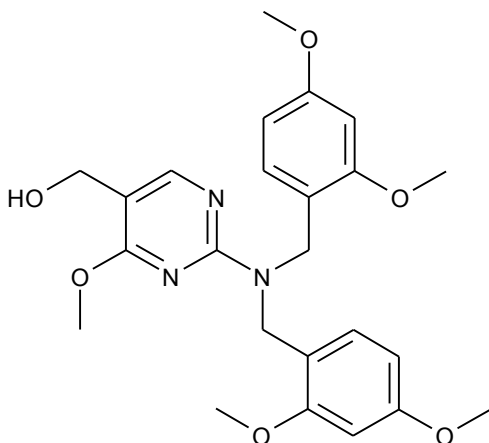


До перемішаного розчину 4-метокси-5-(2-метоксietил)-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну (225 мг, 0,510 ммоль) в дихлорметані, надсухий (5 мл), додавали трифлюороцтову кислоту (3,49 г, 2,36 мл, 30,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 40 годин і концентрували у вакуумі. Залишок виливали в насич. NaHCO₃ та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-100 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (48 мг, вихід 51 %). MS (IEP) m/z=184,1 [M+H]⁺

Проміжна сполука Б50: 5-(дифлюорметоксиметил)-4-метоксипіримідин-2-амін

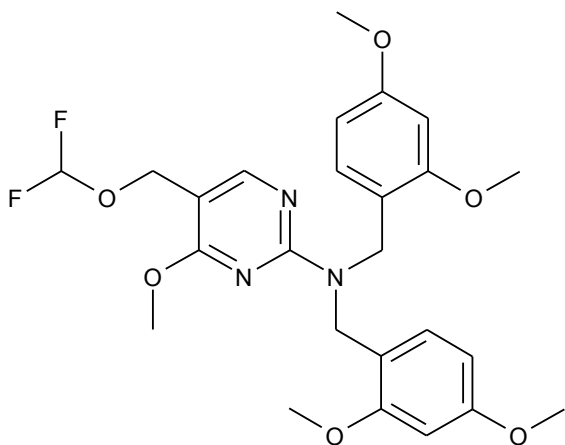


Крок 1: [2-біс[(2,4-диметоксифеніл)метил]аміно]-4-метоксипіримідин-5-іл]метанол



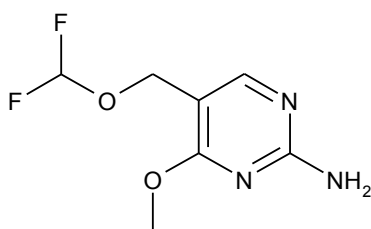
До розчину 5-бром-N,N-біс[(2,4-диметоксифеніл)метил]-4-метоксипіримідин-2-аміну (2,1 г, 4,16 ммоль, проміжна сполука Б39, крок 1) в тетрагідрофурані (14 мл) додавали по краплях 1,6 М розчин н-бутиллітію в гексанах (3,38 мл, 5,41 ммоль) при -78 °C. Через 1,5 години додавали N,N-диметилформамід (1,52 г, 1,61 мл, 20,82 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом додаткової години при -78 °C перед нагріванням до 0 °C. Через 15 хвилин додавали метанол (2,8 мл), а потім натрію боргідрид (157,51 мг, 4,16 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 15 хв, гасили насиченим розчином хлориду амонію та екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-45 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безбарвної аморфної речовини (1,44 мг, вихід 72 %). MS (IEP) m/z=456,4 [M+H]⁺

Крок 2: 5-(дифлюорметоксиметил)-N,N-біс[(2,4-диметоксифеніл)метил]-4-метоксипіримідин-2-амін



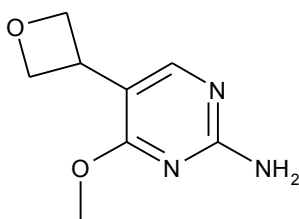
До безбарвного розчину [2-біс[(2,4-диметоксифеніл)метил]аміно]-4-метоксипіримідин-5-іл]метанолу (825 мг, 1,72 ммоль) у дихлорметані (7 мл) і воді (7 мл) по краплях додавали при 0 °С ацетат калію (1,01 г, 10,32 ммоль) і (бромдифлюорметил)триметилсилан (698,92 мг, 533,53 мкл, 3,44 ммоль). Тричі додавали (бромдифлюорметил)триметилсилан (698,92 мг, 533,53 мкл, 3,44 ммоль). Потім реакційну суміш гасили насич. NaHCO_3 і тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-25 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді в'язкої безбарвної олії (107,7 мг, вихід 12 %). MS (IEP) $m/z=506,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Крок 3: 5-(дифлюорметоксиметил)-4-метоксипіримідин-2-амін



До безбарвного розчину 5-(дифлюорметоксиметил)-N,N-біс[(2,4-диметоксифеніл)метил]-4-метоксипіримідин-2-аміну (107,7 мг, 0,209 ммоль) у дихлорметані, надсухий (2 мл), додавали трифлюороцтову кислоту (2,96 г, 2 мл, 25,96 ммоль). Розчин рожевого кольору перемішували при 50 °С протягом 50 хв і концентрували у вакуумі. Залишок виливали в насич. NaHCO_3 та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-37 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (29 мг, вихід 64 %). MS (IEP) $m/z=206,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

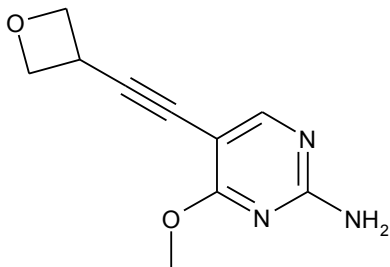
Проміжна сполука Б51: 4-метокси-5-(оксетан-3-іл)піримідин-2-амін



[4,4'-біс(1,1-диметилетил)-2,2'-біпіридин- $n1,n1'$]біс[3,5-дифлюор-2-[5-(трифлюорметил)-2-піридиніл- n]феніл-с]їридій (III) гексафлюорфосфат (8,25 мг, 0,007 ммоль, CAS: 870987-63-6) додавали в реакційний флакон, потім карбонат натрію (154,4 мг, 1,47 ммоль), (5-бром-4-метоксипіримідин-2-іл)амін (150 мг, 0,735 ммоль, CAS: 36082-45-8), 3-бромоксетан (201,42 мг, 122 мкл, 1,47 ммоль) і трис(триметилсиліл)силан (244,98 мг, 303,95 мкл, 0,985 ммоль). Додавали диметилловий ефір етиленгліколю, надсухий (11,86 мл), і реакційну суміш дегазували барботуванням аргону через суміш протягом 2 хв. Нарешті, додавали комплекс хлориду нікелю (II) з етиленгліколем і диметилловим ефіром (807,72 мкг, 0,004 ммоль, 0,005 екв.) і 4,4'-біс(трет-бутил)-2,2'-біпіридин (986,66 мкг,

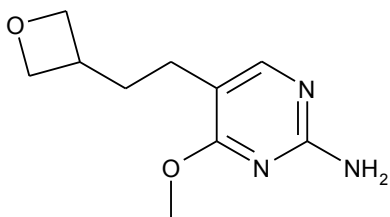
0,004 ммоль, 0,005 екв.) і реакційну суміш знову дегазували протягом 5 хв. Флакон поміщали у фотореактор та опромінювали з довжиною хвилі 450 нм протягом 14 годин (перемішування при 900 об/хв, потужність LED 100 %). Реакційну суміш фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-100 %, потім метанол/етилацетат 0-10 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (28,8 мг, вихід 21 %). MS (IEP) m/z =182,1 [M+H]⁺

Проміжна сполука B52: 4-метокси-5-[2-(оксетан-3-іл)етиніл]піримідин-2-амін



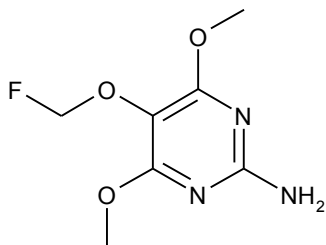
До розчину 5-йод-4-метоксипіримідин-2-аміну (300,0 мг, 1,2 ммоль, CAS: 89322-66-7) і 3-етинілокетану (117,74 мг, 1,43 ммоль) в N,N-диметилформаміді (3 мл) додавали дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію (II) (83,88 мг, 0,120 ммоль), йодид міді (I) (68,05 мг, 0,360 ммоль) і триетиламін (362,79 мг, 3,59 ммоль) в атмосфері азоту. Суміш перемішували при 30 °C протягом 12 годин, виливали у воду та три рази екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-50 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (150 г, вихід 61 %). MS (IEP) m/z =206,0 [M+H]⁺

Проміжна сполука B53: 4-метокси-5-[2-(оксетан-3-іл)етил]піримідин-2-амін

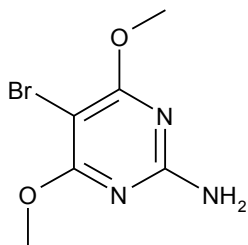


До розчину 4-метокси-5-[2-(оксетан-3-іл)етиніл]піримідин-2-аміну (60 мг, 0,290 ммоль, проміжна сполука B52) у метанолі (4 мл) додавали паладій на активованому вугіллі (6 мг 0,056 ммоль). Реакційну суміш продували воднем і перемішували при 1 атм. водню при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (30 мг, вихід 34 %). MS (IEP): m/z =210,1 [M+H]⁺

Проміжна сполука B54: 5-(флюорметокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-амін

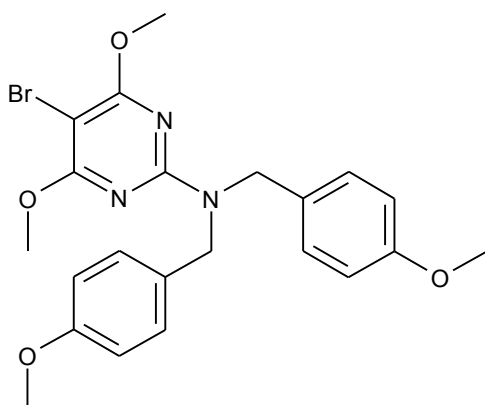


Крок 1: 5-бром-4,6-диметоксипіримідин-2-амін



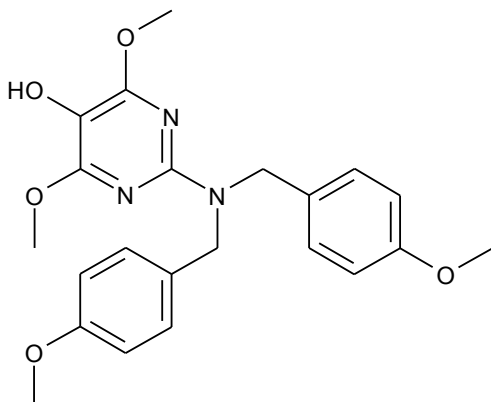
До перемішаного розчину (4,6-диметоксипіримідин-2-іл)аміну (7 г, 44,22 ммоль, CAS: 36315-01-2) в ацетонітрилі (100 мл) додавали по краплях розчин N-бромсукциніміду (10,33 г, 57,48 ммоль) в ацетонітрилі (100 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Отриману суспензію білого кольору розбавляли етилацетатом і промивали водою. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, розбавляли гептаном і концентрували у вакуумі. Осад відфільтровували і промивали гептаном з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (9,26 г, вихід 87 %). MS (IEP) $m/z=234,1$ $[M+H]^+$

Крок 2: 5-бром-4,6-диметокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



Розчин 5-бром-4,6-диметоксипіримідин-2-аміну (517 мг, 2,21 ммоль) в N,N-диметилацетаміді (9 мл) охолоджували до 0 °С. Порціями додавали гідрід натрію (265,05 мг, 6,63 ммоль) (3×88 мг). Перемішування продовжували при 0 °С протягом 30 хв. Додавали по краплях 4-метоксибензилхлорид (706 мг, 608,62 мкл, 4,42 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури, перемішували протягом 1 години, обережно гасили насиченим розчином хлориду амонію, виливали у воду та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-20 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (1,11 мг, вихід 100 %). MS (IEP) $m/z=476,2$ $[M+H]^+$

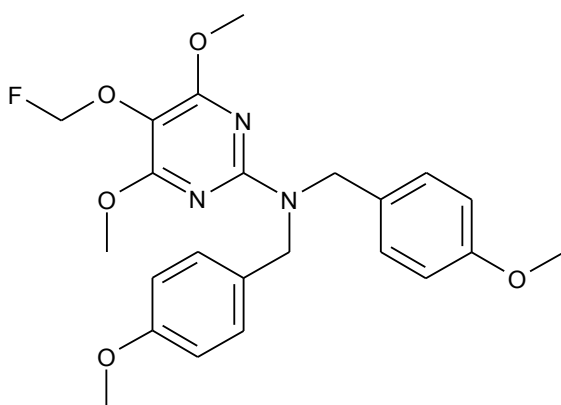
Крок 3: 2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4,6-диметоксипіримідин-5-ол



До безбарвного розчину 5-бром-4,6-диметокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну

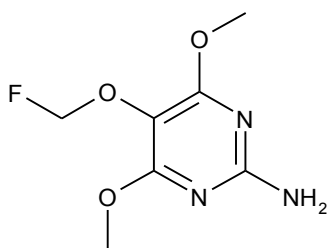
(500 мг, 1 ммоль) у тетрагідрофурані (3,5 мл) додавали 1,6 М розчин н-бутиллітію в гексанах (699,71 мг, 813,61 мкл, 1,3 ммоль) по краплях при -78 °С. Отриманий розчин жовтого кольору перемішували при -78 °С протягом 30 хв. По краплях додавали триметилборат (156,08 мг, 167,47 мкл, 1,5 ммоль) і перемішування продовжували при -78 °С протягом 1,5 годин. Реакційній суміші давали нагрітися до 0 °С і краплями додавали оцтову кислоту (120,27 мг, 114,62 мкл, 2 ммоль), а потім 35 % пероксид водню (145,98 мг, 131,51 мкл, 1,5 ммоль). Перемішування продовжували при 0 °С протягом 1,5 годин. Отриману суспензію рожевого кольору виливали 0,1 н. розчин тіосульфату натрію та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді в'язкої олії світло-жовтого кольору (194 мг, вихід 47 %). MS (IEP) $m/z=412,3$ $[M+H]^+$

Крок 4: 5-(флюорметокси)-4,6-диметокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



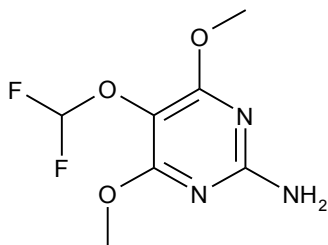
До розчину 2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4,6-диметоксипіримідин-5-олу (300,0 мг, 0,730 ммоль) в N,N-диметилформаміді (10 мл), додавали гідрид натрію (26,25 мг, 1,09 ммоль) і суміш нагрівали при 50 °С до припинення виділення газу (15 хв). Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й додавали флюор(йод)метан (233,22 мг, 1,46 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, розбавляли водою та екстрагували етилацетатом. Органічний шар двічі промивали водою, один раз сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді олії коричневого кольору (250 мг, вихід 77 %). MS (IEP) $m/z=444,4$ $[M+H]^+$

Крок 5: 5-(флюорметокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-амін

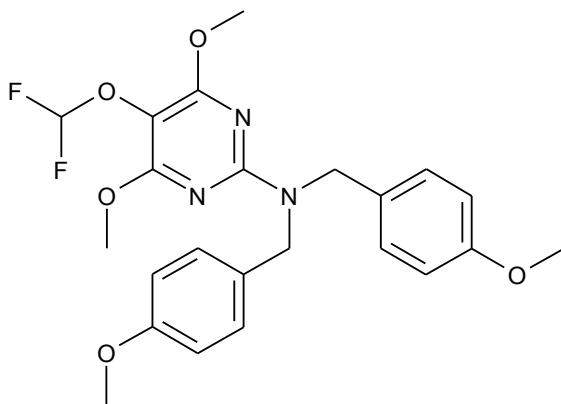


5-(флюорметокси)-4,6-диметокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін (250,0 мг, 0,560 ммоль) розчиняли в трифлюороцтовій кислоті (2,61 мл, 33,82 ммоль) і нагрівали до 50 °С протягом 15 годин. Суміш концентрували у вакуумі. Залишок виливали у розчин карбонату натрію та екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки (200 мг, вихід 63 %). MS (IEP) $m/z=204,2$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б55: 5-(дифлюорметокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-амін

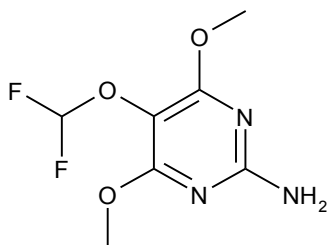


Крок 1: 5-(дифлюорметокси)-4,6-диметокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



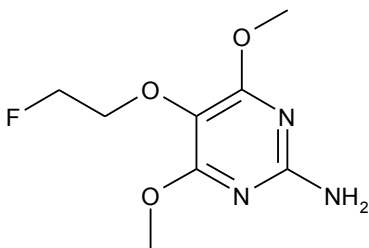
До розчину 2-біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно-4,6-диметоксипіримідин-5-олу (130 мг, 0,316 ммоль, проміжна сполука Б54, крок 3) в ацетонітрилі (5 мл) додавали по краплях 5 М розчин гідроксиду калію (1,26 мл, 6,32 ммоль) при 0 °С, після чого додавали по краплях бромдифлюорметилдіетилфосфонат (168,72 мг, 112,26 мкл, 0,632 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 10 хв. Отриману двофазну суміш світло-жовтого кольору виливали у воду та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (57 мг, вихід 39 %). MS (IEP) $m/z=462,3$ $[M+H]^+$

Крок 2: 5-(дифлюорметокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-амін

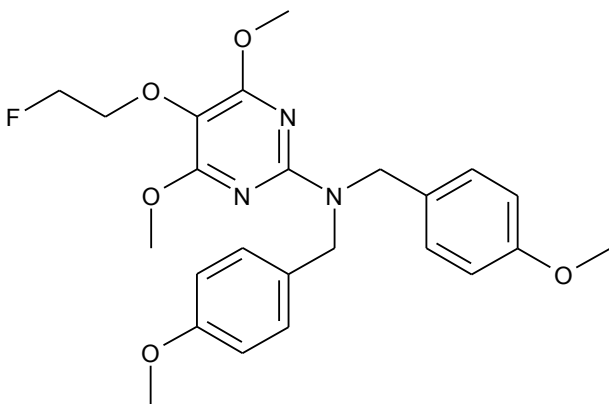


До перемішаного розчину 5-(дифлюорметокси)-4,6-диметокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну (56 мг, 0,121 ммоль) в дихлорметані (100 мкл) додавали трифлюороцтову кислоту (838,62 мг, 563,21 мкл, 7,28 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 40 годин, при 50 °С протягом 6 годин і концентрували у вакуумі. Залишок виливали в насич. NaHCO_3 та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-100 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (24 мг, вихід 89 %). MS (IEP) $m/z=222,1$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б56: 5-(2-флюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-амін

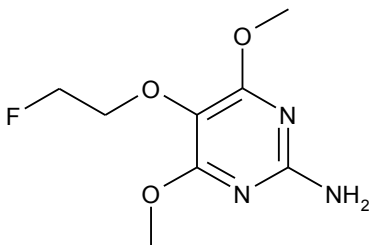


Крок 1: 5-(2-флюоретокси)-4,6-диметокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



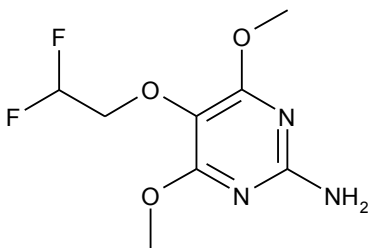
Суспензію 2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4,6-диметоксипіримідин-5-олу (2 г, 4,52 ммоль, проміжна сполука Б54, крок 3), карбонату калію (1,89 г, 13,56 ммоль) і 1-бром-2-флюоретану (1,76 г, 1,03 мл, 13,56 ммоль) в N,N-диметилформаміді (45 мл) нагрівали до 80 °C і перемішували протягом 2,5 годин. Реакційну суміш виливали у сольовий розчин та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (1,79 мг, вихід 85 %). MS (IEP) $m/z=458,3$ $[M+H]^+$

Крок 2: 5-(2-флюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-амін

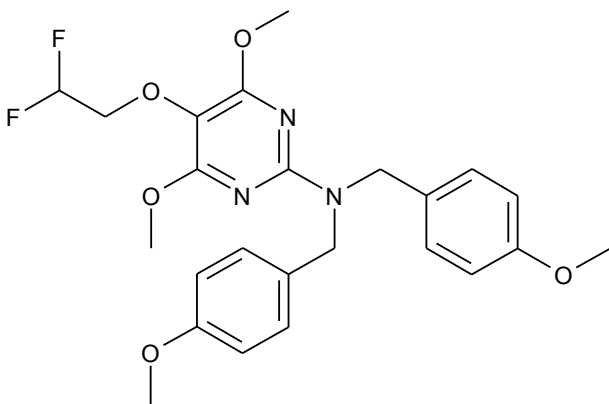


До перемішаного розчину 5-(2-флюоретокси)-4,6-диметокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну (1,79 г, 3,83 ммоль) в дихлорметані (4 мл) додавали трифлюороцтову кислоту (26,23 г, 17,62 мл, 230,06 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 3 годин, при кімнатній температурі протягом 15 годин і концентрували у вакуумі. Залишок виливали в насич. NaHCO_3 та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-60 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (885 мг, вихід 100 %). MS (IEP) $m/z=218,1$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б57: 5-(2,2-дифлюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-амін

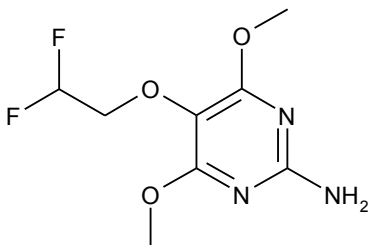


Крок 1: 5-(2,2-дифлюоретокси)-4,6-диметокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



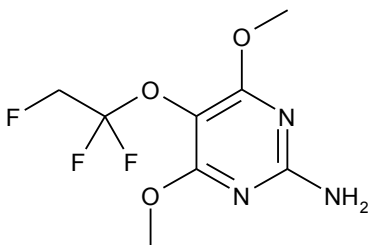
До розчину 2-біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4,6-диметоксипіримідин-5-олу (100 мг, 0,214 ммоль, проміжна сполука Б54, крок 3) в N,N-диметилформаміді (1,75 мл) додавали карбонат калію (88,68 г, 0,642 ммоль) і 1,1-дифлюор-2-йодетан (123,16 мг, 56,5 мкл, 0,642 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 1,5 годин, охолоджували до кімнатної температури, виливали у воду та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-20 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (92 мг, вихід 85 %). MS (IEP) m/z=476,2 [M+H]⁺

Крок 1: 5-(2,2-дифлюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-амін

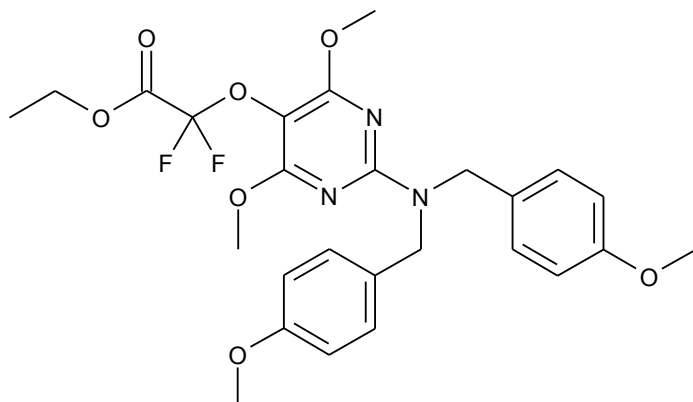


До перемішаного розчину 5-(2,2-дифлюоретокси)-4,6-диметокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну (92 мг, 0,193 ммоль) в дихлорметані (0,340 мл) додавали трифлюороцтову кислоту (1,34 г, 897,97 мкл, 11,61 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин і при 50 °С протягом 4 годин. Отриманий розчин червоного кольору концентрували у вакуумі, виливали насич. NaHCO₃ та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (41 мг, вихід 87 %). MS (IEP) m/z=236,2 [M+H]⁺

Проміжна сполука Б58: 4,6-диметокси-5-(1,1,2-трифлюоретокси)піримідин-2-амін

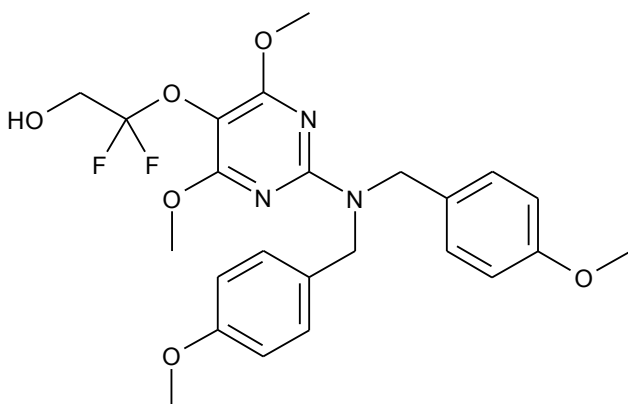


Крок 1: етил 2-[2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4,6-диметоксипіримідин-5-іл]окси-2,2-дифлюорацетат



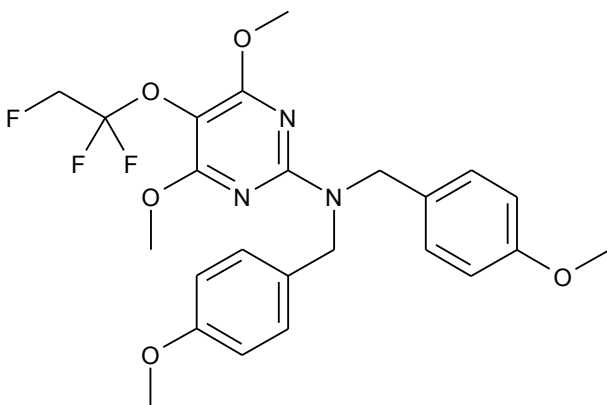
Суміш 2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4,6-диметоксипіримідин-5-олу (1 г, 2,26 ммоль, проміжна сполука Б54, крок 3), карбонату калію (946,62 мг, 6,78 ммоль) та етилбромдифлюорацетату (1,42 г, 903,79 мкл, 6,78 ммоль) в N,N-диметилформаміді (20 мл) перемішували при 80 °С протягом 20 годин, виливали в сольовий розчин та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-20 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді в'язкої безбарвної олії (449 мг, вихід 34 %). MS (IEP) m/z =534,3 [M+H]⁺

Крок 2: 2-[2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4,6-диметоксипіримідин-5-іл]окси-2,2-дифлюоретанол



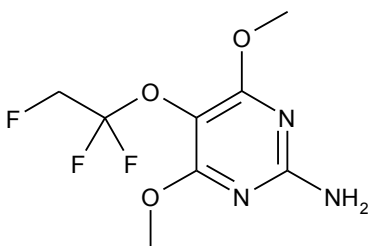
Розчин етил-2-[2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4,6-диметоксипіримідин-5-іл]окси-2,2-дифлюорацетату (447 мг, 0,771 ммоль) у тетрагідрофурані (11 мл) охолоджували до 0 °С. Додавали по краплях 1 М розчин алюмогідриду літію THF (1,16 мл, 1,16 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв, обережно гасили насиченим розчином хлориду амонію, виливали у воду та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-40 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді в'язкої безбарвної олії (374 мг, вихід 99 %). MS (IEP) m/z =492,4 [M+H]⁺

Крок 3: 4,6-диметокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]-5-(1,1,2-трифлюоретокси)піримідин-2-амін



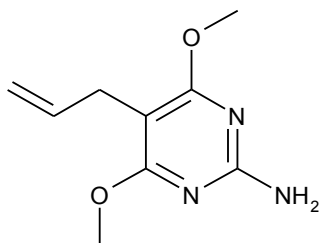
До розчину 2-[2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4,6-диметоксипіримідин-5-іл]окси-2,2-дифлюоретанолу (372 мг, 0,757 ммоль) у тетрагідрофурані (8 мл) додавали триетиламін (919,09 мг, 1,27 мл, 9,08 ммоль), перфлюорбутансульфонілфлюорид (914,61 мг, 531,75 мкл, 3,03 ммоль) і триетиламінітригідрофлюорид (498,04 мг, 503,57 мкл, 3,03 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 56 годин охолоджували до кімнатної температури, виливали в насич. NaHCO_3 та екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-20 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді смоли оранжевого кольору (110 мг, вихід 28 %). MS (IEP) $m/z=494,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Крок 4: 4,6-диметокси-5-(1,1,2-трифлюоретокси)піримідин-2-амін



До розчину, що перемішується 4,6-диметокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]-5-(1,1,2-трифлюоретокси)піримідин-2-аміну (109 мг, 0,210 ммоль) в дихлорметані (400 мкл) додавали по краплях трифлюороцтової кислоти (1,44 г, 963,47 мкл, 12,59 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин, при 60 °С протягом 4 годин і концентрували у вакуумі. Залишок виливали в насич. NaHCO_3 та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-50 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (53 мг, вихід 100 %). MS (IEP) $m/z=254,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

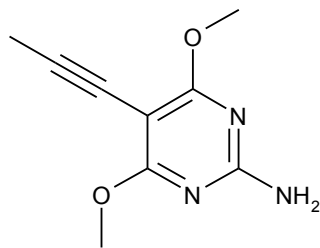
Проміжна сполука Б59: 5-аліл-4,6-диметоксипіримідин-2-амін



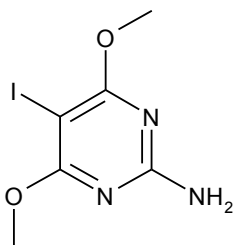
До розчину 5-бром-4,6-диметоксипіримідин-2-аміну (5000 мг, 21,4 ммоль, проміжна сполука Б54, крок 1), пінаколового естеру аллілборонової кислоти (4307,8 мг, 25,64 ммоль) і карбонату калію (8857,47 мг, 64,09 ммоль) в 1,4-діоксані (125 мл) і воді (25 мл) додавали комплекс 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію (II) дихлориду дихлорметану (1743,22 мг, 2,14 ммоль) в

атмосфері азоту. Суміш перемішували протягом 12 годин при 110 °С тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною HPLC і ліофілізували з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (835 мг, вихід 14 %). MS (IEP) $m/z=195,8$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б60: 4,6-диметокси-5-проп-1-інілпіримідин-2-амін

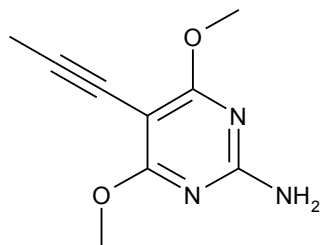


Крок 1: 5-йод-4,6-диметоксипіримідин-2-амін



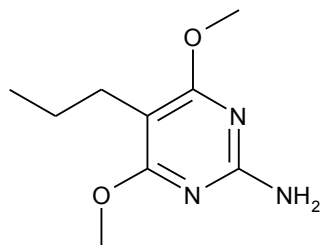
До розчину 2-аміно-4,6-диметоксипіримідину (1,0 г, 6,45 ммоль, CAS: 10272-07-8) в ацетонітрилі (20 мл) додавали N-йодосукцинімід (1,6 г, 7,09 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі, розбавляли 200 мл води та екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки (1,4 г, вихід 77 %).

Крок 2: 4,6-диметокси-5-проп-1-інілпіримідин-2-амін

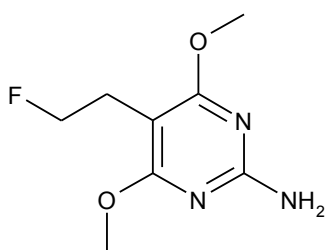


До дегазованої суміші 5-йод-4,6-диметоксипіримідин-2-аміну (0,5 г, 1,78 ммоль), триетиламіну (0,74 мл, 5,34 ммоль), 1-(триметилсиліл)-1-пропіну (0,32 мл, 2,13 ммоль), йодиду міді (I) (67,76 мг, 0,360 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (205,58 мг, 0,180 ммоль) у N,N-диметилформаміді (25 мл) в атмосфері аргону додавали флюорид калію (124,03 мг, 2,13 ммоль) однією порцією. Суміш нагрівали при 80 °С протягом ночі в атмосфері аргону, виливали у воду та екстрагували етилацетатом. Органічні шари двічі промивали водою, один раз сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з використанням градієнта хлороформ/ацетонітрил 0-10 %, одержуючи титульну сполуку у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору (120 мг, вихід 35 %). MS (IEP) $m/z=194,2$ $[M+H]^+$

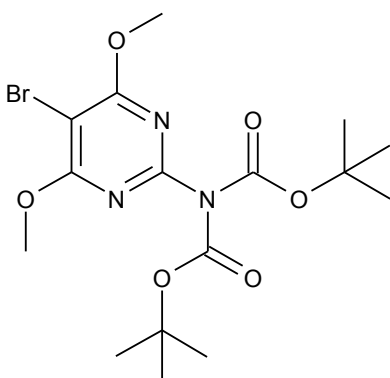
Проміжна сполука Б61: 4,6-диметокси-5-пропілпіримідин-2-амін



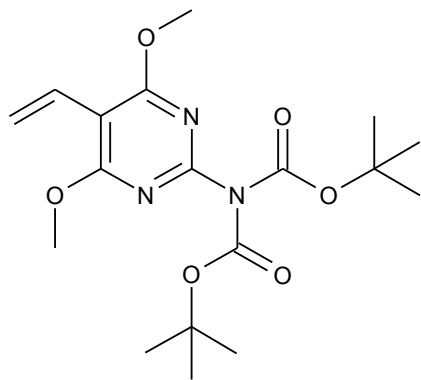
До розчину 5-аліл-4,6-диметоксипіримідин-2-аміну (100,0 мг, 0,510 ммоль, проміжна сполука Б59) у метанолі (2 мл) додавали паладій на активованому вугіллі (10 мг, 0,094 ммоль). Реакційну суміш продували воднем і перемішували при 1 атм. водню при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (100 мг, вихід 99 %). MS (IEP) m/z =197,8 [M+H]⁺
Проміжна сполука Б62: 5-(2-флюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-амін



Крок 1: трет-бутил-N-(5-бром-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-N-трет-бутоксикарбонілкарбамат

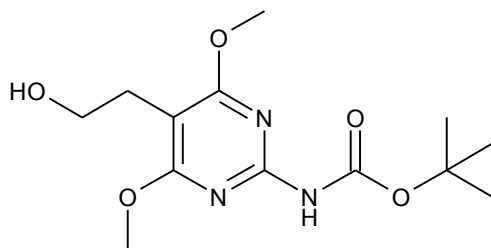


5-Бром-4,6-диметоксипіримідин-2-амін (8,9 г, 38,03 ммоль, проміжна сполука Б54, крок 1) суспендували в дихлорметані (200 мл) і додавали N,N-діізопропілетиламін (5,9 г, 7,97 мл, 45,63 ммоль). Суміш охолоджували до 5 °С і по краплях додавали розчин ди-трет-бутилдикарбонату (9,13 г, 9,71 мл, 41,83 ммоль) у дихлорметані (100 мл). Після додавання охолоджувальну баню видаляли та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Додавали 4-диметиламінопіридин (464,56 мг, 3,8 ммоль) і реакційну суміш додатково перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали ди-трет-бутилдикарбонат (9,13 г, 9,71 мл, 41,83 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, виливали у воду та екстрагували двічі дихлорметаном. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-50 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безбарвної олії (14,88 мг, вихід 86 %). MS (EPI) m/z =336,1 [M+H-BOC]⁺
Крок 2: трет-бутил-N-трет-бутоксикарбоніл-N-(4,6-диметокси-5-вінілпіримідин-2-іл)карбамат



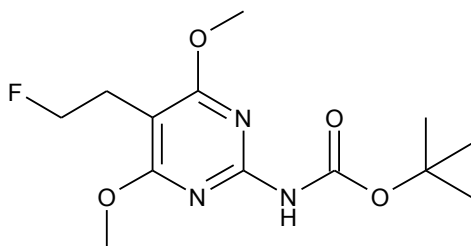
Трет-бутил-N-(5-бром-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-N-трет-бутоксикарбонілкарбамат (1,02 г, 2,35 ммоль), вінілтрифлюорборат калію (440,45 мг, 3,29 ммоль), ізопропанол (4 мл), комплекс 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію (II) дихлориду дихлорметану (95,9 мг, 0,117 ммоль) і триетиламін (475,33 мг, 654,73 мкл, 4,7 ммоль) додавали в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішували протягом 22 годин при 100 °С, виливали у воду та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-50 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безбарвної олії (600 мг, вихід 47 %). MS (IEP) $m/z=382,3$ $[M+H]^+$

Крок 3: трет-бутил N-[5-(2-гідроксіетил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]карбамат



До розчину трет-бутил-N-трет-бутоксикарбоніл-N-(4,6-диметокси-5-вінілпіримідин-2-іл)карбамату (598 мг, 1,57 ммоль) у тетрагідрофурані (8 мл) додавали 0,5 М розчин розчину 9-борабіцикло[3.3.1]нонану в THF (5,02 мл, 2,51 ммоль) по краплях при 0 °С. Суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Після охолодження до 0 °С додавали воду (508,54 мг, 508,54 мкл, 28,22 ммоль), 4 М розчин NaOH (3,92 мл, 15,68 ммоль) і пероксид водню (1,83 г, 1,65 мл, 18,81 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 2,5 годин, виливали в суміш вода/тіосульфат натрію та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-50 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безбарвної олії (213 мг, вихід 43 %). MS (IEP) $m/z=300,2$ $[M+H]^+$

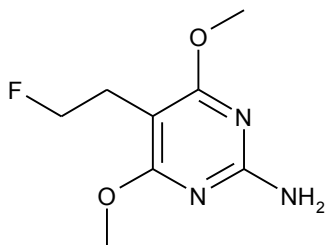
Крок 4: трет-бутил N-[5-(2-флюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]карбамат



Розчин трет-бутил-N-[5-(2-гідроксіетил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]карбамату (213 мг, 0,712 ммоль) у дихлорметані (6 мл) охолоджували до 0 °С. Додавали трифлюорид діетиламіносірки (149,12 мг, 122,23 мкл, 0,925 ммоль). Реакційну суміш додатково перемішували при 0 °С, обережно виливали в насич. NaHCO_3 , перемішували 20 хв та екстрагували двічі дихлорметаном. Органічні шари

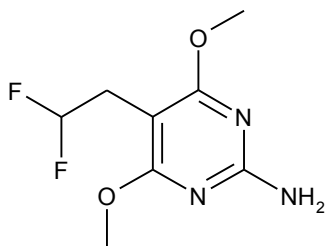
сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді напівтвердої речовини білого кольору (78 мг, вихід 35 %). MS (IEP) $m/z=302,2$ $[M+H]^+$

Крок 5: 5-(2-флюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-амін

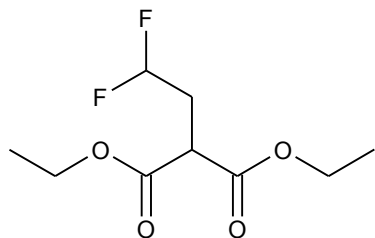


Розчин трет-бутил N-[5-(2-флюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]карбамату (76 мг, 0,252 ммоль) у дихлорметані (2 мл) охолоджували до 0 °С. Додавали трифлюороцтову кислоту (230,08 мг, 155,46 мкл, 2,02 ммоль). Реакційну суміш перемішували 1 годину при 0 °С, 6 годин при кімнатній температурі, виливали насич. NaHCO_3 та екстрагували двічі дихлорметаном. Органічні шари висушували над натрієвим сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (45 г, вихід 84 %). MS (IEP) $m/z=202,1$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б63: 5-(2,2-дифлюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-амін

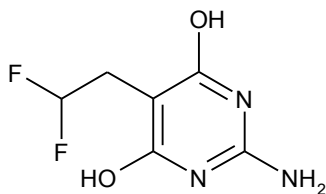


Крок 1: діетил 2-(2,2-дифлюоретил)пропандіоат



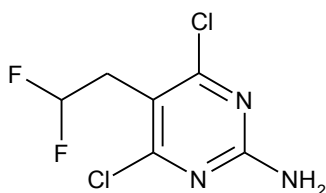
Діетилмалонат (75,83 мл, 499,47 ммоль) змішували з тетрагідрофураном (450 мл). Додавали етоксид натрію (отриманий з етанолу (150 мл) і натрію (11,48 г, 499,47 ммоль)) при кімнатній температурі та реакційну суміш перемішували 15 хв при кімнатній температурі. Повільно додавали розчин 2,2-дифлюоретилтрифлюорметансульфонату (75,83 мл, 499,47 ммоль) у тетрагідрофурани (10 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при 20 °С, потім охолоджували до 0 °С, гасили насиченим розчином хлориду амонію та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки (100,5 г, вихід 90 %). MS (IEP) $m/z=225,0$ $[M+H]^+$

Крок 2: 2-аміно-5-(2,2-дифлюоретил)піримідин-4,6-діол



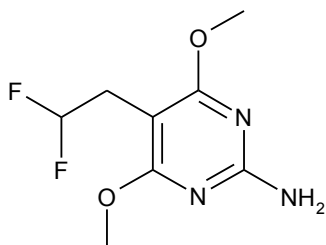
До перемішаного розчину діетил-2-(2,2-дифлюоретил)пропандіоату (46,75 г, 208,52 ммоль) в етанолі (5 мл) додавали гідрохлорид гуанідину (19,92 г, 208,52 ммоль), а потім етоксид натрію (отриманий з етанолу та натрію (14,38 г, 625,56 ммоль)). Отриману суспензію оранжевого кольору нагрівали до 80 °С і перемішували протягом 4 годин. Реакційну суміш концентрували наполовину, додавали 50 мл води, потім оцтову кислоту (42,57 г, 708,97 ммоль). Суміш нагрівали до 80 °С і перемішували протягом 10 хв, потім охолоджували до кімнатної температури. Твердий продукт фільтрували, послідовно промивали водою, етанолом і метил-трет-бутиловим ефіром з отриманням титульної сполуки (22,3 г, вихід 50 %). MS (IEP) m/z =192,0 [M+H]⁺

Крок 3: 4,6-дихлор-5-(2,2-дифлюоретил)піримідин-2-амін



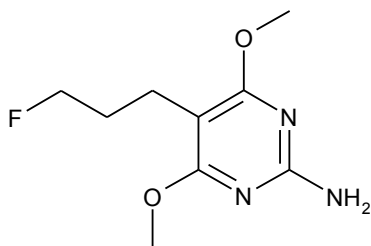
2-Аміно-5-(2,2-дифлюоретил)піримідин-4,6-діол (13,2 г, 69,06 ммоль) суспендували в оксихлориді фосфору (80,46 мл, 863,24 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 100 °С, перемішували протягом 18 годин і концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли етилацетатом та обережно виливали в лід/нас. NaHCO₃. Отриману двофазну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з отриманням титульної сполуки (7,35 г, вихід 47 %). MS (IEP) m/z =227,8 [M+H]⁺

Крок 4: 5-(2,2-дифлюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-амін

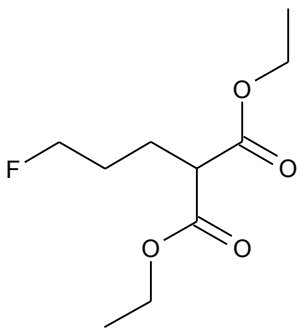


У запаяній пробірці суміш 4,6-дихлор-5-(2,2-дифлюоретил)піримідин-2-аміну (7,6 г, 33,33 ммоль) і метилату натрію (отриманого з натрію (7662,33 мг, 333,29 ммоль) у метанолі (50 мл)) нагрівали до 75 °С і перемішували протягом 18 годин. Реакційну суміш гасили водою та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (6,604 г, вихід 86 %). MS (IEP) m/z =220,0 [M+H]⁺

Проміжна сполука Б64: 5-(3-флюорпропіл)-4,6-диметоксипіримідин-2-амін

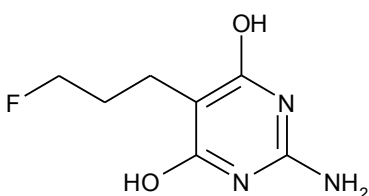


Крок 1: діетил 2-(3-флюорпропіл)пропандіоат



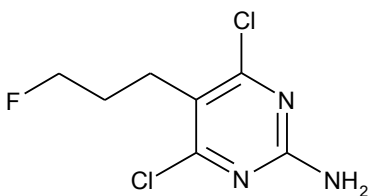
До суспензії карбонату калію (7719,77 мг, 55,86 ммоль) в ацетоні (50 мл) при 25 °С додавали діетилмалонат (2,04 мл, 13,41 ммоль), а потім 1-флюор-3-йодпропан (2100,0 мг, 11,17 ммоль). Потім суміш перемішували при 25 °С протягом 24 годин і тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді олії жовтого кольору (2200 г, вихід 89 %).

Крок 2: 2-аміно-5-(3-флюорпропіл)піримідин-4,6-діол



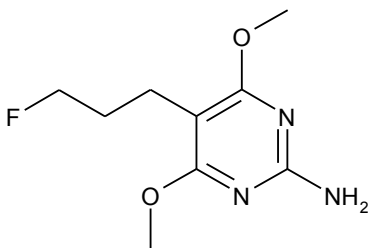
До перемішаного розчину гідрохлориду гуанідину (858,83 мг, 8,99 ммоль) в метанолі (40 мл) додавали 5 М розчин метоксиду натрію в метанолі (3,76 мл, 18,8 ммоль), а потім діетил-2-(3-флюорпропіл)пропандіоат (1800,0 мг, 8,17 ммоль) при 25 °С в атмосфері азоту. Потім реакційну суміш нагрівали до 40 °С і перемішували протягом 2 годин. Метанол випарювали та до залишку додавали воду (80 мл). Після перемішування, продукт майже розчинявся. Отриману суміш потім нейтралізували, додаючи по краплях оцтову кислоту, що призводило до негайного і кількісного осадження продукту у вигляді твердої дрібнодисперсної речовини. Потім цю суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 10 хв, а потім охолоджували до 25 °С. Твердий продукт відфільтровували, промивали водою та етанолом. Продукт сушили у високому вакуумі при 60 °С з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (700 мг, вихід 46 %). MS (IEP) m/z =187,7 $[M+H]^+$

Крок 3: 4,6-дихлор-5-(3-флюорпропіл)піримідин-2-амін



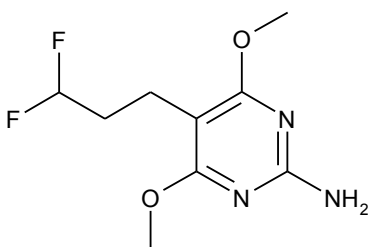
До розчину 2-аміно-5-(3-флюорпропіл)піримідин-4,6-діолу (330,0 мг, 1,76 ммоль) у фосфорилхлориді (5,0 мл) додавали триетиламін (0,75 мл, 5,38 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 2 годин, охолоджували до 25 °С і гасили додаванням води (15 мл) і значення рН доводили до 7-8 за допомогою 10 % NaOH (водн., 35 мл). Потім реакційну суміш тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (400 мг, вихід 81 %). MS (IEP) m/z =223,7 $[M+H]^+$

Крок 4: 5-(3-флюорпропіл)-4,6-диметоксипіримідин-2-амін

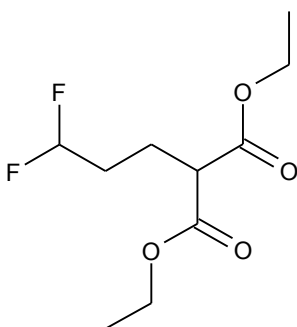


До перемішуваної суспензії 4,6-дихлор-5-(3-флюорпропіл)піримідин-2-аміну (200,0 мг, 0,890 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл) додавали 5 М розчин метоксиду натрію в метанолі (0,54 мл, 2,68 ммоль) при 20 °С в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при 30 °С протягом 3 годин, при 60 °С протягом 6 годин і при 80 °С протягом 1 години, потім охолоджували до 25 °С, гасили додаванням насиченого розчину хлориду амонію (10 мл) і тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (180 мг, вихід 94 %). MS (IEP) m/z =216,4 [M+H]⁺

Проміжна сполука Б65: 5-(3,3-дифлюорпропіл)-4,6-диметоксипіримідин-2-амін

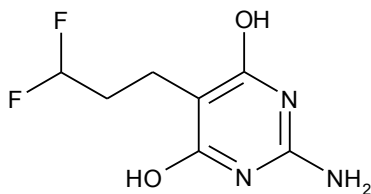


Крок 1: діетил-2-(3,3-дифлюорпропіл)пропандіоат



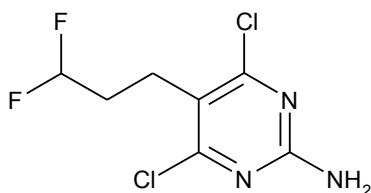
Гідрид натрію (538,92 мг, 13,47 ммоль) суспендували в тетрагідрофуран, надсухий (30 мл), і суміш охолоджували до 0 °С. Повільно додавали діетилмалонат (1,92г, 1,83 мл, 11,99 ммоль). Суміш перемішували протягом 10 хвилин при 0 °С, потім повільно додавали розчин 3,3-дифлюорпропіл-4-метилбензолсульфонату (3 г, 11,99 ммоль, проміжна сполука Б32, крок 1) у тетрагідрофурані (5 мл). Реакційну суміш перемішували 5 хвилин при 0 °С, 20 годин при 60 °С, потім охолоджували до 0 °С і гасили насиченим розчином хлориду амонію, виливали у воду та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безбарвної рідини (2,16 мг, вихід 50 %). MS (IEP) m/z =239,2 [M+H]⁺

Крок 2: 2-аміно-5-(3,3-дифлюорпропіл)піримідин-4,6-діол



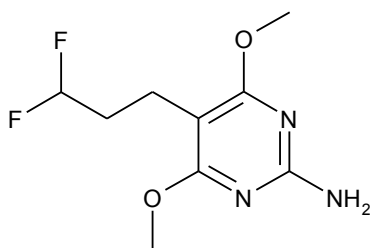
Діетил-2-(3,3-дифлюорпропіл)пропандіоат (1,98 г, 8,31 ммоль) змішували з етанолом (16 мл) з отриманням безбарвного розчину. Додавали гідрохлорид гуанідину (793,98 мг, 8,31 ммоль) з подальшим додаванням 21 % етилату натрію в етанолі (8,08 г, 9,31 мл, 24,93 ммоль) і суспензію оранжевого кольору перемішували при 75 °С протягом 4 годин. Реакційну суміш концентрували наполовину, додавали 5 мл води, потім оцтову кислоту (1,69 г, 1,61 мл, 28,1 ммоль). Суміш нагрівали при 80 °С протягом 10 хв, потім охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину відфільтровували та послідовно промивали водою, етанолом і гептаном з отриманням 460 мг продукту у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору. Фільтрат промивали етилацетатом і концентрували наполовину. Осад, що випав, відфільтровували, послідовно промивали водою, етанолом і гептаном, об'єднували з раніше отриманою твердою речовиною і сушили у високому вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору (568 мг, вихід 28 %). MS (IEP) $m/z=206,1$ $[M+H]^+$

Крок 3: 4,6-дихлор-5-(3,3-дифлюорпропіл)піримідин-2-амін



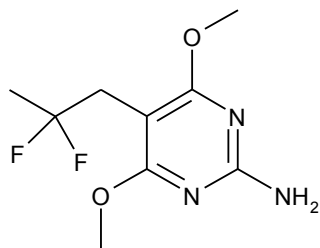
2-Аміно-5-(3,3-дифлюорпропіл)піримідин-4,6-діол (746 мг, 3,64 ммоль) суспендували в оксихлорид фосфору (9,9 г, 6,02 мл, 64,54 ммоль) і перемішували при 100 °С протягом 4 годин. Надлишок оксихлорид фосфору видаляли при зниженому тиску. Залишок розбавляли в дихлорметані, виливали охолодженим льодом розчин NaHCO_3 і перемішували протягом 10 хв при кімнатній температурі. Після екстракції органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-50 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (432 мг, вихід 44 %). MS (IEP) $m/z=242,1$ $[M+H]^+$

Крок 4: 5-(3,3-дифлюорпропіл)-4,6-диметоксипіримідин-2-амін

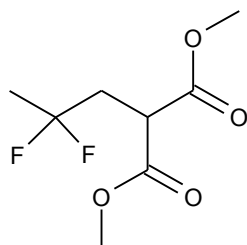


4,6-Дихлор-5-(3,3-дифлюорпропіл)піримідин-2-амін (432 мг, 1,78 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурани, надсухий (15 мл). Додавали 25 % метоксид натрію в метанолі (1,93 г, 2,04 мл, 8,92 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 5 годин, охолоджували до 0 °С, гасили насиченим розчином хлориду амонію та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (328 мг, вихід 76 %). MS (IEP) $m/z=234,2$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б66: 5-(2,2-дифлюорпропіл)-4,6-диметоксипіримідин-2-амін

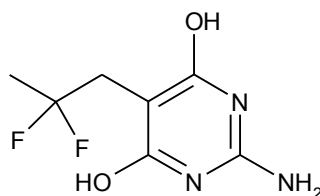


Крок 1: диметил-2-(2,2-дифлюорпропіл)пропандіоат



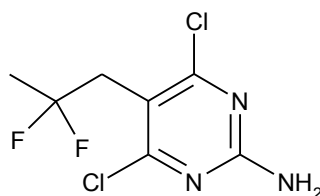
Суміш диметилацетонілмалонату (4,0 г, 21,26 ммоль, CAS: 24889-15-4) і трифлюориду діетиламіносірки (13,71 г, 85,02 ммоль) перемішували при 40 °С протягом 72 годин, потім охолоджували до кімнатної температури, повільно виливали суміш лід/вода та екстрагували етилацетатом. Органічний шар послідовно промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді олії темно-коричневого кольору, яку використовували безпосередньо в наступному кроці без додаткового очищення.

Крок 2: 2-аміно-5-(2,2-дифлюорпропіл)піримідин-4,6-діол



Суміш диметил-2-(2,2-дифлюорпропіл)пропандіоату (1,1 г, 5,23 ммоль), гідрохлориду гуанідину (0,5 г, 5,23 ммоль) і трет-бутоксиду калію (1,17 г, 10,5 ммоль) у сухому 1,4-діоксані (15 мл) перемішували при 115 °С протягом 30 годин і потім концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з третбутилметилловим ефіром (20 мл). Осад відфільтровували, двічі промивали ацетонітрилом (10 мл), виливали у воду (5 мл) і підкисляли оцтовою кислотою до значення pH 4-5. Отриманий осад відфільтровували і сушили у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини коричневого кольору (180 мг, вихід 15 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 6,67 (шир. s, 2H), 2,82-2,65 (m, 2H), 1,48 (шир. t, J=18,8 Гц, 3H)

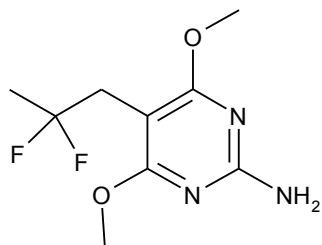
Крок 3: 4,6-дихлор-5-(2,2-дифлюорпропіл)піримідин-2-амін



До перемішуваного розчину N,N-диметилформаміду (8,3 мл, 107,23 ммоль) в сухому хлороформі (20 мл) повільно додавали оксихлорид фосфору (11,99 мл, 128,68 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 години. Потім додавали 2-аміно-5-(2,2-дифлюорпропіл)піримідин-4,6-діол (2,2 г, 10,72 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 15 годин і потім концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли етанолом (20 мл) і 12 M водним розчином HCl (5 мл), перемішували при 50 °С протягом 2 годин і концентрували у вакуумі.

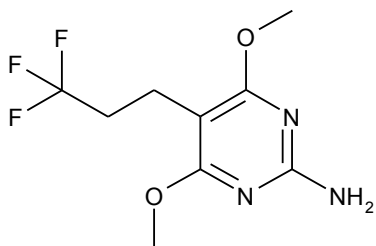
Залишок розбавляли водним розчином NaHCO_3 (рН 8-9) та екстрагували тричі етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини коричневого кольору (800 мг, вихід 28 %). MS (IEP) $m/z=244,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Крок 4: 5-(2,2-дифлюорпропіл)-4,6-диметоксипіримідин-2-амін

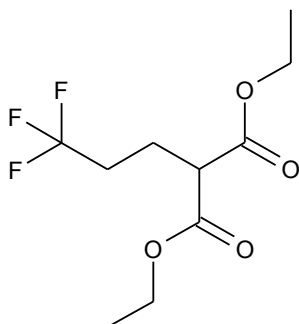


Натрій (156,72 мг, 6,82 ммоль) розчиняли в сухому метанолі (30 мл) і додавали 4,6-дихлор-5-(2,2-дифлюорпропіл)піримідин-2-амін (750,0 мг, 3,1 ммоль). Суміш перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 15 годин, потім розбавляли толуолом (40 мл) і перемішували при 100 °C протягом ночі. Розчинники випарювали при зниженому тиску, залишок розбавляли водою та екстрагували тричі дихлорметаном. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді напівтвердої речовини світло-коричневого кольору (250 мг, вихід 35 %). MS (IEP) $m/z=234,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Проміжна сполука Б67: 4,6-диметокси-5-(3,3,3-трифлюорпропіл)піримідин-2-амін

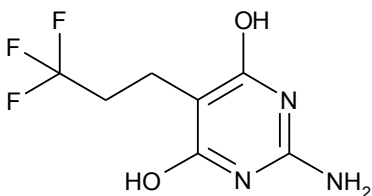


Крок 1: діетил 2-(3,3,3-трифлюорпропіл)пропандіоат



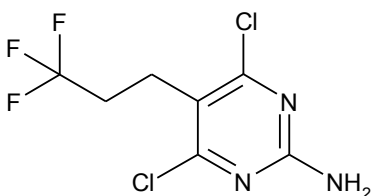
Діетилмалонат (650,75 мг, 619,77 мкл, 4,06 ммоль) змішували з тетрагідрофураном (7 мл). Додавали 21 % етоксид натрію в етанолі (1,32 г, 1,52 мл, 4,06 ммоль) при кімнатній температурі та реакційну суміш перемішували протягом 15 хв. Повільно додавали розчин 3,3,3-трифлюорпропілового естеру трифлюорметансульфонової кислоти (1 г, 4,06 ммоль) у тетрагідрофурані (5 мл) протягом 25 хвили. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі, охолоджували до 0 °C, гасили насиченим розчином хлориду амонію та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безбарвної рідини (645 мг, вихід 59 %). MS (IEP) $m/z=257,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Крок 2: 2-аміно-5-(3,3,3-трифлюорпропіл)піримідин-4,6-діол



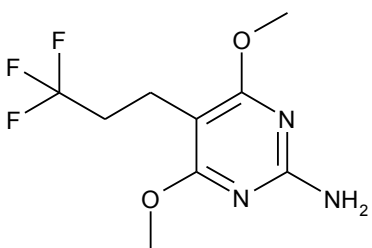
Діетил-2-(3,3,3-трифлюорпропіл)пропандіоат (1,05 г, 4,1 ммоль) змішували з етанолом (10 мл) з отриманням безбарвного розчину. Додавали гідрохлорид гуанідину (391,49 мг, 4,1 ммоль) і 21 % етоксид натрію в етанолі (3,98 г, 4,59 мл, 12,29 ммоль). Суспензію оранжевого кольору перемішували при 75 °С протягом 4 годин і концентрували наполовину. Додавали 5 мл води, потім оцтову кислоту (839,2 мг, 800 мкл, 13,98 ммоль). Суміш нагрівали при 80 °С протягом 10 хв та охолоджували до кімнатної температури. Осад відфільтровували, промивали водою, етанолом і гептаном, потім сушили у глибокому вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (386 мг, вихід 40 %). MS (IEP) m/z =224,0 $[M+H]^+$

Крок 3: 4,6-дихлор-5-(3,3,3-трифлюорпропіл)піримідин-2-амін



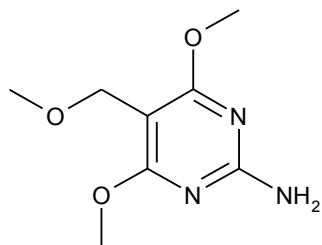
2-Аміно-5-(3,3,3-трифлюорпропіл)піримідин-4,6-діол (386 мг, 1,73 ммоль) додавали до оксихлорид фосфору (3,29 г, 2 мл, 21,46 ммоль) і суміш перемішували при 100 °С протягом 7 годин. Надлишок оксихлорид фосфору видаляли при зниженому тиску. Залишок розбавляли дихлорметаном, виливали в крижаний розчин NaHCO_3 і перемішували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Після екстракції об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-100 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (250 мг, вихід 50 %). MS (IEP) m/z =260,1 $[M+H]^+$

Крок 4: 4,6-диметокси-5-(3,3,3-трифлюорпропіл)піримідин-2-амін

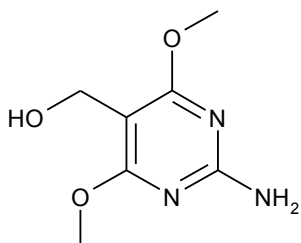


4,6-Дихлор-5-(3,3,3-трифлюорпропіл)піримідин-2-амін (250 мг, 0,961 ммоль) змішували з тетрагідрофураном (5 мл) з отриманням розчину світло-жовтого кольору. Додавали 25 % метоксид натрію в метанолі (1,04 г, 1,1 мл, 4,81 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 2 годин, охолоджували до 0 °С, гасили насиченим розчином хлориду амонію та екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-50 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (155 мг, вихід 61 %). MS (IEP) m/z =252,2 $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б68: 4,6-диметокси-5-(метоксиметил)піримідин-2-амін

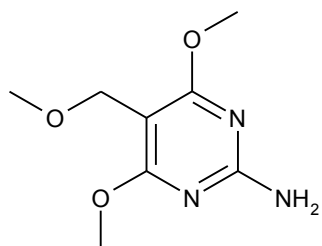


Крок 1: (2-аміно-4,6-диметоксипіримідин-5-іл)метанол



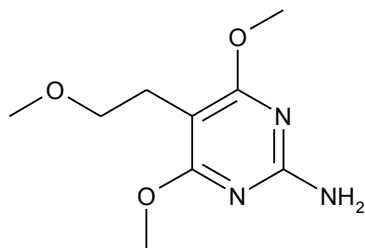
Суспензію (2-аміно-4,6-дихлорпіримідин-5-іл)метанолу (613 мг, 3,16 ммоль, CAS: 850554-81-3) у метанолі (1 мл) охолоджували до 0 °С. При цій температурі додавали 0,5 М розчин натрію метоксиду в метанолі (18,96 мл, 9,48 ммоль). Крижану баню видаляли та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали 0,5 М метоксид натрію в метанолі (12,64 мл, 6,32 ммоль) і продовжували перемішування при кімнатній температурі протягом 4 годин. Додавали 25 % метоксид натрію в метанолі (2,73 г, 2,89 мл, 12,64 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 6 годин, виливали в насичений розчин хлориду амонію і чотири рази екстрагували сумішшю дихлорметан/метанол 9:1. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан ефір 30-100 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (295 мг, вихід 47 %). MS (IEP) m/z =186,1 [M+H]⁺

Крок 2: 4,6-диметокси-5-(метоксиметил)піримідин-2-амін

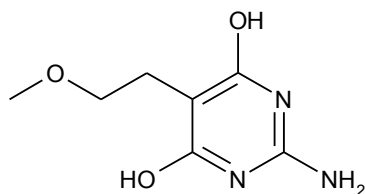


До розчину (2-аміно-4,6-диметоксипіримідин-5-іл)метанолу (83,1 мг, 0,422 ммоль) та йодметану (131,72 мг, 58,03 мкл, 0,928 ммоль) у тетрагідрофурані (2100 мкл) порціями додавали гідрид натрію (33,75 мг, 0,844 ммоль). Суміші давали можливість перемішуватися при 23 °С протягом 48 годин. Додавали йодметан (131,72 мг, 58,03 мкл, 0,928 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 23 °С протягом 7,5 годин, гасили сольовим розчином, виливали у воду та тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-100 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (40,3 мг, вихід 46 %). MS (IEP) m/z =200,1 [M+H]⁺

Проміжна сполука Б69: 4,6-диметокси-5-(2-метоксіетил)піримідин-2-амін

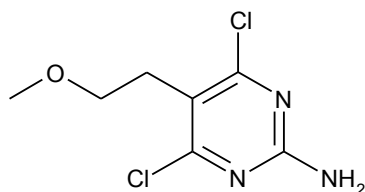


Крок 1: 2-аміно-5-(2-метоксіетил)піримідин-4,6-діол



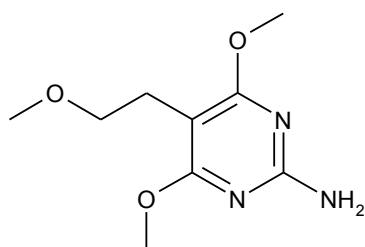
1,3-Діетил-2-(2-метоксіетил)пропандіоат (6 г, 27,49 ммоль, CAS: 6335-02-0) змішували з етанолом (60 мл) з отриманням безбарвного розчину. Додавали гідрохлорид гуанідину (2,63 г, 27,49 ммоль) і 21 % етоксид натрію в етанолі (26,73 г, 30,79 мл, 82,47 ммоль), суспензію оранжевого кольору перемішували при 75 °С протягом 5 годин і наполовину концентрували. Додавали 25 мл води, потім оцтову кислоту (5,61 г, 5,35 мл, 93,47 ммоль) і суміш концентрували у вакуумі, розбавляли толуолом і концентрували у вакуумі до появи осаду. Тверду речовину відфільтровували і промивали толуолом з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини коричневого кольору (2,38 г, вихід 37 %). MS (IEP) $m/z=186,1$ $[M+H]^+$

Крок 2: 4,6-дихлор-5-(2-метоксіетил)піримідин-2-амін



2-Аміно-5-(2-метоксіетил)піримідин-4,6-діол (1,6 г, 8,64 ммоль) обережно додавали до оксихлориду перемішаного фосфору (14,81 г, 9 мл, 96,56 ммоль). Суміш перемішували протягом 4 годин при 100 °С. Надлишок оксихлориду фосфору видаляли при зниженому тиску. Залишок розбавляли дихлорметаном, виливали в крижаний розчин NaHCO_3 і перемішували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Після екстракції об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-35 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді напівтвердої речовини світло-жовтого кольору (267 мг, вихід 13 %). MS (IEP) $m/z=222,1$ $[M+H]^+$

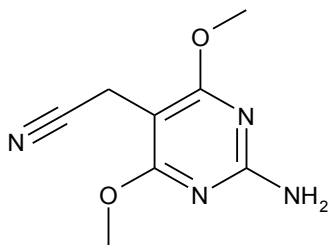
Крок 3: 4,6-диметокси-5-(2-метоксіетил)піримідин-2-амін



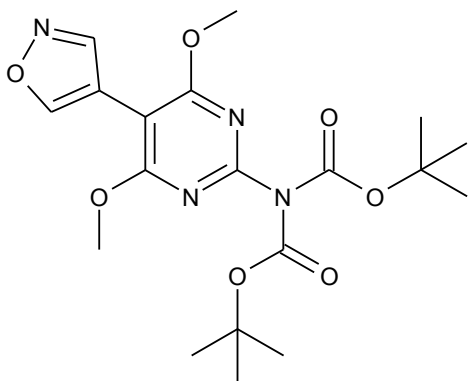
4,6-Дихлор-5-(2-метоксіетил)піримідин-2-амін (350 мг, 1,58 ммоль) змішували з тетрагідрофураном (7 мл) з отриманням розчину світло-жовтого кольору. Додавали 25 % метоксид натрію в метанолі (1,7 г, 1,8 мл, 7,88 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 2 годин, охолоджували до 0 °С, гасили насиченим розчином хлориду амонію та екстрагували етилацетатом. Органічні шари

сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-50 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (223 мг, вихід 50 %). MS (IEP) $m/z=214,2$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б70: 2-(2-аміно-4,6-диметоксипіримідин-5-іл)ацетонітрил

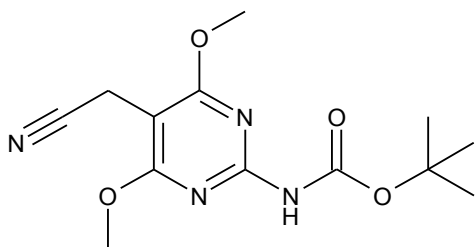


Крок 1: трет-бутил-N-трет-бутоксикарбоніл-N-(5-ізоксазол-4-іл-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)карбамат



У круглодонну колбу один за одним додавали трет-бутил-N-(5-бром-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-N-трет-бутоксикарбонілкарбамат (1 г, 2,3 ммоль, проміжна сполука Б62, крок 1), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізоксазол (583,78 мг, 2,99 ммоль), 1,4-діоксан (36 мл), воду (6 мл), комплекс 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію (II) дихлориду дихлорметану (190,37 мг, 0,230 ммоль) і карбонату цезію (2,25 г, 6,91 ммоль) (вакуум/аргон після кожного додавання). Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 2 годин. Знову додавали комплекс 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію (II) дихлориду дихлорметану (190,37 мг, 0,230 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом ночі, виливали у воду та чотири рази екстрагували етилацетатом. Органічні шари фільтрували через колонку Agilent Chem Elut і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (130 мг, вихід 13 %). MS (EPI) $m/z=323,1$ $[M+H-BOC]^+$

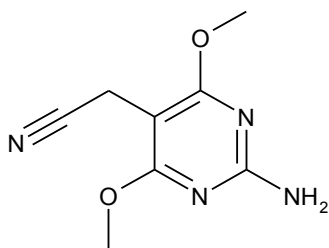
Крок 2: трет-бутил N-[5-(ціанометил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]карбамат



Суміш трет-бутил-N-трет-бутоксикарбоніл-N-(5-ізоксазол-4-іл-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)карбамату (130 мг, 0,292 ммоль) і 1 М розчину калію розчин флюориду в воді (877,07 мкл, 0,877 ммоль) в N,N-диметилформаміді (2 мл) перемішували при 90 °C протягом ночі, виливали у воду та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією

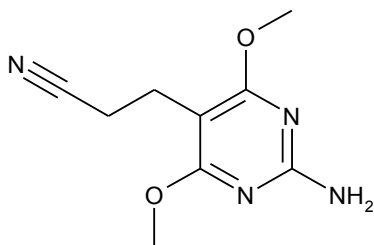
на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-50 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безбарвної олії (69 мг, вихід 68 %). MS (IEP) $m/z=295,1$ $[M+H]^+$

Крок 3: 2-(2-аміно-4,6-диметоксипіримідин-5-іл)ацетонітрил

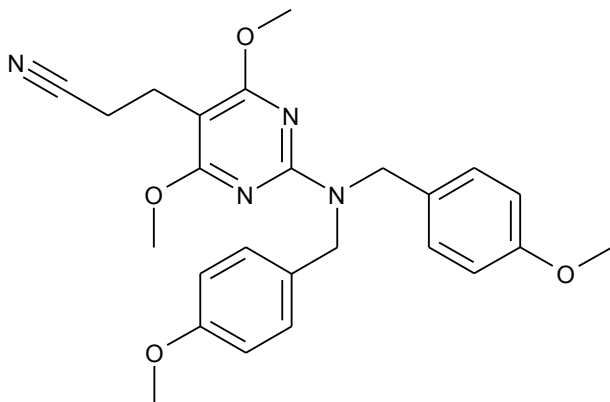


Трет-бутил N-[5-(ціанометил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]карбамат (69 мг, 0,199 ммоль) об'єднували з 4 М розчином HCl у діоксані (597,84 мг, 498,2 мкл, 1,99 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, виливали в розчин NaHCO_3 і води та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (44 мг, вихід 97 %). MS (IEP) $m/z=195,1$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б71: 3-(2-аміно-4,6-диметоксипіримідин-5-іл)пропанітрил

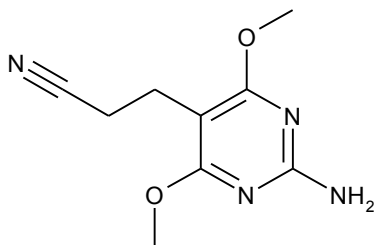


Крок 1: 3-[2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4,6-диметоксипіримідин-5-іл]пропанітрил



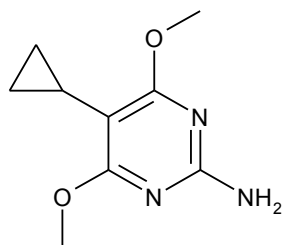
До розчину 5-бром-4,6-диметокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну (5000,0 мг, 10,54 ммоль, проміжна сполука Б54, крок 2) у метоксициклопентані (75,0 мл) додавали 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)пропанітрил (2289,95 мг, 12,65 ммоль), карбонат цезію (10303,15 мг, 31,62 ммоль) і cataCXium® A Pd G3 (767,65 мг, 1,05 ммоль, CAS: 1651823-59-4) в атмосфері азоту. Суміш тричі продували азотом, перемішували при 90 °C протягом 12 годин в атмосфері азоту, виливали в розчин NaHCO_3 і тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (2,9 г, вихід 61 %). MS (IEP) $m/z=449,0$ $[M+H]^+$

Крок 2: 3-(2-аміно-4,6-диметоксипіримідин-5-іл)пропанітрил



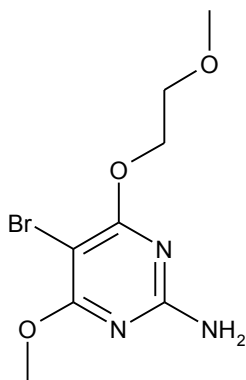
Суміш 3-[2-[бис[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4,6-диметоксипіримідин-5-іл]пропанітрилу (2300,0 мг, 5,13 ммоль) у трифлюороцтовій кислоті (23 мл) перемішували при 25 °С протягом 48 годин, гасили льодом/нас. NaHCO_3 та тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-100 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (1000 г, вихід 89 %). MS (IEP) $m/z=209,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Проміжна сполука Б72: 5-циклопропіл-4,6-диметоксипіримідин-2-амін



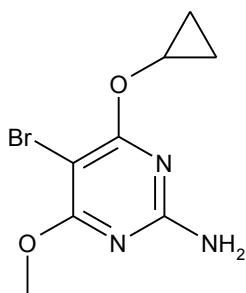
5-Бром-4,6-диметоксипіримідин-2-амін (570,0 мг, 2,44 ммоль, проміжна сполука Б54, крок 1), циклопропілборонову кислоту (2,09 г, 24,35 ммоль), триосновний фосфат калію (2,02 мл, 24,35 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (10 мл) і воді (10 мл). Колбу вакуумували та повторно заповнили аргонном, потім cataCXium® A Pd G3 (177,61 мг, 0,240 ммоль, CAS: 1651823-59-4) та X-Phos (116,1 мг, 0,240 ммоль). Суміш відкачували і знову заповнювали аргонном, перемішували при 100 °С протягом 15 годин, розводили водою та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали послідовно водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною HPLC з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (208 мг, вихід 44 %). MS (IEP) $m/z=196,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Проміжна сполука Б73: 5-бром-4-метокси-6-(2-метоксіетокси)піримідин-2-амін



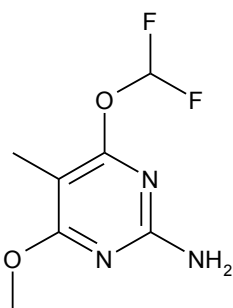
До суспензії гідриду натрію (25,16 мг, 0,629 ммоль) у тетрагідрофурани (2,21 мл) додавали 2-метоксіетанол (38,29 мг, 39,68 мкл, 0,503 ммоль) і перемішували протягом 15 хв при кімнатній температурі. До цієї суміші додавали (5-бром-4-хлор-6-метоксипіримідин-2-іл)амін (100 мг, 0,419 ммоль, проміжна сполука Б14, крок 1). Реакційну суміш перемішували при 70 °С протягом 3 годин, охолоджували до кімнатної температури, гасили оцтовою кислотою (30 мкл) та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-50 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (118 мг, вихід 96 %). MS (IEP) $m/z=278,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Проміжна сполука Б74: 5-бром-4-(циклопропокси)-6-метоксипіримідин-2-амін

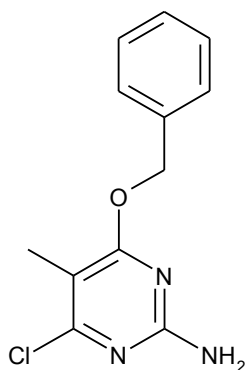


Титульну сполуку отримували аналогічно проміжній сполуці Б73 (5-бром-4-хлор-6-метоксипіримідин-2-іл)аміну (проміжна сполука Б14, крок 1) з використанням циклопропанолу як спирту. Безбарвна тверда речовина.

Проміжна сполука Б75: 4-(дифлюорометокси)-6-метокси-5-метилпіримідин-2-амін

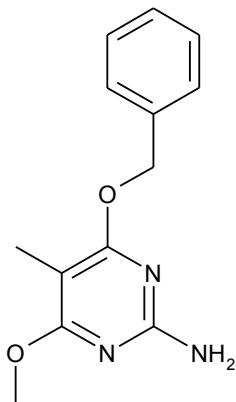


Крок 1: 4-бензилокси-6-хлор-5-метилпіримідин-2-амін



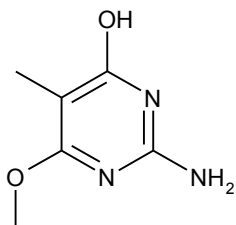
До розчину бензилового спирту (0,61 мл, 5,9 ммоль) у сухому 1,4-діоксані (5 мл) додавали трет-бутоксид натрію (566,82 мг, 5,9 ммоль) при 20 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. 4,6-Дихлор-5-метилпіримідин-2-амін (500,0 мг, 2,81 ммоль, CAS: 39906-04-2) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин, а потім концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли етилацетатом і промивали послідовно 1 н. водним розчином хлориду амонію і сольовим розчином. Органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (510 мг, вихід 51 %). MS (IEP) $m/z=250,0$ $[M+H]^+$

Крок 2: 4-бензилокси-6-метокси-5-метилпіримідин-2-амін



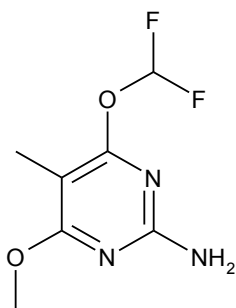
Суміш 4-бензилокси-6-хлор-5-метилпіримідин-2-аміну (3,1 г, 12,41 ммоль) в 1,4-діоксані (50 мл) охолоджували до 10 °С на крижаній бані та додавали по краплях 1 М розчин метоксиду натрію (26,07 мл, 26,07 ммоль), підтримуючи температуру. Потім реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом ночі та концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли етилацетатом і промивали послідовно водою і сольовим розчином. Органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (245 мг, вихід 14 %). MS (IEP) $m/z=246,2$ $[M+H]^+$

Крок 3: 2-аміно-6-метокси-5-метилпіримідин-4-ол



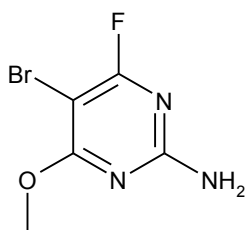
До розчину 4-бензилокси-6-метокси-5-метилпіримідин-2-аміну (245,0 мг, 1 ммоль) у сухому метанолі (50 мл) додавали паладій на активованому вугіллі (200 мг, 1,88 ммоль). Реакційну суміш продували воднем і перемішували при 1 атм. водню при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту і концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (150 мг, вихід 68 %). 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ = 10,47 (шир. s, 1H), 6,41 (шир. s, 2H), 3,73 (s, 3H), 1,61 (s, 3H)

Крок 4: 4-(дифлюорметокси)-6-метокси-5-метилпіримідин-2-амін



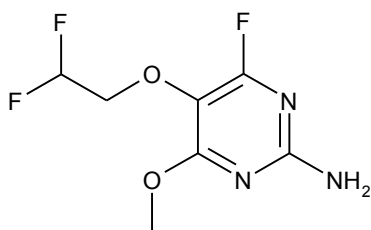
До суспензії 2-аміно-6-метокси-5-метилпіримідин-4-олу (0,15 г, 0,970 ммоль) в ацетонітрилі (8,8 мл) додавали 5 М розчин гідроксиду калію (3,87 мл, 19,34 ммоль) при 0 °С з подальшим додаванням по краплях діетил(бромдифлюорметил)фосфонату (0,52 г, 1,93 ммоль) в ацетонітрилі (1,5 мл) при 0 °С. Реакційній суміші давали нагрітисся до кімнатної температури протягом 15 годин, виливали у воду та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини оранжевого кольору (150 мг, вихід 45 %). MS (IEP) $m/z=206,0$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б76: 5-бром-4-флюор-6-метоксипіримідин-2-амін

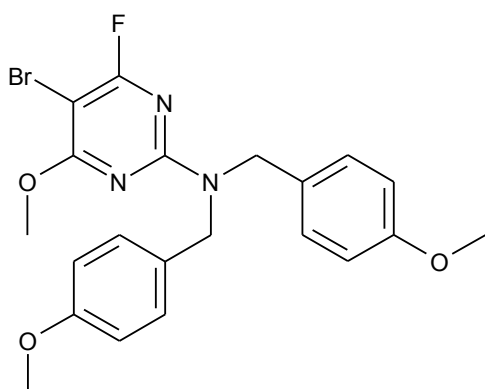


До перемішуваної суспензії (4-флюор-6-метоксипіримідин-2-іл)аміну (850 мг, 5,64 ммоль, CAS: 130687-25-1) в ацетонітрилі (45 мл) додавали N-бромсукцинімід (1,01 г, 5,64 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, розбавляли етилацетатом і промивали один раз насич. NaHCO_3 та один раз сольовим розчином. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (1,31 г, вихід 99 %). MS (IEP) $m/z=222,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Проміжна сполука Б77: 5-(2,2-дифлюоретокси)-4-флюор-6-метоксипіримідин-2-амін

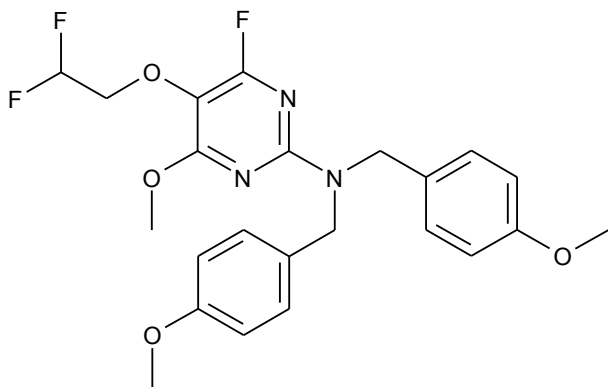


Крок 1: 5-бром-4-флюор-6-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



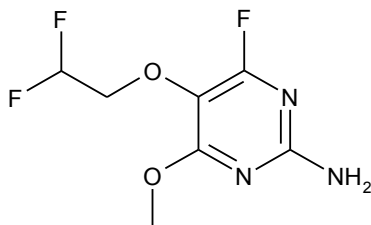
Розчин (5-бром-4-флюор-6-метоксипіримідин-2-аміну (704 мг, 3,01 ммоль, проміжна сполука Б76) в N,N-диметилацетаміді (10 мл) охолоджували до 0 °С. Гідрид натрію (361,45 мг, 9,04 ммоль) додавали 3 порціями. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 15 хв. Додавали 4-метоксибензилхлорид (962,78 мг, 829,98 мкл, 6,02 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв, обережно гасили насиченим розчином хлориду амонію, виливали у воду та двічі екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-15 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді в'язкої безбарвної олії (702 мг, вихід 49 %). MS (IEP) $m/z=464,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Крок 2: 5-(2,2-дифлюоретокси)-4-флюор-6-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



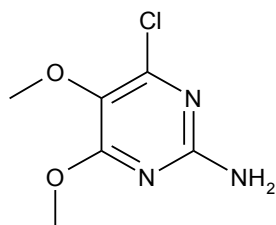
Охолоджували безбарвний розчин 5-бром-4-флюор-6-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну (160 мг, 0,336 ммоль) у тетрагідрофурані (3 мл) до -72 °С. По краплях додавали 1,6 М розчин н-бутиллітію в гексані (234,57 мг, 272,76 мкл, 0,436 ммоль). Отриманий розчин світло-жовтого кольору перемішували при -72 °С протягом 30 хв. По краплях додавали триметилборат (59,9 мг, 64,27 мкл, 0,571 ммоль) у тетрагідрофурані (300 мкл) і продовжували перемішування при -72 °С протягом 15 хв. Реакційній суміші давали нагрітися до 0 °С. Додавали оцтову кислоту (40,32 мг, 38,43 мкл, 0,671 ммоль) і пероксид водню (48,94 мг, 44,09 мкл, 0,504 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 45 хв, нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 80 хв. Додавали N-етилдіізопропіламін (132,82 мг, 175,69 мкл, 1,01 ммоль) з подальшим додаванням 2,2-дифлюоретилового естеру трифлюорметансульфонової кислоти (80,68 мг, 50,17 мкл, 0,369 ммоль). Перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 5 хв. Додавали карбонат цезію (334,84 мг, 1,01 ммоль) з подальшим додаванням 2,2-дифлюоретилового естеру трифлюорметансульфонової кислоти (80,68 мг, 50,17 мкл, 0,369 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин, виливали в сольовий розчин та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безбарвної смоли (94 мг, вихід 60 %). MS (IEP) m/z =464,2 $[M+H]^+$

Крок 3: 5-(2,2-дифлюоретокси)-4-флюор-6-метоксипіримідин-2-амін



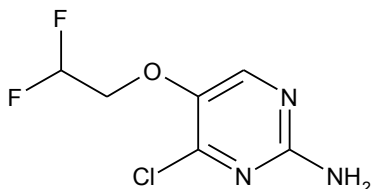
Розчин 5-(2,2-дифлюоретокси)-4-флюор-6-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну (92 мг, 0,199 ммоль) у дихлорметані (300 мкл) охолоджували до 0 °С. Додавали трифлюороцтову кислоту (1,37 г, 921,3 мкл, 11,91 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури, перемішували протягом 16 годин і концентрували у вакуумі. Залишок виливали в насич. NaHCO_3 та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-50 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (41 мг, вихід 88 %). MS (IEP) m/z =224,1 $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б78: 4-хлор-5,6-диметоксипіримідин-2-амін

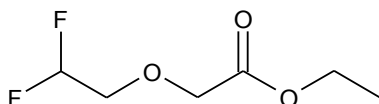


Суспензію (4,6-дихлор-5-метоксипіримідин-2-іл)аміну (100 мг, 0,490 ммоль, CAS: 13428-25-6) і метилат натрію (27,86 мг, 0,490 ммоль) у метанолі (2,5 мл) перемішували при 65 °С протягом 17 годин, при 80 °С протягом 1,5 годин і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-50 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (30 мг, вихід 32 %). MS (IEP) m/z =190,1 [M+H]⁺

Проміжна сполука Б79: 4-хлор-5-(2,2-дифлюоретокси)піримідин-2-амін

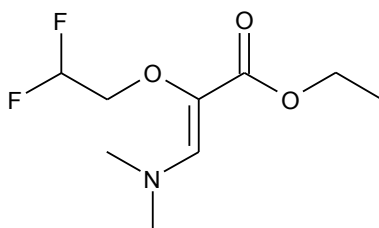


Крок 1: етил 2-(2,2-дифлюоретокси)ацетат



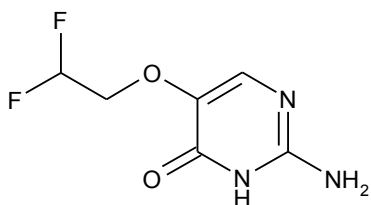
Сірчану кислоту (10,0 мл, 183,52 ммоль) розчиняли в етанолі (150 мл). Додавали 2-(2,2-дифлюоретокси)оцтову кислоту (10,0 г, 71,38 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 3 годин, виливали у воду та екстрагували двічі діетиловим ефіром. Органічні шари один раз промивали насич. NaHCO₃, чотири рази сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й обережно випарювали без вакууму з отриманням титульної сполуки у вигляді рідини світло-коричневого кольору (9,3 г, вихід 62 %). 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 5,88 (tt, J=4,1, 55,3 Гц, 1H), 4,17 (d, J=7,2 Гц, 2H), 4,12-4,11 (m, 2H), 3,73 (d, J=4,0 Гц, 2H), 1,26-1,20 (m, 3H)

Крок 2: етил (Z)-2-(2,2-дифлюоретокси)-3-(диметиламіно)проп-2-еноат



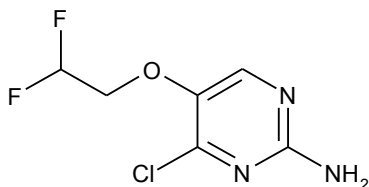
Суміш етил-2-(2,2-дифлюоретокси)ацетату (4,8 г, 28,55 ммоль) і трет-бутоксибіс(диметиламіно)метану (35,0 мл, 169,5 ммоль) нагрівали при 140 °С протягом 20 годин і концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді олії темно-коричневого кольору (5,25 г, вихід 58 %). 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 6,82-6,79 (m, 1H), 6,02 (tt, J=4,1, 55,5 Гц, 1H), 4,19-4,08 (m, 2H), 3,95-3,83 (m, 2H), 3,02 (s, 6H), 2,51 (s, 0H), 1,25 (s, 3H)

Крок 3: 2-аміно-5-(2,2-дифлюоретокси)-1H-піримідин-6-он



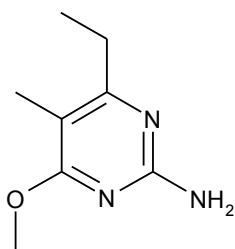
До розчину етил-(Z)-2-(2,2-дифлюоретокси)-3-(диметиламіно)проп-2-еноату (5,25 г, 23,52 ммоль) у N-метил-2-піролідіноні (60 мл) додавали карбонат гуанідину (8,47 г, 47,04 ммоль) і карбонат калію (6,5 г, 47,04 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 150 °С протягом 24 годин і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (950 мг, вихід 17 %). MS (IEP) m/z =192,2 [M+H]⁺

Крок 4: 4-хлор-5-(2,2-дифлюоретокси)піримідин-2-амін

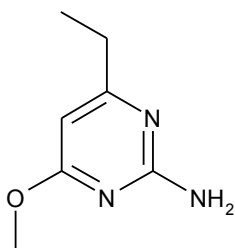


Розчин 2-аміно-5-(2,2-дифлюоретокси)-1Н-піримідин-6-она (3,0 г, 15,7 ммоль) в оксихлориді фосфору (29,26 мл, 313,91 ммоль) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Після цього реакційну суміш випарювали насухо і додавали воду (10 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і додавали 6 % водний розчин гідроксиду амонію (10 мл). Утворений осад відфільтровували. Фільтрат розбавляли сольовим розчином і екстрагували тричі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини коричневого кольору (2,5 г, вихід 61 %). 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ = 8,21 (s, 1H), 6,48-6,18 (m, 1H), 4,29 (dt, J=3,5, 14,7 Гц, 2H)

Проміжна сполука Б80: 4-етил-6-метокси-5-метилпіримідин-2-амін

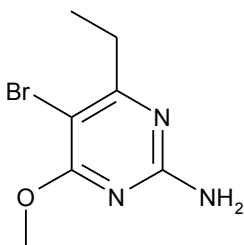


Крок 1: 4-етил-6-метоксипіримідин-2-амін



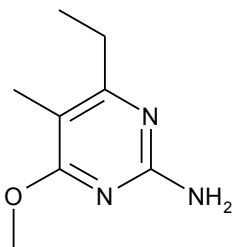
До розчину 4-хлор-6-етилпіримідин-2-аміну (1000,0 мг, 6,35 ммоль, CAS: 5764-67-8) в тетрагідрофурані (10 мл) додавали 5 М розчин метоксиду натрію (3,17 мл, 15,86 ммоль). Суміш перемішували при 60 °С протягом 3 годин, виливали у воду та три рази екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді олії жовтого кольору (940 мг, вихід 97 %). MS (IEP) m/z=154,0 [M+H]⁺

Крок 2: 5-бром-4-етил-6-метоксипіримідин-2-амін



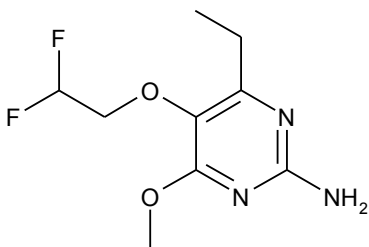
До розчину 4-етил-6-метоксипіримідин-2-аміну (890,0 мг, 5,81 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) додавали N-бромсукцинімід (1240,91 мг, 6,97 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 12 годин і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-50 %, з отриманням титульної сполуки у

вигляді твердої речовини жовтого кольору (1100 мг, вихід 82 %). MS (IEP) $m/z=232,0$ $[M+H]^+$
Крок 3: 4-етил-6-метокси-5-метилпіримідин-2-амін

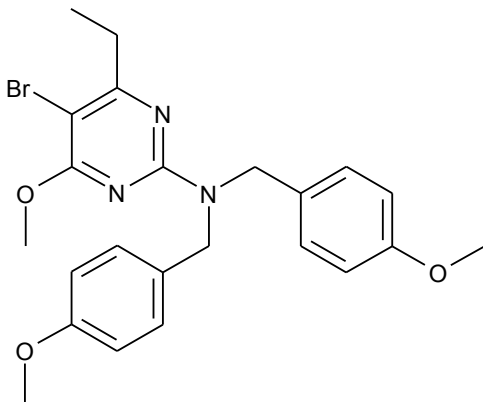


До розчину 5-бром-4-етил-6-метоксипіримідин-2-аміну (100,0 мг, 0,430 ммоль) і триметилбороксину (216,36 мг, 0,860 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) і воді (0,400 мл) додавали карбонат калію (178,65 мг, 1,29 ммоль) і комплекс 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію (II) дихлориду дихлорметану (35,19 мг, 0,040 ммоль) в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 12 годин, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною TLC (елюенти: етилацетат/петролейний ефір 1/1) з отриманням титульної сполуки у вигляді безбарвної олії (40 мг, вихід 28 %). MS (IEP) $m/z=168,1$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б81: 5-(2,2-дифлюоретокси)-4-етил-6-метоксипіримідин-2-амін

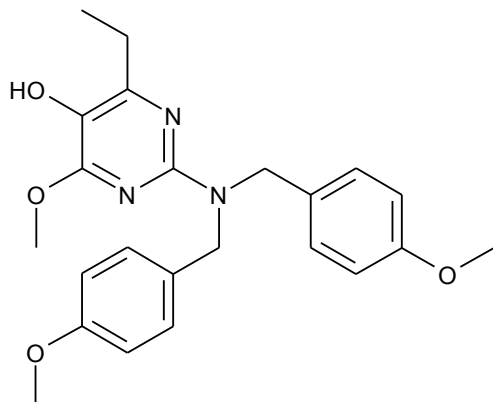


Крок 1: 5-бром-4-етил-6-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



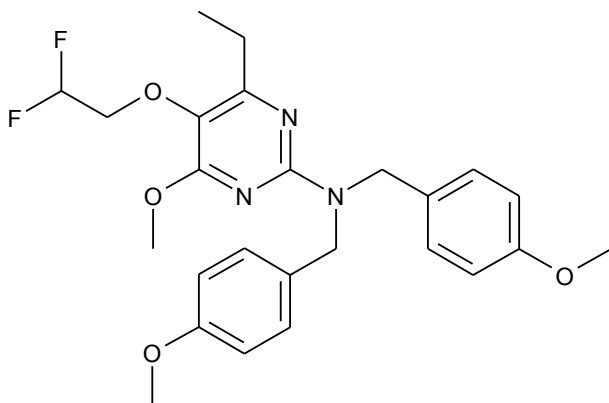
До розчину 4-метоксибензилхлориду (4,05 мл, 29,86 ммоль) N,N-диметилформаміді (45 мл) додавали гідрид натрію (1706,31 мг, 42,66 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при 25 °C протягом 0,5 годин, потім додавали 5-бром-4-етил-6-метоксипіримідин-2-амін (3300,0 мг, 14,22 ммоль, проміжна сполука Б80, крок 2). Суміш перемішували при 25 °C протягом 12 годин, гасили насиченим розчином хлориду амонію і тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-50 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (5500 г, вихід 82 %). MS (IEP) $m/z=474,1$ $[M+H]^+$

Крок 2: 2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4-етил-6-метоксипіримідин-5-ол



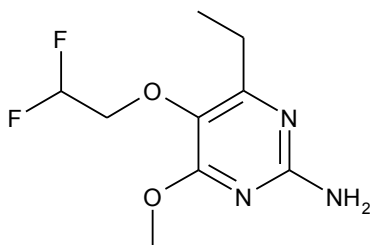
До перемішаного розчину 5-бром-4-етил-6-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну (2000,0 мг, 4,23 ммоль) у 25 мл безводного тетрагідрофурану додавали 2,5 М розчин н-бутиллітію (2,2 мл, 5,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хв. Потім краплями додавали триметилборат (1319,73 мг, 12,7 ммоль) в тетрагідрофурані (6 мл). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 1,5 годин. Суміш нагрівали до 0°C і додавали пероксид водню (9599,82 мг, 84,68 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 1 години, виливали 0,1 н. розчин сульфату натрію і тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-50 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (1300 г, вихід 75 %). MS (IEP) $m/z=410,2$ $[M+H]^+$

Крок 3: 5-(2,2-дифлюоретокси)-4-етил-6-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



До суспензії 2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4-етил-6-метоксипіримідин-5-олу (400,0 мг, 0,980 ммоль) і карбонату цезію (477,39 мг, 1,47 ммоль) в ацетонітрилу (5 мл) додавали 2,2-дифлюоретилтрифлюорметансульфонат (250,98 мг, 1,17 ммоль). Суміш перемішували при 30°C протягом 12 годин, виливали у воду та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (400 мг, вихід 86 %). MS (IEP) $m/z=474,2$ $[M+H]^+$

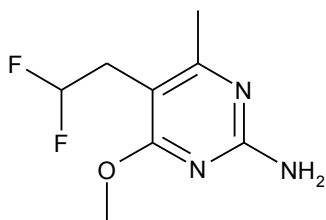
Крок 4: 5-(2,2-дифлюоретокси)-4-етил-6-метоксипіримідин-2-амін



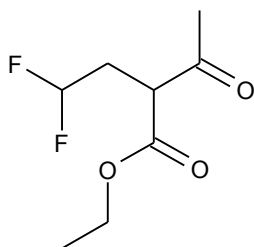
Суміш 5-(2,2-дифлюоретокси)-4-етил-6-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну

(400,0 мг, 0,840 ммоль) у трифлюороцтовій кислоті (5,0 мл) перемішували при 25 °С протягом 12 годин, гасили водою (50 мл), фільтрували та очищали препаративною HPLC з отриманням титульної сполуки у вигляді білої твердої речовини (197 мг, вихід 100 %). MS (IEP) $m/z=234,1$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б82: 5-(2,2-дифлюоретил)-4-метокси-6-метилпіримідин-2-амін

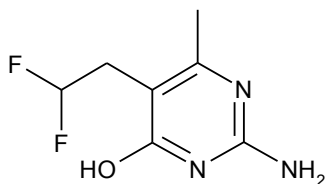


Крок 1: етил 2-ацетил-4,4-дифлюорбутаноат



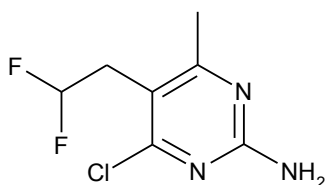
До розчину етилацетоацетату (1,96 мл, 15,37 ммоль) у тетрагідрофурані (50 мл) додавали гідрид натрію (737,67 мг, 18,44 ммоль) при 0 °С в атмосфері азоту. Суміш перемішували при 0 °С протягом 20 хв, потім додавали розчин 2,2-дифлюоретилтрифлюорметансульфонату (3,62 г, 16,9 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 20 °С в атмосфері азоту протягом 16 годин, гасили насиченим розчином хлориду амонію, виливали у воду та тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді напівтвердої речовини жовтого кольору (5 мг, вихід 100 %). MS (IEP) $m/z=194,7$ $[M+H]^+$

Крок 2: 2-аміно-5-(2,2-дифлюоретил)-6-метилпіримідин-4-ол



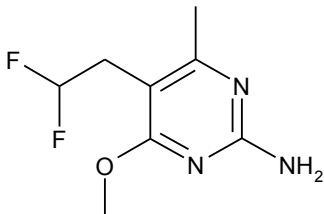
До перемішаного розчину етил-2-ацетил-4,4-дифлюорбутаноату (2300,0 мг, 7,11 ммоль) у метанолі (50 мл) додавали 5М розчин метоксиду натрію (3,27 мл, 16,35 ммоль), а потім гідрохлорид гуанідину (746,8 мг, 7,82 ммоль) при 25 °С в атмосфері азоту. Потім реакційну суміш нагрівали до 40 °С, перемішували протягом 4 годин і гасили додаванням 1 н. HCl (12 мл). Значення рН доводили до 7 за допомогою насич. NaHCO₃. Суміш виливали у воду та тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт метанол/етилацетат 0-8 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (300 мг, вихід 22 %). MS (IEP) $m/z=189,7$ $[M+H]^+$

Крок 3: 4-хлор-5-(2,2-дифлюоретил)-6-метилпіримідин-2-амін



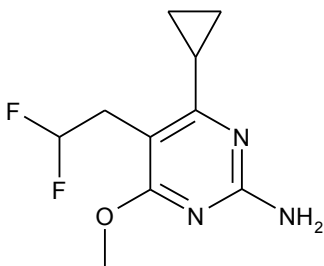
До суміші 2-аміно-5-(2,2-дифлюоретил)-6-метилпіримідин-4-олу (230,0 мг, 1,22 ммоль) в ацетонітрилі (3 мл) додавали оксихлорид фосфору (0,68 мл, 7,3 ммоль), потім триетиламін (0,17 мл, 1,22 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 30 °С протягом 16 годин, гасили водою та екстрагували тричі етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною TLC (елюенти: етилацетат/петролейний ефір 1/1+0,1 % триетиламін) з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (80 мг, вихід 32 %). MS (IEP) $m/z=207,7$ $[M+H]^+$

Крок 4: 5-(2,2-дифлюоретил)-4-метокси-6-метилпіримідин-2-амін

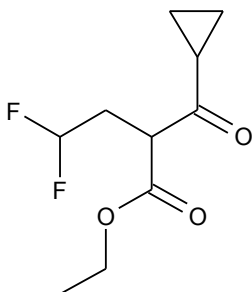


До перемішуваної суспензії 4-хлор-5-(2,2-дифлюоретил)-6-метилпіримідин-2-аміну (80,0 мг, 0,390 ммоль) в тетрагідрофурані (6 мл) додавали 5 М розчин метоксиду натрію (0,1 мл, 0,520 ммоль) при 20 °С в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при 20 °С. Тричі додавали 5 М розчин метоксиду натрію (0,02 мл, 0,080 ммоль). Реакційну суміш гасили водою та екстрагували тричі етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною TLC (елюенти: етилацетат/петролейний ефір 1/1+0,1 % триетиламін) з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (80 мг, вихід 32 %). MS (IEP) $m/z=207,7$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б83: 4-циклопропіл-5-(2,2-дифлюоретил)-6-метоксипіримідин-2-амін

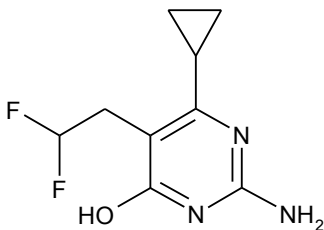


Крок 1: етил 2-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифлюорбутаноат



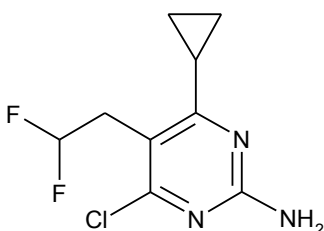
До розчину метил-3-циклопропіл-3-оксипропаноату (2,0 г, 14,07 ммоль) у тетрагідрофурані (50 мл) додавали гідрід натрію (675,34 мг, 16,88 ммоль) при 0 °С в атмосфері азоту. Суміш перемішували при 0 °С протягом 20 хв, потім додавали розчин 2,2-дифлюоретилтрифлюорметансульфонату (3,31 г, 15,48 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 20 °С в атмосфері азоту протягом 16 годин, гасили насиченим розчином хлориду амонію, виливали у воду та тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді олії речовини жовтого кольору (2,9 мг, вихід 100 %). MS (IEP) $m/z=206,8$ $[M+H]^+$

Крок 2: 2-аміно-6-циклопропіл-5-(2,2-дифлюоретил)піримідин-4-ол



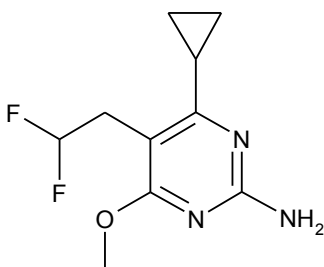
До перемішаного розчину метил-2-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифлюорбутаноату (3,1 г, 15,03 ммоль) у метанолі (80 мл) додавали 5 М розчин метоксиду натрію (6,92 мл, 34,58 ммоль), а потім гідрохлорид гуанідину (1,58 г, 16,54 ммоль) при 25 °С в атмосфері азоту. Потім реакційну суміш нагрівали до 40 °С, перемішували протягом 12 годин і гасили додаванням 2 н. HCl (12 мл). Значення рН доводили до 7 за допомогою насич. NaHCO₃. Суміш виливали у воду та тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт метанол/етилацетат 0-1 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (530 мг, вихід 16 %). MS (IEP) m/z=215,8 [M+H]⁺

Крок 3: 4-хлор-6-циклопропіл-5-(2,2-дифлюоретил)піримідин-2-амін



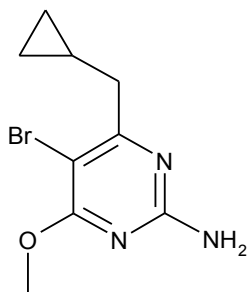
До суміші 2-аміно-6-циклопропіл-5-(2,2-дифлюоретил)піримідин-4-олу (210,0 мг, 0,980 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) додавали оксихлорид фосфору (0,27 мл, 2,93 ммоль), потім триетиламін (0,14 мл, 0,980 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 30 °С протягом 20 годин, виливали у воду та три рази екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (30 мг, вихід 13 %). MS (IEP) m/z=233,7 [M+H]⁺

Крок 4: 4-циклопропіл-5-(2,2-дифлюоретил)-6-метоксипіримідин-2-амін

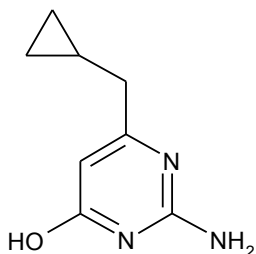


До перемішаної суспензії 4-хлор-6-циклопропіл-5-(2,2-дифлюоретил)піримідин-2-аміну (47,0 мг, 0,200 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл) додавали 5 М розчин метоксиду натрію (0,05 мл, 0,270 ммоль) при 20 °С в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували протягом 5 годин при 20 °С, гасили водою і тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною TLC (елюенти: етилацетат/петролейний ефір 3/1) з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (19 мг, вихід 41 %). MS (IEP) m/z=230,1 [M+H]⁺

Проміжна сполука Б84: 5-бром-4-(циклопропілметил)-6-метоксипіримідин-2-амін

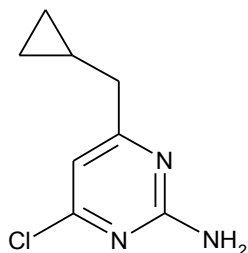


Крок 1: 2-аміно-6-(циклопропілметил)піримідин-4-ол



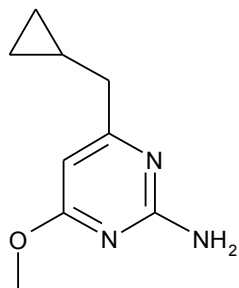
Етил-4-циклопропіл-3-оксобутаноат (890,87 мг, 5,23 ммоль) розчиняли в надсухому етанолі (10 мл) і гідрохлориді гуанідину (500 мг, 5,23 ммоль), і додавали етоксид натрію (5,09 г, 5,85 мл, 15,7 ммоль). Суміш перемішували протягом 16 годин при 75 °С. Додавали 4 н. HCl (2,5 мл) та суміш концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору (864,6 мг, вихід 100 %), яку використовували в наступному кроці без додаткового очищення. MS (IEP) $m/z=166,1$ $[M+H]^+$

Крок 2: 4-хлор-6-(циклопропілметил)піримідин-2-амін



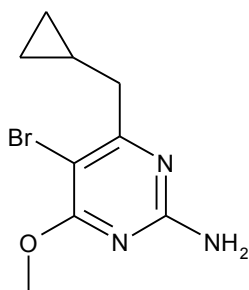
2-аміно-6-(циклопропілметил)піримідин-4-ол (2,22 г, 5,39 ммоль) змішували з чистим оксихлоридом фосфору (7,9 г, 4,8 мл, 51,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 2 годин і концентрували у вакуумі. Залишок виливали в насич. NaHCO₃ та екстрагували етилацетатом. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв і тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-70 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (667,6 мг, вихід 65 %). MS (IEP) $m/z=184,1$ $[M+H]^+$

Крок 3: 4-(циклопропілметил)-6-метоксипіримідин-2-амін



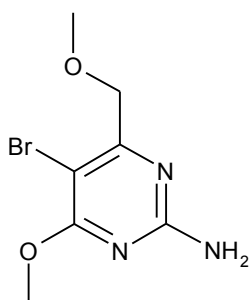
До суспензії 4-хлор-6-(циклопропілметил)піримідин-2-аміну (639,2 мг, 3,48 ммоль) у метанолі (16,03 мл) додавали гідрид натрію (220,18 мг, 5,5 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 2 годин і концентрували у вакуумі. Залишок виливали у воду та тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари тричі промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-100 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді олії жовтого кольору (600,4 мг, вихід 87 %). MS (IEP) $m/z=180,2$ $[M+H]^+$

Крок 4: 5-бром-4-(циклопропілметил)-6-метоксипіримідин-2-амін

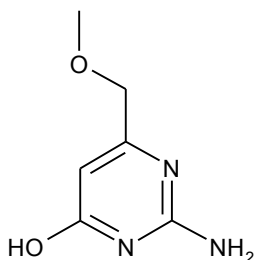


До розчину 4-(циклопропілметил)-6-метоксипіримідин-2-аміну (104 мг, 0,580 ммоль) в етилацетаті (3 мл) додавали N-бромсукцинімід (103,28 мг, 0,580 ммоль) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш перемішували при 23 °С протягом 2 годин, виливали у воду та тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари тричі промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (124,2 мг, вихід 80 %). MS (IEP) $m/z=258,2$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б85: 5-бром-4-метокси-6-(метоксиметил)піримідин-2-амін

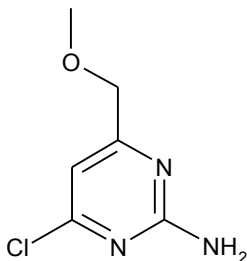


Крок 1: 2-аміно-6-(метоксиметил)піримідин-4-ол



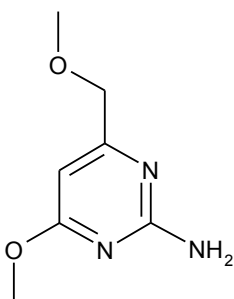
Гідрохлорид гуанідину (1,33 г, 13,92 ммоль) розчиняли в надсухому етанолі (26,6 мл), та етоксиді натрію (13,53 г, 15,59 ммоль), і додавали метил-4-метоксиацетоацетат (2,03 г, 1,8 ммоль, 13,92 ммоль). Суміш перемішували протягом 18 годин при 80 °С. Додавали 4 н. HCl (10,5 мл) і після перемішування при кімнатній температурі протягом 20 хв концентрували у вакуумі з отриманням сполуки у вигляді твердої речовини темно-червоного кольору (2,78 г, вихід 51 %), яку безпосередньо використовували у наступному кроці без додаткового очищення. MS (IEP) $m/z=156,1$ $[M+H]^+$

Крок 2: 4-хлор-6-(метоксиметил)піримідин-2-амін



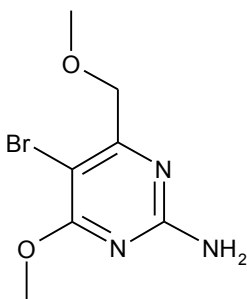
2-Аміно-6-(метоксиметил)піримідин-4-ол (2,2 г, 5,67 ммоль) змішували з чистим оксихлоридом фосфору (7,27 г, 4,42 мл, 47,44 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 2 годин і концентрували у вакуумі. Залишок виливали в насич. NaHCO₃ та екстрагували етилацетатом. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв і тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-70 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (590,5 мг, вихід 56 %). MS (IEP) m/z=174,1 [M+H]⁺

Крок 3: 4-метокси-6-(метоксиметил)піримідин-2-амін



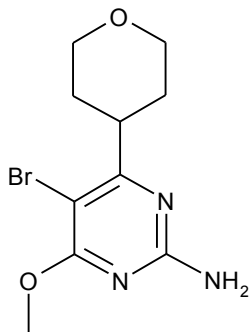
До суспензії 4-хлор-6-(метоксиметил)піримідин-2-аміну (576,1 мг, 3,32 ммоль) у метанолі (15,28 мл) додавали гідрид натрію (209,92 мг, 5,25 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 1 години та концентрували у вакуумі. Залишок виливали у воду та тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари тричі промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали SFC з отриманням титульної сполуки у вигляді порошку білого кольору (247 мг, вихід 44 %). MS (IEP) m/z=170,1 [M+H]⁺

Крок 4: 5-бром-4-метокси-6-(метоксиметил)піримідин-2-амін

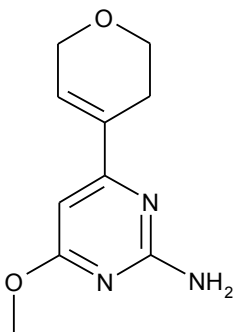


До розчину 4-метокси-6-(метоксиметил)піримідин-2-аміну (191,6 мг, 1,13 ммоль) в етилацетаті (5,85 мл) додавали N-бромсукцинімід (201,57 мг, 1,13 ммоль) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш перемішували при 23 °С протягом 2 годин, виливали у воду та тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари тричі промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді порошку білого кольору (254,5 мг, вихід 89 %). MS (IEP) m/z=248,1 [M+H]⁺

Проміжна сполука Б86: 5-бром-4-метокси-6-тетрагідропіран-4-іл-піримідин-2-амін

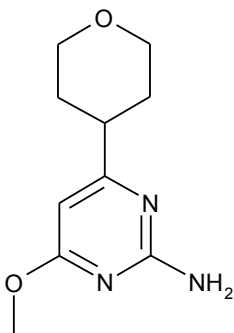


Крок 1: 4-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-6-метоксипіримідин-2-амін



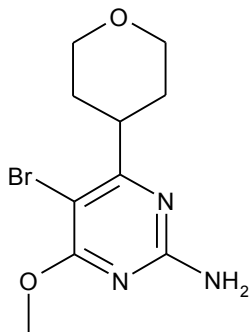
До розчину 2-аміно-4-хлор-6-метоксипіримідину (5,0 г, 31,33 ммоль, CAS: 5734-64-5) в 1,4-діоксані (150 мл) і воді (15 мл) додавали пінаколовий естер 3,6-дигідро-2H-піран-4-боронової кислоти (9,87 г, 47 ммоль), тетракis(трифенілфосфін)паладію (0) (3,63 г, 3,13 ммоль) і карбонат натрію (4,98 г, 47 ммоль) в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 12 годин і концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли етилацетатом і промивали двічі водою та один раз сольовим розчином. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (4 мг, вихід 55 %). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ = 6,79 (шир. s, 1H), 6,43 (шир. s, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,21 (шир. s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (шир. t, $J=5,1$ Гц, 2H), 2,42-2,28 (m, 2H)

Крок 2: 4-метокси-6-тетрагідропіран-4-іл-піримідин-2-амін



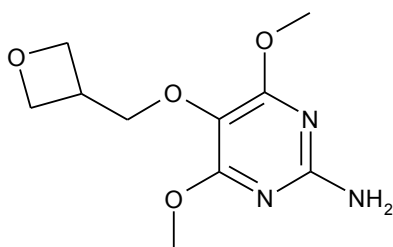
До розчину 4-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-6-метоксипіримідин-2-аміну (2,1 г, 8,61 ммоль) у метанолі (50 мл) і тетрагідрофурані (50 мл) додавали платину на вугіллі (500 мг). Реакційну суміш продували воднем і перемішували при 1 атм. водню при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту і концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (1,8 мг, вихід 80 %). MS (IEP): $m/z=210,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Крок 3: 5-бром-4-метокси-6-тетрагідропіран-4-іл-піримідин-2-амін

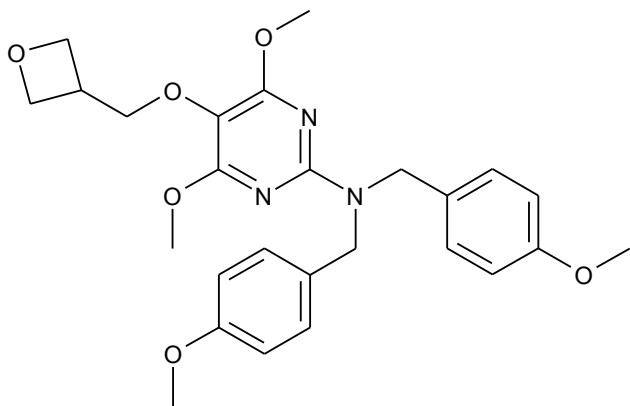


До розчину 4-метокси-6-тетрагідропіран-4-ілпіримідин-2-аміну (1,0 г, 4,78 ммоль) в N,N-диметилформаміді (20 мл) додавали N-бромсукцинімід (1,11 г, 6,21 ммоль) при 25 °С. Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин і концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли етилацетатом і промивали двічі водою та один раз сольовим розчином. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (900 мг, вихід 53 %). MS (IEP) $m/z=290,0$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б87: 4,6-диметокси-5-(оксетан-3-ілметокси)піримідин-2-амін

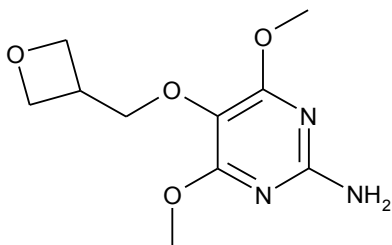


Крок 1: 4,6-диметокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]-5-(оксетан-3-ілметокси)піримідин-2-амін



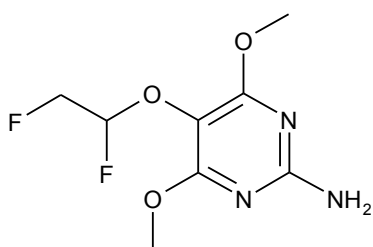
Суміш 2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4,6-диметоксипіримідин-5-олу (410 мг, 0,996 ммоль, проміжна сполука Б54, крок 3), 3-(бромметил)оксетану (451,4 мг, 2,99 ммоль) і карбонату калію (413,17 мг, 2,99 ммоль) у N,N-диметилформаміді (8 мл) перемішували при 80 °С протягом 4,5 годин. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-40 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безбарвної олії (444 мг, вихід 83 %). MS (IEP) $m/z=482,5$ $[M+H]^+$

Крок 2: 4,6-диметокси-5-(оксетан-3-ілметокси)піримідин-2-амін

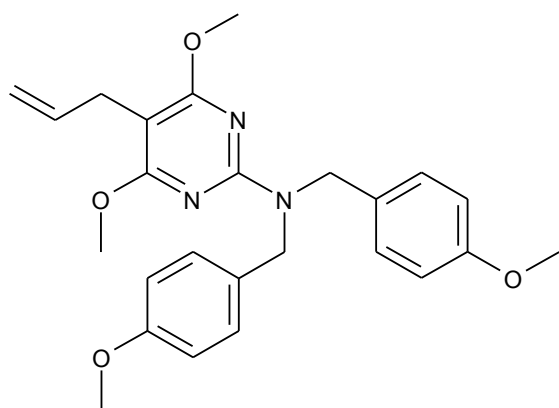


4,6-диметокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]-5-(оксетан-3-ілметокси)піримідин-2-амін (349 мг, 0,725 ммоль) розчиняли в метанолі (50 мл). Гідроксид паладію на вугіллі (101,78 мг, 0,036 ммоль) додавали в атмосфері аргону. Реакційну суміш продували і знову заповнювали воднем, а потім перемішували при 1 атм. водню протягом 5 днів (через 4 дні знову додали гідроксид паладію на вугіллі (101,78 мг, 0,036 ммоль)). Реакційну суміш фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-55 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді напівтвердої речовини білого кольору (153 мг, вихід 85 %). MS (IEP) $m/z=242,2$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б88: 5-(2,3-дифлюорпропіл)-4,6-диметоксипіримідин-2-амін

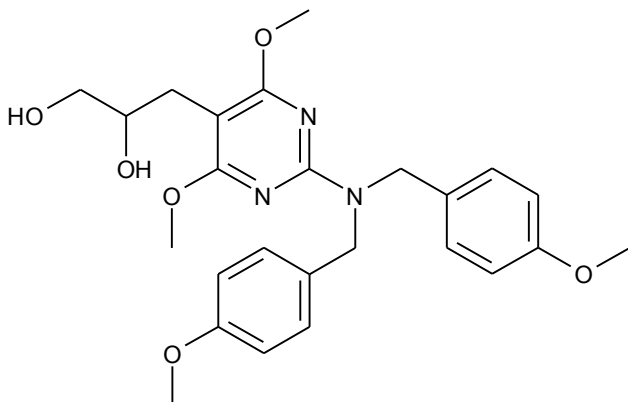


Крок 1: 5-аліл-4,6-диметокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



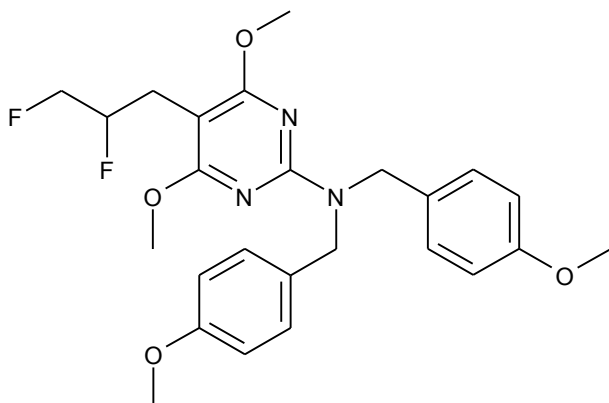
До розчину 5-аліл-4,6-диметоксипіримідин-2-аміну (1,8 г, 9,22 ммоль, проміжна сполука Б59) в N,N-диметилформаміді (20 мл) додавали гідрид натрію (1,48 г, 36,88 ммоль) при 0 °C в атмосфері азоту та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Потім додавали 4-метоксибензилхлорид (2,5 мл, 18,44 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду та тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали послідовно сольовим розчином і насиченим розчином хлориду амонію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 30-50 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (3,3 г, вихід 72 %). MS (IEP) $m/z=436,3$ $[M+H]^+$

Крок 2: 3-[2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4,6-диметоксипіримідин-5-іл]пропан-1,2-діол



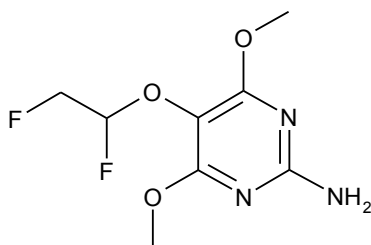
До перемішаного розчину 5-аліл-4,6-диметокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну (3,3 г, 7,58 ммоль) в THF (25 мл) і воді (5 мл) додавали N-оксид N-метилморфоліну (1,78 г, 15,15 ммоль), а потім тетраоксид осмію (385,27 мг, 1,52 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 16 годин. До суміші додавали 50 мл водного розчину Na₂S₂O₃ (10 г). Після перемішування протягом декількох хвилин реакційну суміш екстрагували тричі етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (1,5 мг, вихід 42 %). MS (IEP) m/z=470,3 [M+H]⁺

Крок 3: 5-(2,3-дифлюорпропіл)-4,6-метокси-N,N-біс[(4-диметоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



До розчину трифлюориду діетиламіносірки (0,84 мл, 6,39 ммоль) у дихлорметані (10 мл) додавали 3-[2-біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4,6-диметоксипіримідин-5-іл]пропан-1,2-діол (600,0 мг, 1,28 ммоль) у дихлорметані (10 мл) при 0-10 °C в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години, гасили насич. NaHCO₃ і тричі екстрагували дихлорметаном. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 10-20 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді воскоподібної твердої речовини білого кольору (605 г, вихід 100 %). MS (IEP) m/z=474,3 [M+H]⁺

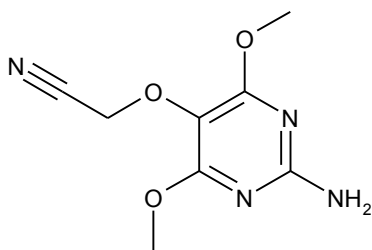
Крок 4: 5-(2,3-дифлюорпропіл)-4,6-диметоксипіримідин-2-амін



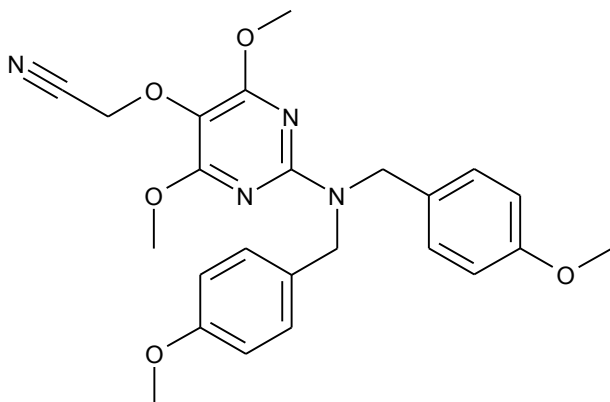
Розчин 5-(2,3-дифлюорпропіл)-4,6-диметокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну (900,0 мг, 1,9 ммоль) у трифлюороцтовій кислоті (12,86 мл, 173,1 ммоль) перемішували протягом 2

годин при 60 °С, виливали в насич. NaHCO₃ та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 30-50 %, з наступною препаративною HPLC з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (85 г, вихід 19 %). MS (IEP) m/z=234,2 [M+H]⁺

Проміжна сполука Б89: 2-(2-аміно-4,6-диметоксипіримідин-5-іл)оксиацетонітрил

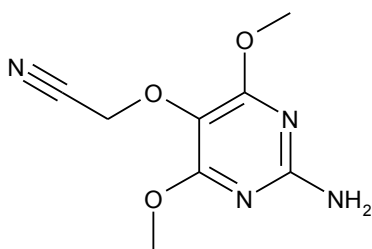


Крок 1: 2-[2-[біс(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4,6-диметоксипіримідин-5-іл]оксиацетонітрил



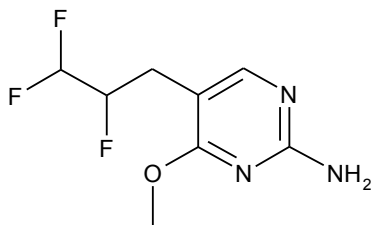
Суміш 2-[біс(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4,6-диметоксипіримідин-5-олу (1 г, 2,43 ммоль, проміжна сполука Б54, крок 3), йодацетонітрилу (1,22 г, 529,25 мкл, 7,29 ммоль) і карбонату калію (1,01 г, 7,29 ммоль) у N,N-диметилформаміді (16 мл) перемішували при 80 °С протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-20 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (855 мг, вихід 77 %). MS (IEP) m/z=451,3 [M+H]⁺

Крок 2: 2-(2-аміно-4,6-диметоксипіримідин-5-іл)оксиацетонітрил

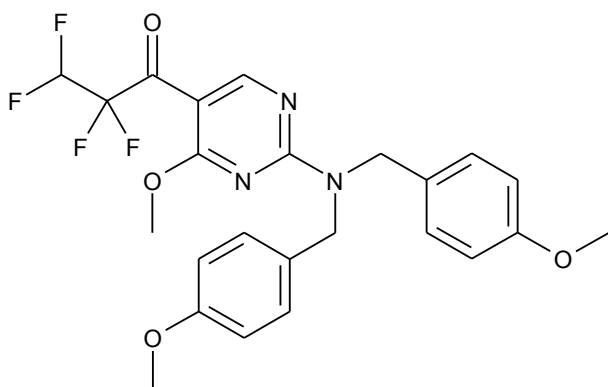


Суміш 2-[2-[біс(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4,6-диметоксипіримідин-5-іл]оксиацетонітрилу (855 мг, 1,9 ммоль) і трифлюороцтової кислоти (6,49 г, 4,39 мл, 56,94 ммоль) у дихлорметані (6 мл) перемішували при 50 °С протягом ночі. Реакційну суміш червоного кольору концентрували у вакуумі, виливали насич. NaHCO₃ та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-39 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (406 мг, вихід 92 %). MS (IEP) m/z=211,1 [M+H]⁺

Проміжна сполука Б90: 4-метокси-5-(2,3,3-трифлюорпропіл)піримідин-2-амін

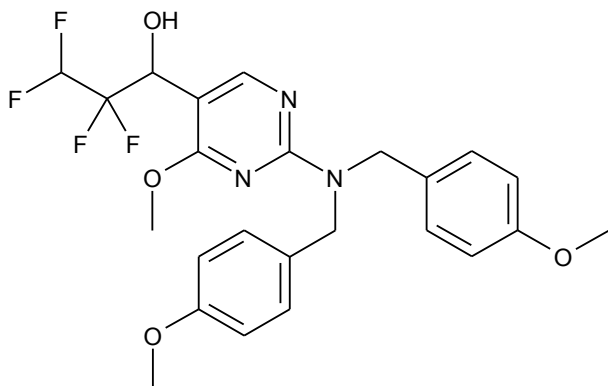


Крок 1: 1-[2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4-метоксипіримідин-5-іл]-2,2,3,3-тетрафлюорпропан-1-он



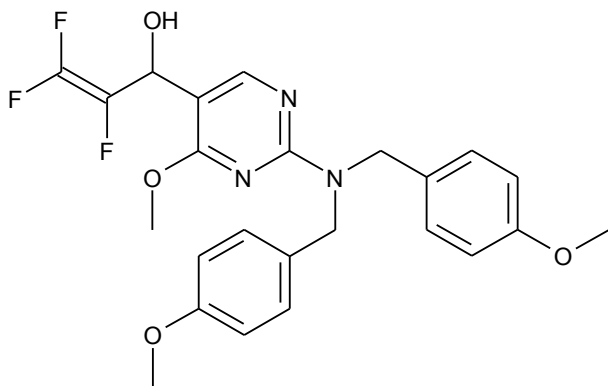
До розчину етил-2,2,3,3-тетрафлюорпропаноату (4936,83 мг, 28,36 ммоль) у THF (40 мл) по краплях додавали 2,5 М розчин н-бутилітію (4,92 мл, 12,29 ммоль) при -78 °С. Суміш перемішували при -78 °С протягом 1,15 години. До реакційної суміші додавали 5-бром-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін (4200,0 мг, 9,45 ммоль, проміжна сполука Б3, крок 1). Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 1 години, гасили насиченим розчином хлориду амонію і тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (3400 мг, вихід 73 %). MS (IEP) m/z =494,0 [M+H]⁺

Крок 2: 1-[2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4-метоксипіримідин-5-іл]-2,2,3,3-тетрафлюорпропан-1-ол



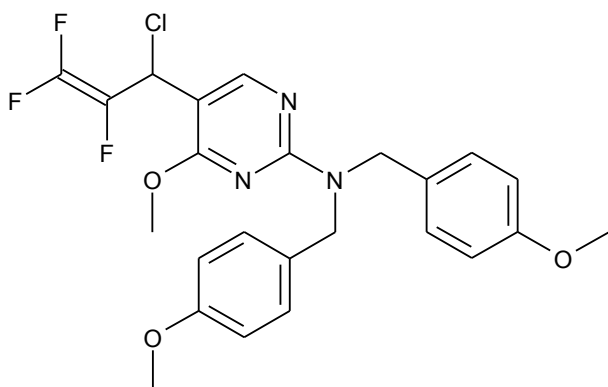
До розчину 1-[2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4-метоксипіримідин-5-іл]-2,2,3,3-тетрафлюорпропан-1-ону (2250,0 мг, 4,56 ммоль) у метанолі (40 мл) додавали боргідрид натрію (862,47 мг, 22,8 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 1 години, виливали насичений розчин хлориду амонію і тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (2259 мг, вихід 100 %). MS (IEP) m/z =496,0 [M+H]⁺

Крок 3: 1-[2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4-метоксипіримідин-5-іл]-2,3,3-трифлюорпроп-2-ен-1-ол



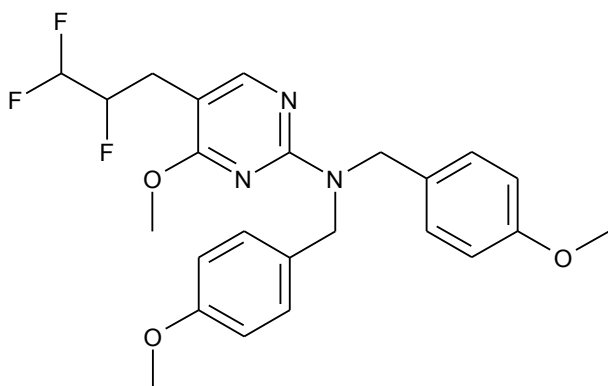
До розчину 1-[2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4-метоксипіримідин-5-іл]-2,2,3,3-тетрафлюорпропан-1-олу (2200,0 мг, 4,44 ммоль) у THF (60 мл) додавали 2 М розчин діізопропіламіду літію (17,76 мл, 35,52 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 2 годин, виливали в насичений розчин хлориду амонію і тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (1200 мг, вихід 57 %). MS (IEP) $m/z=476,0$ $[M+H]^+$

Крок 4: 5-(1-хлор-2,3,3-трифлюораліл)-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



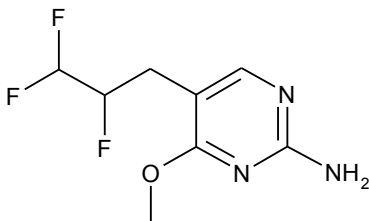
Суміш 1-[2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4-метоксипіримідин-5-іл]-2,3,3-трифлюорпроп-2-ен-1-олу (450,0 мг, 0,950 ммоль) в тіонілхлориді (5,0 мл) перемішували при 25 °С протягом 1 години та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (450 мг, вихід 96 %), яку безпосередньо використовували в наступному кроці. MS (IEP) $m/z=494,0$ $[M+H]^+$

Крок 5: 4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]-5-(2,3,3-трифлюорпропіл)піримідин-2-амін



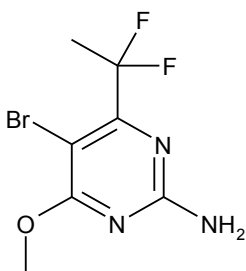
Розчин 5-(1-хлор-2,3,3-трифлюораллил)-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну (450,0 мг, 0,910 ммоль) розчиняли в етилацетаті (20 мл). Паладій на активованому вугіллі (450 мг) додавали в атмосфері азоту. Реакційну суміш продували та тричі заповнювали воднем, а потім перемішували при 1 атм. водню протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар целюли та концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною HPLC з отриманням титульної сполуки у вигляді олії світло-жовтого кольору (230 мг, вихід 55 %). MS (IEP) $m/z=462,0$ $[M+H]^+$

Крок 6: 4-метокси-5-(2,3,3-трифлюорпропіл)піримідин-2-амін

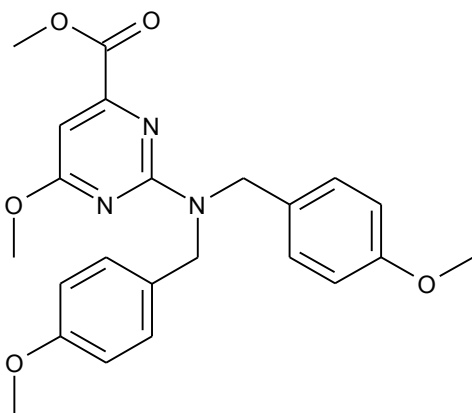


Суміш 4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]-5-(2,3,3-трифлюорпропіл)піримідин-2-аміну (230,0 мг, 0,500 ммоль) у трифлюороцтовій кислоті (3,0 мл) перемішували при 25 °C протягом 24 годин, гасили насич. NaHCO_3 і тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною TLC (елюенти: етилацетат/петролейний ефір 1/1) з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (65 мг, вихід 59 %). MS (IEP) $m/z=222,0$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б91: 5-бром-4-(1,1-дифлюоретил)-6-метоксипіримідин-2-амін

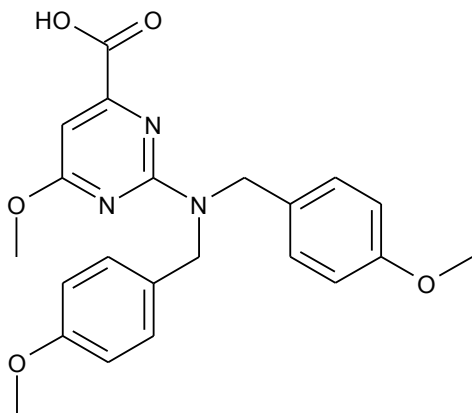


Крок 1: метил 2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-6-метоксипіримідин-4-карбоксилат



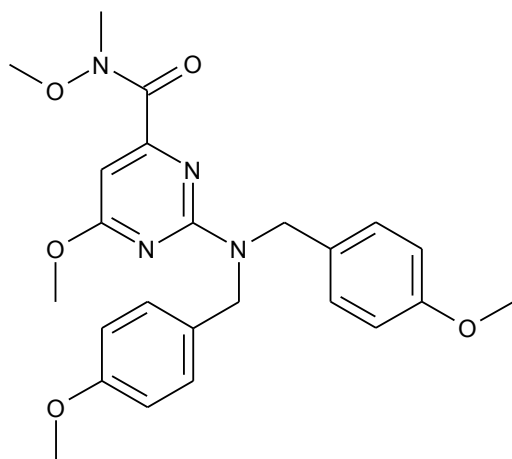
Безбарвний розчин метилового естеру 2-хлор-6-метоксипіримідин-4-карбонової кислоти (300 мг, 1,48 ммоль, CAS: 127861-30-7), біс-(4-метоксибензил)-аміну (419,15 мг, 1,63 ммоль) і п-етилдіізопропіламіну (390,56 мг, 516,62 мкл, 2,96 ммоль) в N-метил-2-піролідіноні (6 мл) нагрівали до 80 °C і перемішували протягом 22 годин, потім розбавляли етилацетатом і промивали двічі сольовим розчином. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (454 мг, вихід 71 %). MS (IEP) $m/z=424,2$ $[M+H]^+$

Крок 2: 2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-6-метоксипіримідин-4-карбонова кислота



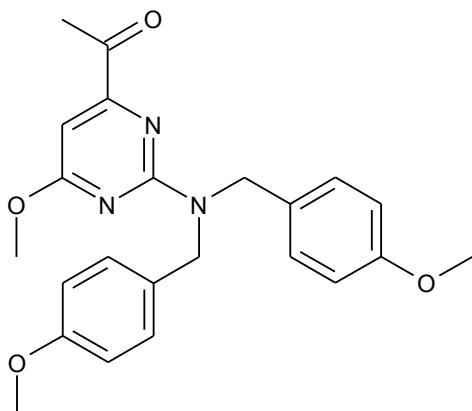
До перемішаного розчину метил-2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-6-метоксипіримідин-4-карбоксилату (453 мг, 1,05 ммоль) у тетрагідрофурани (5 мл) і воді (1 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (109,98 мг, 2,62 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин, виливали 1 н. HCl та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді смоли світло-жовтого кольору (435 мг, вихід 99 %). MS (IEP) $m/z=410,2$ $[M+H]^+$

Крок 3: 2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-N,6-диметокси-N-метилпіримідин-4-карбоксамід



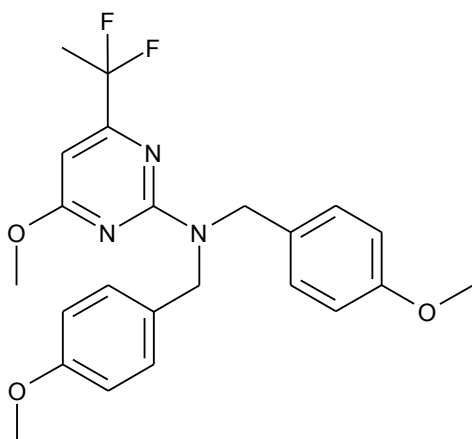
Розчин 2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-6-метоксипіримідин-4-карбонової кислоти (433 мг, 1,04 ммоль), гідрохлориду п, о-диметилгідроксиламіну (123,79 мг, 1,24 ммоль) і 4-метилморфоліну (127,06 мг, 138,11 мкл, 1,24 ммоль) у дихлорметані (8 мл) охолоджували до 0 °C. Додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (238,41 мг, 1,24 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 годин, розбавляли дихлорметаном і послідовно промивали 1 н. HCl, насич. NaHCO_3 і водою. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді смоли світло-жовтого кольору (433 мг, вихід 92 %). MS (IEP) $m/z=453,3$ $[M+H]^+$

Крок 4: 1-[2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-6-метоксипіримідин-4-іл]етанон



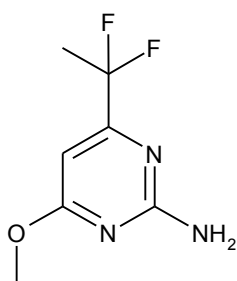
Розчин 2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-N,6-диметокси-N-метилпіримідин-4-карбоксаміду (431 мг, 0,952 ммоль) у тетрагідрофурані (8 мл) охолоджували до 0 °С. По краплях додавали 3 М розчин метилмагнійброміду в діетиловому ефірі (407,66 мг, 476,24 мкл, 1,43 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв, обережно гасили насиченим розчином хлориду амонію і двічі екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титильної сполуки у вигляді смоли світло-жовтого кольору (381 мг, вихід 98 %). MS (IEP) $m/z=408,3$ $[M+H]^+$

Крок 5: 4-(1,1-дифлюоретил)-6-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



До розчину 1-[2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-6-метоксипіримідин-4-іл]етанону (298 мг, 0,731 ммоль) в толуолі (3 мл) додавали Deoxo-fluor®, 2,7 М (50 мас. %) розчин у толуолі (3,24 г, 2,7 мл). Реакційну суміш нагрівали до 80 °С, перемішували протягом 4,5 годин, потім охолоджували до кімнатної температури, виливали в насич. NaHCO_3 та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-15 %, з отриманням титильної сполуки у вигляді в'язкої олії світло-жовтого кольору (166 мг, вихід 50 %). MS (IEP) $m/z=430,3$ $[M+H]^+$

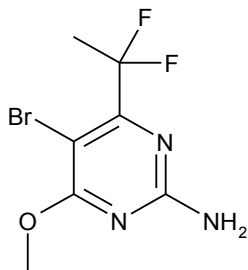
Крок 6: 4-(1,1-дифлюоретил)-6-метоксипіримідин-2-амін



До перемішаного розчину 4-(1,1-дифлюоретил)-6-метокси-N,N-біс[(4-

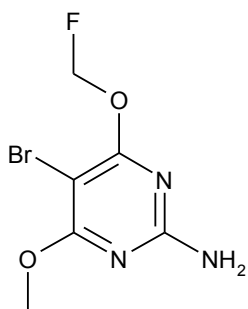
метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну (80 мг, 0,175 ммоль) в дихлорметані (100 мкл) додавали трифлюороцтову кислоту (1,2 г, 804 мкл, 10,51 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 60 °С, перемішували протягом 20 годин і концентрували у вакуумі. Залишок виливали в насич. NaHCO₃ та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-50 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (34 мг, вихід 98 %). MS (IEP) m/z=190,0 [M+H]⁺

Крок 7: 5-бром-4-(1,1-дифлюоретил)-6-метоксипіримідин-2-амін

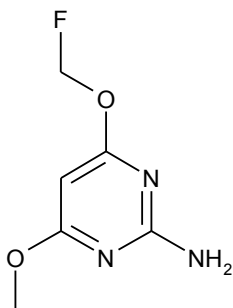


До перемішаного розчину [4-(1,1-дифлюоретил)-6-метоксипіримідин-2-іл]аміну (33 мг, 0,166 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл) додавали н-бромсукцинімід (29,8 мг, 0,166 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, розбавляли етилацетатом і промивали послідовно насич. NaHCO₃ і сольовим розчином. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (34 мг, вихід 74 %). MS (IEP) m/z=270,0 [M+H]⁺

Проміжна сполука Б92: 5-бром-4-(флюорметокси)-6-метоксипіримідин-2-амін

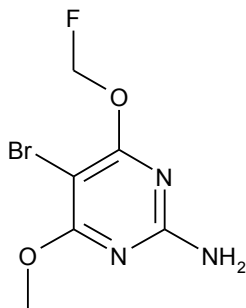


Крок 1: 4-(флюорметокси)-6-метоксипіримідин-2-амін



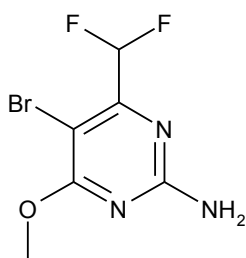
До розчину 2-аміно-6-метоксипіримідин-4-олу (400 мг, 2,69 ммоль, CAS: 59081-28-6) в N,N-диметилформаміді (24,48 мл) додавали карбонат калію (372,14 мг, 2,69 ммоль) і потім флюор(йодо)метан (430,62 мг, 181,7 мкл, 2,69 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хв у запаяній пробірці, потім виливали у воду та екстрагували тричі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-70 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді олії жовтого кольору (92,9 мг, вихід 17 %). MS (IEP) m/z=174,1 [M+H]⁺

Крок 2: 5-бром-4-(флюорметокси)-6-метоксипіримідин-2-амін

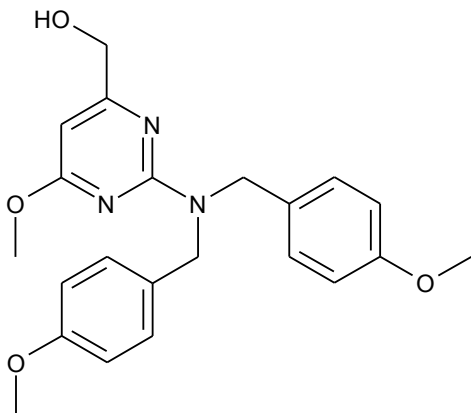


До 4-(флюорметокси)-6-метоксипіримідин-2-аміну (40 мг, 0,231 ммоль) в ацетонітрилі (1,54 мл) додавали н-бромсукцинімід (53,45 мг, 0,300 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв, потім розбавляли етилацетатом і промивали один раз водою. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-100 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (27 мг, вихід 46 %). MS (IEP) $m/z=252,1$ $[M+H]^+$

Проміжна сполука Б93: 5-бром-4-(дифлюорметил)-6-метоксипіримідин-2-амін

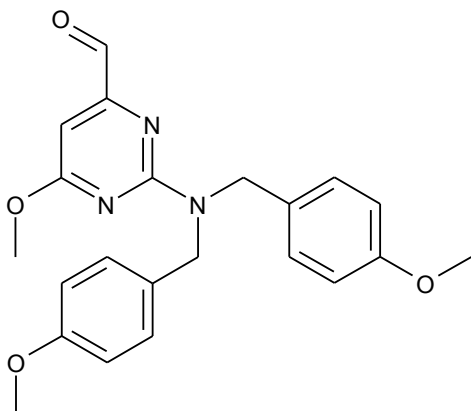


Крок 1: [2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-6-метоксипіримідин-4-іл]метанол



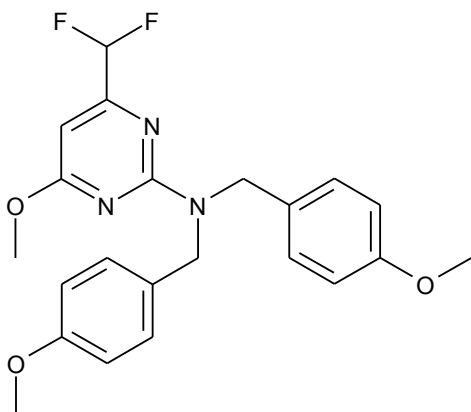
Розчин метил-2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-6-метоксипіримідин-4-карбоксилату (440 мг, 1,01 ммоль, проміжна сполука Б91, крок 1) в тетрагідрофурані (12 мл) охолоджували до 0 °С. По краплях додавали 1 М розчин алюмогідриду літію в THF (1,51 мл, 1,51 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв, потім обережно гасили насиченим розчином хлориду амонію, виливали у воду та двічі екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-40 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (257 мг, вихід 64 %). MS (IEP) $m/z=396,3$ $[M+H]^+$

Крок 2: 2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-6-метоксипіримідин-4-карбальдегід



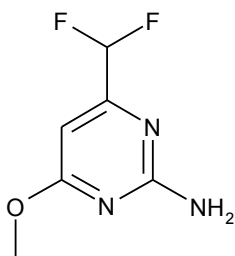
Розчин [2-біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-6-метоксипіримідин-4-іл]метанолу (125 мг, 0,316 ммоль) у дихлорметані (3 мл) охолоджували до 0 °С. Додавали періодат Десса-Мартіна (160,88 мг, 0,379 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв, при кімнатній температурі протягом 16 год., виливали в насич. NaHCO_3 та екстрагували двічі дихлорметаном. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді смоли жовтого кольору (100 мг, вихід 79 %). MS (IEP) $m/z=394,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Крок 3: 4-(дифлюорметил)-6-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



Розчин 4-(дифлюорметил)-6-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну (98 мг, 0,244 ммоль) у дихлорметані (1 мл) охолоджували до 0 °С. По краплях додавали Deoxo-fluor®, 2,7 M (50 мас. %) розчин у толуолі (162,74 мг, 135,61 мкл, 0,366 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години, виливали в насич. NaHCO_3 та екстрагували двічі дихлорметаном. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-20 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безбарвної смоли (83 мг, вихід 82 %). MS (IEP) $m/z=416,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

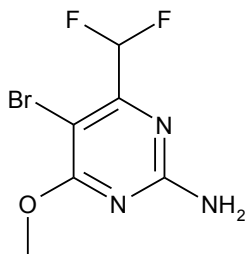
Крок 4: 4-(дифлюорметил)-6-метоксипіримідин-2-амін



До розчину 4-(дифлюорметил)-6-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну (82 мг, 0,197 ммоль) у дихлорметані (100 мкл) додавали трифлюороцтову кислоту (1,35 м, 906,31 мкл,

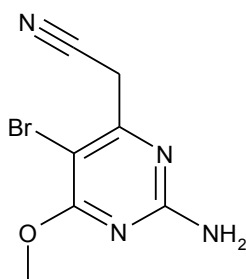
11,84 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 60 °С і перемішували протягом 20 годин. Додавали трифлюороцтову кислоту (675,18 мг, 453,14 мкл, 5,92 ммоль) і продовжували перемішування при 60 °С протягом 5 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли етилацетатом, виливали в насич. NaHCO₃ та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-50 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (36 мг, вихід 100 %). MS (IEP) m/z=176,1 [M+H]⁺

Крок 5: 5-бром-4-(дифлюорметил)-6-метоксипіримідин-2-амін

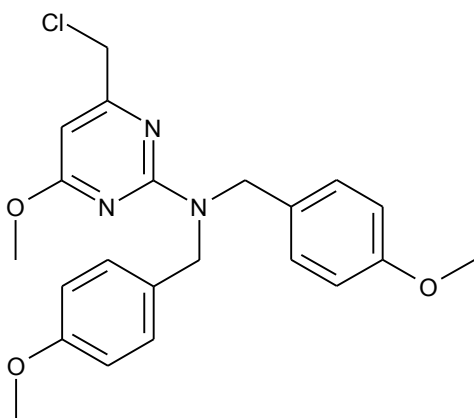


До перемішаного розчину 4-(дифлюорметил)-6-метоксипіримідин-2-аміну (35 мг, 0,192 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл) додавали н-бромсукцинімід (34,49 мг, 0,192 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, потім розбавляли етилацетатом і промивали послідовно насич. NaHCO₃ і сольовим розчином. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (38 мг, вихід 78 %). MS (IEP) m/z=254,1 [M+H]⁺

Проміжна сполука Б94: 2-(2-аміно-5-бром-6-метоксипіримідин-4-іл)ацетонітрил

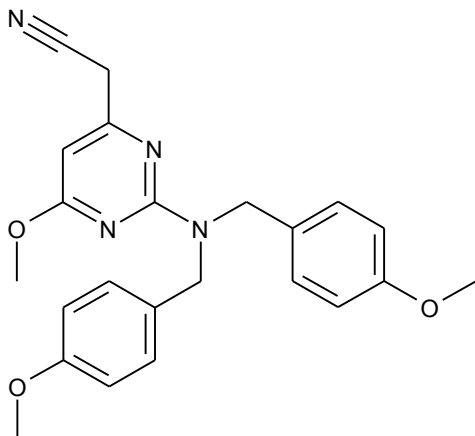


Крок 1: 4-(хлорметил)-6-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



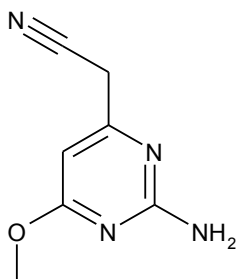
До перемішаного розчину [2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-6-метоксипіримідин-4-іл]метанолу (125 мг, 0,316 ммоль, проміжна сполука Б93, крок 1) в дихлорметані (1,5 мл) додавали тіонілхлорид (75,21 мг, 45,86 мкл, 0,632 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (131 мг, вихід 100 %). MS (IEP) m/z=414,3 [M+H]⁺

Крок 2: 2-[2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-6-метоксипіримідин-4-іл]ацетонітрил



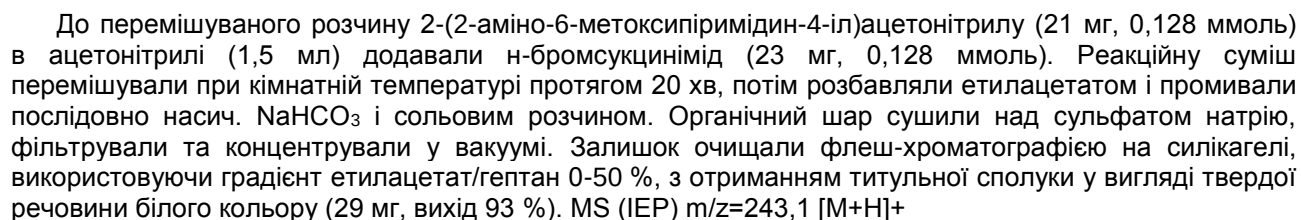
До перемішаного розчину 4-(хлорметил)-6-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну (130 мг, 0,314 ммоль) в дихлорметані (700 мкл) додавали бромід тетрабутиламонію (10,23 мг, 0,031 ммоль), потім розчин ціаніду натрію (19,04 мг, 0,377 ммоль) у воді (130 мкл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Додавали ціанід натрію (19,04 мг, 0,377 ммоль) і продовжували перемішування при кімнатній температурі протягом 17 годин. Знову додавали ціанід натрію (19,04 мг, 0,377 ммоль) і продовжували перемішування при кімнатній температурі протягом 20 годин. Знову додавали ціанід натрію (19,04 мг, 0,377 ммоль) і продовжували перемішування при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш розводили дихлорметаном і двічі промивали водою. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безбарвної смоли (77 мг, вихід 61 %). MS (IEP) $m/z=405,3$ $[M+H]^+$

Крок 3: 2-(2-аміно-6-метоксипіримідин-4-іл)ацетонітрил



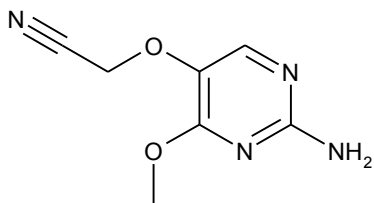
До розчину 2-[2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-6-метоксипіримідин-4-іл]ацетонітрилу (71 мг, 0,176 ммоль) у дихлорметані (100 мкл) додавали трифлюороцтову кислоту (1,2 г 806,01 мкл, 10,53 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 60 °C і перемішували протягом 25 годин. Додавали трифлюороцтову кислоту (675,18 мг, 453,14 мкл) і продовжували перемішування при 60 °C протягом 5 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли етилацетатом, виливали в насич. NaHCO_3 та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-100 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини оранжевого кольору (22 мг, вихід 76 %). MS (IEP) $m/z=165,1$ $[M+H]^+$

Крок 4: 2-(2-аміно-5-бром-6-метоксипіримідин-4-іл)ацетонітрил

N#CCCC1=NC(=C(N)N=C1)OCCOc1ccc(cc1CNc2nc(OC)c(OC)c2OCC#N)CCc3ccc(OC)cc3

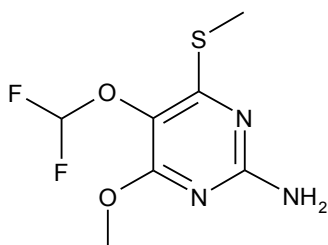
До суміші 2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4-метоксипіримідин-5-олу (500,0 мг, 1,31 ммоль, проміжна сполука Б3, крок 3) і бромацетонітрилу (314,47 мг, 2,62 ммоль) у N,N-диметилформаміді (8 мл) додавали карбонат калію (543,52 мг, 3,93 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 3 годин, розбавляли водою (30 мл) та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-50 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді олії оранжевого кольору (372 г, вихід 67 %). MS (IEP) m/z=421,2 [M+H]⁺

Крок 2: 2-(2-аміно-4-метоксипіримідин-5-іл)оксиацетонітрил

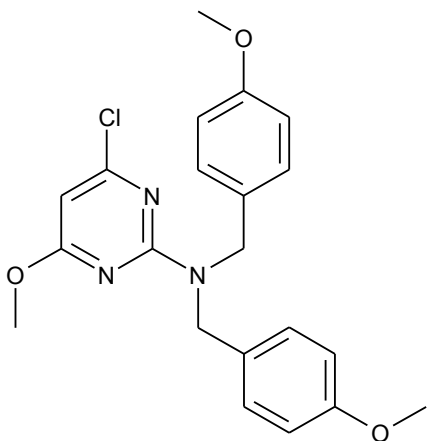


Суміш 2-[2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4-метоксипіримідин-5-іл]оксіяцетонітрилу (370,0 мг, 0,880 ммоль) у трифлюороцтовій кислоті (5,0 мл) перемішували при 60 °С протягом 6 годин, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок виливали у суміш лід/вода. Значення рН доводили до 7 за допомогою NaHCO_3 . Суміш розбавляли водою (30 мл) та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-50 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді порошку брудно-білого кольору (129 мг, вихід 81 %). MS (IEP) $m/z=181,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Проміжна сполука Б96: 5-(дифлюорметокси)-4-метокси-6-метилсульфанілпіримідин-2-амін

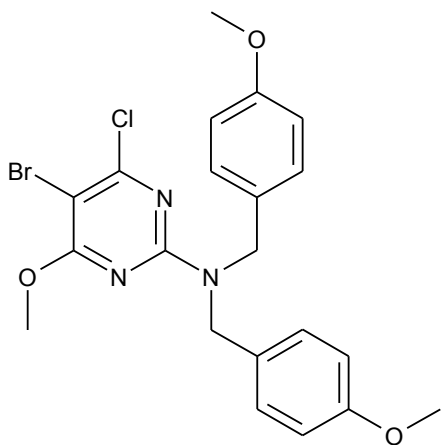


Крок 1: 4-хлор-6-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



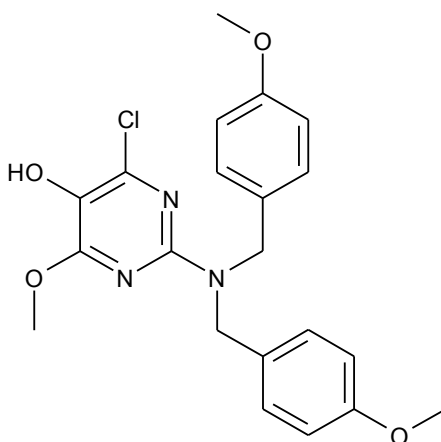
До розчину 2-аміно-4-хлор-6-метоксипіримідину (500,0 мг, 3,13 ммоль, CAS: 5734-64-5) в N,N-диметилформаміді (10 мл) додавали гідрид натрію (501,35 мг, 12,53 ммоль) порціями при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв в атмосфері азоту. Потім до суміші краплями додавали 4-метоксибензилхлорид (977,82 мг, 6,27 ммоль) при 0 °С. Суміш нагрівали до 15 °С, перемішували протягом 2 годин, повільно вливали насичений розчин хлориду амонію, перемішували протягом 10 хв при 0 °С і тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-10 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (1100 г, вихід 88 %). MS (IEP) $m/z=400,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Крок 2: 5-бром-4-хлор-6-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



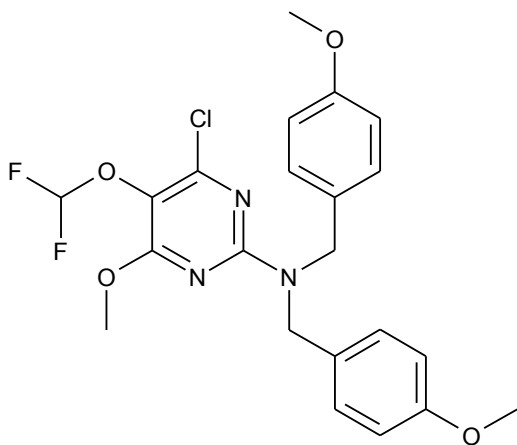
До розчину 4-хлор-6-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну (1000,0 мг, 2,5 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) додавали N-бромсукцинімід (534,11 мг, 3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 15 °С протягом 2 годин і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-10 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (1200 г, вихід 100 %). MS (IEP) $m/z=480,1$ $[M+H]^+$

Крок 3: 2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4-хлор-6-метоксипіримідин-5-ол



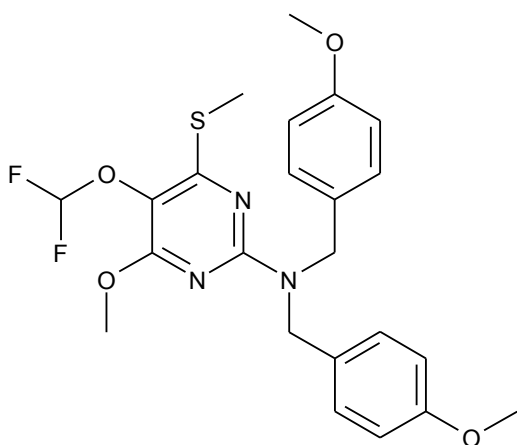
До розчину 5-бром-4-хлор-6-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну (700,0 мг, 1,46 ммоль) у тетрагідрофурані (25 мл) додавали 2,5 М розчин n-BuLi (0,76 мл, 1,9 ммоль) при -70 °С. Суміш перемішували при -70 °С протягом 0,5 години. Потім додавали триметилборат (0,25 мл, 2,19 ммоль) при -70 °С і суміш перемішували при -70 °С протягом 2 годин. Потім суміш нагрівали до 0 °С і додавали оцтову кислоту (0,25 мл, 4,39 ммоль) і пероксид водню (0,45 мл, 4,39 ммоль) при 0 °С. Суміш нагрівали до 10 °С, перемішували протягом 16 годин, гасили 0,1 М розчином натрію тіосульфату (60 мл) і перемішували при 20 °С протягом 30 хвилин. Суміш екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-20 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безколірної олії (350 г, вихід 58 %). MS (IEP) $m/z=416,2$ $[M+H]^+$

Крок 4: 4-хлор-5-(дифлюорметокси)-6-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-амін



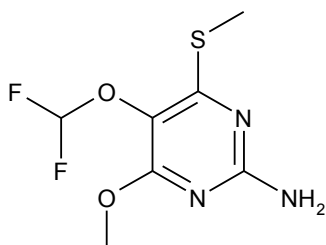
До суміші 2-[біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4-хлор-6-метоксипіримідин-5-олу (400,0 мг, 0,960 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) додавали розчин гідроксид калію (539,69 мг, 9,62 ммоль) у воді (4,8 мл) при 30 °С, а потім діетил(бромдифлюорметил)фосфонат (1540,92 мг, 5,77 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 30 °С протягом 16 годин, виливали у воду та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною HPLC з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (280 мг, вихід 62 %). MS (IEP) m/z =466,2 [M+H]⁺

Крок 5: 5-(дифлюорметокси)-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]-6-метилсульфанілпіримідин-2-амін



До розчину 4-хлор-5-(дифлюорметокси)-6-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піримідин-2-аміну (280,0 мг, 0,600 ммоль) в N-метил-2-піролідіноні (6 мл) додавали метантиолат натрію (126,19 мг, 1,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 15 °С протягом 2 годин, виливали у воду та три рази екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-20 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (230 мг, вихід 80 %). MS (IEP) m/z =478,2 [M+H]⁺

Крок 6: 5-(дифлюорметокси)-4-метокси-6-метилсульфанілпіримідин-2-амін

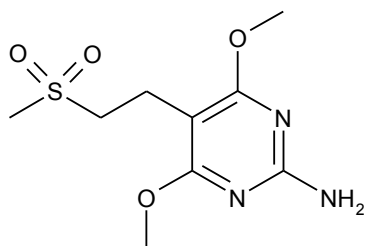


Суміш

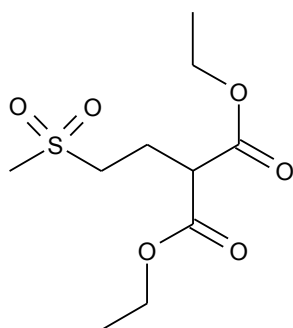
5-(дифлюорметокси)-4-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]-6-

метилсульфанілпіримідин-2-аміну (180,0 мг, 0,380 ммоль) у трифлюороцтовій кислоті (4,0 мл) перемішували при 60 °С протягом 3 годин і концентрували у вакуумі. Залишок виливали в насич. NaHCO_3 і тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною HPLC з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (70 мг, вихід 78 %). MS (IEP) $m/z=238,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Проміжна сполука Б97: 4,6-диметокси-5-(2-метилсульфонілетил)піримідин-2-амін

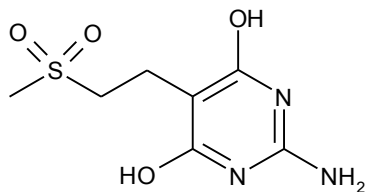


Крок 1: діетил 2-(2-метилсульфонілетил)пропандіоат



До етанолу (30 мл) додавали гідрид натрію (124,87 мг, 3,12 ммоль) і суміш перемішували при 20 °С протягом 0,5 годин. Потім додавали метилвінілсульфон (3,31 г, 31,22 ммоль) і діетилмалонат (4,74 мл, 31,22 ммоль). Суміш перемішували при 30 °С протягом 15,5 годин, гасили насиченим розчином хлориду амонію та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари двічі промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 40-50 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безколірної олії (2,3 г, вихід 28 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 4,15 (dq, $J=3,2, 7,2$ Гц, 4H), 3,69 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,19-3,09 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,22-2,11 (m, 2H), 1,19 (t, $J=7,2$ Гц, 6H)

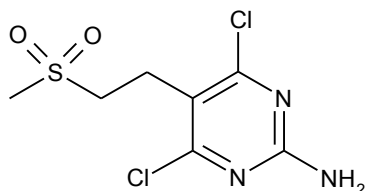
Крок 2: 2-аміно-5-(2-метилсульфонілетил)піримідин-4,6-діол



Натрій (362,74 мг, 15,77 ммоль) розчиняли в абсолютному етанолі (100 мл) в атмосфері аргону при інтенсивному перемішуванні механічною мішалкою. При інтенсивному перемішуванні додавали гуанідину гідрохлорид (591,88 мг, 6,2 ммоль), а потім діетил-2-(2-метилсульфонілетил)пропандіоат (1,5 г, 5,63 ммоль). Реакційну суміш додатково інтенсивно перемішували протягом 16 годин. Додавали абсолютний етанол (100 мл) і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години. Після цього етанол випарювали й до реакційної суміші додавали воду (100 мл). Після перемішування продукт (у вигляді натрієвої солі) майже розчинявся. Потім отриману суміш нейтралізували, додаючи по краплях оцтову кислоту (50 мл), що призводило до негайного і кількісного осадження необхідного продукту у вигляді твердої дрібнодисперсної речовини. Потім цю суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 10 хв, а потім охолоджували до лабораторної температури. Це нагрівання та охолодження повторювали двічі, щоб отримати твердий продукт, що

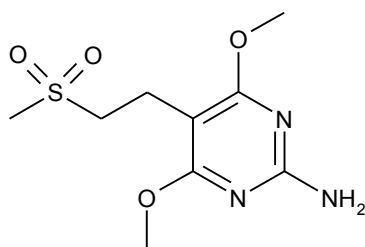
добре фільтрується. Твердий продукт відфільтровували, двічі промивали водою (100 мл), двічі етанолом (100 мл) і двічі ацетоном (100 мл). Продукт суспендували в толуолі і концентрували у високому вакуумі при 60 °С (2 рази) з отриманням титульної сполуки у вигляді безбарвної олії (400 мг, вихід 30 %). MS (IEP) $m/z=234,0$ $[M+H]^+$

Крок 3: 4,6-дихлор-5-(2-метилсульфонілетил)піримідин-2-амін



Перемішуваний розчин 2-аміно-5-(2-метилсульфонілетил)піримідин-4,6-діолу (300,0 мг, 1,29 ммоль) в оксихлорид фосфору (30 мл) перемішували при 100 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли крижаною водою (100 мл), підлужували насич. NaHCO_3 до значення pH 8 та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари промивали тричі сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді порошку темно-коричневого кольору (347 мг, вихід 100 %). MS (IEP): $m/z=270,0$ $[M+H]^+$

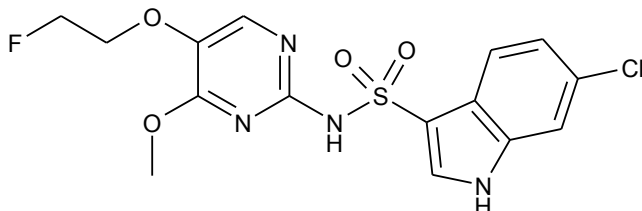
Крок 4: 4,6-диметокси-5-(2-метилсульфонілетил)піримідин-2-амін



Розчин гідриду натрію (666,32 мг, 16,66 ммоль) у метанолі (40 мл) охолоджували до 0 °С в атмосфері азоту. Суміш перемішували протягом 15 хвилин при 0 °С. Потім до розчину додавали 4,6-дихлор-5-(2-метилсульфонілетил)піримідин-2-амін (450,0 мг, 1,67 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 16 годин, виливали у воду та три рази екстрагували етилацетатом. Органічні шари тричі промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 30-50 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (200 мг, вихід 44 %). MS (IEP) $m/z=262,2$ $[M+H]^+$

Приклади

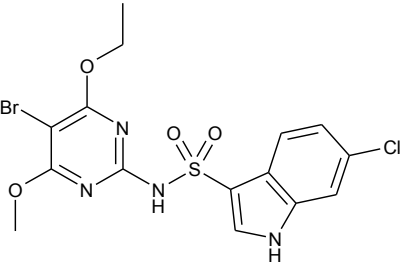
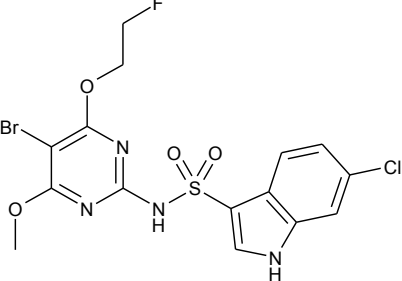
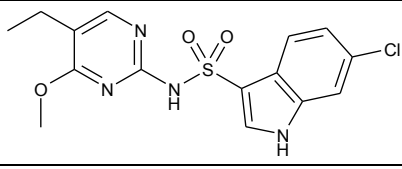
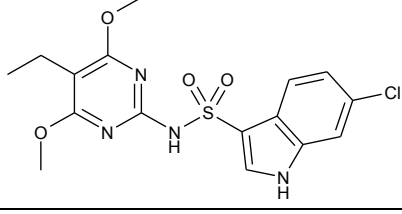
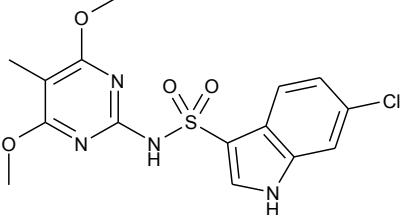
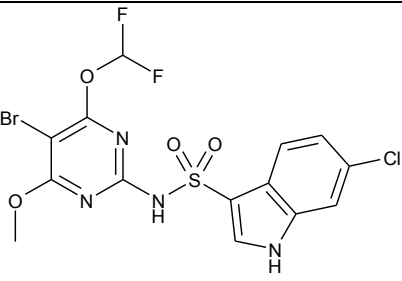
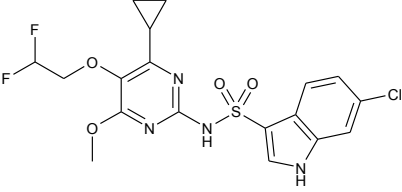
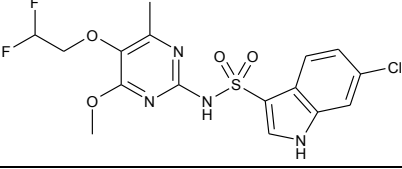
Приклад 1: 6-хлор-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід

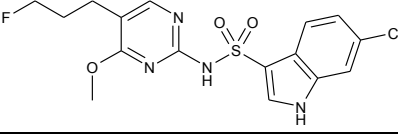
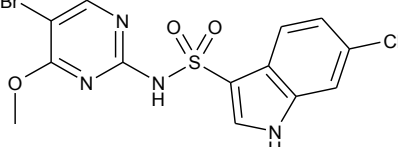
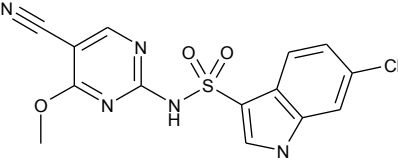


До перемішаного розчину [5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]аміну (25 мг, 0,134 ммоль, проміжна сполука Б3) і N-етилдіізопропіламіну (35,23 мг, 46,54 мкл, 0,267 ммоль) у дихлорметані (500 мкл) додавали 6-хлор-1H-індол-3-сульфонілхлорид (50,11 мг, 0,200 ммоль, проміжна сполука А1). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Отриману суспензію жовтого кольору виливали у воду та екстрагували двічі EtOAc. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-100 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді безбарвної смоли (9 мг, вихід 16 %). MS (IEP): $m/z=401,1$ $[M+H]^+$

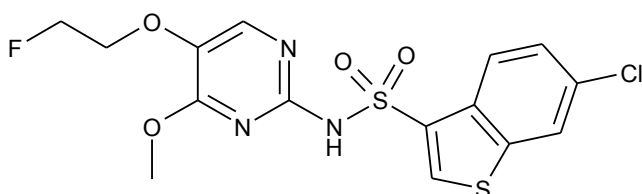
Наступні приклади 2-23 отримували аналогічно прикладу 1 за допомогою поєднання зазначених сульфонілхлоридних проміжних сполук А та аміних проміжних сполук Б.

Приклад	Структура	Назва	Пром. спол. А	Пром. спол. Б	MS (ІЕР): m/z, [M+H] ⁺
2		6-хлор-7-флюор-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A6	Б3	419,2
3		6,7-дихлор-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A8	Б3	435,2
4		6-хлор-7-(дифлюорметил)-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A7	Б3	451,2
5		6-хлор-7-(циклопропокси)-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A9	Б3	457,3
6		6-хлор-N-(5-етокси-4-метоксипіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б4	383,2
7		6-хлор-N-[4-метокси-5-(2-метоксіетокси)піримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б5	413,3
8		6-хлор-N-[5-(дифлюорметокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б6	405,2
9		6-хлор-N-[5-(2-(дифлюорметокси)етокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б7	449,2
10		6-хлор-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A5	Б3	402,2
11		6-хлор-N-(5-хлор-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б12	403,2
12		N-(5-бром-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б13	449,1

13		N-(5-бром-4-етокси-6-метоксипіримідин-2-іл)-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б14	461,2
14		N-[5-бром-4-(2-флюоретокси)-6-метоксипіримідин-2-іл]-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б15	479,2
15		6-хлор-N-(5-етил-4-метоксипіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б9	367,1
16		6-хлор-N-(5-етил-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б18	397,2
17		6-хлор-N-(4,6-диметокси-5-метилпіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б19	383,1
18		N-[5-бром-4-(дифлюорметокси)-6-метоксипіримідин-2-іл]-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б16	485,1
19		6-хлор-N-[4-циклопропіл-5-(2,2-дифлюоретокси)-6-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б21	459,2
20		6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретокси)-4-метокси-6-метилпіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б20	433,2

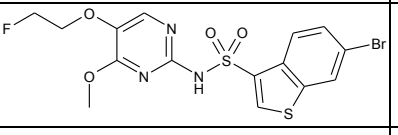
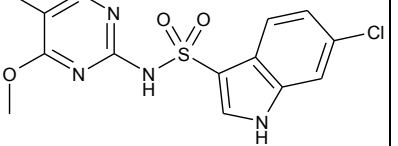
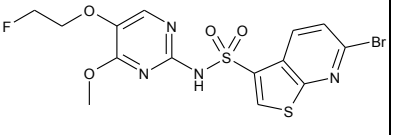
21		6-хлор-N-[5-(3-флюорпропіл)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б17	399,1
22		N-(5-бром-4-метоксипіримідин-2-іл)-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б1	419,1
23		6-хлор-N-(5-ціано-4-метоксипіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б2	364,1

Приклад 24: 6-хлор-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]бензотіофен-3-сульфонамід

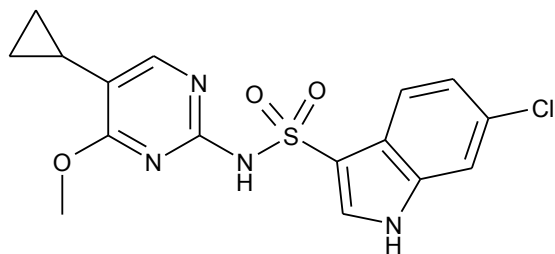


До 6-хлорбензотіофен-3-сульфонілхлориду (85,64 мг, 0,321 ммоль, проміжна сполука А3) додавали [5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]амін (30 мг, 0,160 ммоль, проміжна сполука Б3), потім піридин, надсухий (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник випарювали. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-100 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді порошку білого кольору (28 мг, вихід 39 %). MS (IEP): $m/z=418,0$ $[M+H]^+$

Наступні приклади 25-27 отримували аналогічно прикладу 24 за допомогою поєднання зазначених сульфонілхлоридних проміжних сполук А та амінних проміжних сполук Б.

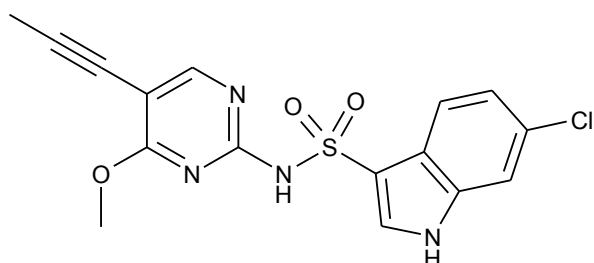
Приклад	Структура	Назва	Пром. спол. А	Пром. спол. Б	MS (IEP): m/z , $[M+H]^+$
25		6-бром-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A2	Б3	447,0
26		6-хлор-N-(4-метокси-5-метилпіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б10	353,1
27		6-хлор-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]тієно[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A10	Б3	419,2

Приклад 28: 6-хлор-N-(5-циклопропіл-4-метоксипіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід



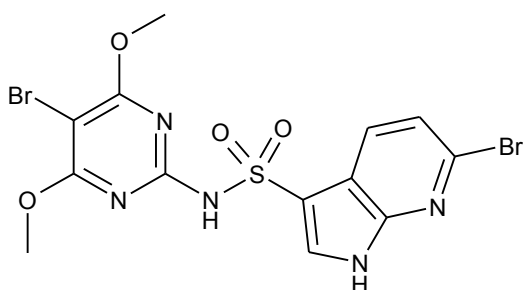
6-хлор-1H-індол-3-сульфонілхлорид (44,97 мг, 0,180 ммоль, проміжна сполука А1), (5-циклопропіл-4-метоксипіримідин-2-іл)амін (15 мг, 0,090 ммоль, проміжна сполука Б11) і 4-диметиламінопіридин (1,1 мг, 0,009 ммоль) вводили в колбу в атмосфері аргону. Додавали піридин, надсухий (0,5 мл), і реакційну суміш перемішували при 20 °С протягом 30 хвилин і при 100 °С протягом 1 години. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували двічі EtOAc. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-100 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді порошку білого кольору (5 мг, вихід 13 %). MS (IEP): $m/z=379,1$ $[M+H]^+$

Приклад 29: 6-хлор-N-(4-метокси-5-проп-1-інілпіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід

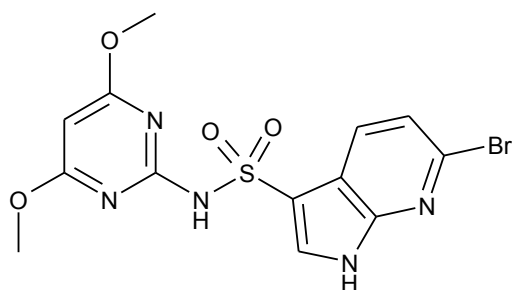


Титульну сполуку отримували аналогічно прикладу 28 з проміжної сполуки А1 і проміжної сполуки Б8 у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. MS (IEP): $m/z=377,1$ $[M+H]^+$

Приклад 30: 6-бром-N-(5-бром-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід

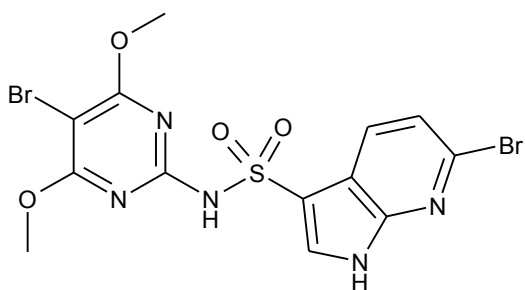


Крок 1: 6-бром-N-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід



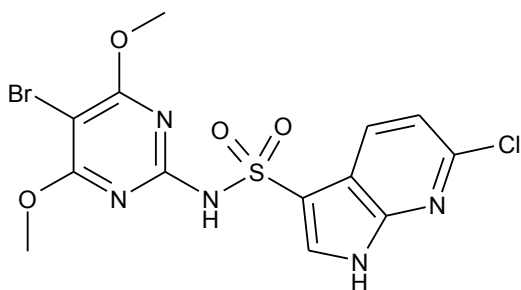
Титульну сполуку отримували аналогічно прикладу 1 з проміжної сполуки А4 і (4,6-диметоксипіримідин-2-іл)аміну (CAS: 36315-01-2) у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. MS (IEP): $m/z=416,1$ $[M+H]^+$

Крок 2: 6-бром-N-(5-бром-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід

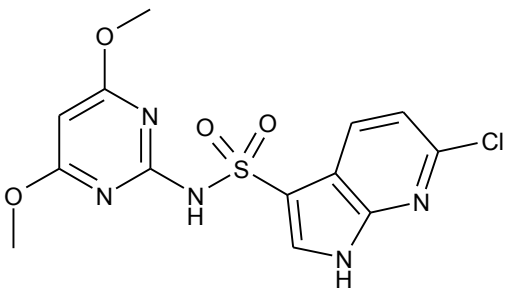


Титульну сполуку отримували аналогічно проміжній сполуці Б12 з 6-бром-N-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід з використанням N-бромсукцинїміду як бромувального засобу. Тверда речовина білого кольору. MS (IEP): $m/z=492,0$ $[M+H]^+$

Приклад 31: N-(5-бром-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-6-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід

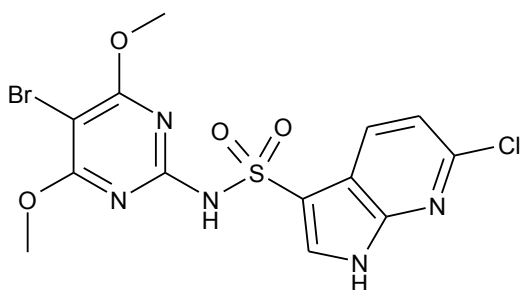


Крок 1: 6-хлор-N-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід



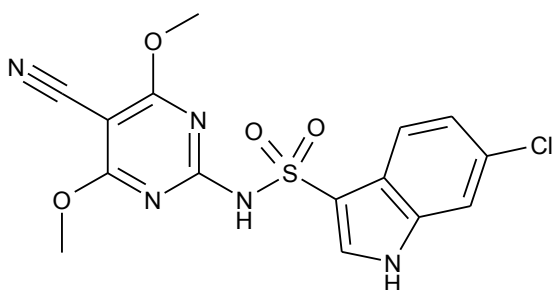
Титульну сполуку отримували аналогічно прикладу 1 з проміжної сполуки А5 і (4,6-диметоксипіримідин-2-іл)аміну (CAS: 36315-01-2) у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. MS (IEP): $m/z=370,1$ $[M+H]^+$

Крок 2: N-(5-бром-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-6-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід



Титульну сполуку отримували аналогічно проміжній сполуці Б12 з 6-хлор-N-(4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід з використанням N-бромсукцинїміду як бромувального засобу. Тверда речовина білого кольору. MS (IEP): $m/z=450,0$ $[M+H]^+$

Приклад 32: 6-хлор-N-(5-ціано-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід



У мікрохвильову трубку завантажували розчин N-(5-бром-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід (20 мг, 0,045 ммоль, приклад 12) у N,N-диметилацетаміді (0,209мл). Потім додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (10,32 мг, 0,009 ммоль) і ціанід цинку (5,25 мг, 0,045 ммоль) і через суміш барботували аргон протягом 1 хв. Пробірку запаювали та піддавали реакції в мікрохвильовій печі протягом 15 хвилин при 160 °С. Реакційну суміш очищали безпосередньо за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-50 % з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (4 мг, вихід 23 %). MS (IEP): m/z=394,1 [M+H]⁺

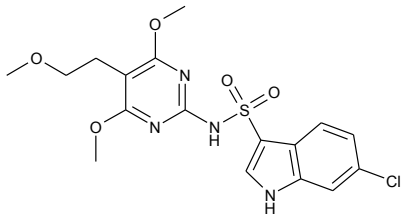
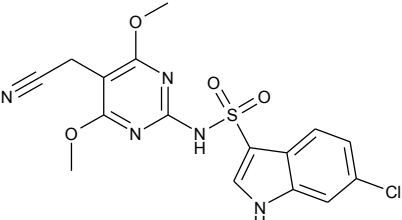
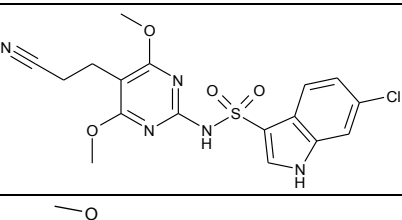
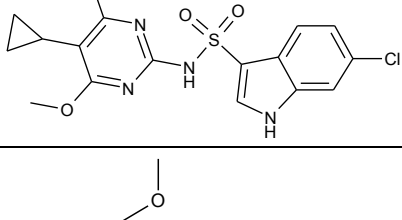
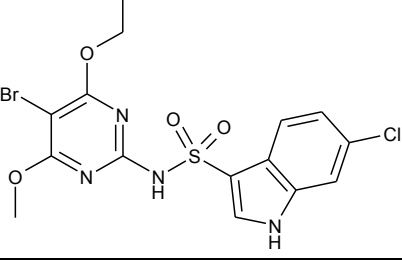
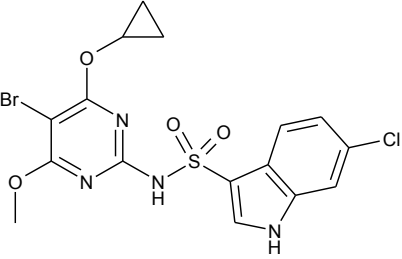
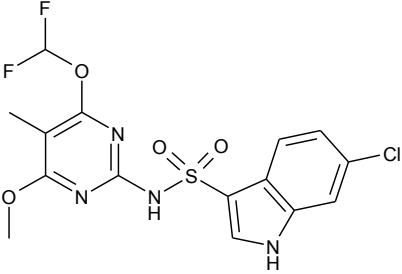
Наступні приклади 33-134 отримували аналогічно прикладу 1 за допомогою поєднання зазначених сульфонілхлоридних проміжних сполук А та аміних проміжних сполук Б.

Приклад	Структура	Назва	Пром. спол. А	Пром. спол. Б	MS (IEP): m/z, [M+H] ⁺
33		N-(5-бром-4,6-диметилпіримідин-2-іл)-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід	A1	B22	417,0
34		6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретокси)піримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	B24	389,2
35		6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретокси)-4-метилсульфанілпіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	B25	435,0
36		6-хлор-N-(4-метокси-5-метилсульфанілпіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід	A1	B26	385,2
37		6-хлор-N-[5-(дифлюорметилтіо)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	B27	421,1

38		6-хлор-N-[5-(циклопропокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б28	395,2
39		6-хлор-N-[5-(3,3-дифлюорпропокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б32	433,1
40		6-хлор-N-[4-метокси-5-(3,3,3-трифлюорпропокси)піримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б33	451,2
41		6-хлор-N-[4-метокси-5-(1,1,2-трифлюоретокси)піримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б34	436,7
42		6-хлор-N-[5-(1,1-дифлюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б35	418,8
43		6-хлор-N-[4-метокси-5-(1,1,2,2-тетрафлюоретокси)піримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б36	454,8
44		6-хлор-N-[5-(2-хлор-1,1,2-трифлюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б37	470,8
45		6-хлор-N-(4-метокси-5-пропілпіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б38	381,0
46		6-хлор-N-[5-(циклопропілметил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б39	393,1
47		6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б40	403,2
48		6-хлор-N-[5-(3,3-дифлюорпропіл)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б42	417,2

49		6-хлор-N-[4-метокси-5-(2-метоксіетил)піримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б49	397,2
50		6-хлор-N-[4-метокси-5-(оксетан-3-іл)піримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б51	395,0
51		6-хлор-N-[5-(флюорметокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б54	417,2
52		6-хлор-N-[5-(дифлюорметокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б55	435,2
53		6-хлор-N-[5-(2-флюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б56	431,1
54		6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б57	447,1
55		6-хлор-N-[4,6-диметокси-5-(1,1,2-трифлюоретокси)піримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б58	465,3
56		N-(5-аліл-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б59	408,9
57		6-хлор-N-(4,6-диметокси-5-проп-1-інілпіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б60	407,2

58		6-хлор-N-(4,6-диметокси-5-пропілпіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б61	410,8
59		6-хлор-N-[5-(2-флюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б62	415,1
60		6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б63	433,2
61		6-хлор-N-[5-(3-флюорпропіл)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б64	428,9
62		6-хлор-N-[5-(3,3-дифлюорпропіл)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б65	447,2
63		6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюорпропіл)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б66	447,0
64		6-хлор-N-[4,6-диметокси-5-(3,3,3-трифлюорпропіл)піримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б67	465,1
65		6-хлор-N-[4,6-диметокси-5-(метоксиметил)піримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б68	413,2

66		6-хлор-N-[4,6-диметокси-5-(2-метоксіетил)піримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б69	427,1
67		6-хлор-N-[5-(ціанометил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б70	408,1
68		6-хлор-N-[5-(2-ціаноетил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б71	422,2
69		6-хлор-N-(5-циклопропіл-4,6-диметоксипіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б72	409,2
70		N-[5-бром-4-метокси-6-(2-метоксіетокси)піримідин-2-іл]-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б73	491,2
71		N-[5-бром-4-(циклопропокси)-6-метоксипіримідин-2-іл]-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б74	473,2
72		6-хлор-N-[4-(дифлюорметокси)-6-метокси-5-метилпіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б75	419,0

73		N-(5-бром-4-флюор-6-метоксипіримідин-2-іл)-6-хлор-1Н-індол-3-сульфонамід	A1	Б76	436,9
74		6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретокси)-4-флюор-6-метоксипіримідин-2-іл]-1Н-індол-3-сульфонамід	A1	Б77	435,0
75		6-хлор-N-(4-хлор-5,6-диметоксипіримідин-2-іл)-1Н-індол-3-сульфонамід	A1	Б78	403,1
76		6-хлор-N-[4-хлор-5-(2,2-дифлюоретокси)піримідин-2-іл]-1Н-індол-3-сульфонамід	A1	Б79	422,8
77		6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретокси)-4-етил-6-метоксипіримідин-2-іл]-1Н-індол-3-сульфонамід	A1	Б81	447,1
78		6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метокси-6-метилпіримідин-2-іл]-1Н-індол-3-сульфонамід	A1	Б82	416,8
79		6-хлор-N-[4-циклопропіл-5-(2,2-дифлюоретил)-6-метоксипіримідин-2-іл]-1Н-індол-3-сульфонамід	A1	Б83	442,8
80		N-[5-бром-4-(циклопропілметил)-6-метоксипіримідин-2-іл]-6-хлор-1Н-індол-3-сульфонамід	A1	Б84	473,1

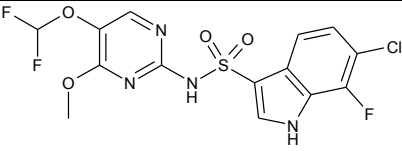
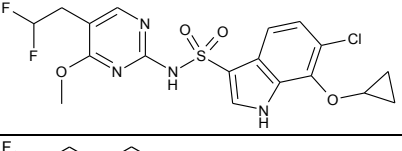
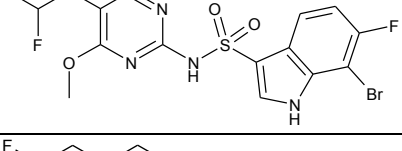
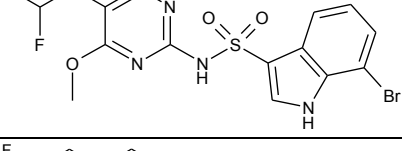
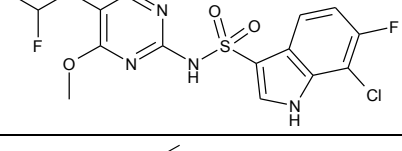
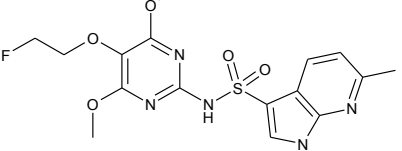
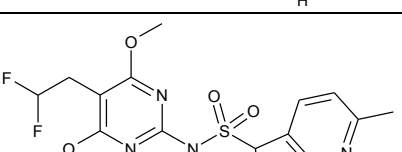
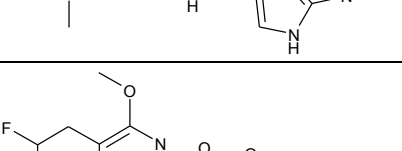
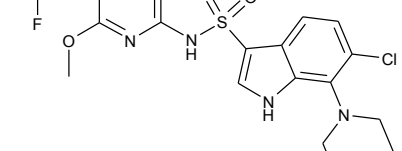
81		N-[5-бром-4-метокси-6-(метоксиметил)піримідин-2-іл]-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б85	463,1
82		N-[5-бром-4-(1,1-дифлюоретил)-6-метоксипіримідин-2-іл]-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б91	481,0
83		N-[5-бром-4-(флюорметокси)-6-метоксипіримідин-2-іл]-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б92	465,1
84		N-[5-бром-4-(дифлюорметил)-6-метоксипіримідин-2-іл]-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б93	467,1
85		N-[5-бром-4-(ціанометил)-6-метоксипіримідин-2-іл]-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б94	456,1
86		6-хлор-N-[5-(дифлюорметокси)-4-метокси-6-метилсульфанілпіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б96	451,1
87		N-[4,6-диметокси-5-(1,1,2-трифлюоретокси)піримідин-2-іл]-6-флюор-1H-індол-3-сульфонамід	A11	Б58	449,2
88		6-бром-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A2	Б40	447,1

89		6-бром-N-[5-(2-ціаноетил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A2	Б48	438,0
90		6-бром-N-[5-(дифлюорметокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A2	Б55	481,1
91		6-бром-N-[5-(2-флюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A2	Б56	477,0
92		6-бром-N-[5-(2,2-дифлюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A2	Б57	495,3
93		6-бром-N-[5-(2-ціаноетил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A2	Б71	468,2
94		N-[5-(дифлюорметокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-6-(дифлюорметил)-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A26	Б55	452,2
95		6-(дифлюорметил)-N-[5-(2-флюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A26	Б56	446,1
96		N-[5-(2,2-дифлюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-6-(дифлюорметил)-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A26	Б57	464,1
97		6-(дифлюорметил)-N-[4,6-диметокси-5-(1,1,2-трифлюоретокси)піримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A26	Б58	482,1

98		6-(дифлюорметил)-N-[5-(3,3-дифлюорпропіл)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A26	B65	464,2
99		N-[5-(ціанометокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-6-(дифлюорметил)-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A26	B89	441,1
100		6-(дифлюорметил)-N-[4-метокси-5-(1,1,2-трифлюоретокси)піримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A27	B34	453,1
101		N-[5-(дифлюорметокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-6-(дифлюорметил)-1H-індол-3-сульфонамід	A27	B55	449,2
102		N-[5-(2,2-дифлюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-6-(дифлюорметил)-1H-індол-3-сульфонамід	A27	B57	463,2
103		N-[5-(2-ціаноетил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-6-(дифлюорметил)-1H-індол-3-сульфонамід	A27	B71	438,2
104		N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-6-(дифлюорметокси)-1H-індол-3-сульфонамід	A30	B40	435,4
105		6-хлор-N-[5-(2-ціаноетил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-7-(дифлюорметилтіо)-1H-індол-3-сульфонамід	A34	B48	474,1
106		6-хлор-7-(дифлюорметилтіо)-N-[5-(2-флюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A34	B56	513,1
107		6-хлор-N-[5-(2-ціаноетил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-7-(дифлюорметилтіо)-1H-індол-3-сульфонамід	A34	B71	504,1

108		7-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A39	Б40	403,1
109		6-бром-N-[5-(2-флюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A4	Б56	476,1
110		6-бром-N-[4,6-диметокси-5-(1,1,2-трифлюоретокси)піримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A4	Б58	514,1
111		6-бром-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A4	Б63	478,0
112		6-бром-N-[5-(3,3-дифлюорпропіл)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A4	Б65	494,2
113		6-бром-N-[5-(2-ціаноетил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A4	Б71	467,1
114		6-бром-N-[5-(ціанометокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A4	Б89	471,1
115		6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-7-(диметиламіно)-1H-індол-3-сульфонамід	A45	Б63	476,2
116		N-[5-(дифлюорметокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[3,2-h]хінолін-3-сульфонамід	A46	Б55	452,1

117		N-[5-(2-флюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[3,2- <i>h</i>]хінолін-3-сульфонамід	A46	B56	448,1
118		6-хлор-N-(4,6-диметокси-5-метилпіримідин-2-іл)-1H-піроло[2,3- <i>b</i>]піридин-3-сульфонамід	A5	B19	384,2
119		6-хлор-N-[5-(дифлюорметокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3- <i>b</i>]піридин-3-сульфонамід	A5	B6	406,1
120		6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3- <i>b</i>]піридин-3-сульфонамід	A5	B63	434,2
121		6-хлор-N-[5-(3,3-дифлюорпропіл)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3- <i>b</i>]піридин-3-сульфонамід	A5	B65	448,2
122		6-хлор-N-[5-(2-ціаноетил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3- <i>b</i>]піридин-3-сульфонамід	A5	B71	423,1
123		6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-7-флюор-1H-індол-3-сульфонамід	A6	B29	437,2
124		6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-7-флюор-1H-індол-3-сульфонамід	A6	B40	421,1
125		6-хлор-N-[5-(дифлюорметокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-7-флюор-1H-індол-3-сульфонамід	A6	B55	453,1

126		6-хлор-N-[5-(дифлюорметокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-7-флюор-1H-індол-3-сульфонамід	A6	B6	423,1
127		6-хлор-7-(циклопропокси)-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A9	B40	459,1
128		7-бром-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-6-флюор-1H-індол-3-сульфонамід	A49	B40	467,0
129		7-бром-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A50	B40	449,0
130		7-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-6-флюор-1H-індол-3-сульфонамід	A48	B40	421,0
131		N-[5-(2-флюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-6-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід	A47	B56	412,2
132		N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-6-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід	A47	B63	414,2
133		6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-7-морфоліно-1H-індол-3-сульфонамід	A51	B63	518,1
134		7-бром-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A50	B63	479,1

Наступні приклади 135-171 отримували аналогічно прикладу 24 за допомогою поєднання зазначених сульфонілхлоридних проміжних сполук А та аміних проміжних сполук Б.

Приклад	Структура	Назва	Пром. спол. А	Пром. спол. Б	MS (IEP): m/z, [M+H] ⁺
---------	-----------	-------	---------------	---------------	---

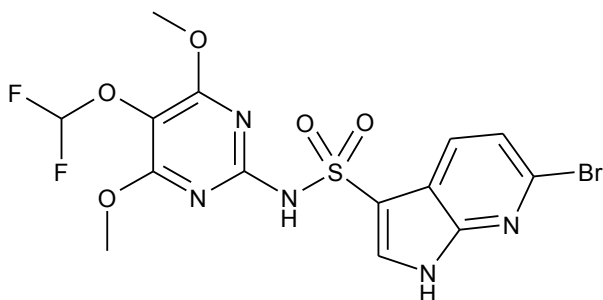
135		6-хлор-N-[5-(2,2- дифлюоретокси)-4- метоксипіримідин-2-іл]-1H- індол-3-сульфонамід	A1	Б29	419,1
136		6-хлор-N-[5-(1,1- дифлюоретил)-4- метоксипіримідин-2-іл]-1H- індол-3-сульфонамід	A1	Б46	402,9
137		6-хлор-N-(4-етил-6-метокси- 5-метилпіримідин-2-іл)-1H- індол-3-сульфонамід	A1	Б80	381,0
138		N-(5-бром-4-метокси-6- тетрагідропіран-4- іліпіримідин-2-іл)-6-хлор-1H- індол-3-сульфонамід	A1	Б86	502,8
139		6-хлор-N-[5-(2,2- дифлюоретил)-4- метоксипіримідин-2- іл]тієно[2,3-б]піридин-3- сульфонамід	A10	Б40	421,1
140		N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4- метоксипіримідин-2-іл]-6- флюор-1H-індол-3- сульфонамід	A11	Б40	387,1
141		7-бром-6-хлор-N-[5-(2- флюоретокси)-4- метоксипіримідин-2-іл]-1H- індол-3-сульфонамід	A13	Б3	481,1
142		7-бром-6-хлор-N-[5-(2,2- дифлюоретил)-4- метоксипіримідин-2-іл]-1H- індол-3-сульфонамід	A13	Б40	483,1
143		6-бром-N-[5-(2,2- дифлюоретокси)-4- метоксипіримідин-2-іл]-1H- індол-3-сульфонамід	A2	Б29	465,1
144		6-бром-N-(4,6-диметокси-5- метилпіримідин-2- іл)тієно[2,3-б]піридин-3- сульфонамід	A21	Б19	447,0

145		6-бром-N-[5-(2,2-дифлюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]тієно[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A21	Б29	483,0
146		6-бром-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]тієно[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A21	Б3	465,0
147		6-бром-N-[4-метокси-5-(1,1,2-трифлюоретокси)піримідин-2-іл]тієно[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A21	Б34	501,1
148		6-бром-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]тієно[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A21	Б40	467,1
149		6-бром-N-[5-(2-ціаноетил)-4-метоксипіримідин-2-іл]тієно[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A21	Б48	456,0
150		6-бром-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]тієно[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A21	Б63	497,1
151		6-бром-N-[5-(2-ціаноетил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]тієно[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A21	Б71	486,1
152		N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-6-етил-1H-індол-3-сульфонамід	A24	Б40	397,2
153		N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-6-пропіл-1H-індол-3-сульфонамід	A28	Б40	411,1
154		6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]бензотіофен-3-сульфонамід	A3	Б40	420,0
155		6-хлор-N-[5-(3,3-дифлюорпропіл)-4-метоксипіримідин-2-іл]бензотіофен-3-сульфонамід	A3	Б42	433,9

156		6-хлор-N-[5-(2-ціаноетил)-4-метоксипіримідин-2-іл]бензотіофен-3-сульфонамід	A3	Б48	409,2
157		6-бром-N-[5-(2,2-дифлюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]бензотіофен-3-сульфонамід	A37	Б29	480,0
158		6-бром-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]бензотіофен-3-сульфонамід	A37	Б3	462,1
159		N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-6-метилбензотіофен-3-сульфонамід	A38	Б3	398,2
160		6-бром-N-(4,6-диметокси-5-метилпіримідин-2-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A4	Б19	428,1
161		6-бром-N-[5-(2,2-дифлюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A4	Б29	466,2
162		6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-7-флюорбензотіофен-3-сульфонамід	A40	Б40	438,2
163		6-хлор-N-[5-(2-ціаноетил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-7-флюорбензотіофен-3-сульфонамід	A40	Б48	427,1
164		N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-6,7-дифлюор-1Н-індол-3-сульфонамід	A41	Б40	405,1
165		6-(дифлюорметил)-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]тієно[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A44	Б3	435,1
166		N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-6-(дифлюорметил)тієно[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A44	Б40	437,1
167		N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-6-(дифлюорметил)тієно[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A44	Б63	467,1

168		N-[5-(2,2-дифлюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[3,2- <i>h</i>]хінолін-3-сульфонамід	A46	B57	466,1
169		N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[3,2- <i>h</i>]хінолін-3-сульфонамід	A46	B63	450,1
170		6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3- <i>b</i>]піридин-3-сульфонамід	A5	B29	420,1
171		6-хлор-N-[4,6-диметокси-5-(1,1,2-трифлюоретокси)піримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3- <i>b</i>]піридин-3-сульфонамід	A5	B58	468,1

Приклад 172: 6-бром-N-[5-(дифлюорметокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-сульфонамід



Розчин [5-(дифлюорметокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]аміну (1,09 г, 4,44 ммоль, проміжна сполука Б55) і *n*-етилдіізопропіламіну (877,48 мг, 1,16 мл, 6,65 ммоль) в 1,2-дихлоретані (20 мл) нагрівали до 70 °С і перемішували протягом 20 хв. Додавали 6-бром-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-сульфонілхлорид (1,66 г, 5,32 ммоль, проміжна сполука А4) 10 порціями протягом 45 хв. Перемішування продовжували при 70 °С протягом 30 хв. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з використанням градієнта етилацетат/гептан 0-60 % з отриманням 260 мг твердої речовини. Цей продукт знову очищали флеш-хроматографією на колонці C18 RediSepRf Gold (30 г, від 10 % до 70 % MeCN у воді) з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (122 мг, вихід 5,73 %). MS (ІЕР): $m/z=482,1$ $[M+H]^+$

Наступні приклади 173-212 отримували аналогічно прикладу 172 за допомогою поєднання зазначених сульфонілхлоридних проміжних сполук А та амінних проміжних сполук Б.

Приклад	Структура	Назва	Пром. спол. А	Пром. спол. Б	MS (ІЕР): m/z , $[M+H]^+$
173		6-хлор-N-(4-хлор-5-метоксипіримідин-2-іл)-1H-індол-3-сульфонамід	A1	B23	373,1

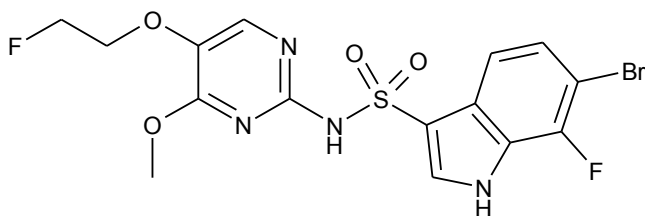
174		6-хлор-N-[5-(3-флюорпропокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б30	415,2
175		N-(5-бут-2-інокси-4-метоксипіримідин-2-іл)-6-хлор-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б31	407,1
176		6-хлор-N-[5-(2,3-дифлюорпропіл)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б43	417,2
177		6-хлор-N-[4-метокси-5-(2,2,2-трифлюоретил)піримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б44	421,2
178		6-хлор-N-[4-метокси-5-(3,3,3-трифлюорпропіл)піримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б45	435,1
179		6-хлор-N-[5-(2-ціаноетил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б48	392,1
180		6-хлор-N-[4-метокси-5-[2-(оксетан-3-іл)етиніл]піримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б52	419,0
181		6-хлор-N-[4-метокси-5-[2-(оксетан-3-іл)етил]піримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б53	423,0
182		N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-6-метил-1H-індол-3-сульфонамід	A12	Б40	383,2
183		7-бром-6-хлор-N-[5-(3,3-дифлюорпропіл)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A13	Б42	495,1
184		6-бром-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-7-метил-1H-індол-3-сульфонамід	A14	Б40	463,2
185		6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-5-флюор-1H-індол-3-сульфонамід	A15	Б40	421,1

186		6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-7-метокси-1H-індол-3-сульфонамід	A16	Б40	433,1
187		6-хлор-N-[5-(3,3-дифлюорпропіл)-4-метоксипіримідин-2-іл]-7-метокси-1H-індол-3-сульфонамід	A16	Б42	447,2
188		6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-7-(дифлюорметокси)-1H-індол-3-сульфонамід	A19	Б40	468,9
189		6-бром-N-[5-(дифлюорметокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A2	Б6	449,1
190		N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-6-(трифлюорметил)-1H-індол-3-сульфонамід	A20	Б40	437,3
191		6-бром-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-7-флюор-1H-індол-3-сульфонамід	A22	Б40	467,2
192		6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-7-метил-1H-індол-3-сульфонамід	A23	Б40	417,2
193		N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-6-(метилтіо)-1H-індол-3-сульфонамід	A25	Б40	412,1
194		N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-6-(дифлюорметил)-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A26	Б63	450,2
195		N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-6-(дифлюорметил)-1H-індол-3-сульфонамід	A27	Б40	419,2

196		6-бром-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-7-метокси-1H-індол-3-сульфонамід	A29	Б40	477,3
197		6-(ціанометил)-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A31	Б40	408,1
198		6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-7-(флюорметокси)-1H-індол-3-сульфонамід	A33	Б40	451,2
199		6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-7-(дифлюорметилсульфаніл)-1H-індол-3-сульфонамід	A34	Б40	484,8
200		6-бром-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A4	Б40	448,1
201		6-бром-N-[5-(3,3-дифлюорпропіл)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A4	Б42	462,1
202		6-бром-N-[5-(2,2-дифлюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A4	Б57	494,1
203		6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A5	Б40	404,2
204		6-хлор-N-[5-(3,3-дифлюорпропіл)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A5	Б42	418,1
205		6-хлор-N-[5-(дифлюорметокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A5	Б55	436,2
206		6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A5	Б57	450,2

207		6-хлор-N-[5-(3,3-дифлюорпропіл)-4-метоксипіримідин-2-іл]-7-флюор-1Н-індол-3-сульфонамід	A6	Б42	435,0
208		6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-7-флюор-1Н-індол-3-сульфонамід	A6	Б57	467,2
209		6-хлор-7-(дифлюорметил)-N-[5-(3,3-дифлюорпропіл)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1Н-індол-3-сульфонамід	A7	Б42	467,1
210		6,7-дихлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1Н-індол-3-сульфонамід	A8	Б40	437,1
211		6,7-дихлор-N-[5-(3,3-дифлюорпропіл)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1Н-індол-3-сульфонамід	A8	Б42	451,1
212		6-хлор-7-(циклопропокси)-N-[5-(3,3-дифлюорпропіл)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1Н-індол-3-сульфонамід	A9	Б42	473,2

Приклад 213: 6-бром-7-флюор-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1Н-індол-3-сульфонамід



До суспензії [5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]аміну (25 мг, 0,134 ммоль, проміжна сполука Б3) і триосновного фосфату калію (29,23 мг, 0,134 ммоль) в ацетонітрилі (800 мкл) додавали 6-бром-7-флюор-1Н-індол-3-сульфонілхлорид (60,3 мг, 0,174 ммоль, проміжна сполука А22). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, виливали у воду та двічі екстрагували EtOAc. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-100 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (17 мг, вихід 27 %). MS (IEP): m/z=465,1 [M+H]⁺

Наступні приклади 214-267 отримували аналогічно прикладу 213 за допомогою поєднання зазначених сульфонілхлоридних проміжних сполук А та аміних проміжних сполук Б.

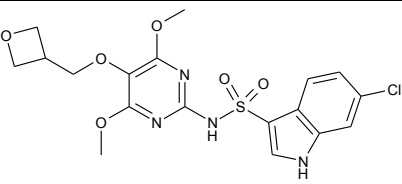
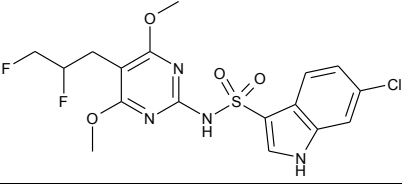
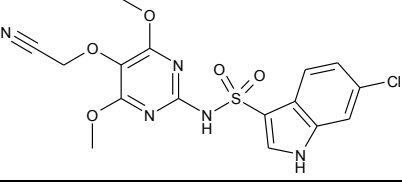
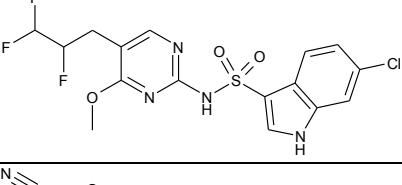
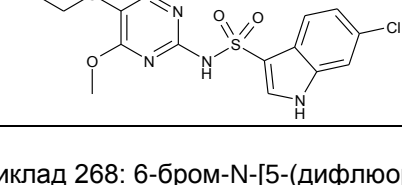
Приклад	Структура	Назва	Пром. спол. А	Пром. спол. Б	MS (ІЕР): m/z, [M+H] ⁺
214		6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-7-(дифлюорметил)-1H-індол-3-сульфонамід	A7	Б40	453,1
215		6-хлор-7-флюор-N-[4-метокси-5-(1,1,2-трифлюоретокси)піримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A6	Б34	455,2
216		6-хлор-N-[5-(2-ціаноетил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-7-флюор-1H-індол-3-сульфонамід	A6	Б48	410,3
217		6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-7-флюор-1H-індол-3-сульфонамід	A6	Б63	451,2
218		6-хлор-N-[5-(2-ціаноетил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-7-флюор-1H-індол-3-сульфонамід	A6	Б71	440,2
219		6-хлор-N-[5-(ціанометокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-7-флюор-1H-індол-3-сульфонамід	A6	Б89	442,1
220		6-хлор-N-[4-метокси-5-(1,1,2-трифлюоретокси)піримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід	A5	Б34	438,1
221		6-хлор-N-[5-(2-флюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід	A5	Б56	432,0
222		N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[3,2-г]хінолін-3-сульфонамід	A46	Б40	420,1
223		6-хлор-7-ціано-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A43	Б40	428,1

224		6-хлор-7-ціано-N-[5-(дифлюорметокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A43	B55	458,1
225		6-хлор-7-ціано-N-[5-(2-флюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A43	B56	454,1
226		6-хлор-7-ціано-N-[5-(2,2-дифлюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A43	B57	472,1
227		6-хлор-7-ціано-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A43	B63	456,1
228		N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-6,8-дигідро-1H-фур[3,4-g]індол-3-сульфонамід	A42	B40	409,2
229		N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-6,8-дигідро-1H-фур[3,4-g]індол-3-сульфонамід	A42	B63	441,1
230		6-бром-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A4	B3	448,3
231		6-бром-N-[4-метокси-5-(1,1,2-трифлюоретокси)піримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-сульфонамід	A4	B34	484,0
232		6-хлор-7-(ціанометил)-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A36	B40	442,2
233		6-хлор-7-циклопропіл-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A35	B40	443,2

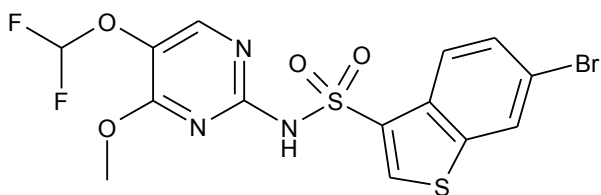
234		6-хлор-N-[5-(2,2- дифлюоретил)-4- метоксипіримідин-2-іл]-7- (метилтіо)-1H-індол-3- сульфонамід	A32	Б40	449,2
235		6-(дифлюорметил)-N-[5-(2- флюоретокси)-4- метоксипіримідин-2-іл]-1H- індол-3-сульфонамід	A27	Б3	417,3
236		N-[5-(2,2-дифлюоретил)- 4,6-диметоксипіримідин-2- іл]-6-(дифлюорметил)-1H- індол-3-сульфонамід	A27	Б63	449,3
237		N-[5-(ціанометокси)-4,6- диметоксипіримідин-2-іл]- 6-(дифлюорметил)-1H- індол-3-сульфонамід	A27	Б89	440,2
238		6-(дифлюорметил)-N-[4- метокси-5-(1,1,2- трифлюоретокси)піриміди н-2-іл]-1H-піроло[2,3- b]піридин-3-сульфонамід	A26	Б34	454,1
239		N-[5-(2-ціаноетил)-4,6- диметоксипіримідин-2-іл]- 6-(дифлюорметил)-1H- піроло[2,3-b]піридин-3- сульфонамід	A26	Б71	439,3
240		6-бром-N-[5-(2-ціаноетил)- 4-метоксипіримідин-2-іл]- 7-флюор-1H-індол-3- сульфонамід	A22	Б48	456,2
241		6-бром-N-[5- (дифлюорметокси)-4,6- диметоксипіримідин-2-іл]- 7-флюор-1H-індол-3- сульфонамід	A22	Б55	497,0
242		6-бром-N-[5-(2,2- дифлюоретокси)-4,6- диметоксипіримідин-2-іл]- 7-флюор-1H-індол-3- сульфонамід	A22	Б57	513,2
243		6-бром-N-[5-(2-ціаноетил)- 4,6-диметоксипіримідин-2- іл]-7-флюор-1H-індол-3- сульфонамід	A22	Б71	486,0

244		6-бром-N-[5-(ціанометокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-7-флюор-1H-індол-3-сульфонамід	A22	Б89	486,1
245		6-бром-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A2	Б63	479,0
246		6-бром-N-[5-(ціанометокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A2	Б89	470,2
247		6-(дифлюорметил)-7-флюор-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A18	Б3	435,0
248		N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-6-(дифлюорметил)-7-флюор-1H-індол-3-сульфонамід	A18	Б40	437,5
249		N-[5-(дифлюорметокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-6-(дифлюорметил)-7-флюор-1H-індол-3-сульфонамід	A18	Б55	469,4
250		N-[5-(2,2-дифлюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-6-(дифлюорметил)-7-флюор-1H-індол-3-сульфонамід	A18	Б57	483,4
251		N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-6-(дифлюорметил)-7-флюор-1H-індол-3-сульфонамід	A18	Б63	467,3
252		N-[5-(2-ціаноетил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-6-(дифлюорметил)-7-флюор-1H-індол-3-сульфонамід	A18	Б71	456,3

253		N-[5-(ціанометокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-6-(дифлюорметил)-7-флюор-1H-індол-3-сульфонамід	A18	Б89	458,3
254		6-циклопропіл-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A17	Б40	409,3
255		7-бром-6-хлор-N-[5-(2-ціаноетил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A13	Б48	472,2
256		N-[5-(дифлюорметокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-6-флюор-1H-індол-3-сульфонамід	A11	Б55	419,2
257		N-[5-(2,2-дифлюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-6-флюор-1H-індол-3-сульфонамід	A11	Б57	433,2
258		N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-6-флюор-1H-індол-3-сульфонамід	A11	Б63	417,2
259		N-[5-(2-ціаноетил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-6-флюор-1H-індол-3-сульфонамід	A11	Б71	406,2
260		6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюорпропіл)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б41	417,2
261		6-хлор-N-[4-метокси-5-(2,2,3,3-тетрафлюорпропіл)піримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б47	453,2
262		6-хлор-N-[5-(дифлюорметоксиметил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б50	419,2

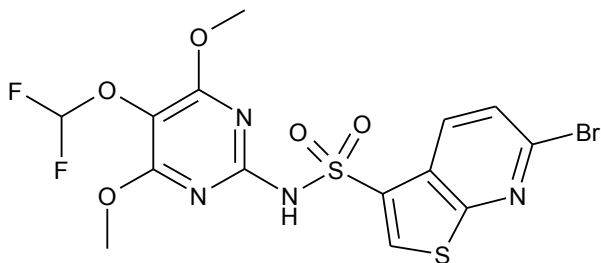
263		6-хлор-N-[4,6-диметокси-5-(оксетан-3-ілметокси)піримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б87	455,2
264		6-хлор-N-[5-(2,3-дифлюорпропіл)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б88	447,1
265		6-хлор-N-[5-(ціанометокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б89	424,2
266		6-хлор-N-[4-метокси-5-(2,3,3-трифлюорпропіл)піримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б90	435,0
267		6-хлор-N-[5-(ціанометокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід	A1	Б95	394,1

Приклад 268: 6-бром-N-[5-(дифлюорметокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]бензотіофен-3-сульфонамід

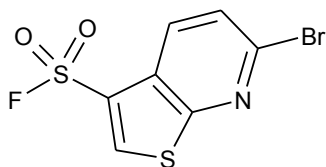


У висушену пробірку додавали гідрид натрію у вигляді дисперсії в мінеральній олії (10,04 мг, 0,251 ммоль), N,N-диметилформамід (0,686 мл) та при 0 °С [5-(дифлюорметокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]амін (40 мг, 0,209 ммоль, проміжна сполука Б6). Суміш перемішували при 22 °С протягом 10 хв, потім трьома порціями додавали 6-бромбензотіофен-3-сульфонілхлорид (78,25 мг, 0,251 ммоль, проміжна сполука А37). Суміш перемішували при 22 °С протягом 5 хв, потім гасили крижаною водою та підкисляли 1 М лимонною кислотою. Водний шар екстрагували двічі етилацетатом, органічні шари об'єднували, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-70 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (8 мг, вихід 8,2 %). MS (ІЕР): m/z=466,0 [M+H]⁺

Приклад 269: 6-бром-N-[5-(дифлюорметокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]тієно[2,3-b]піридин-3-сульфонамід

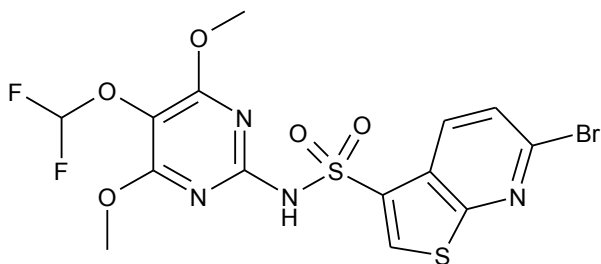


Крок 1: 6-бромтієно[2,3-*b*]піридин-3-сульфонілфлюорид



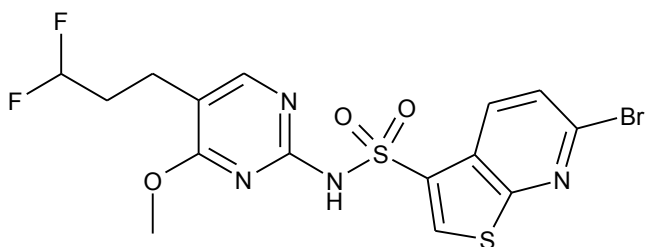
До суспензії 6-бромтієно[2,3-*b*]піридин-3-сульфонілхлориду (200 мг, 0,576 ммоль, проміжна сполука A21) в ацетонітрилі (0,576 мл) в атмосфері аргону додавали розчин гідрофлюориду калію (112,44 мг, 1,44, ммоль) у воді (0,576 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили етилацетатом і водою та екстрагували двічі етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-100 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (168,5 мг, вихід 79 %). MS (IEP): $m/z=297,9$ $[M+H]^+$

Крок 2: 6-бром-N-[5-(дифлюорметокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]тієно[2,3-*b*]піридин-3-сульфонамід



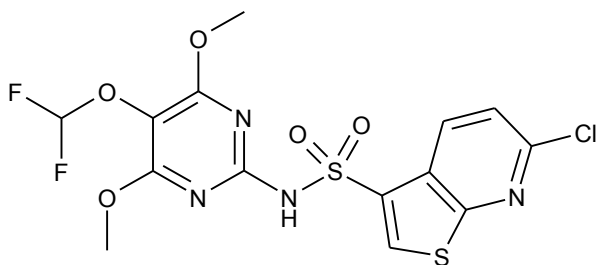
Розчин [5-(дифлюорметокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]аміну (40 мг, 0,181 ммоль, проміжна сполука B55) в N,N-диметилформаміді (1 мл) охолоджували до 0 °C. Додавали гідрід натрію (8,68 мг, 0,217 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C і додавали 6-бромтієно[2,3-*b*]піридин-3-сульфонілфлюорид (69,86 мг, 0,217 ммоль). Реакційної суміші давали нагрітися до кімнатної температури, перемішували протягом 3 годин і гасили водою, виливали в сольовий розчин та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-40 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (6,2 мг, вихід 6,9 %). MS (IEP): $m/z=499,0$ $[M+H]^+$

Приклад 270: 6-бром-N-[5-(3,3-дифлюорпропіл)-4-метоксипіримідин-2-іл]тієно[2,3-*b*]піридин-3-сульфонамід



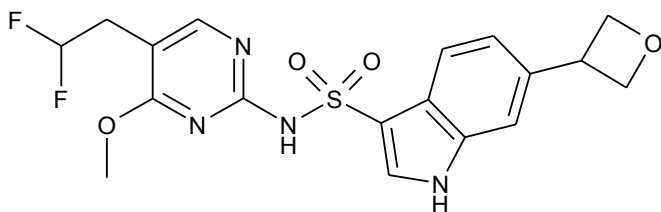
Титульну сполуку отримували аналогічно прикладу 269 з 6-бромтієно[2,3-*b*]піридин-3-сульфонілфлюориду (приклад 269, крок 1) та проміжної сполуки Б42 у вигляді твердої речовини білого кольору. MS (IEP): $m/z=479,0$ $[M+H]^+$

Приклад 271: 6-хлор-N-[5-(дифлюорметокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]тієно[2,3-*b*]піридин-3-сульфонамід



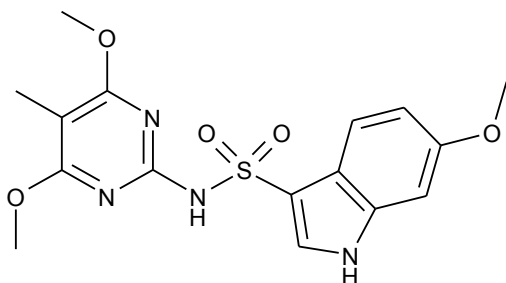
Титульну сполуку отримували аналогічно прикладу 269 з 6-хлортієно[2,3-*b*]піридин-3-сульфонілфлюориду (отриманого з відповідної проміжної сполуки сульфонілхлориду А10 аналогічно прикладу 269, крок 1) і проміжної сполуки Б55 у вигляді твердої речовини білого кольору. MS (IEP): $m/z=453,1$ $[M+H]^+$

Приклад 272: N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-6-(оксетан-3-іл)-1H-індол-3-сульфонамід

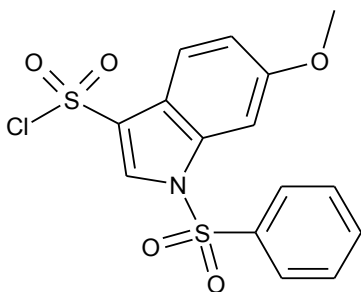


Відповідний об'єм вихідного розчину [4,4'-біс(1,1-диметилетил)-2,2'-біпіридин- $n1,n1'$]біс[3,5-дифлюор-2-[5-(трифлюорметил)-2-піридиніл- n]феніл- c]їридію (III) гексафлюорфосфату (1,22 мг, 0,001 ммоль, CAS: 870987-63-6) в дихлорметані додавали в реакційну судину та розчинник випарювали. Потім додавали карбонат натрію (23,08 мг, 0,218 ммоль), 6-бром-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід (48,7 мг, 0,109 ммоль, приклад 88), 3-бромоксетан (19,39 мг, 11,75 мкл, 0,142 ммоль), трис(триметилсиліл)силан (36,28 мг, 45,01 мкл, 0,146 ммоль) і диметиловий ефір етиленгліколю, надсухий (1,76 мл). Реакційну суміш дегазували барботуванням аргону протягом 2 хв. Потім відповідний об'єм вихідного розчину 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипіридилу (146,13 мкг, 5,444E-04 ммоль) і хлориду нікелю (II) етиленглікольдиметилу (119,62 мкг, 5,444E-04 ммоль) у диметиловому ефірі етиленгліколю додавали після обробки ультразвуком суспензії пастельно-зеленого кольору. Нарешті суміш знову дегазували барботуванням аргону протягом 5 хв. Суміш поміщали у фотореактор, опромінювали з довжиною хвилі 450 нм протягом 14 годин (перемішування при 900 об/хв, потужність LED 100 %) і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептат ефір 0-100 %, з наступною препаративною HPLC з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (8 мг, вихід 17 %). MS (IEP): $m/z=425,1$ $[M+H]^+$

Приклад 273: N-(4,6-диметокси-5-метилпіримідин-2-іл)-6-метокси-1H-індол-3-сульфонамід

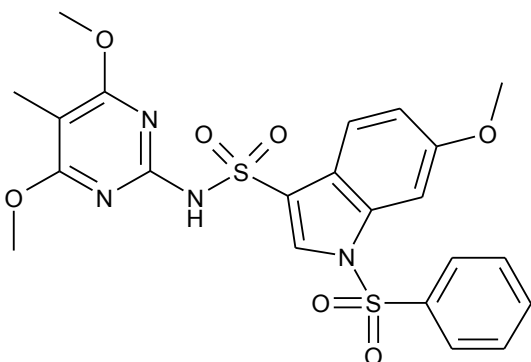


Крок 1: 1-(бензолсульфоніл)-6-метоксиіндол-3-сульфонілхлорид



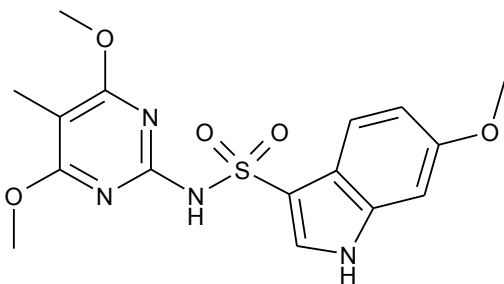
Титульна сполука відома та її отримували відповідно до процедур, описаних у WO2018122232, з 6-метоксиіндолу (CAS: 3189-13-7).

Крок 2: 1-(бензолсульфоніл)-N-(4,6-диметокси-5-метилпіримідин-2-іл)-6-метоксиіндол-3-сульфонамід



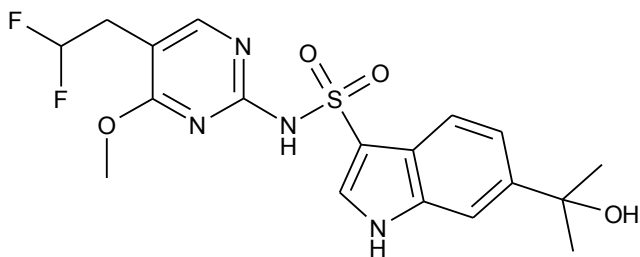
До суміші (4,6-диметокси-5-метилпіримідин-2-іл)аміну (100 мг, 0,591 ммоль, проміжна сполука Б19) і 1-(бензолсульфоніл)-6-метоксиіндол-3-сульфоніл хлориду (273,68 мг, 0,709 ммоль) додавали піридин (2,5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-40 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (82 мг, вихід 23 %). MS (IEP): $m/z=519,3$ $[M+H]^+$

Крок 3: N-(4,6-диметокси-5-метилпіримідин-2-іл)-6-метокси-1H-індол-3-сульфонамід

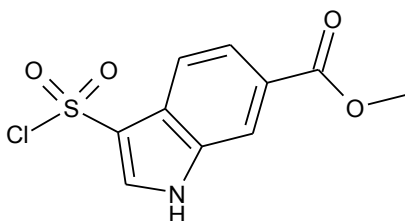


Суміш 1-(бензолсульфоніл)-N-(4,6-диметокси-5-метилпіримідин-2-іл)-6-метоксиіндол-3-сульфонамід (80 мг, 0,131 ммоль) і 2 М розчин карбонату натрію (295,05 мкл, 0,590 ммоль) у метанолі (2 мл) перемішували при 50 °C протягом 16 годин і при 60 °C протягом 3 годин. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували двічі EtOAc. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-50 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (3,6 мг, вихід 7 %). MS (IEP): $m/z=379,2$ $[M+H]^+$

Приклад 274: N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-6-(1-гідрокси-1-метилетил)-1H-індол-3-сульфонамід

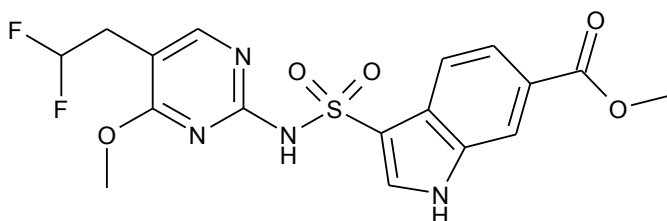


Крок 1: метил 3-хлорсульфоніл-1Н-індол-6-карбоксилат



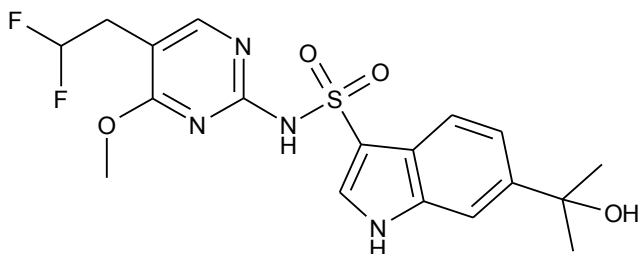
Розчин метилового ефіру 1Н-індол-6-карбонової кислоти (300 мг, 1,68 ммоль, CAS: 50820-65-0) в ацетонітрилі (1,5 мл) охолоджували до 0 °С. По краплях додавали хлорсульфонову кислоту (518,83 мг, 296,47 мкл, 4,36 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв, виливали в суміш лід/етилацетат та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-червоного кольору (354 мг, вихід 73 %). MS (IEP): $m/z=271,9$ $[M-H]^-$

Крок 2: метил 3-[[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]сульфамойл]-1Н-індол-6-карбоксилат



До перемішаного розчину 5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-аміну (50 мг, 0,264 ммоль, проміжна сполука Б40) і н-етилдіізопропіламіну (69,72 мг, 92,1 мкл, 0,529 ммоль) у дихлорметані (1 мл) порціями додавали метил-3-хлорсульфоніл-1Н-індол-6-карбоксилат (114,23 мг, 0,396 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 годин і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-100 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (14 мг, вихід 11 %). MS (IEP): $m/z=427,1$ $[M+H]^+$

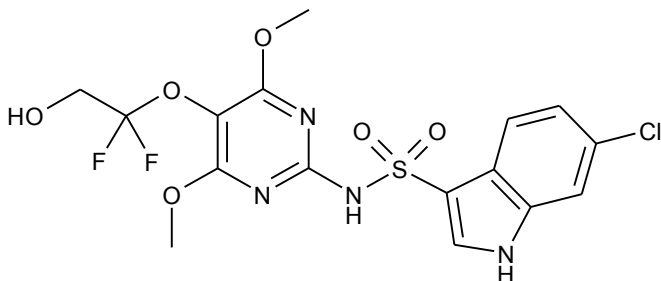
Крок 3: N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-6-(1-гідрокси-1-метилетил)-1Н-індол-3-сульфонамід



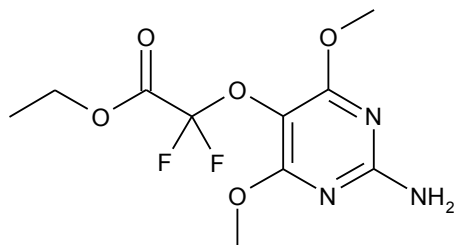
Розчин метил 3-[[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]сульфамойл]-1Н-індол-6-карбоксилату (12 мг, 0,024 ммоль) в тетрагідрофурани (200 мкл) охолоджували до 0 °С. По краплях додавали 3 М метилмагнійбромід у діетиловому ефірі (41,75 мг, 40,34 мкл, 0,121 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв та при кімнатній температурі протягом 1 години.

Додавали по краплях 3 М метилмагнійброміду в діетиловому ефірі (41,75 мг, 40,34 мкл, 0,121 ммоль) і продовжували перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш гасили насиченим розчином хлориду амонію та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-100 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (5,4 мг, вихід 46 %). MS (IEP): $m/z=427,2$ $[M+H]^+$

Приклад 275: 6-хлор-N-[5-(1,1-дифлюор-2-гідроксіетокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід

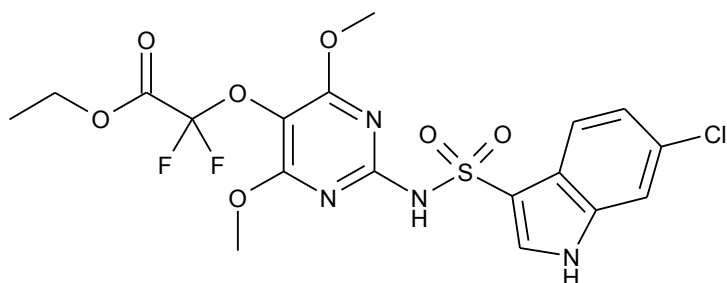


Крок 1: етил 2-(2-аміно-4,6-диметоксипіримідин-5-іл)окси-2,2-дифлюорацетат



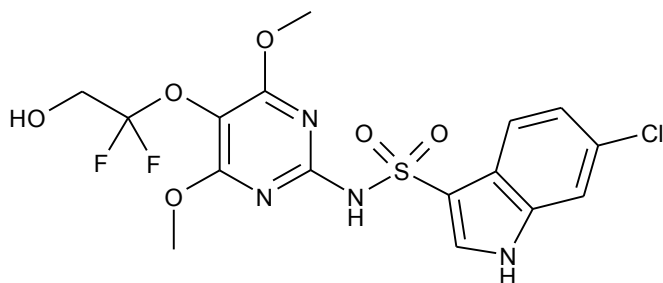
До перемішаного розчину етил-2-[2-[[бис(4-метоксифеніл)метил]аміно]-4,6-диметоксипіримідин-5-іл]окси-2,2-дифлюорацетату (100 мг, 0,148 ммоль, проміжна сполука Б58, крок 1) у дихлорметані (100 мкл) додавали трифлюороцтову кислоту (1,01 г, 679,88 мкл, 8,88 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин, при 60 °C протягом 7 годин і концентрували у вакуумі. Залишок виливали в насич. NaHCO_3 та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-50 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (45 мг, вихід 90 %). MS (IEP): $m/z=294,2$ $[M+H]^+$

Крок 2: етил 2-[2-[(6-хлор-1H-індол-3-іл)сульфоніламіно]-4,6-диметоксипіримідин-5-іл]окси-2,2-дифлюорацетат



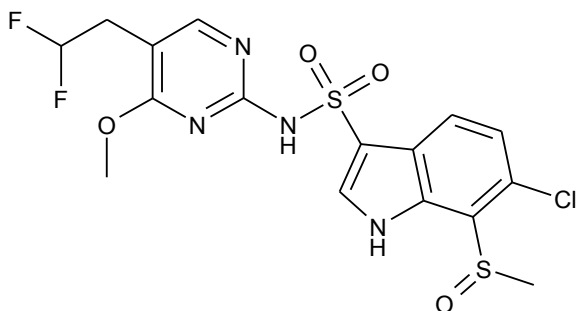
До перемішаного розчину етил-2-(2-аміно-4,6-диметоксипіримідин-5-іл)окси-2,2-дифлюорацетату (39 мг, 0,116 ммоль) і н,н-діізопропілетиламіну (22,66 мг, 29,97 мкл, 0,174 ммоль) у дихлорметані (1,2 мл) додавали 6-хлор-1H-індол-3-сульфонілхлорид (36,56 мг, 0,139 ммоль, проміжна сполука А1). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 40 годин і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-60 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (8 мг, вихід 12 %). MS (IEP): $m/z=507,3$ $[M+H]^+$

Крок 3: 6-хлор-N-[5-(1,1-дифлюор-2-гідроксіетокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід



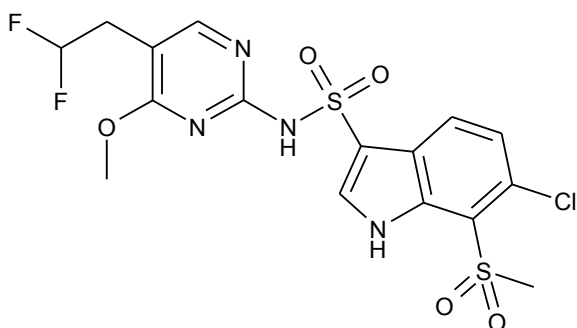
Розчин етил-2-[2-[(6-хлор-1H-індол-3-іл)сульфоніламіно]-4,6-диметоксипіримідин-5-іл]окси-2,2-дифлюорацетату (8 мг, 0,014 ммоль) у тетрагідрофурані (200 мкл) охолоджували до 0 °С. Додавали по краплях 1 М розчин алюмогідриду літію в THF (21,31 мкл, 0,021 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години, обережно гасили насиченим розчином хлориду амонію та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-100 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (0,8 мг, вихід 12 %). MS (IEP): $m/z=465,2$ $[M+H]^+$

Приклад 276: 6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-7-метилсульфініл-1H-індол-3-сульфонамід



До розчину 6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-7-метилсульфаніл-1H-індол-3-сульфонамід (20 мг, 0,045 ммоль, приклад 234) дихлорметані (300 мкл) додавали 3-хлорпероксибензойну кислоту (11,98 мг, 0,053 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 15 хв, виливали в насич. NaHCO_3 та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-100 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (10 мг, вихід 47 %). MS (IEP): $m/z=465,1$ $[M+H]^+$

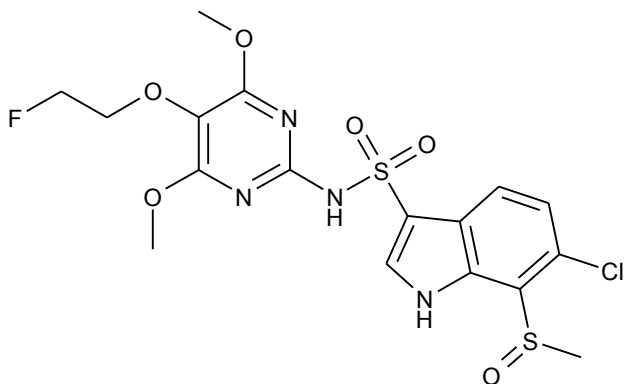
Приклад 277: 6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-7-метил-1H-індол-3-сульфонамід



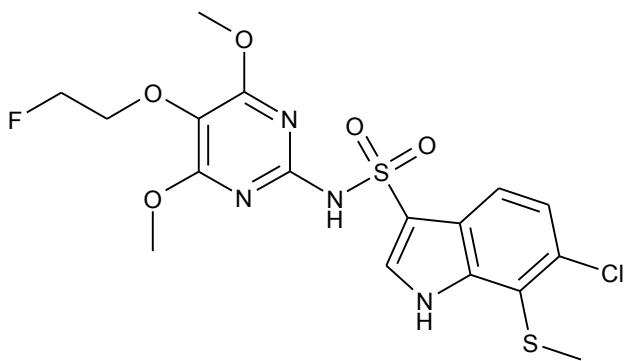
До розчину 6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-7-метилсульфініл-1H-індол-3-сульфонамід (5 мг, 0,011 ммоль, приклад 276) у дихлорметані (81,36 мкл) додавали 3-

хлорпероксибензойну кислоту (4,64 мг, 0,027 ммоль) при 0 °С. Реакційної суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 1 години. Знову додавали 3-хлорпероксибензойну кислоту (4,64 мг, 0,027 ммоль) і продовжували перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш виливали в насич. NaHCO_3 та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-100 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (3 мг, вихід 53 %). MS (IEP): $m/z=481,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 278: 6-хлор-N-[5-(2-флюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-7-метилсульфініл-1H-індол-3-сульфонамід

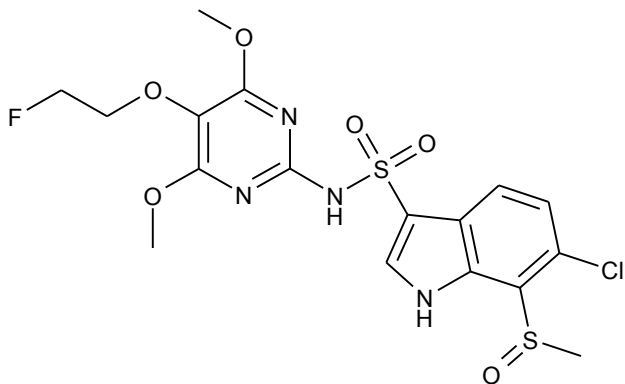


Крок 1: 6-хлор-N-[5-(2-флюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-7-метилсульфаніл-1H-індол-3-сульфонамід



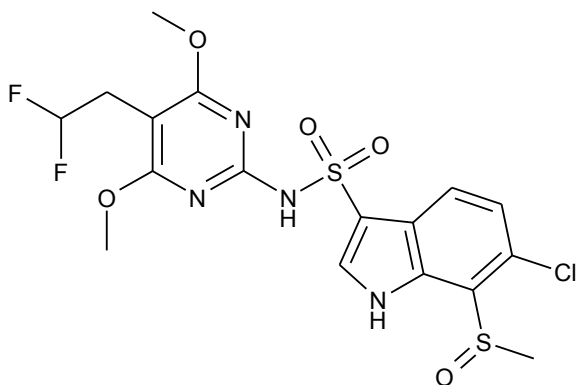
До розчину 6-хлор-7-метилсульфаніл-1H-індол-3-сульфонілхлориду (400 мг, 0,810 ммоль, проміжна сполука А32) в ацетонітрилі (5 мл) додавали 5-(2-флюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-амін (125,71 мг, 0,579 ммоль, проміжна сполука Б56) і триосновний фосфат калію (245,71 мг, 1,16 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, розбавляли водою та екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-65 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору (229 мг, вихід 56 %). MS (IEP): $m/z=477,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Крок 2: 6-хлор-N-[5-(2-флюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-7-метилсульфініл-1H-індол-3-сульфонамід

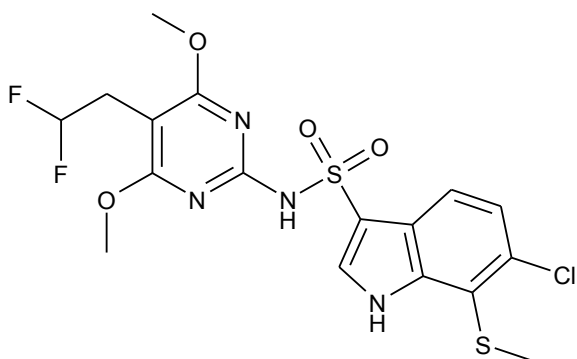


До розчину 6-хлор-N-[5-(2-флюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-7-метилсульфаніл-1H-індол-3-сульфонаміду (30 мг, 0,060 ммоль) у дихлорметані (500 мкл) додавали 3-хлорпероксибензойну кислоту (16,21 мг, 0,066 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин, гасили насич. NaHCO_3 та екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали RP флеш-хроматографією зі зверненою фазою на силікагелі, використовуючи градієнт ацетонітрил/вода 0-60 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору (26,2 мг, вихід 85 %). MS (IEP): $m/z=493,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 279: 6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-7-метилсульфаніл-1H-індол-3-сульфонамід



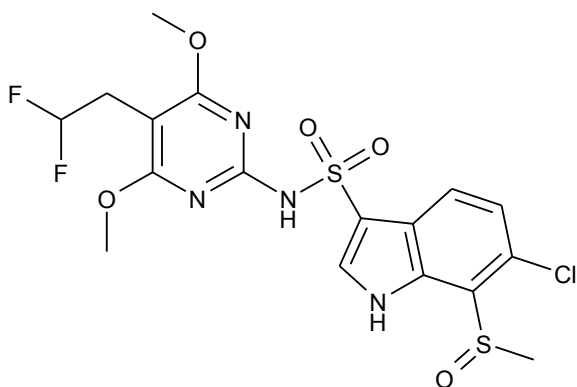
Крок 1: 6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-7-метилсульфаніл-1H-індол-3-сульфонамід



До розчину 6-хлор-7-метилсульфаніл-1H-індол-3-сульфонілхлориду (400 мг, 0,810 ммоль, проміжна сполука А32) в ацетонітрилі (3,57 мл) додавали 5-(2-флюоретокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-амін (126,86 мг, 0,579 ммоль, проміжна сполука Б63) і триосновний фосфат калію (245,71 мг, 1,16 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, розбавляли водою та екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією

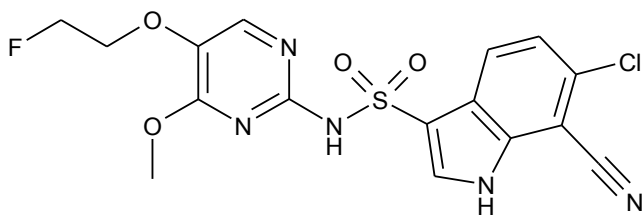
на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-65 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору (138 мг, вихід 47 %). MS (IEP): $m/z=479,1$ $[M+H]^+$

Крок 2: 6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-7-метилсульфініл-1H-індол-3-сульфонамід



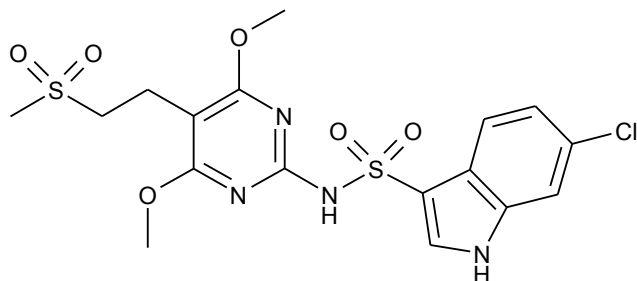
До розчину 6-хлор-N-[5-(2,2-флюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-7-метилсульфаніл-1H-індол-3-сульфонаміду (30 мг, 0,060 ммоль) у дихлорметані (475 мкл) додавали 3-хлорпероксибензойну кислоту (16,14 мг, 0,065 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин, гасили насич. NaHCO_3 та екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали RP флеш-хроматографією зі зверненою фазою на силікагелі, використовуючи градієнт ацетонітрил/вода 0-50 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору (16 мг, вихід 52 %). MS (IEP): $m/z=495,1$ $[M+H]^+$

Приклад 280: 6-хлор-7-ціано-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід



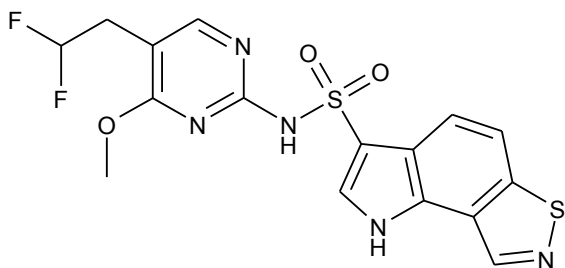
Ціанід цинку (72,83 мг, 0,620 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (21,5 мг, 0,019 ммоль) і 7-бром-6-хлор-N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід (59,5 мг, 0,124 ммоль, приклад 141) розчиняли в N,N-диметилформаміді (0,900 мл). Суміш перемішували в мікрохвильовій печі при 160 °C протягом 20 хв, розбавляли сольовим розчином і тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали RP флеш-хроматографією зі зверненою фазою на силікагелі, використовуючи градієнт ацетонітрил/вода 0-100 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (8,3 мг, вихід 16 %). MS (IEP): $m/z=426,2$ $[M+H]^+$

Приклад 281: 6-хлор-N-[4,6-диметокси-5-(2-метилсульфонілетил)піримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід

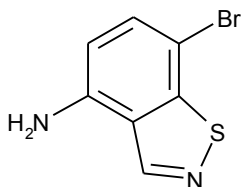


Титульну сполуку отримували аналогічно прикладу 1 з проміжної сполуки A1 і проміжної сполуки Б97 у вигляді твердої речовини білого кольору. MS (IEP): $m/z=475,1$ $[M+H]^+$

Приклад 282: N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3-і][1,2]бензотіазол-3-сульфонамід

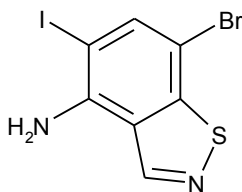


Крок 1: 7-бром-1,2-бензотіазол-4-амін



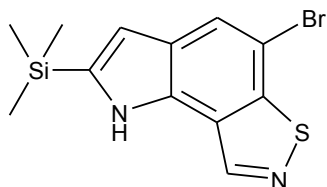
До розчину 1,2-бензотіазол-4-аміну (0,5 г, 3,33 ммоль, CAS: 1547068-06-3) N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали N-бромсукцинімід (533,29 мг, 3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 16 годин, розбавляли водою та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари двічі промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (760 мг, вихід 100 %). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=9,32 (s, 1H), 7,40 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,58-6,47 (m, 3H)

Крок 2: 7-бром-5-йод-1,2-бензотіазол-4-амін



До розчину 7-бром-1,2-бензотіазол-4-аміну (1,2 г, 5,24 ммоль) у N,N-диметилформаміді (20 мл) додавали N-йодосукцинімід (1,18 г, 5,24 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 16 годин, виливали у воду та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари двічі промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-30 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини коричневого кольору (1,7 г, вихід 91 %). ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=9,44 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,57 (шир. s, 2H)

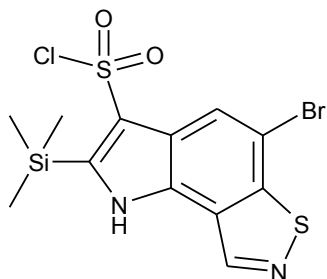
Крок 3: (5-бром-1H-піроло[2,3-і][1,2]бензотіазол-2-іл)триметилсилан



До суміші триметилсилілацетилену (0,48 мл, 3,38 ммоль), 7-бром-5-йод-1,2-бензотіазол-4-аміну (1,0 г, 2,82 ммоль) і карбонату калію (777,49 мг, 5,63 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) додавали XPhos (268,74 мг, 0,560 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (325,36 мг, 0,280 ммоль) в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 16 годин і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-50 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (650 г, вихід 71 %). ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=12,11 (шир. s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,06

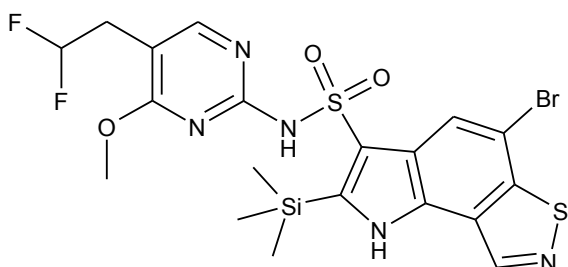
(s, 1H), 6,86 (d, J=2,0 Гц, 1H), 0,37 (s, 9H)

Крок 4: 5-бром-2-триметилсиліл-1Н-піроло[2,3-і][1,2]бензотіазол-3-сульфонілхлорид



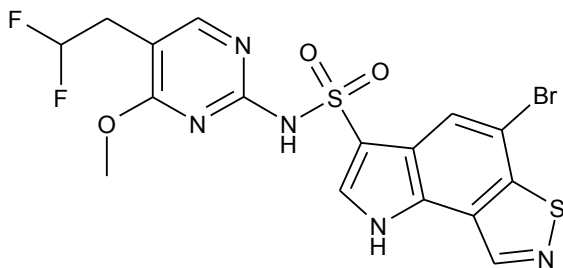
До розчину (5-бром-1Н-піроло[2,3-е][1,2]бензотіазол-2-іл)триметилсилану (450,0 мг, 1,38 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) додавали хлорсульфонову кислоту (0,92 мл, 13,83 ммоль) при 25 °С. Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 16 годин, розбавляли водою та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари двічі промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (480 мг, вихід 99 %). MS (IEP): m/z=425,0 [M+H]⁺

Крок 5: 5-бром-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-2-триметилсиліл-1Н-піроло[2,3-е][1,2]бензотіазол-3-сульфонамід



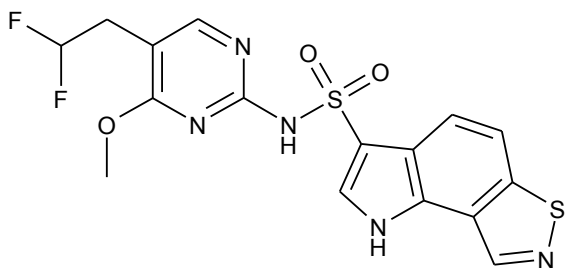
До розчину 5-бром-2-триметилсиліл-1Н-піроло[2,3-е][1,2]бензотіазол-3-сульфонілхлориду (480,0 мг, 1,13 ммоль) і калію фосфату триосновного (448,3 мг, 2,11 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) додавали 5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-амін (100,0 мг, 0,530 ммоль, проміжна сполука Б40). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 16 годин і концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли водою та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари двічі промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною HPLC з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (70 мг, вихід 23 %). MS (IEP) m/z: 578,1 [M+H]⁺

Крок 6: 5-бром-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1Н-піроло[2,3-і][1,2]бензотіазол-3-сульфонамід



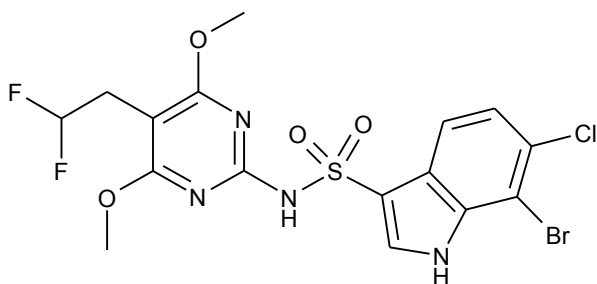
До розчину 5-бром-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-2-триметилсиліл-1Н-піроло[2,3-е][1,2]бензотіазол-3-сульфонамід (70,0 мг, 0,120 ммоль) у N,N-диметилформаміді (2 мл) додавали флюорид цезію (92,28 мг, 0,610 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 1 години, розбавляли водою та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари двічі промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-50 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (50 г, вихід 82 %). MS (IEP): m/z=506,0 [M+H]⁺

Крок 7: N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3-і][1,2]бензотіазол-3-сульфонамід



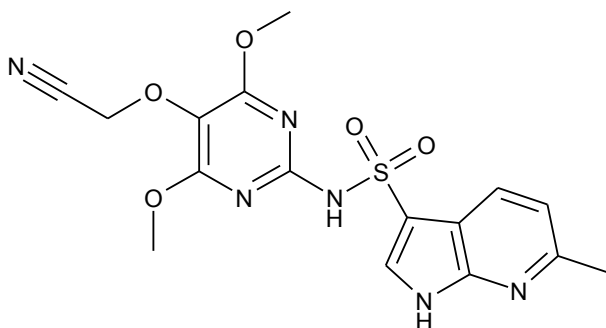
До розчину 5-бром-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3-і][1,2]бензотіазол-3-сульфонаміду (40,0 мг, 0,080 ммоль) у тетрагідрофурані (2 мл) та N,N-диметилформаміді (2 мл), додавали паладій на активованому вугіллі (40,0 мг) і гідроксид паладію (40,0 мг). Реакційну суміш перемішували при 1 атм. водню при 30 °C протягом 16 годин. Суміш фільтрували через шар целіту та тричі промивали сумішшю THF/DMF (1/1; 1 мл). До фільтрату додавали паладій на активованому вугіллі (40,0 мг) і гідроксид паладію (40,0 мг). Реакційну суміш перемішували при 1 атм. водню при 30 °C протягом 24 годин. Ще двічі реакційну суміш фільтрували, додавали паладій на активованому вугіллі (40,0 мг) і гідроксид паладію (40,0 мг) і суміш перемішували при 1 атм. водню при 30 °C протягом 24 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар целіта, промивали тричі метанолом і концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною HPLC з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (11,5 мг, вихід 32 %). MS (IEP) m/z: 426,1 [M+H]⁺

Приклад 283: 7-бром-6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід



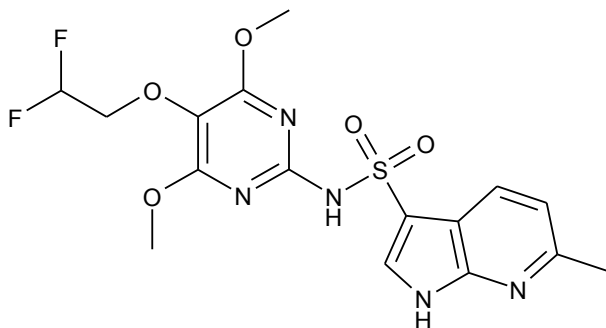
Титульну сполуку отримували аналогічно прикладу 1 з проміжної сполуки A13 і проміжної сполуки B63 у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. MS (IEP): m/z=512,9 [M+H]⁺

Приклад 284: N-[5-(ціанометокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-6-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід



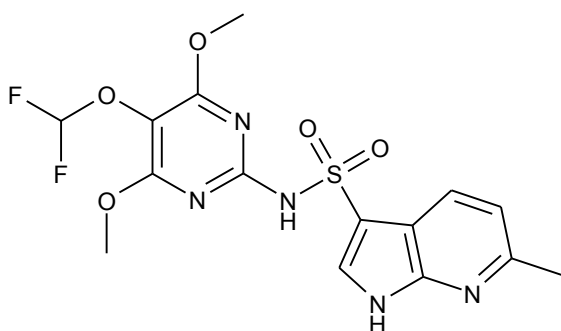
Титульну сполуку отримували аналогічно прикладу 1 з проміжної сполуки A47 і проміжної сполуки B89 у вигляді ліофілізованого порошку білого кольору. MS (IEP): m/z=405,2 [M+H]⁺

Приклад 285: N-[5-(2,2-дифлюорметокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-6-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід



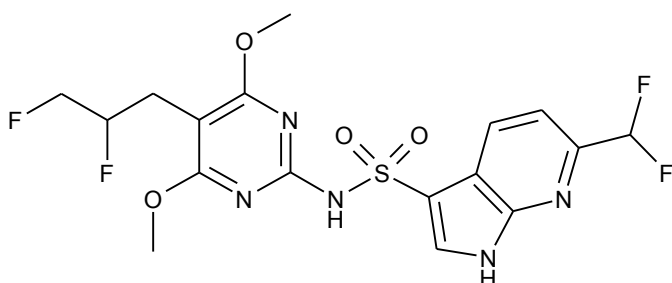
Титульну сполуку отримували аналогічно прикладу 1 з проміжної сполуки A47 і проміжної сполуки B57 у вигляді ліофілізованого порошку білого кольору. MS (IEP): $m/z=430,1$ $[M+H]^+$

Приклад 286: N-[5-(дифлюорметокси)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-6-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-сульфонамід



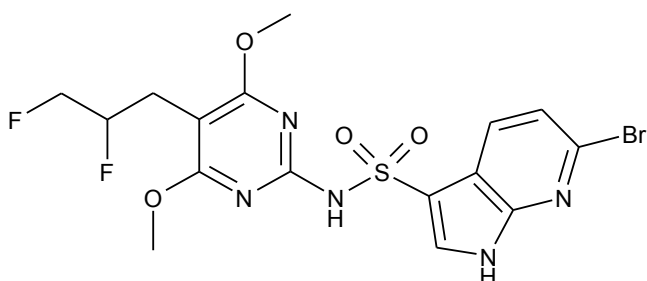
Титульну сполуку отримували аналогічно прикладу 1 з проміжної сполуки A47 і проміжної сполуки B55 у вигляді ліофілізованого порошку білого кольору. MS (IEP): $m/z=416,1$ $[M+H]^+$

Приклад 287: 6-(дифлюорметил)-N-[5-(2,3-дифлюорпропіл)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-сульфонамід



Титульну сполуку отримували аналогічно прикладу 1 з проміжної сполуки A26 і проміжної сполуки B88 у вигляді твердої речовини білого кольору. MS (IEP): $m/z=464,1$ $[M+H]^+$

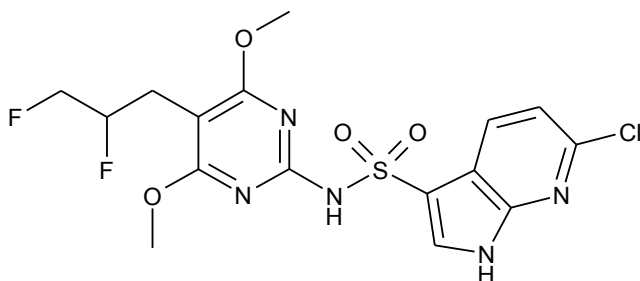
Приклад 288: 6-бром-N-[5-(2,3-дифлюорпропіл)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-сульфонамід



Титульну сполуку отримували аналогічно прикладу 172 з проміжної сполуки A4 і проміжної сполуки

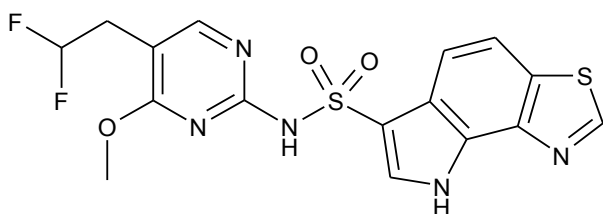
Б88 у вигляді твердої речовини білого кольору. MS (IEP): $m/z=492,0$ $[M+H]^+$

Приклад 289: 6-хлор-N-[5-(2,3-дифлюорпропіл)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-сульфонамід

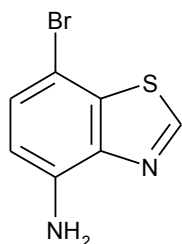


Титульну сполуку отримували аналогічно прикладу 1 з проміжної сполуки А5 і проміжної сполуки Б88 у вигляді твердої речовини білого кольору. MS (IEP): $m/z=448,0$ $[M+H]^+$

Приклад 290: N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-8H-піроло[2,3-e][1,3]бензотіазол-6-сульфонамід

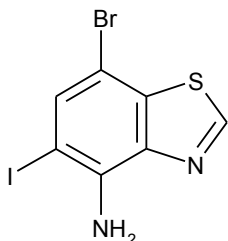


Крок 1: 7-бром-1,3-бензотіазол-4-амін



До розчину 1,3-бензотіазол-4-аміну (1,0 г, 6,66 ммоль, CAS: 1123-51-9) в N,N-диметилформаміді (30 мл) додавали N-бромсукцинімід (0,34 мг, 5,99 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 2 годин, розбавляли водою та екстрагували тричі етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-20 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (1,3 г, вихід 85 %). MS (IEP): $m/z=230,9$ $[M+H]^+$

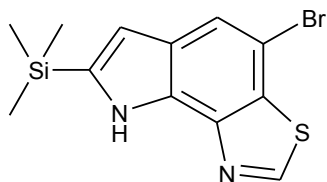
Крок 2: 7-бром-5-йод-1,3-бензотіазол-4-амін



До розчину 7-бром-1,3-бензотіазол-4-аміну (1,3 г, 5,67 ммоль) у N,N-диметилформаміді (40 мл) додавали N-йодосукцинімід (1276,62 г, 5,67 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 15 °С протягом 2 годин, розбавляли водою та екстрагували тричі етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі.

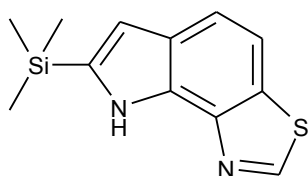
Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 0-20 %, з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (2 г, вихід 99 %). MS (IEP): $m/z=356,9$ $[M+H]^+$

Крок 3: (4-бром-8Н-піроло[2,3-і][1,3]бензотіазол-7-іл)триметилсилан



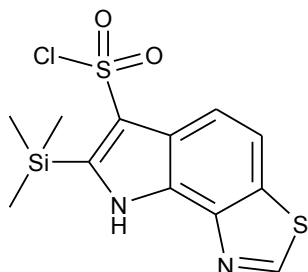
До розчину триметилсилілацетилену (0,96 мл, 6,76 ммоль) та 7-бром-5-йод-1,3-бензотіазол-4-аміну (2000,0 мг, 5,63 ммоль) у тетрагідрофурані (50 мл) додавали карбонат калію (1554,97 мг, 11,27 ммоль), XPhos (537,48 мг, 1,13 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (650,72 мг, 0,560 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 75 °C в атмосфері азоту протягом 16 годин, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/петролейний ефір 5-15 %, з наступною препаративною HPLC з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (1000 мг, вихід 55 %). MS (IEP): $m/z=327,0$ $[M+H]^+$

Крок 4: триметил(8Н-піроло[2,3-е][1,3]бензотіазол-7-іл)силан



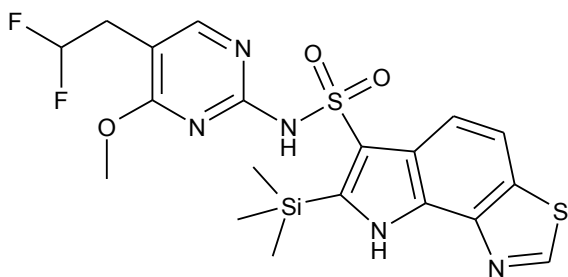
До розчину (4-бром-8Н-піроло[2,3-е][1,3]бензотіазол-7-іл)триметилсилану (800,0 мг, 2,46 ммоль) у тетрагідрофурані (16 мл) та N,N-диметилформаміді (16 мл) додавали паладій на активованому вугіллі (400,0 мг) і гідроксид паладію (400,0 мг). Реакційну суміш перемішували при 1 атм. водню при 30 °C протягом 16 годин. Суміш фільтрували через шар целіту та двічі промивали сумішшю THF/DMF (1/1; 10 мл). До фільтрату додавали паладій на активованому вугіллі (400,0 мг) і гідроксид паладію (400,0 мг). Реакційну суміш перемішували при 1 атм. водню при 30 °C протягом 16 годин. Ще один раз реакційну суміш фільтрували, додавали паладій на активованому вугіллі (400,0 мг) і гідроксид паладію (400,0 мг) і суміш перемішували при 1 атм. водню при 30 °C протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар целита, тричі промивали сумішшю THF/DMF (1/1; 10 мл) і концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною HPLC з отриманням титульної сполуки у вигляді смоли жовтого кольору (220 мг, вихід 35 %). MS (IEP) $m/z: 247,0$ $[M+H]^+$

Крок 5: 7-триметилсиліл-8Н-піроло[2,3-е][1,3]бензотіазол-6-сульфонілхлорид



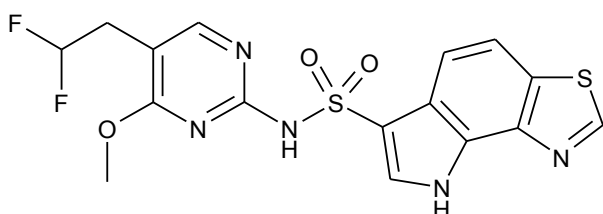
До розчину триметил(8Н-піроло[2,3-е][1,3]бензотіазол-7-іл)силану (170,0 мг, 0,690 ммоль) в ацетонітрилі (4 мл) додавали хлорсульфонову кислоту (0,46 мл, 6,9 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш нагрівали до 15 °C, перемішували протягом 16 годин, виливали у воду та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (200 мг, вихід 84 %). ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) $\delta=11,30$ (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,07 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 0,43 (s, 9H)

Крок 6: N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-7-триметилсиліл-8Н-піроло[2,3-і][1,3]бензотіазол-6-сульфонамід



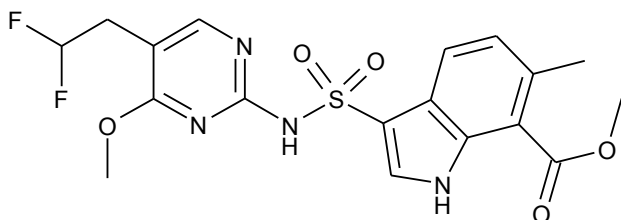
До розчину 5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-аміну (70,0 мг, 0,370 ммоль, проміжна сполука Б40) і 7-триметилсиліл-8Н-піроло[2,3-е][1,3]бензотіазол-6-сульфонілхлориду (191,45 мг, 0,560 ммоль) у дихлорметані (3 мл) додавали н-етилдіізопропіламін (143,48 мг, 1,11 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш нагрівали до 15 °С, перемішували протягом 3 годин і концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною HPLC з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (35 мг, вихід 19 %). MS (IEP): $m/z=498,0$ $[M+H]^+$

Крок 7: N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-8Н-піроло[2,3-е][1,3]бензотіазол-6-сульфонамід



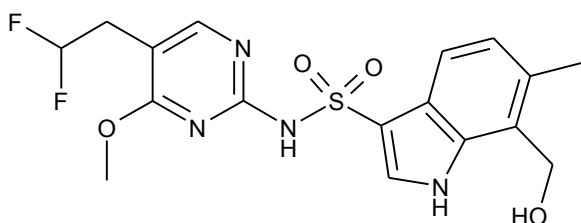
До розчину N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-7-триметилсиліл-8Н-піроло[2,3-і][1,3]бензотіазолу-6-сульфонамід (30,0 мг, 0,060 ммоль) у N,N-диметилформаміді (2 мл) додавали флюорид цезію (45,79 мг, 0,300 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 60 °С, перемішували протягом 1 години, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною HPLC з отриманням титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (20,6 мг, вихід 78 %). MS (IEP): $m/z=426,0$ $[M+H]^+$

Приклад 291: метиловий естер 3-[[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]сульфамойл]-6-метил-1Н-індол-7-карбонової кислоти



Титульну сполуку отримували аналогічно прикладу 213 з проміжної сполуки А52 і проміжної сполуки Б40 у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. MS (IEP): $m/z=441,1$ $[M+H]^+$

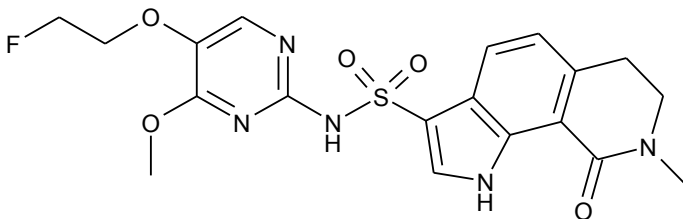
Приклад 292: N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]-6-метил-7-метилол-1Н-індол-3-сульфонамід



Суспензію метилового естеру 3-[[5-(2,2-дифлюоретил)-4-метоксипіримідин-2-іл]сульфамойл]-6-метил-1Н-індол-7-карбонової кислоти (35 мг, 0,079 ммоль) у тетрагідрофурани (1 мл) охолоджували до

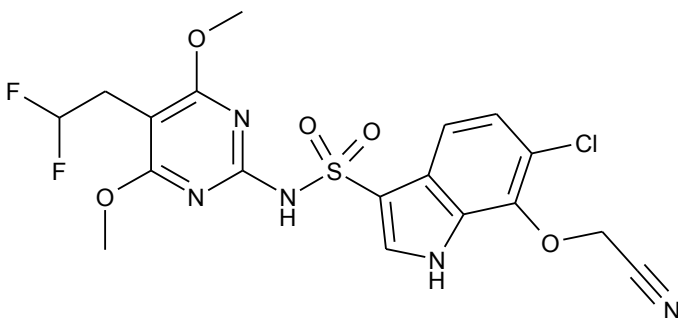
0 °C. По краплях додавали 1 М розчин алюмогідриду літію THF (119,2 мкл, 0,119 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв. LC/MS показала, що залишилося 15 % sm. Перемішування продовжували при 0 °C протягом 30 хв. Реакційну суміш обережно гасили насиченим розчином хлориду амонію, виливали у воду та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари двічі промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням титильної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (31 мг, вихід 90 %). MS (IEP) m/z: 413,1 [M+H]⁺

Приклад 293: N-[5-(2-флюоретокси)-4-метоксипіримідин-2-іл]-9-кето-8-метил-6,7-дигідро-1H-пірол[3,2-h]ізохінолін-3-сульфонамід



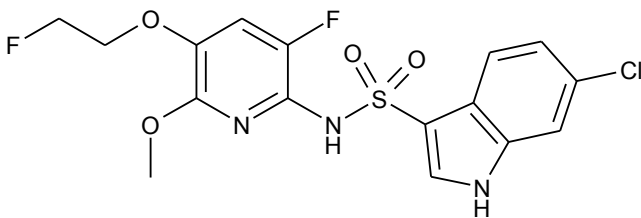
Титульну сполуку отримували аналогічно прикладу 24 з проміжної сполуки A53 і проміжної сполуки Б3 у вигляді твердої речовини білого кольору. MS (IEP): m/z=450,1 [M+H]⁺

Приклад 294: 6-хлор-7-(ціанометокси)-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-4,6-диметоксипіримідин-2-іл]-1H-індол-3-сульфонамід



Титульну сполуку отримували аналогічно прикладу 213 з проміжної сполуки A54 і проміжної сполуки Б63 у вигляді твердої речовини білого кольору. MS (IEP): m/z=488,0 [M+H]⁺

Еталонний приклад RE-A:



RE-A синтезували, виходячи з попередника OH, описаного WO2019243398.

До суміші 6-[біс(п-анізил)аміно]-2,5-дифлюорпіридин-3-олу (1,19 г, 2,96 ммоль, 1 екв.) і карбонату калію (825,49 мг, 5,91 ммоль, 2 екв.) в N,N-диметилформаміді (8 мл) додавали 1-флюор-2-іодетан (1,13 г, 528,75 мкл, 6,5 ммоль, 2,2 екв.). Реакційну суміш нагрівали до 80 °C протягом 15 хв, потім виливали у воду та екстрагували двічі EtOAc. Органічні шари двічі промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали флеш-хроматографією на силікагелі (80 г, від 0 % до 30 % EtOAc у гептані протягом 20 хв) з отриманням [3,6-дифлюор-5-(2-флюоретокси)-2-піридил]біс(п-анізил)аміну (65 мг, 5,08 %) у вигляді смоли світло-жовтого кольору. MS (IEP) m/z: 433,3 [M+H]⁺

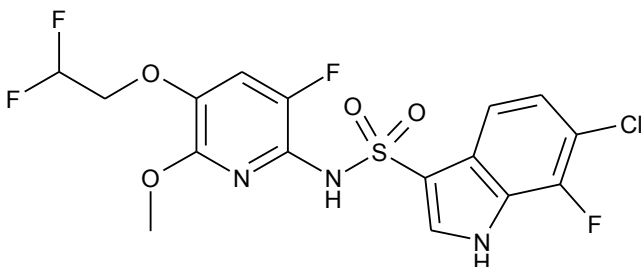
До розчину [3,6-дифлюор-5-(2-флюоретокси)-2-піридил]біс(п-анізил)аміну (65 мг, 0,150 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (100 мкл) при 0 °C додавали C-трифлюороцтову кислоту (967,85 мг, 650 мкл, 8,4 ммоль, 55,91 екв.). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв і при rt протягом 1 години до того, як заливали в нас. NaHCO₃ та екстрагували двічі EtOAc. Органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали флеш-

хроматографією на силікагелі (4 г, від 0 % до 50 % EtOAc у гептані протягом 6 хв) з отриманням [3,6-дифлюор-5-(2-флюоретокси)-2-піридил]аміну (27 мг, 93,49 %) у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. MS (IEP) m/z: 193 [M+H]⁺

Суміш 3,6-дифлюор-5-(2-флюоретокси)піридин-2-аміну (27 мг, 0,141 ммоль, 1 екв.) і метилату натрію (31,96 мг, 0,562 ммоль, 4 екв.) у метанолі (500 мкл) перемішували при 100 °С, поки LCMS не вказувала на повне перетворення (близько 40 год.), після чого концентрували у вакуумі. Залишок виливали у воду та екстрагували двічі EtOAc. Органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням [3-флюор-5-(2-флюоретокси)-6-метокси-2-піридил]аміну (27 мг, 90,34 %) у вигляді смоли світло-коричневого кольору. MS (IEP) m/z: 205,1 [M+H]⁺

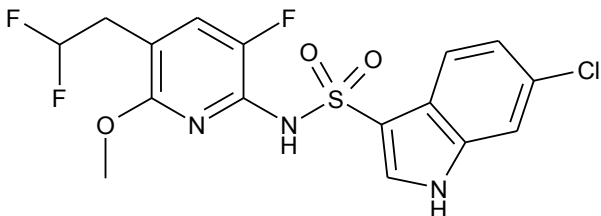
До перемішуваного розчину [3-флюор-5-(2-флюоретокси)-6-метокси-2-піридил]аміну (25 мг, 0,118 ммоль, 1 екв.) і N-етилдіізопропіламіну (23,25 мг, 30,72 мкл, 0,176 ммоль, 1,5 екв.) в дихлорметані (700 мкл) додавали 6-хлор-1H-індол-3-сульфонілхлорид (40,23 мг, 0,153 ммоль, 1,3 екв.). Реакційну суміш перемішували при rt протягом 10 хв, потім концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали флеш-хроматографією на силікагелі (12 г, від 0 % до 60 % EtOAc у гептані протягом 15 хв) з отриманням 6-хлор-N-[3-флюор-5-(2-флюоретокси)-6-метокси-2-піридил]-1H-індол-3-сульфонаміду (13 мг, 26,47 %) у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. MS (IEP) m/z: 418,1 [M+H]⁺.

Еталонний приклад RE-B:



RE-B представлено у прикладах 1-22 WO2019243398 та його синтезували відповідно до описаної в ньому процедури.

Еталонний приклад RE-C:



RE-C синтезували, виходячи з 5-бром-3-флюор-6-метоксипіридин-2-аміну, описаного в WO2018122232.

До перемішуваного розчину 5-бром-3-флюор-6-метоксипіридин-2-аміну (200 мг, 0,905 ммоль) в N,N-диметилацетаміді (3 мл) додавали гідрід натрію (108,57 мг, 2,71 ммоль) при 0 °С. Після перемішування при 0 °С протягом 20 хвилин додавали 4-метоксибензилхлорид (289,2 мг, 251,48 мкл, 1,81 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури, перемішували протягом 30 хв, обережно гасили насиченим розчином хлориду амонію, виливали у воду та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари двічі промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з використанням градієнта етилацетат/гептан 0-20 % з отриманням 5-бром-3-флюор-6-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піридину-2-аміну в вигляді в'язкої олії світло-жовтого кольору (270 мг, вихід 65 %). MS (IEP): m/z=463,2 [M+H]⁺

Розчин 5-бром-3-флюор-6-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піридин-2-аміну (300 мг, 0,650 ммоль) у тетрагідрофурані (20 мл) охолоджували до 0 °С. Додавали 1,3 М комплекс хлориду ізопропілмагнію - хлориду літію, 1,3 М розчин у THF (2, мл, 2,6 ммоль). Крижану баню видаляли та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С. Додавали N,N-диметилформамід (380,25 мг, 402,81 мкл, 5,2 ммоль). Крижану баню видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, потім гасили 1 н. розчином KHSO₄, виливали у воду та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у

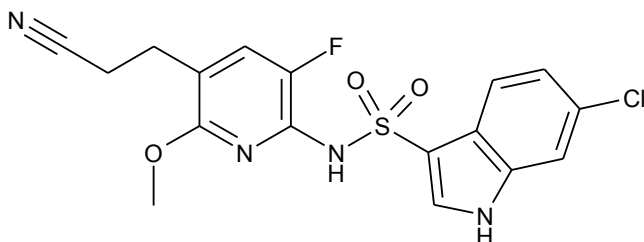
вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з використанням градієнта етилацетат/гептан 0-30 % з отриманням 6-біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-5-флюор-2-метоксипіридин-3-карбальдегіду у вигляді безбарвної олії (205 мг, вихід 75 %). MS (IEP): $m/z=411,3$ $[M+H]^+$

6-Біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-5-флюор-2-метоксипіридин-3-карбальдегід (205 мг, 0,484 ммоль) розчиняли в N,N-диметилформаміді (8 мл) з отриманням безбарвного розчину. Додавали трифенілфосфін (381,22 мг, 1,45 ммоль) і суміш нагрівали до 100 °C. Додавали хлордифлюорацетат натрію (221,59 мг, 1,45 ммоль) 3 порціями ~73 мг протягом 15 хв. Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 30 хв, охолоджували до кімнатної температури, потім гасили водою та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з використанням градієнта етилацетат/гептан 0-20 % з отриманням 5-(2,2-дифлюорвініл)-3-флюор-6-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил] піридин-2-аміну у вигляді безбарвної рідини (140 мг, вихід 63 %). MS (IEP): $m/z=445,3$ $[M+H]^+$

Розчин 5-(2,2-дифлюорвініл)-3-флюор-6-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піридин-2-аміну (140 мг, 0,315 ммоль) у метанолі (30 мл) дегазували аргонном і додавали гідроксид паладію на вугіллі (50 мг, 0,018 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі при тиску 1 атм. водню протягом 20 годин, фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі з отриманням 5-(2,2-дифлюоретил)-3-флюор-6-метоксипіридин-2-аміну у вигляді напівтвердої речовини білого кольору (58 мг, вихід 90 %). MS (IEP): $m/z=207,1$ $[M+H]^+$

До розчину 5-(2,2-дифлюоретил)-3-флюор-6-метоксипіридин-2-аміну (58 мг, 0,281 ммоль) у піридині (1 мл) додавали 6-хлор-1H-індол-3-сульфонілхлорид (77,39 мг, 0,309 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з використанням градієнта етилацетат/гептан 0-50 %. Об'єднані фракції концентрували, переносили в колбу з дихлорметаном, додавали гептан, потім випарювали дихлорметан. Осаджену тверду речовину відфільтровували та сушили у високому вакуумі з отриманням 6-хлор-N-[5-(2,2-дифлюоретил)-3-флюор-6-метокси-2-піридил]-1H-індол-3-сульфонаміду у вигляді твердої речовини білого кольору (35 мг, вихід 28 %). MS (IEP): $m/z=420,2$ $[M+H]^+$

Еталонний приклад RE-D:

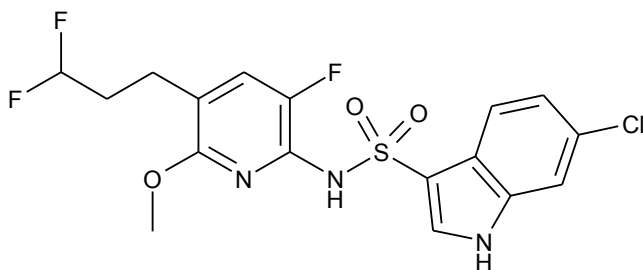


RE-D синтезували, виходячи з 5-бром-3-флюор-6-метоксипіридин-2-аміну, описаного в WO2018122232.

Суміш 5-бром-3-флюор-6-метоксипіридин-2-аміну (200 мг, 0,905 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану-2-іл)пропіонітрилу (212,96 мг, 1,18 ммоль), 1,4-діоксану (4 мл), 2 M карбонату натрію (1,36 мл, 2,71 ммоль) і комплексу 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-дихлориду паладію (II) дихлорметану (74,81 мг, 0,090 ммоль) перемішували при 90 °C протягом 18 годин, потім виливали у воду та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-50 %, з отриманням 3-(6-аміно-5-флюор-2-метокси-3-піридил)пропанітрилу у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (28 мг, вихід 12 %). MS (IEP): $m/z=196,1$ $[M+H]^+$

Суміш 3-(6-аміно-5-флюор-2-метокси-3-піридил)пропанітрилу (28 мг, 0,143 ммоль) і 6-хлор-1H-індол-3-сульфонілхлориду (39,46 мг, 0,158 ммоль) у піридині (0,500 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім виливали у воду та екстрагували двічі етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт етилацетат/гептан 0-80 %, з отриманням 6-хлор-N-[5-(2-ціаноетил)-3-флюор-6-метокси-2-піридил]-1H-індол-3-сульфонаміду у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (11,6 мг, вихід 19 %). MS (IEP): $m/z=409,1$ $[M+H]^+$

Еталонний приклад RE-E:



RE-D синтезували, виходячи з 5-бром-3-флюор-6-метоксипіридин-2-аміну, описаного в WO2018122232.

До розчину 5-бром-3-флюор-6-метоксипіридин-2-аміну (100 мг, 0,452) в 1,4-діоксані (1,46 мл) додавали етиловий естер (E)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)акрилової кислоти (132,97 мг, 131,65 мкл, 0,588 ммоль), карбонат цезію (442,23 мг, 1,36 ммоль), комплекс 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію (II) дихлориду дихлорметану (37,4 мг, 0,045 ммоль) і воду (0,146 мл). Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 30 хв, потім виливали у воду та екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з використанням градієнта етилацетат/гептан 0-50 % з отриманням етил (E)-3-(6-аміно-5-флюор-2-метокси-3-піридил)проп-2-еноату у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору (67,5 мг, вихід 61 %). MS (IEP): m/z=241,2 [M+H]⁺

Розчин етил(E)-3-(6-аміно-5-флюор-2-метокси-3-піридил)проп-2-еноату (500 мг, 2,08 ммоль) у метанолі (10 мл) та етилацетаті (5 мл) дегазували аргоном і додавали активне паладієве вугілля (110,75 мг, 0,104 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі при тиску 1 атм. водню протягом 90 хв, фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з використанням градієнта етилацетат/гептан 0-15 % з отриманням етил 3-(6-аміно-5-флюор-2-метокси-3-піридил)пропаноату у вигляді безбарвної в'язкої олії (430 мг, вихід 81 %). MS (IEP): m/z=243,2 [M+H]⁺

До розчину етил-3-(6-аміно-5-флюор-2-метокси-3-піридил)пропаноату (410 мг, 1,69 ммоль) у N,N-диметилформаміді (10 мл) при -10 °C додавали гідрід натрію (169,25 мг, 4,23 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв, після чого додавали 4-метоксибензилхлорид (795,12 мг, 691,41 мкл, 5,08 ммоль) при -10 °C. Реакційну суміш перемішували при -10 °C протягом 4 годин, потім гасили насиченим розчином хлориду амонію та екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з використанням градієнта етилацетат/гептан 0-30 % з отриманням етил-3-[6-біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-5-флюор-2-метокси-3-піридил]пропаноату у вигляді в'язкої олії світло-жовтого кольору (565 мг, вихід 59 %). MS (IEP): m/z=483,3 [M+H]⁺

До розчину етил-3-[6-біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-5-флюор-2-метокси-3-піридил]пропаноату (565 мг, 0,995 ммоль) у тетрагідрофурані (10 мл) при -78 °C додавали 1 М розчин гідриду діізобутилалюмінію (1,99 мл, 1,99 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, перемішували протягом 1 години, охолоджували до -78 °C, гасили насиченим розчином амонію хлориду та екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, з використанням градієнта етилацетат/гептан 0-60 %, з отриманням 3-[6-біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-5-флюор-2-метокси-3-піридил]пропан-1-ола у вигляді безбарвної смоли (350 мг, вихід 68 %). MS (IEP): m/z=441,4 [M+H]⁺

До суспензії 3-[6-біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-5-флюор-2-метокси-3-піридил]пропан-1-ола (350 мг, 0,675 ммоль) і натрію карбонату (143,16 мг, 1,35 ммоль) у дихлорметані (10 мл) додавали 1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигідро-1,2-бензодіоксол-3-(1H)-он (315,09 мг, 0,743 ммоль) при -10 °C. Реакційну суміш перемішували при -10 °C протягом 3 годин, гасили воду та екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, з використанням градієнта етилацетат/гептан 0-15 %, з отриманням 3-[6-біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-5-флюор-2-метокси-3-піридил]пропанолу у вигляді безбарвної смоли (160 мг, вихід 51 %). MS (IEP): m/z=439,4 [M+H]⁺

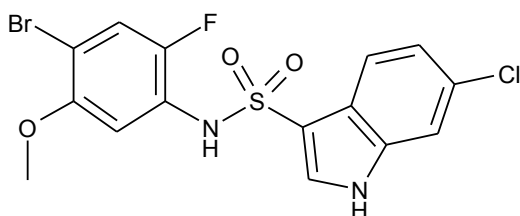
До розчину 3-[6-біс[(4-метоксифеніл)метил]аміно]-5-флюор-2-метокси-3-піридил]пропанолу (160 мг, 0,365 ммоль) у дихлорметані (5 мл) додавали 2,7 М [біс(2-метоксіетил)аміно]трифлориду сірки (356,78 мг, 297,32 мкл, 0,803 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв, гасили насич. NaHCO₃ та екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з використанням градієнта етилацетат/гептан 0-15 % з отриманням 5-(3,3-дифлюорпропіл)-

3-флюор-6-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піридин-2-аміну у вигляді безбарвної смоли (110 мг, вихід 62 %). MS (IEP): $m/z=461,3$ $[M+H]^+$

Розчин 5-(3,3-дифлюорпропіл)-3-флюор-6-метокси-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піридин-2-аміну (110 мг, 0,239 ммоль) у метанолі (2 мл) дегазували аргоном і додавали активне паладієве вугілля (12,71 мг, 0,012 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі тиску 1 атм. водню протягом 90 хв. Додавали гідроксид паладію на вугіллі (30 мг, 0,011 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі тиску 1 атм. водню протягом 3 днів. Додавали гідроксид паладію на вугіллі (67,1 мг, 0,024 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі при тиску 1 атм. водню протягом 2 годин, фільтрували через шар целіту та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з використанням градієнта етилацетат/гептан 0-20 % з отриманням 5-(3,3-дифлюорпропіл)-3-флюор-6-метокси-піридин-2-аміну у вигляді безбарвної смоли (20 мг, вихід 27 %). MS (IEP): $m/z=221,2$ $[M+H]^+$

До розчину 5-(3,3-дифлюорпропіл)-3-флюор-6-метоксипіридин-2-аміну (20 мг, 0,064 ммоль) у піридині (0,300 мл) додавали 6-хлор-1H-індол-3-сульфонілхлорид (19,08 мг, 0,076 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з використанням градієнта етилацетат/гептан 0-35 % з наступною препаративною HPLC з отриманням 6-хлор-N-[5-(3,3-дифлюорпропіл)-3-флюор-6-метокси-2-піридил]-1H-індол-3-сульфонаміду у вигляді безбарвної твердої речовини (4,5 мг, вихід 16 %). MS (IEP): $m/z=434,2$ $[M+H]^+$

Еталонний приклад RE-F:



До суміші 4-бром-2-флюор-5-метоксианіліну (30 мг, 0,136 ммоль, CAS: 108310-38-9) і 6-хлор-1H-індол-3-сульфонілхлориду (46,66 мг, 0,177 ммоль) додавали піридин (500 мкл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 годин і концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною HPLC з одержанням N-(4-бром-2-флюор-5-метоксифеніл)-6-хлор-1H-індол-3-сульфонаміду у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (36 мг, вихід 61 %). MS (IEP): $m/z=433,0$ $[M-H]^-$

Приклад А

Сполуку формули I можна застосовувати способом активного інгредієнта для отримання таблеток наступного складу:

На таблетку

Активний інгредієнт	200 мг
Мікрокристалічна целюлоза	155 мг
Кукурудзяний крохмаль	25 мг
Тальк	25 мг
Гідроксипропілметилцелюлоз	20 мг
а	425 мг

Приклад Б

Сполуку формули I можна застосовувати способом активного інгредієнта для отримання капсул наступного складу:

На капсулу

Активний інгредієнт	100,0 мг
Кукурудзяний крохмаль	20,0 мг
Лактоза	95,0 мг
Тальк	4,5 мг
Стеарат магнію	0,5 мг
	220,0 мг